

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ



GALEN

Global AIDS Learning & Evaluation Network



ВИЧ-инфекция у детей



Сейчас появились возможности разрабатывать и претворять в жизнь программы, которые могут существенно повысить уровень медицинской помощи ВИЧ-инфицированным в развивающихся странах. Это накладывает на Международную ассоциацию врачей по проблемам ВИЧ/СПИДа (IAPAC) обязанность активно включиться в подготовку для развивающихся стран врачей, занимающихся лечением ВИЧ-инфекции и СПИДа, и врачей смежных специальностей. Антиретровирусная терапия становится все более доступной даже в условиях ограниченных ресурсов, тогда как система всестороннего обучения ВИЧ-медицине отсутствует. Поэтому Международная ассоциация врачей по проблемам ВИЧ/СПИДа считает, что настало время для реализации программы ГАЛЕН, направленной на повышение уровня медицинской помощи ВИЧ-инфицированным людям.

Программа ГАЛЕН (GALEN) — Всемирная сеть образования и сертификации по ВИЧ-медицине (Global AIDS Learning & Evaluation Network) — предлагает интенсивный учебный курс по оказанию медицинской помощи ВИЧ-инфицированным в условиях ограниченных ресурсов. Курс включает 13 модулей. В разработке этого курса участвовали 22 специалиста из Образовательного комитета ГАЛЕН, эксперты ВОЗ, а также представители профессиональных медицинских сообществ и общественных объединений ВИЧ-инфицированных. Особое внимание было уделено тому, чтобы учебный курс ГАЛЕН соответствовал существующим требованиям, предъявляемым к программам подготовки врачей-специалистов по лечению ВИЧ-инфекции, местным правилам аккредитации таких специалистов и местным учебным программам (например, программам обучения в медицинских вузах). В совершенствовании курса ГАЛЕН будут участвовать университеты и другие учебные заведения, что позволит в будущем интегрировать его в программы до- и последипломного медицинского образования.

- Модуль ГАЛЕН №1 «Профилактика ВИЧ-инфекции в работе ЛПУ»
- Модуль ГАЛЕН №2 «Диагностика ВИЧ-инфекции»
- Модуль ГАЛЕН №3 «Организация помощи ВИЧ-инфицированным»
- Модуль ГАЛЕН №4 «Синдромальный подход к лечению ВИЧ-инфицированных»
- Модуль ГАЛЕН №5 «Клинико-лабораторные методы обследования ВИЧ-инфицированных»
- Модуль ГАЛЕН №6 «Введение в антиретровирусную терапию»
- Модуль ГАЛЕН №7 «Антиретровирусная терапия в условиях ограниченных ресурсов»
- Модуль ГАЛЕН №8 «ВИЧ-инфекция у женщин»
- Модуль ГАЛЕН №9 «Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку»
- Модуль ГАЛЕН №10 «ВИЧ-инфекция у детей»
- Модуль ГАЛЕН №11 «Профилактика и лечение оппортунистических инфекций»
- Модуль ГАЛЕН №12 «Профилактика и лечение сопутствующих инфекционных заболеваний»
- Модуль ГАЛЕН №13 «Паллиативная помощь при ВИЧ-инфекции»

© 2005, International Association of Physicians in AIDS Care (IAPAC). Воспроизведение и адаптация данного пособия или его части без предварительного разрешения IAPAC запрещены.

Просим присылать копию каждой одобренной IAPAC адаптации данного пособия по адресу:

IAPAC - GALEN
33 N. LaSalle, Suite 1700
Chicago, IL 60602-2601
USA

Средства для разработки модуля ГАЛЕН №10 были выделены из членских взносов индивидуальных, институциональных и корпоративных членов IAPAC при одобрении попечительского совета.



Перевод этого модуля на русский язык был организован Американским международным союзом здравоохранения (АМСЗ) при финансовой поддержке Бюро по Европе и Евразии Агентства США по международному развитию (АМР США) и выполнен агентством EnRus (www.EnRus.ru). Документ отражает мнение его авторов, которое может не совпадать с мнением АМР США.

О программе ГАЛЕН



По окончании курса ГАЛЕН слушатели сдают письменный экзамен, который отражает уровень усвоения ими материала. (Подробную информацию о содержании курса, расписании занятий и экзаменов можно найти на сайте Международной ассоциации врачей по проблемам ВИЧ/СПИДа: www.iaras.org.) Слушатели, набравшие необходимый балл на сертификационном экзамене курса ГАЛЕН, получают сертификат специалиста по ВИЧ-медицине.

Международная ассоциация врачей по проблемам ВИЧ/СПИДа не только проводит собственные сертификационные курсы, но и намеревается сотрудничать с учебными заведениями стран — участниц программы. Цель сотрудничества — обеспечить преемственность между завершением курса ГАЛЕН и последующим образованием в рамках местных программ специализации и повышения квалификации. В странах — участницах программы сертификат об окончании учебного курса ГАЛЕН будет тем или иным образом засчитываться при присвоении, подтверждении или повышении квалификации.

Следует отметить, что после получения сертификата специалиста по ВИЧ-медицине его обладатель должен будет ежегодно или раз в два года подтверждать свою квалификацию. Для этого специалист по ВИЧ-медицине должен активно участвовать в работе программы ГАЛЕН и поддерживать или повышать свою квалификацию с помощью международных систем последипломного образования, Интернета и других ресурсов. Форма мероприятий по поддержанию квалификации — ежемесячные семинары или практические инструктажи без отрыва от работы, клинические разборы, лекции и т. п. — будет определяться лицами, ответственными за проведение программы на местах, с учетом знаний и навыков, полученных специалистом при прохождении сертификационного курса ГАЛЕН.

Пациенты должны иметь основания доверять медицинским работникам, и особенно своим лечащим врачам. Для оправдания этого доверия врачи обязаны поддерживать на высоте свои знания и умения. Программа ГАЛЕН облегчает выполнение этой задачи. Обучение и сертификация по программе ГАЛЕН отвечает семи основным требованиям к сертификационным и аккредитационным программам в области медицины:

1. Обучение должно проводиться с учетом местных особенностей оказания медицинской помощи и должно быть направлено на повышение квалификации врачей, уже имеющих определенный опыт работы, а не на замену этих врачей другими.
2. Профилактическая работа и консультирование должны вестись не только среди обратившихся за медицинской помощью, но и среди населения в целом, с привлечением волонтеров из числа ВИЧ-инфицированных.
3. Для уменьшения заболеваемости и смертности медицинских работников следует уделять особое внимание соблюдению правил техники безопасности, позволяющему снизить риск заражения ВИЧ, в том числе на рабочем месте.
4. При организации обучения нужно соблюдать коллегиальность и уважение к культурным, этническим и религиозным традициям слушателей, не отступая при этом от научных основ оказания медицинской помощи.
5. В программе должны участвовать как государственные, так и неправительственные организации, университеты и медицинские центры, а также общественные объединения.
6. Эффективность программы должна оцениваться в том числе на основании динамики показателей качества жизни больных, заболеваемости и смертности.
7. Программы должны составляться с перспективой упрочения связей и сотрудничества между местными и международными организациями и должны быть открыты для внешнего контроля качества.

Председатели

Д. Уильям Камерон, MD, FRCPC

Оттавский университет
Оттава, Онтарио, Канада

Элли Катабира, MD

Университет Макерере
Кампала, Уганда

Члены

Марко Антонио де Авила Витория, MD

Всемирная организация здравоохранения
Женева, Швейцария

Вероника Мосс, MD

Милдмэй интернешнл
Кампала, Уганда

Джон Г. Бартлетт, MD

Университет Джона Хопкинса
Балтимор, Мэриленд, США

Питер Мигеньи, MD

Объединенный центр клинических исследований
Кампала, Уганда

Дэвид А. Купер, MD, DSc

Университет Нового Южного Уэльса
Новый Южный Уэльс, Австралия

Йос Перрьенс, MD

Всемирная организация здравоохранения
Женева, Швейцария

Хоозен М. Коовадиа, MD

Натальский университет
Дурбан, ЮАР

Прапхан Пханупхак, MD, PhD

Центр исследований СПИДа
Таиландского Красного Креста
Бангкок, Таиланд

Марк Коттон, MD

Стелленбошский университет
Тайгерберг, ЮАР

Келсо Ф. Рамос-Фильхо, MD, MSc

Федеральный университет Рио-де-Жанейро
Рио-де-Жанейро, Бразилия

Кристина Катлама, MD

Больница Питье-Сальпетриер
Париж, Франция

Н. М. Самьюэл, MD

Центр данных по СПИДу
Ченнаи (Мадрас), Индия

Мишель Казачкин, MD

Национальное агентство исследований СПИДа
Париж, Франция

Ренсло Ширер, MD

Программа «Сообщества, принимающие меры против эпидемии ВИЧ/СПИДа»
Чикаго, Иллинойс, США

Генри Мазур, MD

Национальные институты здравоохранения США
Бетесда, Мэриленд, США

Эрик ван Праг, MD

Международная организация «Здоровье семьи»
Арлингтон, Виргиния, США

Рафаэль Мазин, MD, MPH

Панамериканская организация здравоохранения
Вашингтон, округ Колумбия, США

Майк Юл, MB, ChB

Королевская городская больница
Лондон, Великобритания

Сулейман Мбоуп, MD

Университет Шейх Анта
Дакар, Сенегал

Образовательный комитет ГАЛЕН

Авторы модуля ГАЛЕН № 10

Эндрю Павия, врач

Университет Юты
Солт-Лейк-Сити, Юта, США

Хизер Зар, врач

Кейптаунский университет
Кейптаун, ЮАР

Рецензент модуля ГАЛЕН № 10

Хозе М. Зунига, MSPH, PhD

Международная ассоциация врачей по проблемам ВИЧ/СПИДа
Чикаго, Иллинойс, США



Содержание

- 7** Перечень рисунков и таблиц
- 8** Сокращения
- 11** Задачи курса
- 12** Введение
- 13** Учебный курс
 - Эпидемиология
 - Диагностика
 - Рекомендации по ведению ВИЧ-инфицированного ребенка
 - Естественное течение ВИЧ-инфекции
 - Клиническое прогрессирование заболевания
 - Вирусная нагрузка
 - Функция иммунной системы
 - Клинические проявления
 - Начальные проявления
 - Бактериальные инфекции
 - Заболевания дыхательной системы
 - Заболевания ЖКТ
 - Заболевания сердца
 - Заболевания почек
 - Заболевания ЦНС
 - Злокачественные новообразования
 - Оказание медицинской помощи ВИЧ-инфицированным детям
 - Антиретровирусная терапия
 - Восстановление функции иммунной системы у детей
 - Показания к АРТ
 - Консенсусные рекомендации (США)
 - Рекомендации PENTA
 - Рекомендации ВОЗ
 - Режимы АРТ первого ряда
 - Консенсусные рекомендации (США)
 - Рекомендации ВОЗ
 - Дозы
 - Наблюдение
 - Стратегия
 - Замена схемы АРТ
 - Соблюдение режима АРТ
 - Профилактика ОИ
 - Лечение ОИ
 - Вакцинация
 - Другие аспекты оказания помощи ВИЧ-инфицированным детям
 - Раскрытие ВИЧ-статуса
 - Рост, питание, вскармливание
 - Паллиативная помощь ВИЧ-инфицированным детям
 - Каким детям нужна помощь?
 - Особенности оказания помощи детям
 - Особенности психофизического развития ВИЧ-инфицированных детей
 - Уход на дому
 - Оценка интенсивности симптомов
 - Симптоматическое лечение
 - Купирование боли
 - Кормление
 - Тошнота и рвота
 - Поддержка членов семьи
 - Утрата
- 64** Список литературы
- 73** Для заметок

Перечень рисунков и таблиц

- Рисунок 1.** Ежегодное количество случаев впервые поставленного диагноза СПИДа среди детей, заразившихся ВИЧ перинатальным путем, в США (1985-2003 гг.)
- Рисунок 2.** Вероятность развития СПИДа в течение 12 месяцев у ВИЧ-инфицированных детей разного возраста, не получающих АРТ или монотерапию зидовудином, в зависимости от процентного содержания лимфоцитов CD4
- Рисунок 3.** Алгоритм определения показаний к АРТ у ВИЧ-инфицированных детей
- Рисунок 4.** Визуальная мимическая шкала интенсивности боли, применяемая у детей
- Рисунок 5.** Трехступенчатая схема подбора обезболивающих средств, предложенная ВОЗ
- Таблица 1.** Диагностика ВИЧ-инфекции у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями
- Таблица 2.** Иммунологическая классификация ВИЧ-инфекции на основании количества и процентного содержания Т-лимфоцитов CD4 у детей разного возраста
- Таблица 3.** Классификация ВИЧ-инфекции у детей (CDC)
- Таблица 4.** Клиническая классификация ВИЧ-инфекции у детей (ВОЗ)
- Таблица 5.** Показания к АРТ у детей первого года жизни (США)
- Таблица 6.** Показания к АРТ у детей старше года (США)
- Таблица 7.** Показания к АРТ у детей первого года жизни и старше (PENTA)
- Таблица 8.** Показания к АРТ у детей первого года жизни и старше (ВОЗ)
- Таблица 9.** Начальные схемы АРТ для детей (США)
- Таблица 10.** Схемы АРТ первого ряда для детей первого года жизни и старше (ВОЗ)
- Таблица 11.** Шкала Таннера для оценки половой зрелости
- Таблица 12.** Сводная таблица лекарственных форм и доз АРВ препаратов, применяемых у детей
- Таблица 13.** График регулярных осмотров детей, получающих АРТ (IAPAC)
- Таблица 14.** График плановых лабораторных обследований пациентов, получающих схему АРТ первого ряда
- Таблица 15.** Показания к замене схемы АРТ (США)
- Таблица 16.** Клинические и иммунологические критерии неэффективности АРТ у детей первого года жизни и старше
- Таблица 17.** Схемы АРТ второго ряда (ВОЗ)
- Таблица 18.** Методы оказания помощи и поддержки в соблюдении режима АРТ
- Таблица 19.** Рекомендации по вакцинации ВИЧ-инфицированных детей
- Таблица 20.** Методики оценки интенсивности боли у детей
- Таблица 21.** Применение противорвотных средств
- Таблица 22.** Значение смерти ребенка для семьи
- Таблица 23.** Разговор о смерти с детьми



Сокращения

Сокращения названий лекарственных препаратов

/r	— Ритонавир <400 мг/сут
3TC	— Ламивудин (Эпивир)
ABC	— Абакавир (Зиаген)
APV	— Ампренавир (Агенераза)
ATV	— Атазанавир (Рейатаз)
AZT, ZDV	— Зидовудин (Ретровир)
d4T	— Ставудин (Зерит)
ddC	— Зальцитабин (Хивид)
ddl	— Диданозин (Видекс)
DLV	— Делапирдин (Рескриптор)
EFV	— Эфавиренз (Сустива)
ENF	— Энфувиртид (Фузеон, Т-20)
FPV	— Фосампренавир (Лексива)
FTC	— Эмтрицитабин (Эмтрива)
FTV	— Фортоваза (саквинавир в твердых желатиновых капсулах)
IDV	— Индинавир (Криксиван)
INV	— Инвираза (саквинавир в мягких желатиновых капсулах)
LPV/r	— Лопинавир/ритонавир (Калетра)
NFV	— Нелфинавир (Вирасепт)
NVP	— Невирапин (Вирамун)
RTV	— Ритонавир (Норвир)
SQV	— Саквинавир (Фортоваза, Инвираза)
TDF	— Тенофовир (Виреад)
TPV	— Типранавир
ИП	— Ингибиторы протеазы
НИОТ	— Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ	— Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ТМП-СМК	— Триметоприм-сульфаметоксазол

Прочие сокращения

ACTG	— AIDS Clinical Trial Group (U.S.) Группа, проводящая клинические испытания в области лечения СПИДа (США)
AUC	— Area under the curve Площадь под кривой «концентрация-время»
CDC	— Center(s) for Disease Control and Prevention (U.S.) Центр(ы) контроля и профилактики заболеваний (США)
FDA	— Food and Drug Administration (U.S.) Управление контроля качества пищевых продуктов и лекарственных средств (США)
HIVNET	— HIV Prevention Trials Network Сеть клинических испытаний, посвященных профилактике ВИЧ
PACTG	— Pediatric AIDS Clinical Trial Group (U.S.) Группа, проводящая клинические исследования в области лечения СПИДа у беременных и детей (США)
PENTA	— Paediatric European Network for treatment of AIDS Европейская сеть по лечению СПИДа у детей
REACH	— Reaching for Excellence in Adolescent Care and Health Проект «Совершенствование охраны здоровья и оказания помощи подросткам»
SAINT	— South African Intrapartum Nevirapine Trial Южноафриканское исследование эффективности химиопрофилактики невирапином в родах
UNAIDS	— Joint United Nations Programme on HIV/AIDS Объединенная программа Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС)



АЛТ	— Аланин-аминотрансфераза
АМК	— Азот мочевины крови
АНК	— Амплификация нуклеиновых кислот
АРВ	— Антиретровирусный
АРТ	— Антиретровирусная терапия
АСТ	— Аспартат-аминотрансфераза
ВААРТ	— Высокоактивная антиретровирусная терапия
ВИЧ	— Вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ДНК	— Дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	— Желудочно-кишечный тракт
ЗППП	— Заболевания, передающиеся половым путем
ЛИП	— Лимфоидный интерстициальный пневмонит
МПК	— Мононуклеары периферической крови
ОИ	— Оппортунистические инфекции
ПМР	— Передача ВИЧ от матери ребенку
ПП	— Пневмоцистная пневмония
ППМР	— Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку
ПЦР	— Полимеразная цепная реакция
РНК	— Рибонуклеиновая кислота
СПИД	— Синдром приобретенного иммунодефицита
ЦМВ	— Цитомегаловирус, цитомегаловирусный
ЦНС	— Центральная нервная система

- Ознакомиться с эпидемиологией и особенностями естественного течения ВИЧ-инфекции у детей первого года жизни и старше
- Ознакомиться с методами диагностики ВИЧ-инфекции у детей первого года жизни и старше
- Ознакомиться с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции у детей первого года жизни и старше
- Ознакомиться с клиническими подходами к оказанию медицинской помощи детям первого года жизни и старше с симптоматическим течением ВИЧ-инфекции
- Ознакомиться с принципами проведения АРВ терапии ВИЧ-инфицированным детям первого года жизни и старше
- Ознакомиться с принципами паллиативной помощи ВИЧ-инфицированным детям первого года жизни и старше

Задачи курса



Введение

На сегодняшний день ВИЧ-инфекция у детей, живущих в развивающихся странах, протекает намного тяжелее и быстрее прогрессирует, чем у детей, живущих в развитых странах, и это различие продолжает увеличиваться. Распространенность ВИЧ-инфекции среди женщин и детей возросла по всему миру. В развитых странах были достигнуты огромные успехи в профилактике передачи ВИЧ от матери ребенку (ППМР), при этом основные усилия направлены на пренатальную диагностику ВИЧ-инфекции и предупреждение перинатальной передачи ВИЧ. В результате предпринимаемых профилактических мер в развитых странах перинатальная передача ВИЧ происходит относительно редко. Также произошел значительный прогресс в лечении ВИЧ-инфекции у детей, в основном благодаря организации долгосрочного диспансерного наблюдения, проведению антиретровирусной терапии (АРТ) и лечению осложнений.

Напротив, в развивающихся странах, где количество детей, инфицированных перинатальным путем, стремительно растет, а антиретровирусных препаратов либо нет, либо они недоступны в силу высокой стоимости, эти успехи не так ощутимы. По данным Объединенной программы ООН по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС), в мире насчитывается около 2,2 миллионов ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом детей [1]; подавляющее большинство из них живут в развивающихся странах. В 2004 году около 510 000 детей умерли от СПИДа, причем большинство случаев смерти приходится на развивающиеся страны [1]. По оценкам, 87% ВИЧ-инфицированных детей живут в Африке. Это объясняется несколькими причинами. В Африке больше ВИЧ-инфицированных женщин детородного возраста, чем где-либо в мире, и африканские женщины в среднем рожают больше детей, чем жительницы других континентов, таким образом, они могут передать ВИЧ большему числу детей. В странах Африки широко распространено грудное вскармливание. Наконец, антиретровирусные препараты, применение которых во время родов снижает риск ПМР, в большинстве африканских стран отсутствуют или недоступны в силу высокой стоимости.

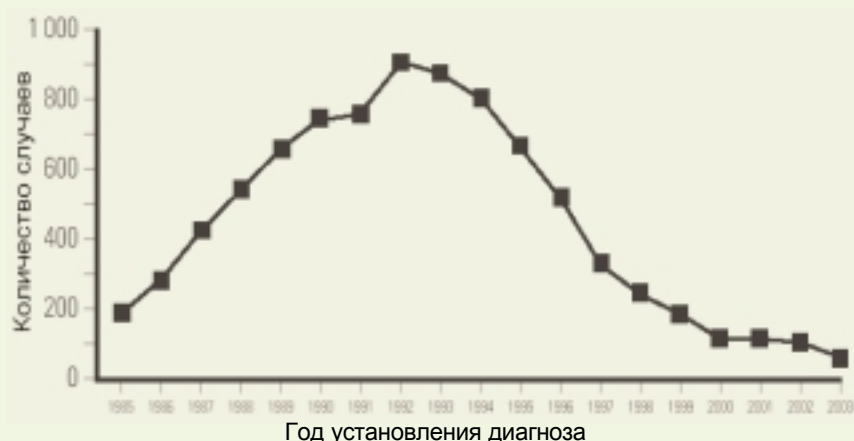
Модуль ГАЛЕН №10 «ВИЧ-инфекция у детей» посвящен педиатрическим аспектам ВИЧ-инфекции, при этом особое внимание уделено клиническому подходу к оказанию медицинской помощи ВИЧ-инфицированным детям.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции среди детей складывается из взаимодействия нескольких факторов: роста заболеваемости ВИЧ-инфекцией женщин детородного возраста, высокой эффективности антиретровирусной профилактики ПМР, отношения к выбору метода вскармливания, а также изменения темпов прогрессирования течения ВИЧ-инфекции и сроков продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных по мере совершенствования АРТ и методов профилактики оппортунистических инфекций (ОИ). На долю женщин приходится почти половина всех ВИЧ-инфицированных взрослых во всем мире [1]. Количество новых случаев заболеваемости ВИЧ-инфекцией у женщин продолжает увеличиваться как в развитых, так и в развивающихся странах. Например, в Соединенных Штатах доля женщин среди всех случаев СПИДа и зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции возрастает. В 2002 году женщины составили 26 процентов от всех зарегистрированных в США случаев СПИДа [1]. Только в 35 штатах принята процедура представления отчетов о выявлении новых случаев ВИЧ-инфекции (с соблюдением принципов конфиденциальности); в некоторых штатах, где, по оценкам, проживает самое большое количество женщин, больных СПИДом, сбор эпидемиологических данных по ВИЧ-инфекции не проводится. Тем не менее, доля женщин среди впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции (исключая случаи СПИДа) составила 32%, и можно предположить, что этот показатель на самом деле еще выше [2].

Напротив, ежегодное количество случаев впервые поставленного диагноза СПИДа среди детей в Соединенных Штатах с 1993 года резко снизилось (см. рис. 1). В 2003 году было зарегистрировано только 152 впервые диагностированных случая СПИДа среди детей младше 13 лет, по сравнению с 959 случаями, зарегистрированными в 1993 году. Подавляющее большинство случаев заражения этих детей ВИЧ (86%) произошло перинатальным путем. Такие значительные успехи можно объяснить совершенствованием организации тестирования беременных на ВИЧ, применением все более эффективных схем АРТ во время беременности и более эффективным лечением ВИЧ-инфицированных детей.

Рис. 1. Ежегодное количество случаев впервые поставленного диагноза СПИДа среди детей, заразившихся ВИЧ перинатальным путем, в США (1985–2003 гг.)



Примечание: в данные внесены поправки, связанные с задержкой поступления информации и с необходимостью пропорционального распределения тех случаев, в которых первоначально не был выделен фактор риска.

Источник: US Centers for Disease Control and Prevention. National Center for HIV, STD, and TB Prevention Surveillance Report (updated 2004). [Центры контроля и профилактики заболеваний, США. Эпидемиологический доклад Национального центра профилактики ВИЧ-инфекции, ЗППП и туберкулеза (данные на 2004 год).]

Учебный курс



В Соединенных Штатах осталось немного причин появления новых случаев инфицирования детей ВИЧ: либо женщина не обратилась за дородовой помощью, либо врач не провел скрининговое обследование и лечение, либо не удалось добиться желаемого снижения вирусной нагрузки у матери по причине резистентности вируса к АРВ препаратам или плохого соблюдения режима приема препаратов. Еще одной причиной появления новых случаев инфицирования детей служит приток иммигрантов из стран с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции среди женщин [3]. Дети, прибывшие из регионов с недостаточным уровнем медицинского обслуживания, составляют группу повышенного риска. Если будут выявлены и устранены все недостатки в профилактической работе, новые случаи ВИЧ-инфекции среди детей в Соединенных Штатах (а также и в других развитых странах) практически перестанут регистрироваться.

Напротив, в мире в целом эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции и СПИДу среди детей крайне неблагоприятна. По оценкам ЮНЭЙДС, в 2004 году 640 000 детей заразились ВИЧ [1]. Во всем мире сейчас насчитывается около 2,2 миллионов детей, живущих с ВИЧ, и более 5 миллионов детей умерли с начала мировой пандемии ВИЧ-инфекции. Примерно 90% ВИЧ-инфицированных детей живут в странах Африки южнее Сахары, в которых возможности проведения АРТ крайне ограничены, а стоимость лечения непомерно высока. Также вызывает беспокойство резкий рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди женщин в Китае, Индии и Юго-Восточной Азии, а также в странах, входивших ранее в состав Советского Союза, что может привести к вспышке ВИЧ-инфекции среди детей за пределами Африканского континента.

Очень важным аспектом распространения ВИЧ-инфекции среди женщин и детей является большое количество сирот, чьи родители умерли от СПИДа. По оценкам, к 2010 году в Африке будет насчитываться более 20 миллионов детей, потерявших одного или обоих родителей, иными словами, количество сирот, живущих в Африке сегодня (13 миллионов) почти удвоится. Кроме того, во всем остальном мире еще 5 миллионов детей потеряют по крайней мере одного из родителей вследствие осложнений, связанных со СПИДом. По оценкам, к концу 2002 года (в 88 странах, данные о которых были проанализированы), у 13,4 миллионов детей, которым сейчас меньше 15 лет, один или оба родителя умерли от СПИДа. Согласно прогнозам, что к 2010 году их количество возрастет до 25 миллионов [4]. В развивающихся странах с традиционным укладом жизни сирот берут на воспитание родственники или община. Однако в условиях пандемии ВИЧ-инфекции, взрослые родственники ребенка также могут умереть, возможности традиционных форм оказания помощи могут быть исчерпаны, и есть опасность, что стигма, сопутствующая СПИДу, распространится и на детей, которые будут клеймены как «сироты СПИДа», от которых отвернулись родственники.

ДИАГНОСТИКА

В идеале все женщины во время беременности должны проходить тестирование на ВИЧ, чтобы можно было определить наличие показаний к проведению АРВ профилактики ПМР (или ППМР). Если препараты для АРВ профилактики недоступны, скрининговое тестирование на ВИЧ позволит выявить ВИЧ-инфицированных детей, что даст возможность оказать им более качественную помощь и своевременно провести профилактику различных инфекций, например, профилактику пневмоцистной пневмонии (вызываемой *Pneumocystis carinii*).

Ранняя диагностика ВИЧ-инфекции у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, до настоящего времени представляла собой достаточно сложную

задачу. Во время беременности материнские антитела к ВИЧ класса G (IgG) проникают в кровотока плода через плаценту (путем пассивной диффузии) и определяются у неинфицированных ВИЧ детей вплоть до 18-месячного возраста. После появления методов диагностики, основанных на полимеразной цепной реакции (ПЦР), ситуация кардинально изменилась, и сейчас большинству детей можно подтвердить диагноз ВИЧ-инфекции уже в возрасте 14–30 дней. Обнаружение методом ПЦР ДНК ВИЧ в мононуклеарах периферической крови (МПК) или РНК ВИЧ в плазме крови, либо обнаружение вируса в культуре МПК после добавления к ней периферической крови ребенка (не взятой из пуповины) позволяет поставить предварительный диагноз ВИЧ-инфекции. При получении положительного результата тестирования следует как можно скорее выполнить повторное тестирование с другим образцом крови [5]. Для установления точного диагноза ВИЧ-инфекции достаточно двух положительных результатов тестов на ВИЧ, выполненных с разными образцами крови в разные моменты времени.

На сегодняшний день «золотым стандартом» диагностики ВИЧ-инфекции считается качественная ПЦР на ДНК ВИЧ, однако несколько исследований показали, что количественная ПЦР на РНК ВИЧ не уступает ей по чувствительности и специфичности [6–10]. Кроме того, тесты, основанные на методах количественного определения РНК, более широко доступны, позволяют быстрее получить результат, для их проведения требуется меньший объем крови, а также они предоставляют дополнительную клиническую информацию. При применении любого метода существует небольшая вероятность получения ложноположительного результата; при использовании для диагностики перинатальной инфекции количественной ПЦР на РНК ВИЧ на ложноположительный результат указывает низкое содержание копий РНК ВИЧ. Низкая вирусная нагрузка (<5 000 копий/мл) очень редко наблюдается у ВИЧ-инфицированных детей, и к такому результату тестирования следует относиться скептически.

Обнаружение вируса в крови ребенка в первые несколько дней жизни свидетельствует о том, что заражение произошло внутриутробно; так заражаются 30–45% ВИЧ-инфицированных детей [11]. С помощью метаанализа данных 271 инфицированного ребенка было установлено, что ПЦР на ДНК ВИЧ, выполненная в первые 48 часов жизни, обладала лишь умеренной чувствительностью (38%; 90% доверительный интервал, 29–46%). В течение первой недели жизни чувствительность метода практически не менялась, однако к 14 дню она составила уже 93% (90% доверительный интервал, 76–97%) [12]. Такое повышение чувствительности делает возможным выявление ВИЧ-инфицированных детей еще в послеродовом периоде. Назначение зидовудина в качестве монотерапии в течение первых 4–6 недель жизни, по-видимому, не влияет на результаты диагностических тестов [13].

Во многих развивающихся странах либо нет тест-систем для проведения ПЦР, либо их стоимость слишком высока. В ситуации невозможности проведения ПЦР выявление антител к ВИЧ методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) у ребенка с клиническими симптомами, как правило, позволяет поставить диагноз ВИЧ-инфекции. Поскольку у большинства детей в возрасте 6–9 месяцев методом ELISA пассивные материнские антитела к ВИЧ перестают определяться, его диагностическая значимость выше при обследовании детей более старшего возраста.

В таблице 1 представлен алгоритм диагностики ВИЧ-инфекции у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями.



Таблица 1. Диагностика ВИЧ-инфекции у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями

Возраст	Тестирование на ВИЧ
Есть возможность определить количество лимфоцитов CD4	
<18 месяцев	<ul style="list-style-type: none"> ■ Положительный результат вирусологического обследования на ВИЧ* ■ Нет возможности провести вирусологическое обследование на ВИЧ, но выявлены антитела к ВИЧ или ребенок рожден ВИЧ-инфицированной женщиной (<i>Примечание:</i> для подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции необходимо повторно определить антитела к ВИЧ в возрасте 18 месяцев)
>18 месяцев	<ul style="list-style-type: none"> ■ Выявлены антитела к ВИЧ
Нет возможности определить количество лимфоцитов CD4	
<18 месяцев	<ul style="list-style-type: none"> ■ Положительный результат вирусологического обследования на ВИЧ ■ Нет возможности провести вирусологическое обследование на ВИЧ, но выявлены антитела к ВИЧ или ребенок рожден ВИЧ-инфицированной женщиной
>18 месяцев	<ul style="list-style-type: none"> ■ Выявлены антитела к ВИЧ

* ПЦР на ДНК или РНК ВИЧ, или определение антигена p24 в составе иммунных комплексов методом их расщепления, или выделение ВИЧ в культуре клеток.

Источник: «Scaling Up Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings: Treatment Guidelines for a Public Health Approach». World Health Organization. December 2003. [«Увеличение масштабов применения антиретровирусной терапии в условиях ограниченных ресурсов. Руководство по применению методов общественного здравоохранения». Всемирная организация здравоохранения. Декабрь 2003 г.]

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННОГО РЕБЕНКА

Рациональный подход к диагностике ВИЧ-инфекции заключается в проведении ПЦР в первые 48 часов жизни ребенка, затем в возрасте 14–30 дней. При получении положительного результата тестирование немедленно повторяют, обязательно определяя количественное содержание РНК ВИЧ в плазме крови. Раннее установление диагноза ВИЧ-инфекции позволяет быстро начать АРТ ВИЧ-инфицированным детям, предположительно еще на стадии острой инфекции, и своевременно провести профилактику ПП. Детям, у которых оба первых вирусологических теста дали отрицательный результат, тестирование на ВИЧ повторяют в возрасте 3–4 месяцев. Согласно консенсусным рекомендациям, ребенок считается неинфицированным, если получены два отрицательных результата ПЦР — один в возрасте 1–2 месяцев, а второй — в возрасте старше 4 месяцев [5, 14]. Тем не менее, многие специалисты предпочитают проводить тестирование в возрасте 14–30 дней, чтобы раньше поставить диагноз, поскольку нет доказательств, что тестирование в этом возрасте обладает более низкой чувствительностью. Поэтому результаты тестирования, проведенного в возрасте 14–30 дней, можно приравнять к результату тестирования в возрасте 1–2 месяцев. Дети, у которых получены отрицательные результаты нескольких вирусологических тестов, должны наблюдаться до полного исчезновения антител к ВИЧ из крови.

Зидовудин следует назначать всем детям, рожденным ВИЧ-инфицированными матерями, по протоколу 076 ACTG (в дозе 2 мг/кг каждые 6 часов, начиная в первые часы после рождения; продолжительность курса терапии составляет 4–6 недель).

Если принято решение назначить женщине невирапин в родах по причине отсутствия адекватного лечения во время беременности или вирусологической неэффективности проводимой терапии, целесообразно также дать однократную дозу невирапина новорожденному в первые 48 часов жизни, как это делалось в клинических испытаниях HIVNET 012 и SAINT [15, 16]. В организме ребенка при этом достигается и сохраняется более семи дней концентрация невирапина, существенно превышающая IC₉₀ для ВИЧ дикого типа [17]. В испытании HIVNET монотерапия невирапином привела к развитию резистентности у 17 (18%) из 95 матерей и у 9 (45%) из 20 инфицированных детей [18]. Для снижения риска развития резистентности к невирапину можно назначать его в комбинации с другими АРВ препаратами, если позволяют ресурсы. Для поиска других решений этой проблемы необходимы клинические испытания.

Пока не разработаны стандарты лечения детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, у которых выявлена резистентность вируса к зидовудину. Доказано, что если в крови матери циркулирует вирус, резистентный к АРВ препаратам, то риск перинатальной передачи ВИЧ повышается [19], и разумно было бы назначить ребенку препараты, обладающие заведомой активностью против материнского штамма.

Профилактику пневмоцистной пневмонии с помощью триметоприма-сульфаметоксазола (ТМП-СМК) рекомендуется проводить всем ВИЧ-инфицированным детям и детям с неизвестным ВИЧ-статусом, начиная с первых 4–6 недель жизни. Если ребенок отвечает критериям неинфицированности и у него нормальное количество лимфоцитов CD4, профилактику ПП отменяют (в возрасте 4–6 месяцев). В развивающихся странах, в которых врачам сложно исключить диагноз ВИЧ-инфекции у ребенка в раннем возрасте, ВОЗ и ЮНЭЙДС рекомендуют продолжать профилактику до полного исключения диагноза ВИЧ-инфекции при отсутствии риска заражения.

ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

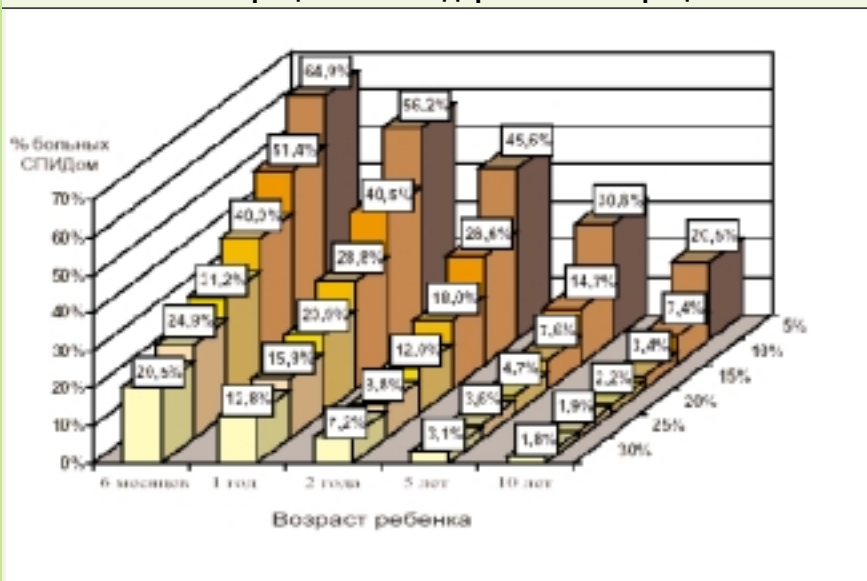
Клиническое прогрессирование заболевания

Естественное течение ВИЧ-инфекции у детей и у взрослых различается. Распределение детей по времени прогрессирования (определяемое возрастом установления диагноза СПИДа) и укорочению общей продолжительности жизни носит бимодальный характер (см. рис. 2) [20–22]. Примерно у 20% ВИЧ-инфицированных детей, не получающих лечения, заболевание прогрессирует стремительно. У этих детей рано появляются симптомы ВИЧ-инфекции и уже в течение первого года жизни развивается тяжелый иммунодефицит (категория С по классификации CDC). Начиная со второго года жизни при отсутствии эффективного лечения ежегодный риск прогрессирования заболевания снижается до 3–6% [23, 24]. У небольшой группы детей, возможно, 5–10%, заболевание долго не прогрессирует [25]. Бимодальный характер распределения наблюдается и в Африке, но там общая продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных детей намного меньше [26]. У детей в развивающихся странах течение ВИЧ-инфекции отличается намного более быстрым прогрессированием, чем в развитых странах, и продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных детей в развивающихся странах значительно меньше. Например, в когорте ВИЧ-инфицированных детей из Южной Африки у 44% развился СПИД на первом году жизни, а в когорте детей, проживающих в Европе, у 26% был установлен диагноз СПИДа на первом году жизни, и 40% заболели СПИДом в течение первых пяти лет жизни. В развивающихся странах медианная продолжительность жизни у больных СПИДом детей значительно меньше, чем в развитых странах. По данным когортных



исследований, в странах Африки приблизительно 25% ВИЧ-инфицированных детей умирают на первом году жизни, а 65% умирают в течение первых пяти лет жизни; в Европе и Соединенных Штатах в течение первых пяти лет жизни умирают 25–30% детей, а медианная продолжительность жизни даже до появления АРТ составляла 6–10 лет [22, 26–31].

Рис. 2. Вероятность развития СПИДа в течение 12 месяцев у ВИЧ-инфицированных детей разного возраста, не получающих АРТ или монотерапию зидовудином, в зависимости от процентного содержания лимфоцитов CD4



Источник: «Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection» National Resource Center, UMDNJ; Health Resources and Services Administration; National Institutes of Health. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. March 2005. [«Руководство по применению антиретровирусных препаратов в лечении ВИЧ-инфекции у детей». Национальный центр ресурсов при Университете медицины и стоматологии штата Нью-Джерси; Управление ресурсов и служб здравоохранения; Национальные институты здоровья. Рабочая группа по разработке схем антиретровирусной терапии и рекомендаций по оказанию медицинской помощи ВИЧ-инфицированным детям. Редакция марта 2005 г.]

Было выявлено несколько прогностических факторов быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции у младенцев, хотя ни один из них не позволяет сделать однозначный прогноз. Результаты нескольких исследований показали, что у детей, заразившихся ВИЧ внутриутробно, намного чаще наблюдается быстрое прогрессирование заболевания [32–37]. По результатам педиатрического когортного исследования, проведенного во Франции [32], и исследования WITS [37] было установлено, что прогностическими факторами быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции служат низкое процентное содержание лимфоцитов CD4 и раннее появление лимфаденопатии и спленомегалии. В исследовании WITS, а также в когортном исследовании, проведенном в Италии (на основании данных, накопленных в Национальном реестре случаев ВИЧ-инфекции у детей), была установлена связь между приемом зидовудина матерью и быстрым прогрессированием ВИЧ-инфекции у ее ребенка. Этому наблюдению не смогли найти полного объяснения; по-видимому, оно не связано с практически полным исчезновением случаев заражения ВИЧ в родах [38, 39]. Выраженное снижение количества лимфоцитов CD4 и CD8 (ниже пятого перцентиля для данного возраста), которое, как полагают, свидетельствует о разрушении тимуса, также служит прог-

ностическим фактором быстрого прогрессирования заболевания, независимо от того, когда произошло заражение — в родах или внутриутробно [35].

Вирусная нагрузка

Вирусная нагрузка служит прогностическим фактором течения ВИЧ-инфекции у детей как и у взрослых, однако характер колебаний содержания РНК ВИЧ в плазме крови при естественном течении заболевания у детей и взрослых различается. Дети, заразившиеся внутриутробно, рождаются с относительно низкой вирусной нагрузкой в плазме крови, которая через 1–2 месяца достигает очень высокого уровня. В одном проспективном исследовании медианный пик составил 318 000 копий/мл [40]. В отличие от взрослых, количество копий РНК ВИЧ затем медленно снижается в течение нескольких лет [40–42]. Чем выше вирусная нагрузка, измеренная в возрасте нескольких недель, тем меньше ожидаемая продолжительность жизни и быстрее прогрессирование заболевания [34, 40–42]. В одном исследовании, в котором наблюдались дети с момента рождения, среди младенцев с вирусной нагрузкой >100 000 копий/мл показатели смертности были значительно выше; самая маленькая продолжительность жизни была у детей, у которых к тому же процентное содержание лимфоцитов CD4 составляло менее 15% [41].

Результаты анализа данных детей, включенных в исследование PACTG 152, подтвердили, что вирусная нагрузка и процентное содержание лимфоцитов CD4 являются независимыми прогностическими факторами прогрессирования ВИЧ-инфекции или смертельного исхода для любого возраста [42]. При анализе объединенных данных четырех независимых исследований было установлено, что повышение количества лимфоцитов CD4 и снижение вирусной нагрузки через 24 недели после начала АРТ являются независимыми прогностическими факторами благоприятного течения инфекции у детей [43].

Несмотря на выводы, сделанные на основании анализа множества данных, прогностическая значимость вирусной нагрузки в отношении риска прогрессирования заболевания и смерти конкретного ребенка весьма низкая, особенно в течение первого года жизни. Из этого следует, что не существует надежного способа определить, у кого из ВИЧ-инфицированных младенцев течение ВИЧ-инфекции при отсутствии АРТ долгое время будет стабильным.

Функция иммунной системы

У здоровых детей общее количество лимфоцитов CD4 значительно выше, чем у взрослых; оно постепенно снижается и к шестилетнему возрасту достигает уровня взрослого человека [44]. А вот процентное содержание лимфоцитов CD4 (доля лимфоцитов, несущих на своей поверхности маркер CD4, среди всех лимфоцитов) у здоровых детей не зависит от возраста. Следовательно, если критерии различных стадий иммунодефицита, основанные на количестве лимфоцитов CD4, зависят от возраста ребенка, то критерии, основанные на процентном содержании, остаются неизменными (см. таблицу 2). В целом у детей выше активность тимуса и процентное содержание наивных клеток среди циркулирующих лимфоцитов CD4 и CD8. Как и у взрослых, ВИЧ-инфекция у детей приводит к прогрессирующему снижению количества и процентного содержания лимфоцитов CD4. Кроме того, у ВИЧ-инфицированных детей уменьшается объем тимуса и его функциональная активность, снижается разнообразие рецепторов на поверхности Т-лимфоцитов, а также снижается реактивность кожи [45–47]. Часто у ВИЧ-инфицированных детей обнаруживается повышенный уровень IgG;



в редких случаях обнаруживается гипогаммаглобулинемия, которая, как правило, является следствием нарушения функции В-клеток, а не их количественного дефицита.

Таблица 2. Иммунологическая классификация ВИЧ-инфекции на основании количества и процентного содержания Т-лимфоцитов CD4 у детей разного возраста

Категория	<12 месяцев		1-5 лет		6-12 лет	
	мкл ⁻¹	%	мкл ⁻¹	%	мкл ⁻¹	%
Категория 1: Признаки иммунодефицита отсутствуют	>1500	>25%	>1000	>25%	>500	>25%
Категория 2: Признаки умеренного иммунодефицита	750–1499	15–24%	500–999	15–24%	200–499	15–24%
Категория 3: Выраженный иммунодефицит	<750	<15%	<500	<15%	<200	<15%

Источник: US Centers for Disease Control and Prevention. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. [Центры контроля и профилактики заболеваний США. Классификация ВИЧ-инфекции у детей младше 13 лет, пересмотренная в 1994 г.] *MMWR Recomm. Rep.* 1994; 43(RR-12): 1–10.

Хотя количество и процентное содержание лимфоцитов CD4 служат достаточно надежными прогностическими факторами прогрессирования ВИЧ-инфекции и смерти пациента, лучше всего анализировать количество лимфоцитов CD4 вместе с уровнем вирусной нагрузки [41, 42]. В первые 6 месяцев жизни прогностическими факторами быстрого прогрессирования заболевания служат заметно низкое количество лимфоцитов CD4 (<1900 мкл⁻¹) в сочетании с низким количеством лимфоцитов CD8 (<900 мкл⁻¹) [35].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Клинические проявления ВИЧ-инфекции у детей и взрослых сильно различаются. У детей иммунная система менее эффективно сдерживает репликацию ВИЧ, поэтому у детей более высокая концентрация РНК ВИЧ в плазме крови и, возможно, в тканях. Незрелые органы и системы органов, возможно, более восприимчивы к непосредственному повреждению вирусом, поэтому у детей чаще наблюдаются симптомы поражения отдельных органов, включая энцефалопатию и кардиомиопатию.

Незрелая иммунная система ребенка менее эффективно противостоит распространенным бактериальным и вирусным возбудителям — это относится как к

неспецифическому (врожденному), так и к специфическому (приобретенному) иммунному ответу. У детей часто развиваются рецидивирующие бактериальные инфекции, особенно вызываемые спорообразующими бактериями, в том числе *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, и нетифоидными серотипами *Salmonella*. Наличие у ребенка двух и более системных инфекций, подтвержденных бактериологическими методами диагностики (например, бактериемии, менингита, остеомиелита, септического артрита, пневмонии, абсцесса внутреннего органа или эмпиемы), достаточно, чтобы установить диагноз СПИДа. Согласно данным CDC, рецидивирующая бактериальная инфекция как диагностический критерий СПИДа по частоте встречаемости занимает второе место.

Многие тяжелые оппортунистические инфекции, входящие в перечень диагностических критериев СПИДа, у детей обычно являются результатом первичного заражения, а не реактивации ранее перенесенной инфекции (что характерно для взрослых); к ним относятся, например, пневмоцистная пневмония, симптоматическая цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ), токсоплазмоз центральной нервной системы (ЦНС), гистоплазмоз, туберкулез. Симптоматическая цитомегаловирусная инфекция и пневмоцистная пневмония часто встречаются у ВИЧ-инфицированных детей, а токсоплазмозом и гистоплазмозом ВИЧ-инфицированные дети болеют реже, чем взрослые. В регионах с высокой распространенностью туберкулеза эта инфекция часто встречается у ВИЧ-инфицированных детей и может проявляться в форме острой пневмонии, хронического легочного заболевания или диссеминированной милиарной инфекции.

Начальные клинические проявления

В идеале с помощью пренатального тестирования на ВИЧ можно выявить большинство детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями. Применение АРВ препаратов во время беременности и родов позволяет предупредить передачу ВИЧ от матери ребенку практически в 99% случаев [49]. И наоборот, рождение детей с нераспознанной ВИЧ-инфекцией происходит в случаях, когда беременная либо не проходила скрининговое тестирование на ВИЧ, либо не получала дородовую помощь в полном объеме. К наиболее частым начальным клиническим проявлениям ВИЧ-инфекции у детей (наблюдаемым с начала 1980-х годов) относятся отставание в физическом развитии, гепатоспленомегалия и диффузная лимфаденопатия. При обнаружении этих симптомов у любого ребенка следует заподозрить ВИЧ-инфекцию. В развивающихся странах к наиболее часто встречающимся начальным клиническим проявлениям ВИЧ-инфекции относятся отставание в физическом развитии, хроническая диарея, тяжелая пневмония у ребенка первого года жизни, рецидивирующие или тяжелые бактериальные инфекции, туберкулез, тяжелый дерматит, тяжелая герпетическая инфекция.

CDC разработали клиническую классификацию ВИЧ-инфекции у детей по тяжести течения заболевания. Она включает следующие категории — N (бессимптомное течение), A (легкое течение), B (умеренной степени тяжести), C (тяжелое течение, включая наличие заболеваний, определяющих наступление стадии СПИДа) (см. таблицу 3) [48]. Для того чтобы определить клинико-иммунологическую категорию ВИЧ-инфекции у ребенка (например, B2), нужно еще знать количество или процентное содержание лимфоцитов CD4.



Таблица 3. Классификация ВИЧ-инфекции у детей (CDC)

Категория N. Бессимптомное течение

Дети, у которых отсутствуют клинические проявления, обусловленные ВИЧ-инфекцией, или у которых есть только одно патологическое состояние категории А.

Категория А. Легкое симптоматическое течение

Дети, у которых выявлено не менее двух патологических состояний, перечисленных ниже, но нет ни одного состояния категорий В и С.

- Лимфаденопатия (лимфоузлы >0,5 см в более чем двух областях; симметричное двустороннее увеличение лимфоузлов = одна область)
- Гепатомегалия
- Спленомегалия
- Дерматит
- Паротит
- Рецидивирующие или стойкие инфекции верхних дыхательных путей, синусит или средний отит

Категория В. Умеренное симптоматическое течение

Дети, у которых выявлены обусловленные ВИЧ-инфекцией симптомы и заболевания, не отнесенные к категориям А и С. Примеры состояний и заболеваний категории В (список не полный):

- Анемия (<80 г/л), нейтропения (<1000 мкл⁻¹) и тромбоцитопения (<100 000 мкл⁻¹) сохраняющиеся >30 дней
- Бактериальный менингит, пневмония или сепсис (единичный эпизод)
- Стойкий (>2 месяцев) кандидоз полости рта и глотки (молочница), у детей старше 6 месяцев
- Кардиомиопатия
- Цитомегаловирусная инфекция, развившаяся у новорожденного (в первый месяц жизни ребенка)
- Рецидивирующая или хроническая диарея
- Гепатит
- Рецидивирующий стоматит, вызванный вирусом простого герпеса (более двух эпизодов в течение года)
- Бронхит, пневмония или эзофагит, вызванные вирусом простого герпеса, у новорожденного (в первый месяц жизни)
- Опоясывающий лишай (либо не менее двух эпизодов, либо с поражением более одного дерматомы)
- Лейомиосаркома
- Лимфоидная интерстициальная пневмония (ЛИП) или гиперплазия легочных лимфоузлов
- Нефропатия
- Нокардиоз
- Стойкая лихорадка (более месяца)
- Токсоплазмоз у новорожденного (в первый месяц жизни)
- Диссеминированная форма ветряной оспы (осложненное течение)

Категория С. Тяжелое симптоматическое течение

- Тяжелые бактериальные инфекции, сочетанные или рецидивирующие (т. е. любое сочетание по крайней мере двух инфекционных заболеваний в течение двух лет, диагноз которых был подтвержден результатами посевов), следующих локализаций: септицемия, пневмония, менингит, инфекция костей или суставов, абсцесс внутреннего органа или эмпиема (за исключением среднего отита, поверхностных абсцессов кожи и слизистых, а также инфекций, связанных с наличием постоянного катетера).

Таблица 3. Классификация ВИЧ-инфекции у детей (CDC)
(продолжение)

- Кандидоз пищевода или дыхательных путей (бронхов, трахеи, легких).
- Диссеминированный кокцидиоидомикоз (при наличии любого очага инфекции вне шейных и прикорневых лимфоузлов и легочной ткани).
- Внелегочный криптококкоз.
- Криптоспоридиоз или изоспориаз с диареей длительностью более месяца.
- Цитомегаловирусная инфекция у новорожденного (в течение первого месяца жизни), с поражением любых органов, кроме печени, селезенки или лимфоузлов.
- Энцефалопатия: диагноз ВИЧ-энцефалопатии устанавливается, если в отсутствие других заболеваний, способных привести к аналогичным проявлениям, в течение двух и более месяцев наблюдается и прогрессирует по крайней мере один из следующих симптомов:
 - а) задержка психомоторного развития или утрата ранее приобретенных навыков, умственная отсталость (по стандартным шкалам оценки развития или нейропсихологическим тестам);
 - б) задержка развития головного мозга или приобретенная микроцефалия (по данным измерений окружности головы) или атрофия коры головного мозга (детям старше 2 лет показаны регулярные исследования с помощью КТ или МРТ);
 - в) приобретенное симметричное двигательное расстройство, проявляющееся по крайней мере двумя из следующих нарушений: парез, патологические рефлексы, атаксия или нарушения походки.
- Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса: герпетические изъязвления кожи и слизистых, не заживающие в течение месяца, или герпетические бронхит, пневмония, эзофагит любой продолжительности у ребенка старше 1 месяца.
- Диссеминированный гистоплазмоз (с поражением любого органа, кроме легких, прикорневых и шейных лимфоузлов).
- Саркома Капоши.
- Первичная лимфома ЦНС.
- Лимфома Беркитта (лимфома из мелких клеток с нерасщепленными ядрами), или диффузная В-крупноклеточная лимфома (иммунобластная, диффузная гистиоцитарная), или лимфома неизвестного иммунологического фенотипа.
- Диссеминированный или внелегочный туберкулез, вызванный *Mycobacterium tuberculosis*.
- Диссеминированная микобактериальная инфекция, вызванная *Mycobacterium spp.*, кроме *Mycobacterium tuberculosis* (с поражением любого органа, кроме легких, кожи, прикорневых и шейных лимфоузлов).
- Диссеминированная инфекция, вызванная *Mycobacterium avium-intracellulare* или *Mycobacterium kansasii* (вне легких, кожи, прикорневых и шейных лимфоузлов).
- Пневмоцистная пневмония.
- Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия.
- Рецидивирующая септицемия (кроме *Salmonella typhi*).
- Церебральный токсоплазмоз, развившийся у ребенка старше месяца.
- ВИЧ-кахексия (выраженная задержка физического развития ребенка) при отсутствии других заболеваний, которые способны вызывать аналогичные симптомы

Источник: US Centers for Disease Control and Prevention. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. [Центры контроля и профилактики заболеваний США. Классификация ВИЧ-инфекции у детей младше 13 лет, пересмотренная в 1994 г.] *MMWR Recomm. Rep.* 1994; 43(RR-12): 1–10.



Следует отметить, что у ВИЧ-инфицированных детей, живущих в развивающихся странах, синдром потери веса, обусловленный ВИЧ-инфекцией, является очень значимым фактором, знаменующим переход в категорию С, т. е. наступление тяжелой симптоматической ВИЧ-инфекции.

У ребенка диагностируется синдром потери веса (или ВИЧ-кахексия), если в отсутствие других заболеваний, способных привести к аналогичным симптомам, наблюдаются

- упорная потеря веса на $>10\%$ от исходного, ИЛИ
- снижение кривой «вес/возраст» с пересечением по крайней мере двух процентилей (например, 95-го, 75-го, 50-го, 25-го, 5-го) диаграммы у ребенка старше одного года, ИЛИ
- сохранение в течение 30 дней и более (по результатам двух измерений, сделанных с интервалом не менее 30 дней) кривой «вес/рост» на уровне 5-го процентиля, ПЛЮС
- хроническая диарея (т. е. жидкий стул не реже двух раз в сутки в течение 30 дней и более) ИЛИ
- постоянная или периодическая лихорадка в течение 30 дней и более (по данным регулярных измерений температуры тела).

Кроме классификации CDC, существует клиническая классификация ВИЧ-инфекции у детей, разработанная ВОЗ, в которой выделены I, II, III клинические стадии ВИЧ-инфекции (см. таблицу 4). Клинической классификацией ВОЗ можно пользоваться при отсутствии возможностей определения количества лимфоцитов CD4 или проведения тестирования на ВИЧ.

Таблица 4. Клиническая классификация ВИЧ-инфекции у детей (ВОЗ)

I клиническая стадия:

- Бессимптомное течение
- Генерализованная лимфаденопатия

II клиническая стадия:

- Хроническая диарея неясной этиологии длительностью более 30 дней
- Тяжелый хронический или рецидивирующий кандидоз у ребенка старше 28 дней
- Потеря веса или отставание в физическом развитии неясной этиологии
- Постоянная лихорадка неясной этиологии длительностью более 30 дней
- Тяжелые рецидивирующие бактериальные инфекции, за исключением септицемии и менингита (например, остеомиелит, бактериальная (нетуберкулезная) пневмония, абсцессы)

III клиническая стадия:

- Оппортунистические инфекции, включенные в критерии СПИДа
- Выраженная задержка физического развития (истощение) неясной этиологии
- Прогрессирующая энцефалопатия
- Злокачественные новообразования
- Рецидивирующая септицемия или менингит

Источник: «Scaling Up Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings: Treatment Guidelines for a Public Health Approach». World Health Organization. December 2003. [«Увеличение масштабов применения антиретровирусной терапии в условиях ограниченных ресурсов. Руководство по применению методов общественного здравоохранения». Всемирная организация здравоохранения. Декабрь 2003 г.]

В клинической классификации также дано четкое определение ВИЧ-энцефалопатии, которая диагностируется только на основании наличия определенных симптомов, которые сохраняются в течение двух и более месяцев при отсутствии других заболеваний, способных привести к аналогичным проявлениям. При установлении диагноза по данной классификации соблюдается принцип соблюдения иерархии; если состояние ребенка в какой-то момент соответствовало критериям определенной стадии, то в случае улучшения состояния диагноз не пересматривается.

Пересмотренная классификация CDC не только представляет собой ценный стандарт для оценки состояния ВИЧ-инфицированных детей, но и помогает сделать прогноз и смоделировать дальнейшее течение заболевания; в настоящее время внесены новые предложения по ее усовершенствованию [50, 51].

Большинство детей в развитых странах осматриваются врачами, когда у них появляются симптомы из категории А, но из-за неспецифичного характера этих симптомов врач может не заподозрить ВИЧ-инфекцию и не провести соответствующее обследование. У многих ВИЧ-инфицированных женщин непросто выявить факторы риска по ВИЧ-инфекции, поэтому от врачей требуется высокий уровень настороженности. Наиболее часто встречающиеся симптомы из категории А — гепатомегалия и лимфаденопатия [50]. Паротит наблюдается реже, но представляет собой более яркий симптом. При гистологическом исследовании выявляется плотный инфильтрат ткани железы, состоящий из лимфоцитов CD8. Может наблюдаться кистозная дегенерация; в редких случаях развивается лимфома околоушной железы. При обнаружении характерной для ВИЧ-инфекции триады симптомов — лимфаденопатии, гепатомегалии и отставания в физическом развитии следует провести тестирование на ВИЧ.

Симптомы, отнесенные к категории В, свидетельствуют о более тяжелой стадии заболевания. По результатам моделирования Маркова самый длительный период течения ВИЧ-инфекции у детей, в среднем 65 месяцев, относится к категории В, в то время как на категорию А приходится в среднем 10 месяцев, а на категорию С — 35 месяцев [50].

Бактериальные инфекции

ВИЧ-инфицированные дети чаще болеют инвазивными бактериальными инфекциями, такими как менингит, септическая бактериемия или пневмония, по сравнению с ВИЧ-инфицированными взрослыми или с детьми, у которых функция иммунной системы не нарушена. Заболеваемость другими бактериальными инфекциями, в том числе синуситами, средним отитом, глубокими абсцессами, остеомиелитом и септическим артритом среди ВИЧ-инфицированных детей также высока. К наиболее распространенным возбудителям инвазивных бактериальных инфекций у ВИЧ-инфицированных детей относятся *Streptococcus pneumoniae* и *Salmonella spp.*

Заболевания дыхательной системы

У ВИЧ-инфицированных детей очень часто развиваются заболевания дыхательной системы; они наблюдаются у 90% детей. Заболевания дыхательной системы также являются самой частой причиной госпитализации ВИЧ-инфицированных детей; большинство ВИЧ-инфицированных детей умирают от пневмонии. Спектр заболеваний дыхательной системы включает заболевания верхних и нижних дыхательных путей, которые могут быть острыми и хроническими. В развивающихся странах дети с недиагностированной ВИЧ-инфекцией часто осматриваются врачами по поводу заболевания дыхательной



системы, особенно пневмоцистной пневмонии. Наиболее высокий риск заболеть пневмоцистной пневмонией у детей в возрасте от 2 до 6 месяцев [52, 53]. Пневмоцистная пневмония у детей обычно протекает с тяжелой гипоксией и быстро прогрессирует; от ПП даже при оптимальном лечении умирают примерно 50% детей. Другим распространенным проявлением ВИЧ-инфекции является бактериальная пневмония, для которой характерно тяжелое или рецидивирующее течение. Вирусные инфекции, например, вызванные респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), также могут быть тяжелыми и частыми. Туберкулез также может протекать как острая пневмония [54]. Хронические симптомы поражения легких могут быть вызваны лимфоидным интерстициальным пневмонитом (ЛИП), бронхоэктазами или хронической пневмонией [55]. Ретикулонодулярную инфильтрацию, классический признак ЛИП, можно обнаружить на рентгенограмме легких еще при отсутствии клинических симптомов и нормальном уровне насыщения крови кислородом. По мере прогрессирования заболевания появляются гипоксия и деформации ногтевых фаланг пальцев в виде «барабанных палочек». При тяжелом течении заболевания эффективны стероиды. В отличие от остальных заболеваний, относящихся к проявлениям СПИДа, развитие ЛИП свидетельствует об улучшении течения ВИЧ-инфекции [21].

Заболевания желудочно-кишечного тракта

У ВИЧ-инфицированных детей часто развиваются осложнения со стороны ЖКТ. Молочница (кандидозный стоматит), персистирующая более двух месяцев, отнесена к проявлениям категории В. У детей часто встречаются такие заболевания полости рта, как кандидоз, линейная эритема десен, герпетический стоматит, некротизирующий гингивит, увеличение слюнных желез и афтозные язвы [56–59]. Афтозные язвы чаще возникают у ВИЧ-инфицированных детей и могут возникать на слизистой пищевода, желудка, прямой кишки или вульвы. В развитых странах основными причинами заболеваемости являются острая и хроническая диарея [60]. В развивающихся странах диарея является основной причиной смерти; например, в Киншасе (Демократическая республика Конго) у ВИЧ-инфицированного ребенка риск умереть от диареи в 11 раз выше, чем у неинфицированного ребенка, рожденного ВИЧ-инфицированной матерью [61]. Спектр возбудителей диареи изучен не до конца. В основном диарее у ВИЧ-инфицированных детей вызывают возбудители, которые чаще всего вызывают диарею у неинфицированных ВИЧ детей в данном регионе, в том числе *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, ротавирус, а также энтеротоксигенные, энтероаггративные и обладающие адгезивными свойствами штаммы *Escherichia coli*.

Однако диарея развивается чаще, отличается более тяжелым течением и нередко переходит в хроническую [60–63]. Криптоспоридиоз и микроспоридиоз относятся к поздним осложнениям.

Заболевания сердца

Заболевания сердца, включая кардиомиопатию, застойную сердечную недостаточность и нарушения проводимости сердца, все чаще диагностируют у ВИЧ-инфицированных детей [64–66]. У подавляющего большинства ВИЧ-инфицированных детей, которым проводилась эхокардиография в рамках планового обследования, были выявлены субклинические нарушения функции миокарда [67]. Однако, проспективное когортное исследование показало, что суммарная заболеваемость застойной сердечной недостаточностью (с выраженной симпто-

матикой) составила 12% за 2 года [68]. Этиология поражения сердца неясна, однако из кардиомиоцитов была выделена РНК ВИЧ [69, 70]. Наличие признаков нарушения функции левого желудочка коррелировало с наличием энцефалопатии; дисфункция ЛЖ является независимым прогностическим фактором, определяющим риск смерти [67, 71].

Заболевания почек

Поражение почек развивается у 2–13% ВИЧ-инфицированных детей, живущих в США. Проявления ВИЧ-нефропатии могут быть разными — от умеренной протеинурии до нефротического синдрома, почечного канальцевого ацидоза, гематурии и острой почечной недостаточности [72–75]. У больных ВИЧ-нефропатией, как правило, наблюдается неселективная протеинурия, уровень которой соответствует нефритическому синдрому, и прогрессирующая почечная недостаточность [76].

Заболевания центральной нервной системы

Поражение центральной нервной системы часто встречается у ВИЧ-инфицированных детей и относится к тяжелым осложнениям ВИЧ-инфекции. Энцефалопатия, отвечающая критериям CDC, представляет собой позднюю стадию поражения ЦНС. Среди 1811 детей, включенных в когорту в ходе исследования «Pediatric Spectrum of Disease Project» («Проект по изучению осложнений ВИЧ-инфекции у детей»), 23% детей был поставлен диагноз энцефалопатии [77]. В исследовании WITS, в котором участвовали 124 ребенка, а медиана наблюдения составила 24 недели, у 21% детей развилась энцефалопатия [78]. Более легкие неврологические нарушения и отставание в развитии наблюдались еще чаще.

При сравнении данных по взрослым и детям в двух проспективных когортах были обнаружены сильные различия в течении энцефалопатии, развивающейся вскоре после инфицирования (у детей — вскоре после рождения); при сравнении течения энцефалопатии, развивавшейся спустя несколько лет, различий было найдено мало [79]. Заболеваемость энцефалопатией в течение первого года составила 9,9% у детей и 0,3% у взрослых, в течение второго года — 4,2% у детей и 0% у взрослых, а в следующие годы частота развития энцефалопатии и у детей, и у взрослых составила около 1% в год. Ранняя энцефалопатия у детей сопровождалась более тяжелыми клиническими проявлениями, развивалась на фоне менее выраженного иммунодефицита и приводила к более выраженной атрофии ткани головного мозга и более тяжелым двигательным нарушениям. Существует предположение, что в основе энцефалопатии, развивающейся у детей старшего возраста и взрослых, и тяжелой энцефалопатии детей первого года жизни лежат разные патофизиологические механизмы. Все ВИЧ-инфицированные дети должны регулярно проходить неврологические осмотры с оценкой основных показателей нервно-психического развития.

Злокачественные новообразования

У детей на стадии СПИДа по сравнению со взрослыми развиваются другие злокачественные опухоли. Наиболее часто развивается неходжкинская лимфома (НХЛ) с поражением желудочно-кишечного тракта [80]. Второе место занимает лейомиосаркома, которая у взрослых встречается чрезвычайно редко [81]. Саркома Капоши очень редко наблюдается у детей в развитых странах, но распространена среди детей, живущих в развивающихся странах.



ОКАЗАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫМ ДЕТЯМ

АРТ у ВИЧ-инфицированных детей

Антиретровирусная терапия улучшает клиническое состояние ВИЧ-инфицированных детей. Принципы проведения АРТ развиваются с появлением новых антиретровирусных препаратов, а также с накоплением клинического опыта. В начале 1990-х годов было установлено, что монотерапия зидовудином, диданозином или ставудином улучшает иммунологические показатели, показатели нервно-психического и физического развития [82–84]. Спустя некоторое время было обнаружено, что применение комбинаций двух препаратов (зидовудина и диданозина, зидовудина и ламивудина, диданозина и ставудина) намного эффективнее монотерапии [85–87]. В середине 1990-х годов наступила эра высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), когда было доказано, что применение комбинаций трех АРВ препаратов, включающих ингибитор протеазы (ИП), у детей, как получавших, так и не получавших ранее АРВ препараты, намного эффективнее улучшает иммунологические и вирусологические показатели, чем терапия с использованием комбинаций двух АРВ препаратов [88–90].

Лечение с использованием комбинаций трех препаратов в значительной мере увеличило продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных детей и взрослых, что было подтверждено результатами проспективных когортных исследований, проведенных PACTG и европейскими исследователями [91, 92]. С помощью анализа данных Итальянского национального реестра случаев СПИДа было установлено, что ВААРТ снижает относительный риск смерти почти на 70% (по сравнению с отсутствием АРТ).

Восстановление функции иммунной системы у детей

Восстановление функции иммунной системы у детей и у взрослых происходит по-разному [93, 94]. Вероятно, различия обусловлены более высокой активностью тимуса у детей [45, 95]. У детей прирост количества наивных лимфоцитов CD4 происходит раньше и в большей степени, чем у взрослых; прирост общего количества лимфоцитов CD4 у детей также выражен в большей степени. Исследования небольших выборок детей показали, что у детей улучшается вторичный иммунный ответ (на повторное попадание антигена в организм) и расширяется репертуар Т-клеточных рецепторов [46].

Показания к началу АРТ

Существует много рекомендаций по проведению АРТ у ВИЧ-инфицированных детей. В этом модуле представлены рекомендации из следующих источников:

- «Руководство по применению антиретровирусных препаратов при лечении ВИЧ-инфекции у детей», разработанное Рабочей группой по разработке схем антиретровирусной терапии и рекомендаций по оказанию медицинской помощи ВИЧ-инфицированным детям (консенсусные рекомендации, разработанные для США);
- «Руководство по применению антиретровирусной терапии — 2004», созданное Европейской сетью по лечению СПИДа у детей (PENTA);
- «Увеличение масштабов применения антиретровирусной терапии в условиях ограниченных ресурсов. Руководство по применению методов общественного здравоохранения». Это руководство было создано экспертным комитетом, созданным при Всемирной организации здравоохранения.

Хотя в данном разделе обсуждаются и консенсусные рекомендации, разработанные для США, и рекомендации PENTA, особое внимание будет уделено рекомендациям ВОЗ, поскольку Модуль ГАЛЕН №10 посвящен оказанию медицинской помощи ВИЧ-инфицированным детям прежде всего в регионах с ограниченными ресурсами.

Консенсусные рекомендации, разработанные для США

Согласно консенсусным рекомендациям, разработанным для США, в идеале АРВ терапию должны получать все ВИЧ-инфицированные дети, у которых на первом году жизни поставлен диагноз симптоматической ВИЧ-инфекции, соответствующей категориям А, В или С по классификации CDC, а также дети, у которых процентное содержание лимфоцитов CD4 <25% (см. таблицу 3). Если ребенку был поставлен диагноз ВИЧ-инфекции на первом году жизни, необходимо тщательно рассмотреть вопрос о возможности начала АРТ независимо от клинического или иммунологического статуса. Однако АРТ следует начинать только после решения всех вопросов, касающихся соблюдения режима терапии. Эта рекомендация основана на том, что раннее установление диагноза ВИЧ-инфекции позволяет начать АРТ уже на стадии первичной (острой) инфекции или вскоре после нее. Однако крупных или контролируемых исследований с целью определения оптимальных сроков или выявления преимуществ раннего начала АРТ не проводилось. К теоретическим преимуществам раннего начала АРТ относятся сохранение числа ВИЧ-специфичных Т-хелперов, профилактика проникновения вируса в ткани, а также профилактика прямого повреждения вирусом незрелой нервной системы ребенка [97]. Кроме того, незрелая иммунная система ребенка не способна сдерживать вирус, что подтверждается высокими уровнями вирусной нагрузки и недостаточным клеточным иммунным ответом, который обеспечивается ВИЧ-специфичными цитотоксическими Т-лимфоцитами (ЦТЛ). У ограниченного числа пациентов достигнутое на ранней стадии ВИЧ-инфекции снижение вирусной нагрузки сохраняется в течение длительного времени, сопровождается восстановлением функции иммунной системы, снижением выработки антител к ВИЧ и снижением активности ВИЧ-специфичных цитотоксических Т-лимфоцитов [98, 99]. Теоретически при лечении детей, у которых ВИЧ-инфекция не будет стремительно прогрессировать, целесообразно отложить АРТ, но в настоящее время известные факторы риска не позволяют с достаточной точностью предсказать течение ВИЧ-инфекции.

Раннее начало АРТ приводит к появлению нескольких проблем. Строгое соблюдение сложного режима АРТ в сочетании с необходимостью приема неприятных на вкус препаратов представляет собой достаточно трудную задачу; но именно соблюдение режима приема препаратов является залогом успеха терапии [100, 101]. Фармакокинетика АРВ препаратов у новорожденных изучена не полностью, но имеющиеся данные свидетельствуют о выраженной индивидуальной вариабельности и возрастных изменениях. Недостаточное соблюдение режима АРТ и неадекватно подобранные дозы препаратов способствуют развитию резистентности. Поскольку возможно формирование перекрестной резистентности, а количество АРВ препаратов, выпускаемых в форме растворов для приема внутрь, ограничено, то существует опасность, что возможности АРТ при раннем начале терапии будут быстро исчерпаны. Также становится очевидным, что у значительной доли детей на фоне комбинированной АРТ развиваются метаболические нарушения. Формирование жировых отложений, липоатрофия, нарушение толерантности к глюкозе, нарушения липидного обмена, лактацидоз — все эти побочные эффекты АРТ были описаны у детей; в настоящее время распространенность, факторы риска, обратимость нарушений изучены недостаточно [102–104]. Решая вопрос о целесообразности назначения АРТ



ребенку, врач должен учесть все преимущества раннего начала терапии, возможности ухаживающих за ребенком лиц строго соблюдать режим терапии, наличие признаков быстрого прогрессирования заболевания, срок установления диагноза и ознакомиться с новейшей медицинской информацией по данному вопросу. Очень важно привлекать к решению вопроса о начале терапии родителей или лиц, ухаживающих за ребенком. Настоятельно рекомендуется при наличии возможности отслеживать концентрации ИП в плазме крови у детей первого года жизни.

Принимать решение о сроках начала АРТ у детей старше года намного сложнее. Рабочей группой было предложено две стратегии: 1) начинать АРТ всем детям независимо от иммунологического статуса и наличия симптомов; эта стратегия на сегодняшний день практически невыполнима, учитывая набор препаратов, выпускаемых в лекарственных формах, которые могут принимать дети, и спектр известных побочных эффектов этих препаратов; 2) отложить АРТ у детей с нормальным иммунным статусом, у которых риск прогрессирования ВИЧ-инфекции низкий. Согласно второй стратегии, АРТ рекомендуется начинать всем детям при появлении симптомов из категории С или при снижении процентного содержания лимфоцитов CD4 ниже 15%; рекомендуется рассмотреть возможность начала АРТ, если у ребенка есть симптомы из категории А или В, или процентное содержание лимфоцитов CD4 составляет 15–25%, или вирусная нагрузка превышает 100 000 копий/мл. Вирусная нагрузка >100 000 копий/мл повышает вероятность наступления стадии СПИДа или смерти и служит прогностическим фактором более быстрого темпа снижения количества лимфоцитов CD4.

В таблицах 5 и 6 кратко изложены рекомендации из консенсусного руководства (США), касающиеся показаний к АРТ у детей в возрасте до одного года и старше.

Таблица 5. Показания к АРТ у детей первого года жизни (США)

<i>Клиническая категория</i>	<i>Процентное содержание лимфоцитов CD4</i>	<i>Количество копий РНК ВИЧ в плазме*</i>	<i>Рекомендации</i>
Симптоматическая (клинические категории А, В, С) ИЛИ	<25% (иммунологическая категория 2 или 3)	Любое	Назначить терапию
Бессимптомная (клиническая категория N) И	≥25% (иммунологическая категория 1)	Любое	Возможно, назначить терапию**

* Уровни РНК ВИЧ у детей первого года жизни выше, чем у детей старшего возраста и у взрослых. Поскольку в целом у детей первого года жизни уровни РНК ВИЧ высокие, кроме того, диапазоны уровней вирусной нагрузки у детей с быстрым прогрессированием инфекции и у остальных детей частично совпадают, значения вирусной нагрузки в этом возрасте трудно интерпретировать.

** Поскольку ВИЧ-инфекция прогрессирует у детей до года быстрее, чем у старших детей и у взрослых, некоторые специалисты считают необходимым назначать терапию всем ВИЧ-инфицированным детям в возрасте до 6 или до 12 месяцев независимо от клинических, иммунологических и вирусологических показателей.

Источник: «Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection» National Resource Center, UMDNJ; Health Resources and Services Administration; National Institutes of Health. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. March 2005. [«Руководство по применению антиретровирусных препаратов в лечении ВИЧ-инфекции у детей». Национальный центр ресурсов при Университете медицины и стоматологии штата Нью-Джерси; Управление ресурсов и служб здравоохранения; Национальные институты здоровья. Рабочая группа по разработке схем антиретровирусной терапии и рекомендаций по оказанию медицинской помощи ВИЧ-инфицированным детям. Редакция марта 2005 г.]

Таблица 6. Показания к АРТ у детей старше года (США)

Клиническая категория	Процентное содержание лимфоцитов CD4	Количество копий РНК ВИЧ в плазме	Рекомендации
СПИД (клиническая категория С)	или <15% (иммунологическая категория 2 или 3)	Любое	Назначить терапию
Умеренное или легкое симптоматическое течение (клинические категории А и В)	или 15-25%* (иммунологическая категория 2)	или ≥100 000 копий/мл**	Возможно, назначить терапию
Бессимптомное течение (клиническая категория N)	и >25% (иммунологическая категория 1)	и <100 000 копий/мл**	Многие специалисты считают необходимым отложить начало терапии и тщательно отслеживать клинические, иммунологические и вирусологические показатели

* Многие специалисты считают необходимым начать терапию, если доля лимфоцитов CD4 находится в пределах от 15 до 20%, и отложить начало терапии, проводя более частое определение показателей, если доля лимфоцитов CD4 составляет 21-25%.

** Среди специалистов по лечению ВИЧ-инфекции у детей нет единого мнения относительно порогового значения вирусной нагрузки, при котором возможно назначение терапии детям без клинических и иммунологических отклонений; некоторые специалисты рекомендуют начинать терапию при бессимптомном течении ВИЧ-инфекции и уровне вирусной нагрузки от 50 000 до 100 000 копий/мл.

Источник: «Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection» National Resource Center, UMDNJ; Health Resources and Services Administration; National Institutes of Health. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. March 2005. [«Руководство по применению антиретровирусных препаратов в лечении ВИЧ-инфекции у детей». Национальный центр ресурсов при Университете медицины и стоматологии штата Нью-Джерси; Управление ресурсов и служб здравоохранения; Национальные институты здоровья. Рабочая группа по разработке схем антиретровирусной терапии и рекомендаций по оказанию медицинской помощи ВИЧ-инфицированным детям. Редакция марта 2005 г.]

Рекомендации PENTA

Согласно рекомендациям PENTA, всем детям, у которых есть заболевание, свидетельствующее о наступлении стадии СПИДа, следует начать АРТ после обсуждения этого вопроса с членами семьи ребенка. К симптоматической ВИЧ-инфекции (стадия В) относятся заболевания и состояния с различной прогностической ценностью. PENTA рекомендует принимать решение о целесообразности начала АРТ на основании прогностической значимости процентного содержания лимфоцитов CD4 в зависимости от возраста:

- **1–3 года.** В этой возрастной группе еще высок риск развития энцефалопатии и быстрого прогрессирования заболевания. Поэтому целесообразно начинать АРТ уже при снижении процентного содержания лимфоцитов CD4 <20%.
- **4–8 лет.** В предыдущей редакции руководства PENTA рекомендовалось начинать терапию при снижении процентного содержания лимфоцитов CD4 <15%. Это примерно соответствует абсолютному количеству лимфоцитов CD4 у взрослых, равному 250 мкл⁻¹. Результаты метаанализа подтвердили правильность выбора принятого ранее порогового значения процентного содержания лимфоцитов CD4 (15%) в данной возрастной



группе. Однако беседу с членами семьи о начале АРТ следует провести заранее, когда у ребенка процентное содержание лимфоцитов CD4 превышает 15%. Это пороговое значение рассматривают как нижнюю границу диапазона показаний к началу терапии; небезопасно откладывать АРТ у ребенка, у которого процентное содержание лимфоцитов стремительно уменьшается и падает ниже 15%.

- **9–12 лет.** По данным метаанализа в этой возрастной группе смерть детей, у которых процентное содержание лимфоцитов CD4 ниже 10%, наблюдается очень редко; риск наступления стадии СПИДа в течение года заметно ниже 10%. Хотя в этой возрастной группе целесообразно продолжать использовать пороговое значение процентного содержания лимфоцитов CD4, равное 15%, как показание к началу АРТ, но в этой возрастной группе оно уже перестает быть «неотложным». Для выявления показаний к АРТ в этой возрастной группе уже можно использовать абсолютное количество лимфоцитов CD4 (200–350 мкл⁻¹ — относительное показание к АРТ; <200 мкл⁻¹ — абсолютное показание к АРТ).
- **13–17 лет.** На сегодняшний день собрано мало данных о риске прогрессирования заболевания у подростков с недавно установленным диагнозом ВИЧ-инфекции. В некоторых европейских странах растет число подростков, которые родились и выросли в странах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции (у некоторых из них ВИЧ-инфекция не прогрессирует в течение длительного времени). Необходимо получить дальнейшие данные по этой возрастной группе. В настоящее время представляется целесообразным использовать текущие рекомендации, касающиеся начала АРТ у взрослых при абсолютном количестве лимфоцитов CD4, равном 200–350 мкл⁻¹.

В таблице 7 кратко изложены рекомендации из руководства PENTA по определению показаний к АРТ у детей.

Таблица 7. Показания к АРТ у детей первого года жизни и старше (PENTA)

Возрастная группа	Рекомендации
До 1 года	<ul style="list-style-type: none"> ■ Категория С (CDC) (абсолютное показание) ■ Возраст до года вне зависимости от симптомов и процентной доли CD4 (относительное показание, на усмотрение врача)
От 1 года	<ul style="list-style-type: none"> ■ Категория С (CDC) или CD4% <15% (абсолютное показание) ■ Категория В (CDC), или CD4% <20%, или вирусная нагрузка >5 log (относительное показание, на усмотрение врача)

Источник: «PENTA Guidelines for the Use of Antiretroviral Therapy — 2004». Paediatric European Network for Treatment of AIDS. 2004. [«Руководство по применению антиретровирусной терапии — 2004». Европейская сеть по лечению СПИДа у детей. 2004 г.]

Рекомендации ВОЗ

Согласно рекомендациям ВОЗ, детям до 18 месяцев, у которых диагноз ВИЧ-инфекции подтвержден вирусологическими тестами, АРТ настоятельно рекомендуется при наличии клинических проявлений, отвечающих критериям стадии III (ВОЗ) независимо от процентного содержания лимфоцитов CD4. Возможности проведения АРТ следует также рассмотреть, если клиническое течение ВИЧ-инфекции соответствует стадии II (ВОЗ), и диагноз ВИЧ-инфекции подтвержден вирусологическими тестами (см. таблицу 4). В случаях, когда есть возможность определить процентное содержание лимфоцитов CD4, АРТ можно назначить на стадии I или II (ВОЗ), если процентное содержание лимфоцитов CD4 ниже 20%, особенно если оно снижается.

Если нет возможности выполнить вирусологические тесты, детям, рожденным ВИЧ-инфицированными матерями, можно назначить АРТ после определения количества лимфоцитов CD4. В этом случае АРТ показана детям, у которых клиническое течение заболевания соответствует стадии III (ВОЗ), в крови обнаруживаются антитела к ВИЧ, а процентное содержание лимфоцитов CD4 ниже 20%. Тест на определение антител к ВИЧ следует повторить в возрасте 18 месяцев; если у ребенка нет антител к ВИЧ, АРТ отменяют. АРТ нельзя назначать детям, у которых есть клинические симптомы, но диагноз ВИЧ-инфекции не подтвержден вирусологическими тестами и нет возможности определить содержание лимфоцитов CD4, поскольку клинические проявления ВИЧ-инфекции неспецифичны и похожи на симптомы других заболеваний, которые встречаются в развивающихся странах.

У детей старше 18 месяцев абсолютным показанием к АРТ служит стадия III (ВОЗ) при наличии антител к ВИЧ. Также можно рассмотреть вопрос о назначении АРТ на стадии II (ВОЗ) при развернутой клинической картине ВИЧ-инфекции. Если есть возможность определить процентное содержание лимфоцитов CD4, то к абсолютным показаниям к АРТ добавляется еще пороговое значение процентного содержания лимфоцитов CD4, равное 15%; все дети, у которых процентное содержание лимфоцитов CD4 ниже 15%, особенно если наблюдается тенденция к дальнейшему снижению, должны получать АРТ независимо от стадии ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ. У детей в возрасте 8 лет и старше можно определять абсолютное количество лимфоцитов CD4 для определения показаний к АРТ; абсолютным показанием к АРТ служит снижение количества лимфоцитов CD4 $<200 \text{ мкл}^{-1}$.

АРТ следует отложить до окончания лечения острых инфекций. При необходимости лечения туберкулеза АРТ желательно отложить до окончания полного курса противотуберкулезной терапии, или, по крайней мере, начать АРТ через два месяца после начала противотуберкулезной терапии. Соблюдение этих рекомендаций поможет избежать нежелательных лекарственных взаимодействий с рифампицином и облегчить соблюдение режима приема препаратов.

В таблице 8 кратко изложены рекомендации ВОЗ по определению показаний к АРТ у детей первого года жизни и старше.

На рис. 3 приведен алгоритм определения показаний к АРТ у ВИЧ-инфицированных детей как в условиях, где есть возможность определить содержание лимфоцитов CD4, так и при отсутствии такой возможности.



Таблица 8. Показания к АРТ у детей первого года жизни и старше (ВОЗ)

Определение содержания лимфоцитов CD4	Возраст	Результаты тестирования	Показания к АРТ
Есть возможность определить содержание лимфоцитов CD4	<18 месяцев	Нет возможности провести вирусологическое обследование на ВИЧ, но выявлены антитела к ВИЧ Положительный результат вирусологического обследования на ВИЧ†	II и III стадия ВИЧ-инфекции у детей (ВОЗ) и процентное содержание лимфоцитов CD4 <20% III стадия ВИЧ-инфекции у детей (ВОЗ), независимо от уровня лимфоцитов CD4 II стадия ВИЧ-инфекции у детей (ВОЗ), возможно, учитывая процентное содержание лимфоцитов CD4 <20%†# I стадия ВИЧ-инфекции у детей (ВОЗ), и процентное содержание лимфоцитов CD4 <20%†*
	18 месяцев	Выявлены антитела к ВИЧ	III стадия ВИЧ-инфекции у детей (ВОЗ), независимо от процентного содержания лимфоцитов CD4 II стадия ВИЧ-инфекции у детей (ВОЗ), возможно, учитывая процентное содержание лимфоцитов CD4 <15%†# I стадия ВИЧ-инфекции у детей (ВОЗ) и процентное содержание лимфоцитов CD4 <15%†*
Нет возможности определить количество лимфоцитов CD4	<18 месяцев	Нет возможности провести вирусологическое обследование на ВИЧ, но выявлены антитела к ВИЧ* Положительный результат вирусологического обследования на ВИЧ‡	АРТ не рекомендуется*§ III стадия ВИЧ-инфекции у детей (ВОЗ), независимо от общего количества лимфоцитов II стадия ВИЧ-инфекции у детей (ВОЗ), возможно, учитывая общее количество лимфоцитов <1500 мкл ⁻¹ **
	18 месяцев	Выявлены антитела к ВИЧ	III стадия ВИЧ-инфекции у детей (ВОЗ), независимо от общего количества лимфоцитов II стадия ВИЧ-инфекции у детей (ВОЗ), возможно, учитывая общее количество лимфоцитов <1500 мкл ⁻¹ **

† Доля лимфоцитов CD4 <20% приблизительно соответствует абсолютному количеству лимфоцитов CD4 <1000 мкл⁻¹ у детей в возрасте <12 месяцев и <750 мкл⁻¹ у детей в возрасте 12–18 месяцев; CD4 <15% соответствует <500 мкл⁻¹ у детей в возрасте 1–5 лет и <200 мкл⁻¹ у детей в возрасте >6 лет.

‡ ПЦР на ДНК ВИЧ, или методики амплификации РНК ВИЧ, или определение антигена p24 в составе иммунных комплексов методом их расщепления.

Рекомендуется учитывать процентное содержание лимфоцитов CD4 при принятии решения о немедленном начале терапии.

* Если у ребенка бессимптомное течение ВИЧ-инфекции, а количество или процентное содержание лимфоцитов CD4 указывают на необходимость начала АРТ, рекомендуется определить этот показатель CD4 повторно при наличии ресурсов.

§ Многие клинические симптомы II и III стадий ВИЧ-инфекции у детей по классификации ВОЗ не специфичны только для ВИЧ-инфекции. В регионах с ограниченными ресурсами они могут наблюдаться у детей, не инфицированных ВИЧ. Поэтому при отсутствии возможности вирусологического обследования и определения содержания лимфоцитов CD4 ВИЧ-положительным детям в возрасте <18 месяцев с симптомами ВИЧ-инфекции следует назначать АРТ только в исключительных случаях (например, ребенку с классическими оппортунистическими инфекциями, входящими в определение СПИДа, такими, как саркома Капоши, пневмоцистная пневмония или криптококковый менингит). Если ВИЧ-положительному ребенку в отсутствие окончательного вирусологического диагноза была начата АРТ, то в возрасте 18 месяцев необходимо повторить тестирование на антитела к ВИЧ для подтверждения ВИЧ-статуса; продолжать АРТ следует только у детей с подтвердившимся диагнозом ВИЧ-инфекции.

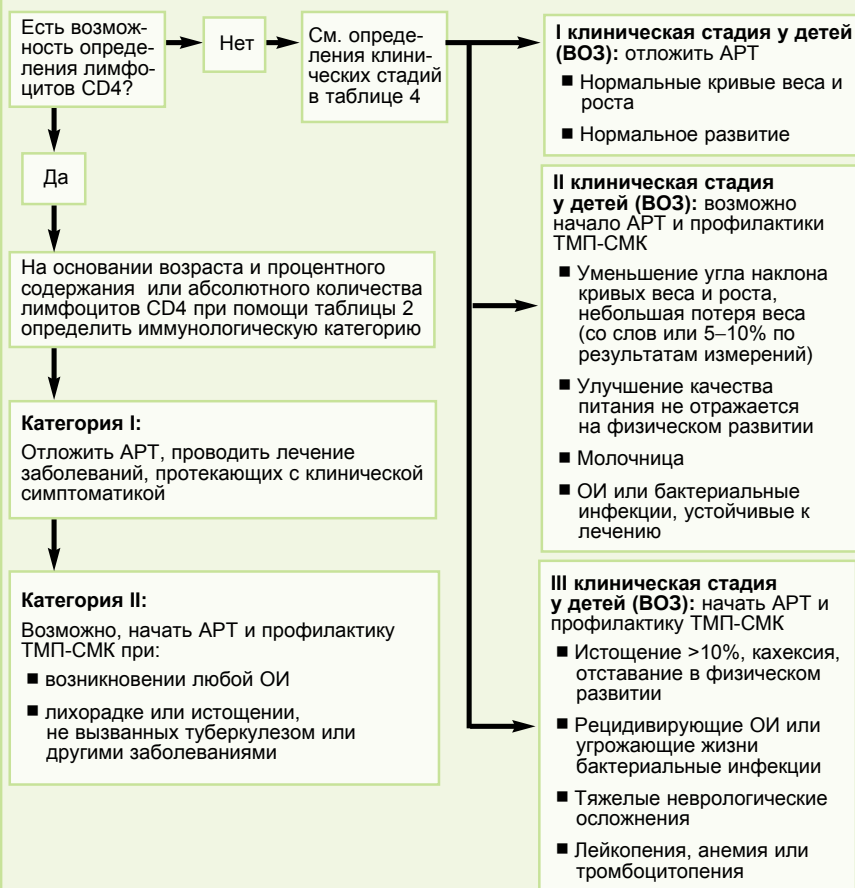
Таблица 8. Показания к АРТ у детей первого года жизни и старше (ВОЗ) (продолжение)

** При невозможности определения процентного содержания лимфоцитов CD4, вместо него можно при наличии симптомов ВИЧ-инфекции использовать такой критерий, как общее количество лимфоцитов $<2500 \text{ мкл}^{-1}$ у детей в возрасте <18 месяцев и $<1500 \text{ мкл}^{-1}$ у детей в возрасте 18 месяцев. Значение такого критерия при бессимптомном течении ВИЧ-инфекции неизвестно. Таким образом, при невозможности определения показателей CD4 детям с бессимптомным течением ВИЧ-инфекции (I стадия ВИЧ-инфекции у детей по классификации ВОЗ) терапия не назначается, поскольку не существует никакого другого надежного критерия для назначения терапии, который можно было бы применять в регионах с ограниченными ресурсами.

Источник: «Scaling Up Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings: Treatment Guidelines for a Public Health Approach». World Health Organization. December 2003. [«Увеличение масштабов применения антиретровирусной терапии в условиях ограниченных ресурсов. Руководство по применению методов общественного здравоохранения». Всемирная организация здравоохранения. Декабрь 2003 г.]

Рис. 3. Алгоритм определения показаний к АРТ у ВИЧ-инфицированных детей

Диагноз ВИЧ-инфекции подтвержден с помощью тИФА (ELISA) или экспресс-теста на ВИЧ в возрасте 15–18 месяцев или с помощью вирусологического теста (определение вирусной нагрузки) в возрасте старше 3 недель



Источник: «The PIH Guide to the Community-Based Treatment of HIV in Resource-Poor Settings». Partners in Health. July 2004. [Руководство по лечению ВИЧ-инфекции в условиях ограниченных ресурсов исходя из возможностей и потребностей конкретного сообщества. Партнеры в области здравоохранения. Июль 2004 г.]



Руководства и протоколы содержат важную и полезную информацию, однако очень важно, чтобы при принятии клинических решений также учитывались индивидуальные обстоятельства каждого пациента. Очень трудно точно предсказать, сможет ли ребенок и ухаживающие за ним лица строго соблюдать режим приема препаратов. При лечении взрослых пациентов решения чаще принимаются в пользу как можно более позднего начала терапии, поскольку на фоне АРТ наблюдается выраженное восстановление численности клеток иммунной системы даже у пациентов, у которых количество лимфоцитов CD4 составляло 200–350 клл⁻¹, к тому же имеются определенные опасения, связанные с необходимостью соблюдения режима терапии в течение длительного времени и побочных эффектов терапии. У детей возможности восстановления иммунной системы намного выше, чем у взрослых, при этом у детей в большей степени восстанавливается пул наивных Т-лимфоцитов. Это служит весомым аргументом за то, чтобы отложить начало АРТ. Однако следует учитывать и другие последствия нелеченой ВИЧ-инфекции у детей, включая отставание в физическом развитии, задержку полового развития и энцефалопатию.

Схемы АРТ первой линии

Как и в отношении определения показаний к АРТ, существуют различные рекомендации по выбору схем АРТ первой линии для лечения ВИЧ-инфекции у детей. Хотя в этом разделе также приводятся рекомендации, изложенные в консенсусном руководстве, разработанном для США, основной акцент сделан на рекомендациях ВОЗ.

Консенсусные рекомендации, разработанные для США

Цель начальной схемы АРТ заключается в снижении вирусной нагрузки до неопределяемого уровня. Такого снижения вирусной нагрузки легче всего добиться с помощью начальной схемы АРТ, при возникновении показаний к замене схемы терапии достичь такого эффекта станет труднее. Предпочтительно назначать комбинации трех АРВ препаратов (см. таблицу 9). После начала АРТ больному, скорее всего, придется принимать препараты на протяжении всей его жизни. Поэтому при выборе начальной схемы АРТ необходимо учитывать не только противовирусный эффект комбинации, но и сохранение возможностей замены АРТ в будущем.

Наибольшее количество данных о применении АРТ у детей было получено в исследованиях, где изучалась эффективность комбинаций двух НИОТ и одного ИП. Маленьким детям, которые не способны глотать капсулы, предпочтительно назначать нелфинавир, лопинавир/ритонавир или ритонавир, которые выпускаются в жидких формах для применения в педиатрической практике. Из этих препаратов самая низкая переносимость у раствора ритонавира. Нелфинавир выпускается в виде порошка, однако растертые в порошок таблетки в целом лучше переносятся и обладают лучшей биодоступностью. Детям, которые способны глотать капсулы, можно назначить индинавир или ампренавир. В консенсусном руководстве, разработанном для США, в качестве альтернативы ингибитору протеазы предлагается назначать детям старше трех лет, которые могут глотать капсулы, эфавиренз — препарат из класса ННИОТ. Эта рекомендация основана на результатах исследований с участием взрослых, которые показали, что комбинация эфавиренза с двумя НИОТ не уступает по эффективности схемам АРТ, основанным на ИП.

По результатам нескольких исследований небольших выборок, в которых изучалось применение комбинации невирапина с двумя НИОТ у детей первого года жизни, на основании частоты ответа на терапию был сделан вывод, что такая

Таблица 9. Начальные схемы АРТ для детей (США)

Схемы АРТ, основанные на ИП

- Схемы выбора ■ Два НИОТ¹ **плюс LPV/r или NFV или RTV**
 Альтернативные схемы ■ Два НИОТ¹ **плюс APV** (детям старше 4 лет)²
 или IDV

Схемы АРТ, основанные на ННИОТ

- Схемы выбора ■ Детям старше 3 лет: Два НИОТ¹ **плюс EFV³**
 (с NFV или без него)
 ■ Детям младше 3 лет и тем, кто не может глотать
 капсулы: Два НИОТ¹ **плюс NVP³**
 Альтернативные схемы ■ Два НИОТ¹ **плюс NVP³** (детям старше 3 лет)

Схемы АРТ, основанные на НИОТ

- Схемы выбора ■ Нет
 Альтернативные схемы ■ ZDV **плюс 3TC** **плюс ABC**
 Применять в особых случаях ■ Два НИОТ¹

Не рекомендуются к применению

- Монотерапия⁴
- Некоторые комбинации двух НИОТ¹
- Два НИОТ **плюс SQV** в мягких или твердых желатиновых капсулах в качестве единственного ИП⁵

Для рекомендации недостаточно данных

- Два НИОТ 1 **плюс DLV**
- Комбинация двух ИП, включающая SQV в мягких или твердых желатиновых капсулах с RTV в низкой дозе, за исключением LPV/r⁴
- НИОТ **плюс** ННИОТ **плюс** ИП⁶
- Схемы, включающие тенофовир (TDF)
- Схемы, включающие энфувиртид (ENF)
- Схемы, включающие эмтрицитабин (FTC)
- Схемы, включающие атазанавир (ATV)
- Схемы, включающие фосампренавир (FPV)

¹ Рекомендуемые комбинации двух НИОТ:

Комбинации выбора: ZDV/ddl или 3TC; d4T/3TC

Альтернативные комбинации: ABC **плюс** ZDV или 3TC; ddl **плюс** 3TC

Применять в особых случаях: d4T/ddl; ddC/ZDV

Для рекомендации недостаточно данных: комбинации, включающие TDF или FTC

Не рекомендуются к применению: ddC/ddl, d4T или 3TC; ZDV/d4T

² APV не следует назначать детям младше 4 лет, поскольку в состав раствора для приема внутрь входит пропиленгликоль и витамин Е, и фармакокинетические данные для этой возрастной группы отсутствуют.

³ EFV в настоящее время выпускается только в капсулах, хотя раствор для приема внутрь проходит в настоящее время клинические испытания с целью определения адекватной дозы для ВИЧ-инфицированных детей младше 3 лет; NVP служит препаратом выбора класса ННИОТ для детей до 3 лет, а также для тех, кто может принимать препараты только в форме растворов.

⁴ За исключением химиопрофилактики ZDV, назначаемой детям, рожденным ВИЧ-инфицированными матерями, в течение первых 6 недель жизни; если у ребенка, получающего профилактику ZDV, подтвержден диагноз ВИЧ-инфекции, терапию следует либо прекратить, либо заменить на комбинированную АРТ.

⁵ За исключением LPV/r, данные о фармакокинетике и безопасности комбинаций двух ИП (например, фармакологического усиления SQV, IDV или NFV при помощи низкой дозы RTV) ограничены; применение комбинаций двух ИП в составе начальной терапии не рекомендуется, хотя использование таких схем может оказаться целесообразным в качестве схем второго ряда у детей, у которых начальная терапия оказалась неэффективной. Для SQV в мягких или твердых желатиновых капсулах требуется фармакологическое усиление RTV в низкой дозе, позволяющее достичь у детей необходимого уровня препарата в плазме, однако фармакокинетические данные об адекватных дозах пока отсутствуют.

⁶ За исключением EFV/NFV в сочетании с одним или двумя НИОТ, вирусологическая и иммунологическая эффективность которых при применении у ВИЧ-инфицированных детей была установлена в клинических испытаниях.

Источник: «Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection» National Resource Center, UMDNJ; Health Resources and Services Administration; National Institutes of Health. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. March 2005.

[«Руководство по применению антиретровирусных препаратов в лечении ВИЧ-инфекции у детей». Национальный центр ресурсов при Университете медицины и стоматологии штата Нью-Джерси; Управление ресурсов и служб здравоохранения; Национальные институты здоровья. Рабочая группа по разработке схем антиретровирусной терапии и рекомендаций по оказанию медицинской помощи ВИЧ-инфицированным детям. Редакция марта 2005 г.]



комбинация, по-видимому, менее эффективна, чем схема АРТ, основанная на ИП [105]. Частота ответа на АРТ у детей первого года жизни, как правило, ниже, чем у детей старшего возраста, по причине высокой вирусной нагрузки и особенностей фармакокинетики. Результаты исследований с участием взрослых показали, что комбинация невирапина с зидовудином и ламивудином не уступает по эффективности схемам, включающим нелфинавир или эфавиренз, и накопленный клинический опыт лечения детей старшего возраста подтверждает, что эту комбинацию тоже можно отнести к схемам первого ряда [106]. Ампренавир — препарат класса ИП, обладающий сильным антиретровирусным эффектом, он выпускается в том числе в форме раствора. Однако раствор ампренавира содержит пропиленгликоль и большую дозу витамина Е. При приеме препарата в рекомендуемой дозе дети дополнительно будут получать витамин Е в суточной дозе 138 Ед/кг. Поскольку безопасность применения такого раствора у детей первого года жизни не установлена, ампренавир не рекомендуется к применению в составе схем первого ряда у детей младше четырех лет. Однако он может входить в состав схем «спасения».

В клиническом испытании эффективности четырехкомпонентной схемы АРТ, включавшей эфавиренз, нелфинавир и два препарата класса НИОТ, у детей, ранее получавших НИОТ, у 76% детей через 48 недель терапии вирусная нагрузка была на неопределяемом уровне [107]. Хотя сравнивать результаты, полученные в разных исследованиях, не вполне корректно, в похожих исследованиях, где применялись схемы, основанные на нелфинавире и ритонавире, подавление вирусной нагрузки до неопределяемого уровня было достигнуто у 30–42% испытуемых [88, 108]. В исследовании эффективности комбинации лопинавира/ритонавира со ставудином и ламивудином у 79% детей через 48 недель терапии вирусная нагрузка была на неопределяемом уровне. При этом в группе детей, ранее не получавших лечения, через 48 недель у 84% детей вирусная нагрузка составляла менее 400 копий/мл, а в группе детей, ранее получавших препараты классов НИОТ или ННИОТ, такое снижение вирусной нагрузки произошло у 75% детей [109]. Эти результаты подтверждают гипотезу, что для лечения маленьких детей необходимо применять более сильные комбинации АРВ препаратов, чем для лечения взрослых. При лечении взрослых часто используется добавление низкой дозы ритонавира для улучшения фармакокинетики основного ингибитора протеазы, входящего в схему терапии. Ритонавир в низкой дозе повышает концентрации препарата в организме, уменьшает вариабельность фармакокинетических параметров и дает возможность принимать препарат независимо от приема пищи. Помимо ранее полученных данных о применении у детей лопинавира/ритонавира, получены предварительные данные о применении у детей индинавира, усиленного ритонавиром, и саквинавира в мягких желатиновых капсулах, усиленного ритонавиром [110, 111]. До тех пор, пока не будут получены более точные данные о фармакокинетике и безопасности этих комбинаций, их, возможно, следует использовать в составе схем «спасения», а также назначать детям, у которых предполагается высокая вероятность неэффективности стандартных схем АРТ, возможно, включая детей, у которых выявлена очень высокая вирусная нагрузка.

В таблице 10 представлены рекомендации ВОЗ по выбору схем первого ряда для лечения детей первого года жизни и старше. Эти рекомендации основаны на следующих положениях: 1) большинство АРВ препаратов, применяющихся для лечения взрослых и подростков, можно применять и у детей, но не у всех препаратов есть формы выпуска для применения у детей (например, таких форм нет у индинавира и саквинавира); 2) дозы для детей рассчитываются на основании площади поверхности тела или веса ребенка; 3) эфавиренз нельзя использовать у детей младше трех лет, поскольку для него не определены оптимальные дозировки для применения в этой возрастной группе.

Таблица 10. Схемы АРТ первого ряда для детей первого года жизни и старше (ВОЗ)

Схема первого ряда	Комментарий
d4Т или ZDV	
Плюс 3ТС	
Плюс NVP или EFV	Выбор ННИОТ:
	■ Возраст <3 лет или вес <10 кг: NVP
	■ Возраст >3 лет или вес >10 кг: EFV
Примечания:	
1. Эфавиренз рекомендован только детям старше 3 лет, поскольку он не выпускается в форме раствора для приема внутрь, а фармакокинетические данные, относящиеся к применению препарата у маленьких детей, ограничены.	
2. В развивающихся странах могут быть преимущества у комбинации трех НИОТ в связи с тем, что у ВИЧ-инфицированных детей часто подозревается или диагностируется туберкулез. Невирапин и эфавиренз могут вступать в лекарственные взаимодействия с противотуберкулезными препаратами.	
3. В качестве входящих в схему АРТ двух НИОТ предпочтительна комбинация ZDV и 3ТС, поскольку именно к ней относится большинство имеющихся клинических данных. Однако можно использовать другие комбинации двух НИОТ, в частности, ZDV/ddI, d4Т/3ТС и ddI/3ТС. Зидовудин и d4Т являются антагонистами, поэтому их нельзя сочетать.	
<i>Источник: «Scaling Up Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings: Treatment Guidelines for a Public Health Approach». World Health Organization. December 2003. [«Увеличение масштабов применения антиретровирусной терапии в условиях ограниченных ресурсов. Руководство по применению методов общественного здравоохранения». Всемирная организация здравоохранения. Декабрь 2003 г.]</i>	

Дозы

Оптимальные дозировки АРВ препаратов для детей зависят от возраста, пути выведения и особенностей строения тела. При лечении детей, как правило, используются более высокие дозы препаратов на килограмм веса тела, чем у взрослых. Дозы рассчитываются в миллиграммах либо на килограмм веса тела, либо на квадратный метр площади поверхности тела. При лечении подростков рекомендуется назначать дозы препаратов с учетом стадии половой зрелости по Таннеру (см. таблицу 11). В раннем пубертатном периоде (стадии I–II по Таннеру) следует придерживаться рекомендаций, разработанных для детей, а в позднем (стадия V по Таннеру) — рекомендаций для взрослых.

Таблица 11. Шкала Таннера для оценки половой зрелости

Стадия	Оволосение лобка	Молочные железы	Половой член	Яички
I	Препубертатное состояние	Препубертатное состояние	Препубертатное состояние	Препубертатное состояние
II	Редкие, прямые слегка пигментированные, первичные пушковые волосы	Увеличение молочных желез; молочные железы и сосок выступают вперед, ареола увеличивается в диаметре	Небольшое увеличение	Мошонка увеличивается в размерах, становится розового цвета, утолщается
III	Редкие, прямые, слегка пигментированные, первичные пушковые волосы	Увеличение молочных желез и ареолы; ареола не выступает над поверхностью железы	Увеличение в длину	Увеличение в размерах
IV	Тип оволосения как у взрослого человека, но менее интенсивное	Ареола и сосок выступают над поверхностью молочной железы	Увеличение в толщину, увеличение головки	Увеличение яичек и мошонки в размерах, пигментация мошонки
V	Тип оволосения как у взрослого человека с распространением на внутреннюю поверхность бедер	Над поверхностью железы выступает только сосок; ареола не выступает над поверхностью железы	Как у взрослого человека	Как у взрослого человека

Источник: Tanner, JM; Growth at Adolescence. [Физическое развитие в подростковом возрасте]. 2nd ed. Oxford, England, Blackwell Scientific Publications, 1962.



С учетом особенностей проведения АРТ в условиях ограниченных ресурсов, ВОЗ разработала рекомендации по расчету доз АРВ препаратов для детей (см. таблицу 12).

Таблица 12. Сводная таблица лекарственных форм и доз АРВ препаратов, применяемых у детей

Препарат	Форма выпуска	Фармако-кинети-ческие данные получены	Расчет доз в зависимости от возраста (веса); частота приема
НИОТ			
Зидовудин (ZDV)	Сироп: 10 мг/мл Капсулы: 100 мг, 250 мг Таблетки: 300 мг	Для любого возраста	<4 недель: 4 мг/кг 2 р/сут от 4 недель до 13 лет: 180 мг/м ² 2 р/сут Максимальная доза: ≥13 лет: 300 мг 2 р/сут
Ламивудин (ЗТС)	Раствор для приема внутрь: 10 мг/мл Таблетки (можно разделить или растолочь): 150 мг	Для любого возраста	<30 дней: 2 мг/кг 2 р/сут ≥30 дней, <60 кг: 4 мг/кг 2 р/сут Максимальная доза: ≥60 кг: 150 мг 2 р/сут
Комбини-рованный препарат (ZDV плюс ЗТС)	В виде раствора или сиропа не выпускается Таблетки: 300 мг ZDV плюс 150 мг ЗТС	Подростки и взрослые	Максимальная доза: >13 лет, >60 кг: 1 таблетка 2 р/сут (нельзя давать, если вес <30 кг)
Ставудин (d4T)	Раствор для приема внутрь: 1 мг/мл Капсулы: 15 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг	Для любого возраста	>30 кг: 1 мг/кг 2 р/сут 30–60 кг: 30 мг 2 р/сут Максимальная доза: >60 кг: 40 мг 2 р/сут
Комбини-рованный препарат (d4T плюс ЗТС)	В виде раствора или сиропа не выпускается Таблетки: 30 мг d4T плюс 150 мг ЗТС; 40 мг d4T плюс 150 мг ЗТС	Подростки и взрослые	Максимальная доза: 30–60 кг: 1 таблетка с 30 мг d4T 2 р/сут ≥60 кг: 1 таблетка с 40 мг d4T 2 р/сут
Диданозин (ddl, диде-оксинозин)	Порошок для пригото-вления суспензии для приема внутрь для де-тей: 10 мг на 1 мл воды, во многих странах в суспензию необходимо добавить антацид Жевательные таблетки: 25 мг, 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг Капсулы, содержащие гранулы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой: 125 мг, 200 мг, 250 мг, 400 мг	Для любого возраста	<3 месяцев: 50 мг/м ² 2 р/сут от 3 месяцев до 13 лет: 90–120 мг/м ² 2 р/сут или 240 мг/м ² 1 р/сут Максимальная доза: ≥13 лет или >60 кг: 200 мг 2 р/сут или 400 мг 1 р/сут
Абакавир (ABC)	Раствор для приема внутрь: 20 мг/мл Таблетки: 300 мг	Для возраста старше 3 месяцев	<16 лет или <37,5 кг: 8 мг/кг 2 р/сут Максимальная доза: >16 лет или ≥37,5 кг: 300 мг 2 р/сут
Комбини-рованный препарат (ZDV плюс ЗТС плюс ABC)	В виде раствора или сиропа не выпускается Таблетки: 300 мг ZDV плюс 150 мг ЗТС плюс 300 мг ABC	Подростки и взрослые	Максимальная доза: >40 кг: 1 таблетка 2 р/сут

Таблица 12. Сводная таблица лекарственных форм и доз АРВ препаратов, применяемых у детей (продолжение)

Препарат	Форма выпуска	Фармако-кинети-ческие данные получены	Расчет доз в зависимости от возраста (веса); частота приема
ННИОТ			
Невирапин (NVP)	Суспензия для приема внутрь: 10 мг/мл Таблетки: 200 мг	Для любого возраста	15–30 дней: 5 мг/кг 1 р/сут в течение 2 нед, затем 120 мг/м ² 2 р/сут в течение 2 нед, затем 200 мг/м ² 2 р/сут от 30 дней до 13 лет: 120 мг/м ² 1 р/сут в течение 2 нед, затем 120–200 мг/м ² 2 р/сут Максимальная доза: >13 лет: 200 мг 1 р/сут в течение 2 нед, затем 200 мг 2 р/сут
Эфавиренз (EFV)	Сироп: 30 мг/мл (примечание: при приеме сиропа требуются более высокие дозы, чем при приеме капсул; см. дозировки) Капсулы: 50 мг, 100 мг, 200 мг	Только для детей старше 3 лет	Капсулы (сироп) детям старше 3 лет: 10–15 кг: 200 мг (270 мг=9 мл) 1 р/сут 15–20 кг: 250 мг (300 мг=10 мл) 1 р/сут 20–25 кг: 300 мг (360 мг=12 мл) 1 р/сут 25–33 кг: 350 мг (450 мг=15 мл) 1 р/сут 33–40 кг: 400 мг (510 мг=17 мл) 1 р/сут Максимальная доза: ≥40 кг: 600 мг 1 р/сут
Комбини-рованный препарат (d4T плюс 3ТС плюс NVP)	В виде раствора или сиропа не выпускается Таблетки: 30 мг d4T плюс 150 мг 3ТС плюс 200 мг NVP; 40 мг d4T плюс 150 мг 3ТС плюс 200 мг NVP	Взрослые и подростки	Максимальная доза: 30–60 кг: 1 таблетка с 30 мг d4T 2 р/сут ≥60 кг: 1 таблетка с 40 мг d4T 2 р/сут
ИП			
Нелфина-вир (NFV)	Порошок для приема внутрь (смешивать с жидкостью): в чайной ложке без верха (5 мл) 200 мг, в мерной ложечке (1,25 мл) 50 мг Таблетки: 250 мг (таблетку можно разделить на две равных части; можно растолочь и добавить в пищу или растворить в воде)	Для любого возраста Однако наблюдается выраженная фармакокинетическая вариабельность у детей первого года жизни, которым необходимы очень высокие дозы препарата	<1 года: 50 мг/кг 3 р/сут или 75 мг/кг 2 р/сут от 1 года до 13 лет: 55–65 мг/кг 2 р/сут Максимальная доза: ≥13 лет: 1250 мг 2 р/сут
Лопинавир/ритонавир (LPV/r)	Раствор для приема внутрь: 80 мг/мл LPV плюс 20 мг/мл RTV Капсулы: 133,3 мг LPV плюс 33,3 мг RTV	Для возраста 6 месяцев и старше	От 6 месяцев до 13 лет: 225 мг/м ² LPV/ 57,5 мг/м ² RTV 2 р/сут или дозировки, определяемые весом тела: 7–15 кг: 12 мг/кг LPV/ 3 мг/кг RTV 2 р/сут 15–40 кг: 10 мг/кг LPV/ 2,5 мг/кг RTV 2 р/сут Максимальная доза: >40 кг: 400 мг LPV/ 100 мг RTV (3 капсулы или 5 мл) 2 р/сут

м² = квадратный метр поверхности тела, вычисляемой как квадратный корень из (рост в сантиметрах, умноженный на вес в килограммах и деленный на 3600)

Источник: «Scaling Up Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings: Treatment Guidelines for a Public Health Approach». World Health Organization. December 2003. [«Увеличение масштабов применения антиретровирусной терапии в условиях ограниченных ресурсов. Руководство по применению методов общественного здравоохранения». Всемирная организация здравоохранения. Декабрь 2003 г.]



Диспансерное наблюдение

После начала АРТ следует проводить регулярные осмотры ребенка через небольшие промежутки времени (см. таблицу 13). Во время посещения врача через две недели после начала терапии оценивается степень соблюдения режима приема препаратов, побочные эффекты и переносимость терапии. Лабораторные показатели, безусловно, очень важны, но клиническое наблюдение играет не менее важную роль при оценке ответа на АРТ. Наиболее важными клиническими показателями являются рост и вес, которые следует измерять при каждом посещении. Другими важными показателями служат показатели нервно-психического развития, неврологические жалобы или симптомы, а также частота возникновения инфекционных заболеваний у ребенка. Для оценки токсического действия АРТ определяют активность печеночных ферментов и выполняют полный клинический анализ крови.

Таблица 13. График регулярных осмотров детей, получающих АРТ (IAPAC)

<i>Скрининговое посещение</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Анализ крови с определением общего количества лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, гематокрита, АМК, креатинина, АЛТ, глюкозы ■ Оценка клинического состояния, включая определение стадии ВИЧ-инфекции (ВОЗ) ■ Рентгенограмма грудной клетки; при наличии патологических изменений - трехкратный мазок мокроты на кислотоустойчивые бактерии ■ Анализ мочи на беременность ■ Определение количества лимфоцитов CD4
<i>Подготовительное посещение</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Выбор режима АРТ ■ Обучение и консультирование относительно соблюдения режима терапии ■ Определение вирусной нагрузки (РНК ВИЧ-1)[†] ■ Определение подтипа ВИЧ-1 ■ Определение исходного генотипа[‡]
<i>День 0</i>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Консультирование относительно соблюдения режима терапии ■ Начало АРТ
<i>День 14</i>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Анализ крови с определением общего количества лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, гематокрита, АМК, АЛТ, глюкозы ■ Оценка клинического состояния с учетом количества лимфоцитов CD4 ■ Определение количества лимфоцитов CD4 ■ Определение вирусной нагрузки (ВИЧ-1)[†] ■ Консультирование относительно соблюдения режима терапии
<i>День 30</i>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Оценка клинического состояния с определением количества лимфоцитов CD4 ■ Консультирование относительно соблюдения режима терапии ■ Определение вирусной нагрузки (ВИЧ-1)[†] ■ Анализ крови с определением общего количества лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, гематокрита, АМК, креатинина, АЛТ, глюкозы

Таблица 13. График регулярных осмотров детей, получающих АРТ (IAPAC) (продолжение)

<i>Месяц 3</i>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Оценка клинического состояния с определением количества лимфоцитов CD4 ■ Консультирование относительно соблюдения режима терапии ■ Определение вирусной нагрузки (ВИЧ-1)[†] ■ Анализ крови с определением общего количества лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, гематокрита, АМК, креатинина, АЛТ, глюкозы
<i>Месяц 6</i>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Оценка клинического состояния с определением количества лимфоцитов CD4 ■ Консультирование относительно соблюдения режима терапии ■ Определение вирусной нагрузки (ВИЧ-1)[†] ■ Анализ крови с определением общего количества лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, гематокрита, АМК, креатинина, АЛТ, глюкозы
<i>Месяц 9</i>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Анализ крови с определением общего количества лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, гематокрита, АМК, креатинина, АЛТ, глюкозы ■ Оценка клинического состояния с определением количества лимфоцитов CD4 ■ Консультирование относительно соблюдения режима терапии ■ Определение вирусной нагрузки (ВИЧ-1)[†]
<i>Месяц 12</i>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Оценка клинического состояния с определением количества лимфоцитов CD4 ■ Консультирование относительно соблюдения режима терапии ■ Анализ крови с определением общего количества лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, гематокрита, АМК, креатинина, АЛТ, глюкозы ■ Определение вирусной нагрузки (ВИЧ-1)[†] ■ Анализ генотипа ВИЧ[‡] ■ При стабильных показателях запланировать дальнейшие посещения через каждые 4-6 месяцев
<i>Второй год, каждые 4-6 месяцев</i>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Оценка клинического состояния с определением количества лимфоцитов CD4 ■ Консультирование относительно соблюдения режима терапии ■ Анализ крови с определением общего количества лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, гематокрита, АМК, креатинина, АЛТ, глюкозы ■ Определение вирусной нагрузки (ВИЧ-1)[†] ■ Анализ генотипа ВИЧ[‡]
<p>[†] Желательно, но необязательно, согласно рекомендациям ВОЗ</p> <p>[‡] Рекомендуется проводить в медицинских учреждениях, которые обладают соответствующими возможностями (не в ущерб оказанию помощи в критических ситуациях), в странах, где отслеживание развития резистентности штаммов ВИЧ является частью программы АРТ, проводимой на уровне объединения медицинских учреждений или на национальном уровне.</p>	



Согласно рекомендациям ВОЗ, все пациенты, проживающие в странах с ограниченными ресурсами, которым была начата АРТ и назначена одна из схем первого ряда, рекомендованная ВОЗ к применению в условиях ограниченных ресурсов, должны регулярно проходить плановые лабораторные обследования по графику, представленному в таблице 14.

Таблица 14. График плановых лабораторных обследований пациентов, получающих схему АРТ первого ряда

Схема	Лабораторные обследования (до начала АРТ)	Лабораторные обследования (в ходе АРТ)
d4T + 3TC + NVP	<ul style="list-style-type: none"> ■ CD4: желательно, но не обязательно 	<ul style="list-style-type: none"> ■ При наличии соответствующих симптомов - определение активности АЛТ для выявления токсичных эффектов препаратов ■ CD4 каждые 6–12 месяцев при наличии возможности, для контроля эффективности терапии
ZDV + 3TC + NVP	<ul style="list-style-type: none"> ■ Гемоглобин: рекомендуется ■ Полный клинический анализ крови; CD4: желательно, но не обязательно 	<ul style="list-style-type: none"> ■ При наличии соответствующих симптомов — определение уровня гемоглобина, общего количества лейкоцитов, активности АЛТ для выявления токсичных эффектов препаратов ■ CD4 каждые 6–12 месяцев при наличии возможности, для контроля эффективности терапии
d4T + 3TC + EFV	<ul style="list-style-type: none"> ■ CD4: желательно, но не обязательно 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Обследования для выявления токсичных эффектов препаратов в зависимости от симптомов, необходимых обследований нет ■ CD4 каждые 6–12 месяцев при наличии возможности, для контроля эффективности терапии
ZDV + 3TC + EFV	<ul style="list-style-type: none"> ■ Гемоглобин: рекомендуется ■ Полный клинический анализ крови; CD4: желательно, но не обязательно 	<ul style="list-style-type: none"> ■ При наличии соответствующих симптомов — определение уровня гемоглобина, общего количества лейкоцитов для выявления токсичных эффектов препаратов ■ CD4 каждые 6–12 месяцев при наличии возможности, для контроля эффективности терапии

Источник: «Scaling Up Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings: Treatment Guidelines for a Public Health Approach». World Health Organization. December 2003. [«Увеличение масштабов применения антиретровирусной терапии в условиях ограниченных ресурсов. Руководство по применению методов общественного здравоохранения». Всемирная организация здравоохранения. Декабрь 2003 г.]

Вирусная нагрузка не относится к числу диагностических показателей, рекомендованных ВОЗ к применению в условиях ограниченных ресурсов. При возможности определения вирусной нагрузки необходимо убедиться в ее снижении не менее чем на $1 \log_{10}$ (в 10 раз) через 7–10 дней после начала АРТ. Отсутствие такого снижения свидетельствует о наличии проблем, связанных с соблюдением режима терапии, вирусной резистентностью или недостаточными концентрациями препарата в организме. В первое время после начала терапии необходимо осматривать пациента ежемесячно, чтобы своевременно выявлять побочные

эффекты и наблюдать за соблюдением режима терапии. Абсолютное количество и процентное содержание лимфоцитов CD4 начинают увеличиваться по прошествии некоторого промежутка времени (до месяца). Определение содержания лимфоцитов CD4, как правило, более широко доступно в условиях ограниченных ресурсов, чем измерение вирусной нагрузки, и динамика этого показателя позволяет оценить ответ на проводимую терапию. У детей, отстававших в физическом развитии, об эффективности терапии свидетельствует скачок в физическом развитии. Если позволяют ресурсы, каждые три месяца следует выполнять анализ крови, определяя в том числе вирусную нагрузку, абсолютное количество и процентное содержание лимфоцитов CD4.

Побочные эффекты АРТ у детей включают миопатию, панкреатит, дислипидемию, резистентность к инсулину, нарушение толерантности к глюкозе, изменения формы тела, лактацидоз [102–104, 112]. По возможности, следует регулярно определять активность ферментов печени, концентрацию глюкозы, электролитов, анионную разницу, уровни общего холестерина и триглицеридов. Необходимость регулярного определения уровня лактата в сыворотке крови не доказана.

Параметры всасывания и метаболизма препаратов меняются с возрастом, особенно в раннем детстве и подростковом периоде. Вариабельность фармакокинетических параметров характерна для многих ИП; установлена связь между вирусологическим ответом на терапию и уровнем ИП в организме пациента [113–116].

Стратегические принципы

Одна из целей АРТ состоит в том, чтобы добиться снижения вирусной нагрузки до неопределяемого уровня и удерживать ее на этом уровне в течение длительного времени. Однако у большинства детей такого вирусологического ответа добиться не удается, особенно при назначении схем АРТ второго и третьего ряда. Поэтому необходимо совершенствовать схемы АРТ для начальной терапии. Четырехкомпонентные схемы АРТ могут оказаться более эффективными, но пока подтверждения этому не получено. Долгосрочные цели терапии не ограничиваются подавлением вирусной нагрузки, они включают также максимальное восстановление функции иммунной системы, улучшение показателей физического развития, улучшение состояния здоровья в целом, предупреждение и устранение побочных эффектов терапии, увеличение продолжительности жизни и повышение качества жизни, а также сохранение возможностей для замены схемы АРТ. У детей, которые получают не первую схему АРТ, бывает сложно удерживать вирусную нагрузку на неопределяемом уровне; однако и у детей, и у взрослых, несмотря на повышение вирусной нагрузки, еще долгое время может сохраняться клинический и иммунологический ответ на проводимую терапию [117, 118].

Замена схемы АРТ

Как в консенсусном руководстве, принятом в США, так и в руководстве, разработанном ВОЗ, приводятся клинические, вирусологические и иммунологические показания к замене схемы АРТ. Клиническое прогрессирование заболевания, сопровождающееся изменением клинической категории по классификации CDC, усиление неврологических нарушений и выраженное снижение функции иммунной системы четко указывают на неэффективность проводимого лечения. Клиническими критериями можно пользоваться в любых условиях, а определение абсолютного количества или процентного содержания лимфоцитов CD4 требует меньших ресурсов, чем измерение вирусной нагрузки. Определение вирусологических критериев связано с более значительными издержками; ими в основном пользуются в развитых странах.



При решении вопроса о продолжении терапии или замене схемы АРТ принимаются во внимание возможность подбора эффективной схемы терапии, вероятность соблюдения режима лечения и возможные побочные эффекты. На практике часто полезно сопоставить иммунологические и клинические данные с вирусологическими критериями. Если ребенку с вирусологическими признаками неэффективности АРТ трудно подобрать новую, заведомо эффективную комбинацию АРВ препаратов или есть финансовые ограничения, абсолютными показаниями к замене схемы АРТ служат только снижение содержания лимфоцитов CD4 и отставание в физическом развитии. Детям, у которых содержание лимфоцитов CD4 стабильно находится в пределах нормы, более целесообразно продолжать лечение по старой схеме АРТ. При замене схемы АРТ в новую схему необходимо включить по крайней мере два, а в идеале три или четыре препарата, предположительно активных против данного штамма вируса. В таблице 15 изложены рекомендации по замене схемы АРТ из консенсусного руководства, принятого в США.

Таблица 15. Показания к замене схемы АРТ (США)

Вирусологические показания*

- Вирусологический ответ после 8–12 недель терапии ниже, чем минимально приемлемый. Для детей, получающих высокоактивную антиретровирусную терапию, таковым считается десятикратное ($1,0 \log_{10}$) снижение уровня РНК ВИЧ по сравнению с исходным.
- РНК ВИЧ не снижается до неопределяемого уровня после 4–6 месяцев антиретровирусной терапии.[†]
- Уровень РНК ВИЧ вновь становится определяемым после того, как в результате АРТ установилась неопределяемая вирусная нагрузка.
- Повторяющееся увеличение числа копий РНК ВИЧ у детей, у которых был выраженный вирусологический ответ на терапию, но вирусная нагрузка была все же определяемой. Такое увеличение требует замены терапии, если после достижения минимума вирусной нагрузки произошло увеличение числа копий РНК ВИЧ более чем в три раза ($>0,5 \log_{10}$) у детей старше 2 лет или более чем в пять раз ($>0,7 \log_{10}$) у детей младше 2 лет.

Иммунологические показания

- Изменение иммунологической категории (см. таблицу 2).[#]
- У детей, у которых процентное содержание лимфоцитов CD4 составляет $<15\%$ (иммунологическая категория 3), устойчивое снижение процентного содержания лимфоцитов CD4 на 5 процентилей (т. е. с 15% до 10%).
- Быстрое и выраженное снижение абсолютного количества лимфоцитов CD4 (т. е. на $>30\%$ за <6 месяцев).

Клинические показания

- Прогрессирующая задержка нервно-психического развития.
- Отставание в физическом развитии, определяемое как стабильное снижение динамики показателей веса и роста, несмотря на правильное питание и при отсутствии других причин.
- Прогрессирование ВИЧ-инфекции, определяемое как переход от одной педиатрической клинической категории к другой (например, от клинической категории А к клинической категории В).^{**}

Таблица 15. Показания к замене схемы АРТ (США) (продолжение)

- * Перед принятием решения о замене терапии необходимо провести по крайней мере 2 измерения (с промежутком не менее недели)
- † При принятии решения о возможной замене препаратов следует принять во внимание исходный уровень вирусной нагрузки при начале АРТ и уровень, достигнутый в результате терапии.. Например, немедленное изменение терапии не требуется, если достигнуто устойчивое снижение числа копий РНК ВИЧ на 1,5-2,0 log₁₀, даже если вирусная нагрузка остается на определяемом низком уровне.
- § Если увеличение вирусной нагрузки умеренное (например, она составляет менее 5000 копий/мл), то, возможно, следует продолжать наблюдение, чаще определяя уровень РНК ВИЧ. Если вирусная нагрузка продолжает оставаться определяемой или увеличивается, это указывает на развитие мутаций резистентности.
- # Минимальное изменение процентного содержания лимфоцитов CD4, которое приводит к изменению иммунологической категории (например, с 26 до 24% или с 16 до 14%) может быть не столь значимо, как резкое изменение процентного содержания лимфоцитов CD4 в пределах одной и той же иммунологической категории (например, падение с 35 до 25%).
- ** У пациентов со стабильными иммунологическими и вирусологическими показателями переход от одной клинической категории к другой не обязательно служит показанием к замене терапии. Таким образом, у пациентов, у которых прогрессирование заболевания не приводит к задержке нервно-психического или физического развития, при принятии решения о замене терапии, важно учитывать наличие вирусологических и иммунологических показаний.

Источник: «Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection» National Resource Center, UMDNJ; Health Resources and Services Administration; National Institutes of Health. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. March 2005. [«Руководство по применению антиретровирусных препаратов в лечении ВИЧ-инфекции у детей». Национальный центр ресурсов при Университете медицины и стоматологии штата Нью-Джерси; Управление ресурсов и служб здравоохранения; Национальные институты здоровья. Рабочая группа по разработке схем антиретровирусной терапии и рекомендаций по оказанию медицинской помощи ВИЧ-инфицированным детям. Редакция марта 2005 г.]

В таблице 16 приведены критерии ВОЗ для определения неэффективности терапии у детей, основанные на клинических данных и показателях CD4.

Таблица 16. Клинические и иммунологические критерии неэффективности АРТ у детей первого года жизни и старше

<i>Клинические признаки неэффективности терапии</i>	<i>Критерии неэффективности терапии, связанные с уровнем лимфоцитов CD4†</i>
Остановка физического развития у детей, у которых прежде был ответ на терапию, или замедление физического развития у детей, у которых улучшились параметры физического развития после начала терапии	Возвращение процентного содержания доли лимфоцитов CD4 (или, у детей старше 6 лет, абсолютного количества лимфоцитов CD4) к исходному уровню до терапии или более низкому в отсутствие других инфекций, которые могли бы вызвать временное снижение показателя CD4
Несоответствие возрастным критериям нервно-психического развития или развитие энцефалопатии	Снижение процентного содержания лимфоцитов CD4 (или, у детей старше 6 лет, абсолютного количества лимфоцитов CD4) вдвое по сравнению с максимальным значением на фоне терапии в отсутствие других инфекций, которые могли бы вызвать преходящее снижение показателя CD4
Возникновение новых ОИ или злокачественных опухолей, свидетельствующих о клиническом прогрессировании заболевания‡	
Рецидивы прежних ОИ, таких как устойчивый к терапии кандидоз полости рта	
† Если у ребенка бессимптомное течение ВИЧ-инфекции, и неэффективность терапии определяется только на основании показателей CD4, возможно, следует при наличии ресурсов провести контрольное измерение показателей CD4	
‡ Необходимо отличать эту ситуацию от синдрома восстановления функций иммунной системы, который может развиваться в первые три месяца после начала АРТ, не свидетельствующего о неэффективности терапии.	
<i>Источник:</i> «Scaling Up Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings: Treatment Guidelines for a Public Health Approach». World Health Organization. December 2003. [«Увеличение масштабов применения антиретровирусной терапии в условиях ограниченных ресурсов. Руководство по применению методов общественного здравоохранения». Всемирная организация здравоохранения. Декабрь 2003 г.]	



Таблица 17. Схемы АРТ второго ряда для детей (ВОЗ)

Схема первого ряда	Схема второго ряда
d4Т или ZDV	ABC
плюс ЗТС	плюс ddl
плюс ННИОТ: NVP или EFV	плюс ИП: LPV/RTV или NFV (или SQV/RTV, если вес ≥ 25 кг)

Детям, которые могут глотать капсулы, и которым существующая форма выпуска в виде капсул позволяет принимать предписанную дозу, рассчитанную на основании веса или площади поверхности тела, можно назначать также SQV/r и IDV/r.

Выбор ННИОТ: если младше 3 лет или <10 кг, то NVP; если старше 3 лет или ≥ 10 кг, то NVP или EFV.

Источник: «Scaling Up Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings: Treatment Guidelines for a Public Health Approach». World Health Organization. December 2003. [«Увеличение масштабов применения антиретровирусной терапии в условиях ограниченных ресурсов. Руководство по применению методов общественного здравоохранения». Всемирная организация здравоохранения. Декабрь 2003 г.]

Наиболее важной причиной неэффективности терапии служит недостаточное соблюдение режима лечения (см. раздел «Соблюдение режима терапии»). Перед тем как начинать новую схему АРТ, необходимо приложить все усилия к оценке и улучшению соблюдения режима лечения. Полезно определять концентрации препарата в сыворотке крови, если это возможно. Поскольку принципы терапии «спасения» у детей только разрабатываются и пока собрано недостаточно данных, при проведении терапии «спасения» необходимо руководствоваться новейшими данными о проведении такой терапии у взрослых.

Соблюдение режима терапии

Соблюдение режима лечения является залогом успеха АРТ и у детей, и у взрослых [100, 101]. При лечении детей возникают дополнительные трудности. Некоторые формы выпуска АРВ препаратов для приема внутрь не растворяются полностью при приготовлении раствора, и получается суспензия с крупными частицами (например, нелфинавир), или они очень неприятны на вкус (например, ритонавир). Соблюдение режима зависит как от согласия ребенка принимать лекарства, так и от возможности лица, ухаживающего за ребенком, давать ему препараты вовремя. Отсутствие стабильного дохода, наличие жилищных и транспортных проблем, симптоматическое течение ВИЧ-инфекции, употребление психоактивных веществ и психические заболевания снижают возможности лица, ухаживающего за ребенком, соблюдать предписанный ребенку режим терапии. Из-за страха раскрытия ВИЧ-статуса ребенок может отказаться принимать препараты в школе или детском воспитательном учреждении, при посещении родственников и в других местах. Кроме того, в развитых странах, где многие дети получают терапию длительное время, все более заметной проблемой становится психологическая усталость от лечения.

Особые проблемы связаны с подростковым возрастом. Это время поиска себя, борьбы за независимость и восстания против авторитетов. Хаотический образ жизни, нерегулярное питание и стремление к подражанию — все это мешает принимать лекарства по расписанию. В этом периоде появляется желание иметь свою личную жизнь и повышается обеспокоенность по поводу возможного раскрытия ВИЧ-статуса. Все эти обстоятельства уменьшают вероятность соблюдения режима лечения. В проспективном когортном исследовании REACH, в кото-

ром приняли участие ВИЧ-инфицированные подростки США, только 41% испытуемых сообщил о том, что строго соблюдал назначенный режим терапии [119].

Большинство подростков, которые заразились ВИЧ через половой контакт или потребление инъекционных наркотиков, были инфицированы относительно недавно. Иммунная система у подростков восстанавливается очень быстро [120]. Таким образом, если у подростка нет выраженного нарушения функции иммунной системы, целесообразно отложить начало терапии до момента, когда можно будет быть уверенным в соблюдении режима терапии. Возможно, для подростков, у которых диагноз был поставлен на стадии первичной (острой) инфекции, следует сделать исключение, поскольку в этой ситуации немедленное начало терапии принесет существенную пользу [97]. Однако многие подростки обращаются за медицинской помощью уже на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. В исследовании REACH у 27% девушек и 35% юношей в момент обращения за помощью был диагностирован СПИД [121]. Дети, заразившиеся перинатальным путем, которые дожили до подросткового возраста, представляют собой неоднородную группу. У некоторых из них наблюдается выраженный иммунодефицит, и они уже в течение длительного времени принимают АРВ препараты; возможности подбора эффективной схемы АРТ для таких пациентов ограничены. У некоторых диагноз был поставлен недавно; у этих пациентов может быть значительное отставание в физическом развитии и задержка наступления половой зрелости. Предварительные данные исследования, проведенного в Уганде, свидетельствуют о том, что в этой группе АРТ дает хорошие результаты.

Для оказания помощи и поддержки в соблюдении режима терапии необходимо применять всесторонний подход. Важную роль играют объединенные усилия многопрофильного коллектива, включающего врачей, медицинских сестер, фармацевтов, а также привлечение в качестве консультантов подростков, принимающих АРТ (см. таблицу 18). Необходимо работать как с самим ребенком, так и с ухаживающими за ним лицами, пытаясь найти решение тех социальных проблем, которые мешают соблюдению режима терапии. Определенную пользу могут принести специальные коробочки для таблеток, многофункциональные наручные часы с будильником, а также средства визуального напоминания. Для некоторых детей оказалось очень эффективным введение препаратов через гастростому; ухаживающие за детьми лица неожиданно сочли этот способ приемлемым, а дети на удивление хорошо переносят эту процедуру [122]. Этот способ введения препаратов особенно подходит для сложных схем «спасения».

Профилактика ОИ

Принципы проведения профилактики ОИ у детей и у взрослых практически одинаковы [123]. Однако в большинстве случаев пневмоцистная пневмония у детей развивается на первом году жизни, когда у некоторых детей еще не подтвержден диагноз ВИЧ-инфекции или не зафиксировано снижение содержания лимфоцитов CD4 [124]. Поэтому всем детям с положительным и неопределенным ВИЧ-статусом начинают профилактику пневмоцистной пневмонии в 6-недельном возрасте. Поскольку у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, нельзя исключить ВИЧ-инфекцию до достижения ими 3–4-месячного возраста, профилактику начинают после завершения курса зидовудина и продолжают до получения результатов второго вирусологического исследования, выполняемого в возрасте 2–4 месяца. Если у матери на момент родов была неопределяемая вирусная нагрузка, и она получала АРТ, вероятность инфицирования ребенка невелика, поэтому соотношение рисков и преимуществ, связанных с проведением профилактики пневмоцистной пневмонии, может варьировать. В развивающихся странах, где вирусологические исследования не входят в стандарт оказания помощи, всем детям в возрасте от 6 недель до одного года, рожденным



Таблица 18. Методы оказания помощи и поддержки в соблюдении режима АРТ

Методы, ориентированные на пациента

- Выработайте вместе с пациентом режим приема препарата, который ему понятен, и который он намерен соблюдать.
- Выделите необходимое время (более двух посещений) для того, чтобы пациент был заведомо готов начать прием препаратов.
- Заручитесь поддержкой членов семьи, друзей, сообщества, а также пациентов, уже получающих АРТ.
- Посоветуйте пациенту заносить расписание приема препаратов в ежедневник, использовать таймеры, коробочки для таблеток, аптечки-органайзеры.
- Убедите пациента, что прием препаратов следует планировать наперед (т. е. создавать и заблаговременно пополнять запасы лекарств в местах частого пребывания).
- Необходимо анализировать каждый случай пропуска дозы, чтобы не допустить подобной ошибки в будущем.
- Употребление наркотиков и алкоголя на момент начала терапии, наличие психических расстройств затрудняют соблюдение приема препаратов; на основании же этнической принадлежности, пола, возраста, уровня образования, дохода и факта употребления психоактивных веществ в прошлом нельзя прогнозировать качество соблюдения режима терапии.

Методы, ориентированные на лечащего врача

- Объясните пациенту в деталях задачи лечения, расскажите о препаратах (лекарственные формы; расписание приема препаратов; зависимость от приема пищи, состава пищи; побочные эффекты).
- Оцените дисциплинированность больного до начала ВААРТ; проверяйте во время каждого посещения, как он принимает лекарства.
- Лечите побочные эффекты.
- Расскажите пациенту, куда и к кому он может обратиться за советом или для решения возникших проблем в нерабочее время и в выходные дни.
- В лечении пациента следует задействовать весь многопрофильный коллектив медицинских работников; следите, чтобы в аптеке был всегда запас лекарств. § Помните, что на дисциплинированность пациента могут повлиять различные события и новые заболевания.

Методы, ориентированные на многопрофильный коллектив медицинских работников

- Периодически проводите обучение членов коллектива по вопросам соблюдения режима терапии; используйте все возможности медицинского коллектива для улучшения соблюдения режима.
- Следите за соблюдением врачебных предписаний, усиливайте контроль в то время, когда дисциплинированность больного падает.
- Ведите просветительскую работу среди лиц, окружающих пациента, и добровольных помощников.

Таблица 18. Методы оказания помощи и поддержки в соблюдении режима АРТ

Связанные с режимом терапии

- Не допускайте лекарственных взаимодействий, повышающих риск развития побочных эффектов.
- Упростите схему лечения, сведя к минимуму число таблеток, кратность приема лекарств и зависимость от приема пищи.
- Прогнозируйте развитие побочных эффектов и предупредите о них пациента.

Источник: «The 2003 Abbreviated Guide to the Medical Management of HIV Infection». Johns Hopkins University, School of Medicine. [Клинический подход к лечению ВИЧ-инфекции. Краткое руководство 2003 года. Медицинская школа Университета Джона Хопкинса]; с изменениями.

ВИЧ-инфицированными матерями, рекомендуется назначить профилактику ОИ вне зависимости от показателей CD4. У детей старше года профилактику продолжают, если показатели CD4 с учетом возраста свидетельствуют о тяжелом иммунодефиците. Если нет возможности определить содержание лимфоцитов CD4, профилактику продолжают только детям, у которых есть симптомы, относящиеся к категориям В и С (см. таблицу 3). Для профилактики рекомендуется назначать ТМП-СМК один или два раза в день трижды в неделю. Некоторым детям может быть легче принимать препараты ежедневно. В испытании, проводившемся в Замбии, профилактика пневмоцистной пневмонии у детей с помощью ТМП-СМК привела к снижению смертности на 53% [125].

Химиопрофилактику туберкулеза рекомендуется проводить ВИЧ-инфицированным детям, у которых был контакт с больным туберкулезом в семье, независимо от результата кожной туберкулиновой пробы. Предварительно необходимо убедиться в том, что у ребенка нет активной формы туберкулеза. Рекомендуется также проводить химиопрофилактику туберкулеза ВИЧ-инфицированным детям, у которых получен положительный результат кожной туберкулиновой пробы (после того, как исключена активная форма туберкулеза). Для профилактики назначают изониазид ежедневно в течение 6–9 месяцев.

Не рекомендованы в качестве общего стандарта профилактики грибковых заболеваний, цитомегаловирусной инфекции, а также внутривенное введение иммуноглобулина. В развивающихся странах профилактический прием ТМП-СМК может предупредить развитие тяжелых бактериальных инфекций у взрослых и детей.

Пока нет стандартных рекомендаций относительно сроков прекращения профилактики у детей на фоне восстановления функции иммунной системы. Однако представляется целесообразным воспользоваться соответствующими данными и рекомендациями для взрослых. Таким образом, профилактику, вероятно, можно прекратить у детей с хорошим ответом на АРТ, у которых абсолютное количество и процентное содержание лимфоцитов CD4 в течение 6 и более месяцев стабильно превышают пороговые значения, определяющие необходимость начала профилактики.

Более подробную информацию о профилактике ОИ у ВИЧ-инфицированных детей см. в Модуле ГАЛЕН №11 — «Профилактика и лечение оппортунистических инфекций».



Лечение ОИ

ОИ у детей и у взрослых могут протекать по-разному. У взрослых многие ОИ развиваются в результате реактивации возбудителей оппортунистических инфекций, находящихся в организме в латентном состоянии, при этом первичное заражение обычно происходит еще до заражения ВИЧ, при отсутствии иммунодефицита. В то же время у ВИЧ-инфицированных детей первый эпизод ОИ часто развивается в ответ на первое попадание возбудителя в организм. Кроме того, у детей, инфицированных ВИЧ перинатально, заражение возбудителем ОИ происходит после распространения ВИЧ по всему организму, поэтому на момент заражения функция иммунной системы может быть снижена. В результате этого у детей и у взрослых проявления заболевания, вызываемого одним и тем же возбудителем, могут быть разными. Например, у маленьких детей (даже у не инфицированных ВИЧ) чаще встречаются внелегочные и диссеминированные формы туберкулеза.

Лабораторная диагностика инфекционных заболеваний у детей сопряжена с многочисленными трудностями. Постановка диагноза осложняется тем, что ребенок не способен описать симптомы заболевания. У грудных детей до 12–15-месячного возраста в крови сохраняются материнские антитела, попавшие в кровоток через плаценту, поэтому им нельзя поставить диагноз только на основании обнаружения антител к возбудителю (а определение антител является основным методом диагностики многих инфекций, например, вирусных гепатитов и цитомегаловирусной инфекции). Поэтому для постановки окончательного диагноза необходимо использовать методы непосредственного обнаружения возбудителя инфекции. Кроме того, у детей может быть затруднена диагностика легочных инфекций, поскольку дети обычно не отхаркивают мокроту, и процедура получения образца мокроты может представлять собой достаточно сложную задачу.

Данные об эффективности различных методов лечения ОИ у взрослых обычно можно перенести на детей, однако при этом требуется принимать во внимание фармакокинетику препаратов, формы выпуска, удобство приема, дозировки и токсичные эффекты. В частности, у маленьких детей метаболизм лекарственных препаратов протекает иначе, чем у детей старшего возраста и взрослых. Однако рекомендации по подбору доз для детей младше двух лет для многих препаратов отсутствуют.

Частота развития ОИ у ВИЧ-инфицированных детей до эры ВААРТ зависела от возраста, возбудителя, предшествующих эпизодов ОИ и иммунного статуса [126]. До эры ВААРТ к числу наиболее распространенных среди детей оппортунистических инфекций в США (распространенность >1,0 на 100 детей в год) относились тяжелые бактериальные инфекции (чаще всего сопровождающиеся развитием пневмонии, часто диагностируемой предположительно, и бактериемией), ветряная оспа, диссеминированная инфекция комплексом *Mycobacterium avium-intracellulare*, пневмоцистная пневмония, кандидоз пищевода, трахеи и бронхов. Хотя большинство инфекций развивалось у детей с выраженным иммунодефицитом, тяжелые бактериальные инфекции, ветряная оспа и туберкулез встречались у детей с любым иммунным статусом. Данные об ОИ у детей в эру ВААРТ ограничены. Как и у ВИЧ-инфицированных взрослых, смертность и заболеваемость (в том числе ОИ) у детей, получающих ВААРТ, значительно ниже [127]. Хотя число случаев ОИ снизилось, относительная распространенность инфекций, составляющих перечень критериев наступления СПИДа, близка к наблюдавшейся до наступления эры ВААРТ [128].

В отличие от рецидивирующих тяжелых бактериальных инфекций, лишь малое число протозойных, грибковых и вирусных ОИ, развивающихся на фоне ВИЧ-инфекции, в настоящее время поддается излечению. Успешное применение ВААРТ, приводящее к улучшению иммунного статуса, является ключевым фактором снижения распространенности ОИ среди ВИЧ-инфицированных взрослых и детей [129]. Для многих ОИ после лечения первичного эпизода инфекции показано проведение вторичной профилактики в форме супрессивной терапии для предотвращения клинических рецидивов заболевания [130].

Более подробную информацию о профилактике и лечении ОИ у ВИЧ-инфицированных детей см. в Модуле ГАЛЕН №11 — «Профилактика и лечение оппортунистических инфекций».

Вакцинация

Безопасность и эффективность применения вакцин зависит от характера и тяжести иммунодефицита. Эффективность вакцинации может быть значительно ниже в развивающихся странах у ВИЧ-инфицированных детей, не получающих АРТ. Кроме того, вызывает опасения возможность развития диссеминированной инфекции у ВИЧ-инфицированных при использовании живых вакцин. Рекомендации по проведению вакцинации ВИЧ-инфицированных детей немного отличаются от общих рекомендаций (см. таблицу 19).

ВИЧ-инфицированные дети должны быть привиты всеми вакцинами, входящими в программу EPI (Expanded Program of Immunization — Расширенная программа вакцинации). Эта программа включает вакцинацию против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита и кори. Вакцинация БЦЖ больным СПИДом детям противопоказана в связи с риском развития диссеминированной инфекции, вызванной *M. bovis*. Заболеваемость инфекциями, вызываемыми спорообразующими возбудителями, среди ВИЧ-инфицированных детей очень высока, поэтому очень важно провести вакцинацию конъюгированными вакцинами против пневмококка и гемофильной палочки (*Haemophilus influenzae*). Для вакцинирования ВИЧ-инфицированных детей следует использовать конъюгированную вакцину против гемофильной палочки типа b; хотя эта вакцина менее эффективно предупреждает развитие инвазивного заболевания при наличии иммунодефицита, все же у ВИЧ-инфицированных детей ее эффективность составляет около 50%. Введение конъюгированной полисахаридно-белковой пневмококковой вакцины в 6, 10 и 14 недель в значительной степени снижает риск развития инвазивной формы заболевания и пневмонии (подтверждаемой изменениями на рентгенограмме легких) у ВИЧ-инфицированных детей. Детям в возрасте 2–5 лет, которые не были привиты раньше, рекомендуется сначала ввести конъюгированную пневмококковую вакцину, а затем 23-валентную пневмококковую полисахаридную вакцину. Таким способом можно добиться более высокого титра антител, поскольку 23-валентная вакцина сама по себе недостаточно стимулирует иммунный ответ у ВИЧ-инфицированных детей. Вакцина против ветряной оспы содержит живой вирус, однако ее можно вводить ВИЧ-инфицированным детям при условии отсутствия иммунодефицита. Вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи (MMR) безопасна для ВИЧ-инфицированных детей, у которых нет глубокого иммунодефицита (иммунологической категории 3). Вакцинация против гриппа рекомендуется всем ВИЧ-инфицированным детям.



Таблица 19. Рекомендации по вакцинации ВИЧ-инфицированных детей

<i>Диагноз ВИЧ-инфекции подтвержден</i>		
<i>Вакцина</i>	<i>Диагноз ВИЧ-инфекции подтвержден, бессимптомное течение</i>	<i>Симптоматическое течение</i>
АКДС (адсорбированная вакцина против коклюша, дифтерии и столбняка) ^а	Да	Да
Живая аттенуированная полиомиелитная вакцина для приема внутрь (содержит полиовирусы типов 1, 2, 3)	Нет	Нет
Инактивированная полиомиелитная вакцина (содержит полиовирусы типов 1, 2, 3)	Да	Да
Живая вакцина против кори, паротита и краснухи	Да ^б	Да
Конъюгированная вакцина против гемофильной палочки типа b	Да	Да
Пневмококковая полисахаридная вакцина	Да	Да
Противогриппозная вакцина (инактивированная)	Нет ^с	Да
<p>а. АКДС можно применять до 7 лет</p> <p>б. На усмотрение врача, при наличии показаний</p> <p>с. Не противопоказана</p>		
<p><i>Источник:</i> «Immunizations in HIV Infection». HIV InSite Knowledge Base Chapter. University of California, San Francisco. June 1998. [Вакцинация ВИЧ-инфицированных лиц. Раздел информационного сайта, посвященного проблемам, связанным с ВИЧ-инфекцией. Калифорнийский университет, Сан-Франциско. Июнь 1998 г.]</p>		

ДРУГИЕ АСПЕКТЫ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫМ ДЕТЯМ

Оказание помощи ВИЧ-инфицированным детям представляет собой сложную задачу. В идеале должен быть задействован многопрофильный коллектив работников здравоохранения, включающий врача, медицинскую сестру, фармацевта, социального работника и психиатра. Если ребенок живет с родной матерью, она также должна получать помощь по поводу ВИЧ-инфекции. Индивидуальное ведение пациента предполагает координацию оказываемых ему медицинских услуг, согласование рекомендаций, выданных различными специалистами, организацию получения медицинской и социальной помощи [131].

Раскрытие статуса

У ВИЧ-инфицированных детей возникают особые психосоциальные проблемы [132]. Этот диагноз вселяет в ребенка страх стать отверженным и приводит к невозможности почувствовать себя «нормальным». Многократные посещения медицинских учреждений, различные процедуры и сложные режимы лечения служат постоянным источником стресса и могут привести к тому, что ребенок будет чувствовать себя «не таким, как все», «оторванным» от других людей. Подходящий момент для обсуждения с ребенком его ВИЧ-статуса необходимо выбирать индивидуально, с учетом особенностей личности ребенка, возраста и сложившихся обстоятельств. Способность ребенка усваивать сложную информацию улучшается с возрастом. Важно отдавать себе отчет в том, что раскрытие ребенку его статуса предполагает также раскрытие ему статуса родителей, что может оказаться трудной для обсуждения темой. Лица, ухаживающие за ребенком, могут стремиться как можно дольше скрывать от него информацию, но правда часто бывает менее пугающей, чем неизвестность. Дети школьного возраста, вообще говоря, должны знать о своем диагнозе, хотя многим детям о нем не сообщают [133]. Необходимо, чтобы многопрофильный коллектив работников здравоохранения принимал участие в обсуждении и был готов оказать необходимую поддержку.

Физическое развитие, питание и вскармливание

Отставание в физическом развитии — характерное проявление нелеченой ВИЧ-инфекции [134, 135]. Задержка роста (несоответствие роста ребенка его возрасту) более выражена, чем истощение. На фоне эффективной АРТ обычно происходит скачок в физическом развитии, однако у многих детей показатели физического развития, соответствующие их возрасту, так и не достигаются [136, 137]. Ранее и интенсивное улучшение качества питания может помочь предотвратить заболевания, обусловленные недостаточным питанием, и прогрессирование ВИЧ-инфекции.

Хотя грудное вскармливание не рекомендуется из-за возможности передачи ВИЧ-инфекции через грудное молоко, в развивающихся странах женщинам приходится делать трудный выбор, сопоставляя этот риск со значительными преимуществами грудного вскармливания. В развивающихся странах выбор в пользу грудного вскармливания может быть обусловлен стоимостью заменителей грудного молока, недоступностью чистой воды и отсутствием возможности вскипятить воду и стерилизовать посуду. Искусственное вскармливание при отсутствии соблюдения необходимых условий увеличивает риск заболеваний, связанных с неполноценным питанием, и риск прогрессирования ВИЧ-инфекции. Риск передачи ВИЧ от матери ребенку выше при высокой вирусной нагрузке у матери, при мастите, трещинах сосков, острой ВИЧ-инфекции у матери и молочнице у ребенка. Риск передачи ВИЧ также зависит от продолжительности грудного вскармливания: вероятность составляет приблизительно 5%, если грудное вскармливание продолжается в течение 6 месяцев, и приблизительно 14%, если оно продолжается в течение двух лет. Исключительно грудное вскармливание (т. е. кормление только грудным молоком, исключая какие-либо другие продукты и напитки, в том числе воду) связано с меньшим риском передачи ВИЧ, чем смешанное вскармливание. Таким образом, грудное вскармливание в первые месяцы жизни ребенка может быть предпочтительным в развивающихся странах в ситуациях, когда организовать искусственное вскармливание затруднительно.



Регулярный прием витамина А уменьшает показатели заболеваемости и смертности ВИЧ-инфицированных детей; курс повторяют каждые 6 месяцев. Прием витамина А также позволяет уменьшить тяжесть течения кори; о значимости добавления к питанию других витаминов и микроэлементов для профилактики инфекционных заболеваний и прогрессирования ВИЧ-инфекции на сегодняшний день собрано мало данных. Важно следить за качеством питания всех ВИЧ-инфицированных детей, чтобы предупредить отставание в физическом развитии. Это особенно актуально для детей с симптоматической ВИЧ-инфекцией, у которых может быть плохой аппетит, тошнота, парез желудка, диарея, повышенные метаболические потребности, нарушения всасывания. Целесообразно включить комплексную оценку качества питания в стандарт оказания помощи всем ВИЧ-инфицированным детям. Для лечения устойчивого отставания в физическом развитии у некоторых детей применялся гормон роста, хотя эти данные могут быть не вполне актуальны для регионов с ограниченными ресурсами из-за высокой стоимости препарата [138].

ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫМ ДЕТЯМ

Несмотря на прогресс в области АРТ и профилактики ОИ, у большинства ВИЧ-инфицированных детей, как в развитых, так и в развивающихся странах, происходит прогрессирование ВИЧ-инфекции. По мере усугубления течения ВИЧ-инфекции основной акцент при оказании помощи переносится с предотвращения прогрессирования заболевания на купирование боли и облегчение других симптомов. Медицинским работникам, бывает трудно переключиться с интенсивного лечения ВИЧ-инфекции на оказание симптоматической паллиативной помощи, особенно когда речь идет о детях.

Важную роль в оказании помощи детям с симптоматическим течением ВИЧ-инфекции играют оценка интенсивности боли и купирование болевого синдрома [132]. По-видимому, лечение хронического болевого синдрома часто не обеспечивается в необходимой степени. Подходы к купированию боли у умирающих детей недавно пересматривались [139]. Обеспокоенность со стороны членов семьи по поводу «отказа от лечения» ребенка, возникновения зависимости и многочисленности применяемых препаратов не должна влиять на адекватное лечение болевого синдрома с использованием эффективных средств длительного действия.

Безусловно, смерть ребенка — величайшая трагедия для семьи. Поэтому помощь тяжело больным детям (и их семьям) является одной из главных задач педиатрии. Тем не менее, лишь недавно было признано, что потребность смертельно больных детей в паллиативной помощи настолько велика, что она заслуживает выделения в отдельную специальность педиатрии. Поэтому на сегодняшний день принципы оказания паллиативной помощи детям находятся еще на стадии разработки.

Каким детям нужна помощь?

У ВИЧ-инфицированного ребенка потребность в паллиативной помощи может возникнуть уже на первом году жизни и сохраняться в течение многих лет. В то же время, часто она требуется только в более старшем возрасте и совсем недолго. Провести грань между активным лечением, направленным на продле-

ние нормальной жизни, и паллиативной помощью часто нелегко. Возможно, этого делать и не нужно, а следует использовать оба подхода, каждый из которых является ведущим в определенные интервалы времени. Крайне важно помнить, что в странах с ограниченными ресурсами много детей, у которых от СПИДа умерли матери или оба родителя. В таких странах существует потребность в дополнительной психологической и социальной поддержке, равно как и в развитии сети вспомогательных служб, способных наблюдать за ребенком, лишенным родительской опеки, и оказывать ему паллиативную помощь.

Особенности оказания помощи детям

Развитие ребенка

Главная особенность детского возраста — постоянное физическое, психическое и умственное развитие. Оно определяет потребности ребенка в различных видах помощи; от уровня развития зависят и фармакодинамика и фармакокинетика препаратов, и способность ребенка к общению, и его отношение к болезни и смерти.

Уход на дому

Большинство детей со смертельными заболеваниями получают помощь на дому. Родители (если они живы) одновременно являются и членами коллектива, оказывающего помощь больному ребенку, и членами семьи, нуждающейся в помощи. Поскольку именно родители в основном ухаживают за ребенком, их следует считать полноправными членами медицинской бригады: они должны иметь возможность узнавать все необходимые сведения, участвовать в обсуждении плана лечения и в любое время суток рассчитывать на совет и поддержку. Дети, чьи родители умерли от СПИДа — как инфицированные, так и неинфицированные ВИЧ — часто становятся бездомными, либо вынуждены искать помощи у родственников, либо могут рассчитывать только на себя. Учитывая такое положение дел, при разработке государственных и местных программ по оказанию паллиативной и прочих видов помощи необходимо как можно более тщательно учитывать демографическую ситуацию.

Оценка состояния

Для составления плана оказания медицинской помощи необходимо оценить состояние ребенка с помощью различных методик (см. таблицу 20). Однако с самого начала следует отметить, что достоверно оценить степень тяжести того или иного симптома, когда она не очевидна, бывает трудно. Дело в том, что представители разных культур по-разному относятся к праву ребенка выражать свои чувства, мысли и эмоции, а также к его праву самому решать, должен ли взрослый член семьи присутствовать при осмотре. В связи с этим медицинский работник, перед тем как расспросить ребенка о его состоянии, должен обеспечить спокойную обстановку, в которой ребенок:

- а) будет честно отвечать на вопросы, не опасаясь наказания (например, родителей или других взрослых, в присутствии которых проводится беседа);
- б) поймет, что можно избавиться от боли;
- в) доверится медицинскому работнику и научится описывать свои ощущения и сообщать о том, что его беспокоит.

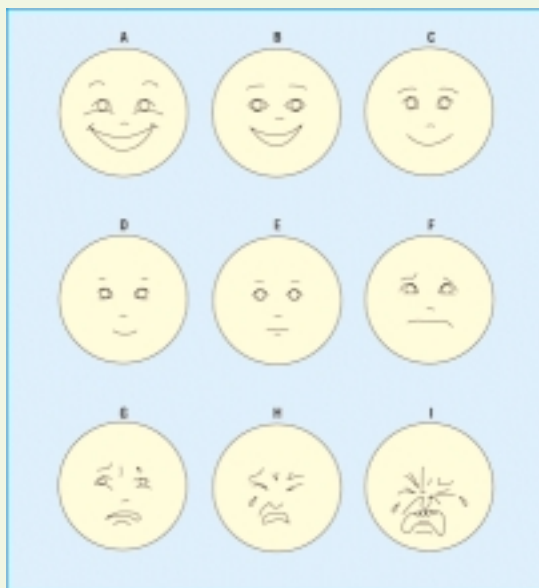


Таблица 20. Методики оценки интенсивности боли у детей

- Схемы тела
- Визуальные мимические шкалы
- Численные шкалы
- Цветные карточки
- Набор картинок
- Наблюдение за ребенком

Чтобы получить полное представление о состоянии ребенка, желательно побеседовать не только с ним, но также с его родителями и медицинским персоналом, ухаживающим за ребенком — их наблюдения могут быть очень важными. На сегодняшний день разработаны только методы оценки интенсивности боли для детей разного возраста и уровня развития (см. рис. 4); оценивать тяжесть других симптомов намного сложнее. Кроме того, трудно обследовать детей, которые еще не умеют говорить или отстают в развитии. Наконец, при обследовании важно выяснить, какие психологические и социальные трудности испытывает ребенок и его семья, как они с ними справляются, каков их опыт решения подобных проблем, насколько они встревожены или морально измучены.

Рис. 4. Визуальная мимическая шкала интенсивности боли, применяемая у детей



Источник: McGrath P. Pain in Children. Nature, Assessment and Treatment. [Боль у детей. Этиология, оценка интенсивности и лечение.] New York: Guildford Press, 1990, с изменениями.

Симптоматическая терапия

Симптомы, от которых страдают дети, и методы их устранения на сегодняшний день не изучались в клинических исследованиях. При отсутствии четких рекомендаций методы симптоматической терапии в основном заимствуются из общей педиатрии и паллиативной помощи взрослым, а затем совершенствуются по мере накопления клинического опыта. Еще сложнее создать систему детской паллиативной помощи в странах с ограниченными ресурсами, где обследование детей и симптоматическая терапия еще более затруднены в силу культурных особенностей, недостатка средств и прочих причин.

В обеспеченных странах, где накоплен некоторый опыт паллиативной помощи детям, во многих случаях врачам приходится использовать дозы препаратов и пути введения, которые не одобрены к применению в педиатрии, при этом ответственность за проводимое лечение целиком ложится на лечащего врача. Кроме того, план паллиативной помощи должен включать не только медикаментозную терапию, но и психологическую помощь.

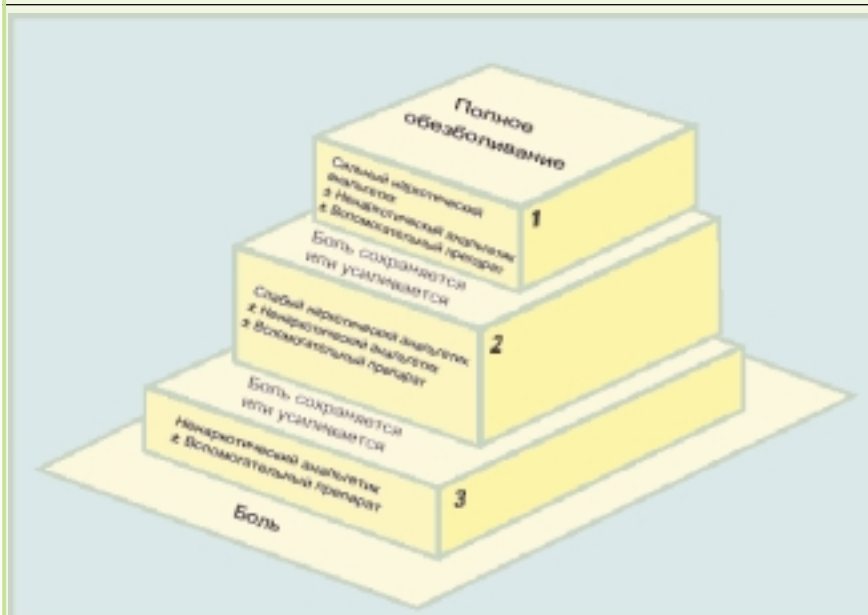
Принимать большое количество лекарств детям еще труднее, чем взрослым, и сложные режимы лечения часто оказываются невыполнимыми. Дозы препаратов следует рассчитывать с учетом веса ребенка. Кроме того, при проведении медикаментозной терапии важно соблюдать интересы общественного здравоохранения, а именно стремиться распределить запасы медикаментозных средств между больными так, чтобы добиться примерно одинакового самочувствия у всех больных. По возможности, препараты детям лучше назначать внутрь. По желанию ребенка, их дают в таблетках (целыми или размельченными) или в форме сиропа. Если ребенок отказывается принимать препараты, родителей нужно обучить различным способам решения этой проблемы (например, измельчать таблетки и подмешивать их в пищу или напитки, если это допустимо). Детям удобно назначать препараты длительного действия, которые позволяют сократить число принимаемых таблеток и упрощают оказание помощи на дому. Когда возникает необходимость в альтернативном пути введения препаратов, некоторые дети соглашаются на ректальное введение (оно особенно оправдано в последние дни жизни ребенка). Можно также делать подкожные инъекции или вводить препараты в центральный венозный катетер, если он уже установлен. Обычно родители хотят и могут научиться наполнять шприцы и вводить лекарство в катетер и даже делать уколы. В таких случаях требуется особая бдительность, поскольку возникает проблема обращения с инфицированными шприцами и иглами. Лица, оказывающие помощь, должны принимать все меры предосторожности, чтобы исключить возможность заражения других людей или возникновения суперинфекции у ребенка.

Купирование болевого синдрома

Сегодня многие мифы, не позволявшие проводить адекватное обезболивание детям, развенчаны. В то же время многие врачи ввиду недостаточного опыта детям наркотические анальгетики назначают излишне осторожно. Трехступенчатая схема подбора обезболивающих средств, предложенная ВОЗ, применима и для лечения детей. По возможности, основу ступеней этой схемы должны составлять парацетамол, дигидрокодеин и морфин (см. рис. 5).



Рис. 5. Трехступенчатая схема подбора обезболивающих средств, предложенная ВОЗ



Источник: WHO Cancer Pain Relief and Palliative Care. Technical Report Series 804, Geneva, 1990. [Купирование боли и предоставление паллиативной помощи при онкологических заболеваниях. Серия экспертных докладов 804. Женева, 1990 г.]

Подробнее о методах купирования боли см. Модуль ГАЛЕН №13 «Паллиативная помощь при ВИЧ-инфекции», где даны подробные рекомендации по использованию обезболивающих средств.

Питание

Отказ ребенка от еды действует на родителей (и всех, кто за ним ухаживает) угнетающе; невозможность накормить ребенка создает у взрослых ощущение собственного бессилия. Во время сосания или приема твердой пищи ребенок развивается, еда служит для него утешением, удовольствием, поощрением. Об этом следует помнить, принимая решения в ситуации, когда ребенок отказывается от еды или не может есть в силу своего состояния либо по другим причинам. При оказании паллиативной помощи важнее оградить ребенка от неприятных ощущений, нежели обеспечить поступление в организм питательных веществ; однако детей с медленно прогрессирующим течением заболевания иногда приходится кормить через назогастральный зонд или гастростому.

Тошнота и рвота

Тошнота и рвота у детей встречаются часто. Выбор противорвотного средства определяется механизмом его действия и предполагаемой причиной тошноты (см. таблицу 21). При развитии стойкой тошноты или упорной рвоты можно назначить несколько препаратов с разным механизмом действия или блокатор 5-НТЗ-серотониновых рецепторов. Кроме того, при появлении любых распространенных расстройств, таких как рвота и понос, всегда следует узнавать, какие народные средства используют для их лечения местные жители.

Таблица 21. Применение противорвотных средств

<i>Причина рвоты</i>	<i>Лечение</i>
Повышенное внутричерепное давление, стимуляция коры восходящими импульсами	Циклизин Ондансетрон Дексаметазон (только в упорных случаях)
Побочное действие препаратов, биохимические нарушения	Производные фенотиазина Метоклопрамид Домперидон Ондансетрон Галоперидол
Раздражение желудочно-кишечного тракта	Метоклопрамид Домперидон Ондансетрон

Неврологические нарушения

Эпилептический припадок у ребенка производит на родителей ужасающее впечатление. Если он возможен, родителей следует обязательно об этом предупредить и научить с ним справляться. Дома на случай припадка должен быть запас диазепама для ректального введения. Даже ребенка с частыми и тяжелыми припадками можно лечить дома, если научить родителей делать ему подкожные инъекции мидазолама. Многие дети с дегенеративными заболеваниями нервной системы должны постоянно принимать противосудорожные средства в поддерживающей дозе; по мере прогрессирования болезни проводят коррекцию режима терапии.

Возбужденное или тревожное состояние ребенка может свидетельствовать об охватившем его страхе или испытываемых страданиях. Облегчить страдания, особенно умирающего ребенка, помогают бензодиазепины, метотримепразин или галоперидол.

Поддержка, оказываемая семье

На протяжении всего периода болезни ребенка — с момента постановки диагноза до терминальной стадии — его семья нуждается в поддержке. Оказывая помощь и поддержку, медицинские работники должны уметь приспосабливаться к ситуации. Важно помнить, что одинаковых семей и одинаковых людей не бывает — у каждого свой запас сил и свои методы преодоления трудностей.

Семье ВИЧ-инфицированного ребенка приходится особенно тяжело. Часто родители страдают от чувства вины и упрекают себя. Они нуждаются в консультации специалистов и информации о возможностях дородовой помощи на будущее. Если болезнь у ребенка не давала о себе знать несколько лет, инфицированными могут оказаться и другие дети в семье. В таких случаях важно тщательно проследить все перемещения каждого члена семьи, чтобы принять соответствующие меры.

Семьи, в которых царит открытость, справляются с бедой лучше, но таких семей не так много. Почти всегда детям известно больше, чем полагают родители, так что родителям лучше всего быть максимально откровенными с детьми. Родителей можно снабдить специально разработанными играми, книгами и прочими



пособиями, с помощью которых им будет проще наладить контакт со своими детьми. Кроме того, родителям можно подсказать значение невербальных сообщений ребенка. И вновь медицинские работники должны настойчиво побуждать родителей и детей откровенно говорить о боли и своих попытках справиться с ней. При этом важно не задевать чувства родителей и ребенка, чтобы не оттолкнуть их от получения медицинской помощи.

У больных детей как можно дольше должна сохраняться возможность посвящать себя любимым занятиям и строить планы на ближайшее будущее. Непременной частью жизни ребенка является учеба — в допустимом объеме. Благодаря ей больной ребенок сохраняет привычный уклад жизни и отношения со сверстниками. Чтобы облегчить работу учителей, им следует оказывать информационную и психологическую поддержку. Кроме того, медицинская бригада должна приложить все усилия, чтобы уберечь ребенка от социальной изоляции и предвзятого отношения окружающих. Для этого родителям, ухаживающим за ребенком лицам, учителям и всем остальным необходимо объяснить, насколько ценно и необходимо для ребенка как можно больше общаться с ровесниками.

Тяжелая утрата

Нет для родителей горя тяжелее и безмернее, чем смерть ребенка. Следует помнить, что психическая реакция на смерть ребенка может принять патологический характер. Для родителей и других лиц, ухаживавших за ребенком, его смерть связана со многими потерями. Братья, сестры и ровесники ребенка тоже страдают и часто с трудом осознают, что его больше нет. Они могут чувствовать себя одинокими и заброшенными из-за того, что родители и другие взрослые не могут уделить им достаточно внимания и сочувствия. В таблице 22 описано, что означает смерть ребенка для семьи.

Таблица 22. Значение смерти ребенка для семьи

Родители теряют многое:

- ребенка
- надежды и мечты
- надежду на продолжение рода
- возможность быть родителем и ухаживать за ребенком

Брак переживает тяжелое испытание

Меняется состав семьи

Перераспределяются обязанности в семье

Братья и сестры, бабушки и дедушки испытывают горе

В таблице 23 предлагаются советы о том, как сообщать детям о смерти брата или сестры.

Таблица 23. Разговор о смерти с детьми*Что важно учесть?*

Как ребенок понимает:

- болезнь
- смерть
- собственное положение

Жизненный опыт ребенка

Отношения в семье

Какие методы использовать?

- Разговор
- Игра
- Спектакль
- Изобразительное искусство
- Урок
- Рассказы

Помощь семье, потерявшей ребенка, должна включать:

- оценку потребностей и предоставление поддержки с учетом естественной скорби. Большинству семей помощь специалиста не нужна. Как правило, семье достаточно поддержки и сочувствия, оказываемой теми, кто был с ними рядом во время болезни ребенка.
- общение, например в группах поддержки. Такое общение чрезвычайно важно для тех, кто понес тяжелую утрату. Многие родители очень ценят возможность поговорить с людьми, которые тоже пережили смерть ребенка.
- при необходимости направление на консультацию к специалисту по психологической помощи людям, потерявшим близких (если есть такая возможность).
- организацию групп поддержки и содействие их деятельности.
- постепенное ослабление связей с семьей умершего ребенка.

Подробнее об оказании паллиативной помощи в медицинских учреждениях, оказывающих помощь ВИЧ-инфицированным, см. Модуль ГАЛЕН №13 «Паллиативная помощь при ВИЧ-инфекции».



Список литературы

1. UNAIDS. AIDS Epidemic Update. December 2004.
<http://www.unaids.org/wad2004/report.html>.
2. US Centers for Disease Control and Prevention. HIV/AIDS Surveillance Report. 2002.
<http://www.cdc.gov/hiv/stats/hasrlink.htm>
3. Mofenson LM, McIntyre JA. Advances and research directions in the prevention of mother-to-child HIV-1 transmission. *Lancet* 2000; 355: 2237-2244.
4. Meier, E. (3/3/03) The Growth of AIDS Orphans and Policy Solutions. April 24, 2003.
<http://www.medscape.com/viewarticle/449677>
5. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. National Pediatric and Family HIV Resource Center (NPHRC). US Health Resources and Services Administration (HRSA), 2000.
6. Steketee RW, Abrams EJ, Thea DM, *et al.* Early detection of perinatal human immunodeficiency virus (HIV) type 1 infection using HIV RNA amplification and detection. New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study. *J Infect Dis* 1997; 175(3): 707-711.
7. Young NL, Shaffer N, Chaowanachan T, *et al.* RNA and DNA PCR for early diagnosis of infants born to HIV-infected mothers, Thailand. 12th World AIDS Conference. June 23-July 3, 1998. Geneva. [Abstract 42106]
8. Cunningham CK, Charbonneau TT, Song K, *et al.* Comparison of human immunodeficiency virus 1 DNA polymerase chain reaction and qualitative and quantitative RNA polymerase chain reaction in human immunodeficiency virus 1-exposed infants. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 30-35.
9. Simonds RJ, Brown TM, Thea DM, *et al.* Sensitivity and specificity of a qualitative RNA detection assay to diagnose HIV infection in young infants. Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study. *AIDS* 1998; 12(12): 1545-1549.
10. Mofenson L, Harris R, Steihm E, *et al.* Performance characteristics of HIV-1 culture, DNA PCR, or quantitative RNA for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. January 30-February 4, 2000. San Francisco. [Abstract 713]
11. Bryson Y, Luzuriaga K, Sullivan J, Wara D. Proposed definitions for in utero versus intrapartum transmission of HIV-1. *N Engl J Med* 1992; 327: 1246-1247. 38
12. Dunn DT, Brandt CD, Krivine A, *et al.* The sensitivity of HIV-1 DNA polymerase chain reaction in the neonatal period and the relative contributions of intra-uterine and intrapartum transmission. *AIDS* 1995; 9(9): F7-F11.
13. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, *et al.* Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331(18): 1173-1180.
14. American Academy of Pediatrics Committee on Pediatric AIDS. Evaluation and medical treatment of the HIV-exposed infant. *Pediatrics* 1997; 99(6): 909-917.
15. Guay LA, Musoke P, Fleming T, *et al.* Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomized trial. *Lancet* 1999; 354(9181): 795-802.
16. Moodley D. The SAINT trial: Nevirapine (NVP) versus zidovudine (ZDV) + lamivudine (3TC) in prevention of peripartum HIV transmission. XIII International AIDS Conference. September 9-14, 2000. Durban, South Africa. [Abstract LbOr2]

17. Mirochnick M, Fenton T, Gagnier P, *et al.* Pharmacokinetics of nevirapine in human immunodeficiency virus type 1-infected pregnant women and their neonates. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 250 Team. *J Infect Dis* 1998; 178(2): 368–374.
18. Eshleman SH, Mracna, M, Guay L, *et al.* Selection of nevirapine resistance (NVPR) mutations in Ugandan women and infants receiving NVP prophylaxis to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET-012). 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 4–8, 2001. Chicago. [Abstract 516]
19. Welles SL, Pitt J, Colgrove R, *et al.* HIV-1 genotypic zidovudine drug resistance and the risk of maternal-infant transmission in the women and infants transmission study. The Women and Infants Transmission Study Group. *AIDS* 2000; 14(3): 263–271.
20. Scott GB, Hutto C, Makuch RW, *et al.* Survival in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1989; 321(26): 1791–1796.
21. Blanche S, Tardieu M, Duliege A, *et al.* Longitudinal study of 94 symptomatic infants with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. Evidence for a bimodal expression of clinical and biological symptoms. *Am J Dis Child* 1990; 144(11): 1210–1215.
22. Tovo PA, de Martino M, Gabiano C, *et al.* Prognostic factors and survival in children with perinatal HIV-1 infection. The Italian Register for HIV Infections in Children. *Lancet* 1992; 339(8804): 1249–1253.
23. Blanche S, Newell ML, Mayaux MJ, *et al.* Morbidity and mortality in European children vertically infected by HIV-1. The French Pediatric HIV Infection Study Group and European Collaborative Study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 14(5): 442–450.
24. Newell ML, Gray L, for the European Collaborative Study. Progression of disease in vertically-infected children in Europe. XIII International Conference on AIDS. September 9–14, 2000. Durban, South Africa. [Abstract MoPpB1022]
25. Nielsen K, McSherry G, Petru A, *et al.* A descriptive survey of pediatric human immunodeficiency virus-infected long-term survivors. *Pediatrics* 1997; 99(4): E4.
26. Spira R, Lepage P, Msellati P, *et al.* Natural history of human immunodeficiency virus type 1 infection in children: A five-year prospective study in Rwanda. Mother-to-Child HIV-1 Transmission Study Group. *Pediatrics* 1999; 104(5): e56.
27. Marum LH, Tindyebwa D, Gibb D. Care of children with HIV infection and AIDS in Africa. *AIDS* 1997; 11(Suppl B): S125–S134.
28. Taha TE, Kumwenda NI, Broadhead RL, *et al.* Mortality after the first year of life among HIV-1 infected and uninfected children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 689–694.
29. Barnhart HX, Caldwell MB, Thomas P, *et al.* Natural history of human immunodeficiency virus disease in perinatally infected children: An analysis from the pediatric spectrum of disease project. *Pediatrics* 1996; 97: 710–716.
30. European Collaborative Study. Natural history of vertically acquired human immunodeficiency virus-1 infection. *Pediatrics* 1994; 94: 815–819.
31. Bobat R, Moodley D, Coutoudis A, *et al.* The early natural history of vertically transmitted HIV-1 infection in African children from Durban, South Africa. *Ann Trop Paediatr* 1998; 18: 187–196.
32. Mayaux MJ, Burgard M, Teglas JP, *et al.* Neonatal characteristics in rapidly progressive perinatally acquired HIV-1 disease. The French Pediatric HIV Infection Study Group. *JAMA* 1996; 275(8): 606–610.



33. Dickover RE, Dillon M, Gillette SG, *et al.* Rapid increases in load of human immunodeficiency virus correlate with early disease progression and loss of CD4 cells in vertically infected infants. *J Infect Dis* 1994; 170(5): 1279–1284.
34. Dickover RE, Dillon M, Leung KM, *et al.* Early prognostic indicators in primary perinatal human immunodeficiency virus type 1 infection: importance of viral RNA and the timing of transmission on long-term outcome. *J Infect Dis* 1998; 178(2): 375–387.
35. Nahmias AJ, Clark WS, Kourtis AP, *et al.* Thymic dysfunction and time of infection predict mortality in human immunodeficiency virus-infected infants. CDC Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study Group. *J Infect Dis* 1998; 178(3): 680–685.
36. Kuhn L, Steketee RW, Weedon J, *et al.* Distinct risk factors for intrauterine and intrapartum human immunodeficiency virus transmission and consequences for disease progression in infected children. Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study. *J Infect Dis* 1999; 179(1): 52–58.
37. Rich KC, Fowler MG, Mofenson LM, *et al.* Maternal and infant factors predicting disease progression in human immunodeficiency virus type 1-infected infants. Women and Infants Transmission Study Group. *Pediatrics* 2000; 105(1): e8.
38. Pitt J, Colgrove R, Thompson B, *et al.* Association of maternal ZDV use during pregnancy and infant ZDV genotypic resistance with rapid disease progression among infants in the WITS. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. January 30–February 4, 2000. San Francisco. [Abstract 709]
39. The Italian Register for HIV Infection in Children. Rapid disease progression in HIV-1 perinatally infected children born to mothers receiving zidovudine monotherapy during pregnancy. *AIDS* 1999; 13(8): 927–933.
40. Shearer WT, Quinn TC, LaRussa P, *et al.* Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336(19): 1337–1342.
41. Mofenson LM, Korelitz J, Meyer WA 3rd, *et al.* The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent, and longterm mortality risk in HIV-Infectedchildren. National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial Study Group. *J Infect Dis* 1997; 175(5): 1029–1038.
42. Palumbo PE, Raskino C, Fiscus S, *et al.* Predictive value of quantitative plasma HIV RNA and CD4+ lymphocyte count in HIV-Infectedinfants and children. *JAMA* 1998; 279(10): 756–761.
43. Lindsey JC, Hughes MD, McKinney RE, *et al.* Treatment-mediated changes in human immunodeficiency virus (HIV) type 1 RNA and CD4 cell counts as predictors of weight growth failure, cognitive decline, and survival in HIV-Infectedchildren. *J Infect Dis* 2000; 182(5): 1385–1393.
44. The European Collaborative Study. Age-related standards for T lymphocyte subsets based on uninfected children born to human immunodeficiency virus 1-infected women. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11(12): 1018–1026.
45. Douek DC, Koup RA, McFarland RD, *et al.* Effect of HIV on thymic function before and after antiretroviral therapy in children. *J Infect Dis* 2000; 181(4): 1479–1482.
46. Vigano A, Vella S, Principi N, *et al.* Thymus volume correlates with the progression of vertical HIV infection. *AIDS* 1999; 13(5): F29–F34.
47. Vigano A, Dally L, Bricalli D, *et al.* Clinical and immuno-virologic characterization of the efficacy of stavudine, lamivudine, and indinavir in human immunodeficiency virus infection. *J Pediatr* 1999; 135(6): 675–682.

48. US Centers for Disease Control and Prevention. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994; 43(RR-12): 1–10.
49. Mofenson LM. Technical Report: Perinatal Human Immunodeficiency Virus Testing and Prevention of Transmission. Committee on Pediatric AIDS. *Pediatrics* 2000; 106(6): E88.
50. Barnhart HX, Caldwell MB, Thomas P, *et al.* Natural history of human immunodeficiency virus disease in perinatally infected children: An analysis from the Pediatric Spectrum of Disease Project. *Pediatrics* 1996; 97(5): 710–716.
51. Galli L, de Martino M, Tovo PA, *et al.* Predictive value of the HIV paediatric classification system for the long-term course of perinatally infected children. *Int J Epidemiol* 2000; 29(3): 573–578.
52. Zar HJ, Dechaboon A, Hanslo D, *et al.* Pneumocystis carinii pneumonia in South African children infected with human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 603–607.
53. Ruffini DD, Madhi SA. The high burden of Pneumocystis carinii pneumonia in African HIV-Infected children hospitalized for severe pneumonia. *AIDS* 2002; 16(1): 105–112.
54. Zar HJ, Tannebaum E, Apolles P, *et al.* Sputum induction for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in infants and young children in an urban setting in South Africa. *Arch Dis Child* 2000; 82: 305–308.
55. Jeena PM, Coovadia HM, Thula SA, *et al.* Persistent and chronic lung disease in HIV-1 infected and uninfected African children. *AIDS* 1998; 12: 1185–1193.
56. Katz MH, Mastrucci MT, Leggott PJ, *et al.* Prognostic significance of oral lesions in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. *Am J Dis Child* 1993; 147(1): 45–48.
57. Kline MW. Oral manifestations of human immunodeficiency virus infection: A review of the literature. *Pediatrics* 1996; 97: 380–388.
58. Flaitz C, Wullbrandt B, Sexton J, *et al.* Prevalence of orodental findings in HIV-infected Romanian children. *Pediatr Dent* 2001; 23(1): 44–50.
59. Barasch A, Safford MM, Catalanotto FA, *et al.* Oral soft tissue manifestations in HIVpositive vs. HIV negative children from an inner city population: A two-year observational study. *Pediatr Dent* 2000; 22(3): 215–220.
60. Kotloff KL, Johnson JP, Nair P, *et al.* Diarrheal morbidity during the first two years of life among HIV-Infected infants. *JAMA* 1994; 271(6): 448–452.
61. Thea DM, St. Louis ME, Atido U, *et al.* A prospective study of diarrhea and HIV-1 infection among 429 Zairian infants. *N Engl J Med* 1993; 329(23): 1696–1702.
62. Pavia AT, Long EG, Ryder RW, *et al.* Diarrhea among African children born to human immunodeficiency virus-1 infected mothers: Clinical, microbiologic and epidemiological features. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11(12): 996–1003.
63. Johnson S, Henderson W, Crewe-Brown H, *et al.* Effect of human immunodeficiency virus infection on episodes of diarrhea among children in South Africa. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(10): 972–979.
64. Lipschultz SE, Easley KA, Orav EJ, *et al.* Left ventricular structure and function in children infected with human immunodeficiency virus: The prospective P2C2 HIV Multicenter Study. Pediatric Pulmonary and Cardiac Complications of Vertically Transmitted HIV Infection (P2C2 HIV) Study Group. *Circulation* 1998; 97(13): 1246–1256.



65. Luginbuhl LM, Orav EJ, McIntosh K, Lipschultz SE. Cardiac morbidity and related mortality in children with HIV infection. *JAMA* 1993; 269(22): 2869–2875.
66. Croft NM, Jacob AJ, Godman MJ, *et al.* Cardiac dysfunction in paediatric HIV infection. *J Infect* 1993; 26(2): 191–194.
67. Lipschultz SE, Orav EJ, Sanders SP, *et al.* Cardiac structure and function in children with human immunodeficiency virus infection treated with zidovudine. *N Engl J Med* 1992; 327(18): 1260–1265.
68. Starc TJ, Lipschultz SE, Kaplan S, *et al.* Cardiac complications in children with human immunodeficiency virus infection. Pediatric Pulmonary and Cardiac Complications of Vertically Transmitted HIV Infection (P2C2 HIV) Study Group, National Heart, Lung, and Blood Institute. *Pediatrics* 1999; 104(2): e14.
69. Bowles NE, Kearney DL, Ni J, *et al.* The detection of viral genomes by polymerase chain reaction in the myocardium of pediatric patients with advanced HIV disease. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(3): 857–865.
70. Lipschultz SE, Fox CH, Perez-Atayde AR, *et al.* Identification of human immunodeficiency virus-1 RNA and DNA in the heart of a child with cardiovascular abnormalities and congenital acquired immune deficiency syndrome. *Am J Cardiol* 1990; 66(2): 246–250.
71. Lipschultz SE, Easley KA, Orav EJ, *et al.* Cardiac dysfunction and mortality in HIV-infected children: The prospective P2C2 HIV Multicenter Study. Pediatric Pulmonary and Cardiac Complications of Vertically Transmitted HIV Infection (P2C2 HIV) Study Group. *Circulation* 2000; 102(13): 1542–1548.
72. Ray PE, Rakusan T, Loechele BJ, *et al.* Human immunodeficiency virus (HIV)-associated nephropathy in children in Washington, D.C. area: 12 years' experience. *Semin Nephrol* 1998; 18(4): 396–405.
73. Strauss J, Zilleruelo G, Abitbol C, *et al.* Human immunodeficiency virus nephropathy. *Pediatr Nephrol* 1993; 7(2): 220–225.
74. Ingulli E, Tejani A, Fikrig S, *et al.* Nephrotic syndrome associated with acquired immunodeficiency syndrome in children. *J Pediatr* 1991; 119(5): 710–716.
75. Strauss J, Abitbol C, Zilleruelo G, *et al.* HIV-associated nephropathy. *J Pediatr* 1989; 114(2): 336.
76. Afsari K, Frank J, Nguyen T, *et al.* Intracranial venous sinus thrombosis complicating AIDS-associated nephropathy. *AIDS Read* 2003; 13(3): 143–148.
77. Lobato MN, Caldwell MB, Ng P, *et al.* Encephalopathy in children with perinatally acquired immunodeficiency virus infection. Pediatric Spectrum of Disease Clinical Consortium. *J Pediatr* 1995; 126(5): 710–715.
78. Cooper ER, Hanson C, Diaz C, *et al.* Encephalopathy and progression of human immunodeficiency virus disease in a cohort of children with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. Women and Infants Transmission Study Group. *J Pediatr* 1998; 132(5): 808–812.
79. Tardieu M, Le Chedane J, Persoz A, *et al.* HIV-1-related encephalopathy in infants compared with children and adults. French Pediatric HIV Infection Study and the SEROCO Group. *Neurology* 2000; 54(5): 1089–1095.
80. Goedert JJ. The epidemiology of acquired immunodeficiency syndrome malignancies. *Semin Oncol* 2000; 27(4): 390–401.
81. Granovsky MO, Mueller BU, Nicholson HS, *et al.* Cancer in human immunodeficiency virus-infected children: A case series from the Children's Cancer Group and the National Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998; 16(5): 1729–1735.

82. Mc Kinney RE Jr, Maha MA, Connor EM, *et al.* A multicenter trial of oral zidovudine in children with advanced human immunodeficiency virus disease. The Protocol 043 Study Group. *N Engl J Med* 1991; 324(15): 1018–1025.
83. Butler KM, Husson RN, Balis FM, *et al.* Dideoxyinosine in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; 324(3): 137–144.
84. Kline MW, Dunkle LM, Church JA, *et al.* A phase I/II evaluation of stavudine (d4T) in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics*. 1995; 96(2): 247–252.
85. Englund JA, Baker CJ, Raskino C, *et al.* Zidovudine, didanosine, or both as the initial treatment for symptomatic HIV-Infected children. AIDS Clinical Trials Group (ACTG) Study 152 Team. *N. Engl J Med* 1997; 336(24): 1704–1712.
86. McKinney RE Jr, Johnson GM, Stanley K, *et al.* A randomized study of combined zidovudine-lamivudine versus didanosine monotherapy in children with symptomatic therapy-naïve HIV-1 infection. The Pediatrics AIDS Clinical Trials Group 300 Study Team. *J Pediatr* 1998; 133(4): 500–508.
87. Kline MW, Van Dyke RB, Lindsey JC, *et al.* Combination therapy with stavudine (d4T) plus didanosine (ddI) in children with human immunodeficiency virus infection. The Pediatrics Clinical Trials Group 327 Team. *Pediatrics* 1999; 103(5): e62.
88. Nachman SA, Stanley K, Yogev R, *et al.* Nucleoside analogs plus ritonavir in stable antiretroviral therapy-experienced HIV-Infected children: A randomized controlled trial. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 338 Study Team. *JAMA* 2000; 283(4): 492–498.
89. Wiznia A, Stanley K, Krogstad P, *et al.* Combination nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor(s) plus nevirapine, nelfinavir, or ritonavir in stable antiretroviral therapy-experienced HIV-Infected children: Week 24 results of a randomized controlled trial-PACTG 377. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 377 Study Team. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000; 16(12): 1113–1121.
90. van Rossum AM, Niesters HG, Geelen SP, *et al.* Clinical and virologic response to combination treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in children with human immunodeficiency virus-1 infection: a multicenter study in the Netherlands. On behalf of the Dutch Study Group for Children with HIV-1 Infections. *J Pediatr* 2000; 136(6): 780–788.
91. Gortmaker S, Hughes M, Oyomopito R, *et al.* Impact of introduction of protease inhibitor therapy on reductions in mortality among children and youth with HIV-1. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. January 30–February 4, 2000. San Francisco. [Abstract 691]
92. de Martino M, Tovo PA, Balducci M, *et al.* Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. Italian Register for HIV Infection in Children and the Italian National AIDS Registry. *JAMA* 2000; 284(2): 190–197.
93. Franco JM, Leon-Leal JA, Leal M, *et al.* CD4+ and CD8+ T lymphocyte regeneration after anti-retroviral therapy in HIV-Infected children and adult patients. *Clin Exp Immunol* 2000; 119(3): 493–498.
94. Borkowsky W, Stanley K, Douglas SD, *et al.* Immunologic response to combination nucleoside analogue plus protease inhibitor therapy in stable antiretroviral therapy-experienced human immunodeficiency virus-infected children. *J Infect Dis* 2000; 182(1): 96–103.
95. Vigano A, Vella S, Saresella M, *et al.* Early immune reconstitution after potent antiretroviral therapy in HIV-Infected children correlates with the increase in thymus volume. *AIDS* 2000; 14(3): 251–261.



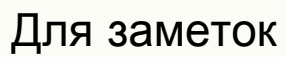
96. World Health Organization. Scaling Up Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings: Treatment Guidelines for a Public Health Approach. 2003 revision. http://www.unaids.org/html/pub/publications/irc-pub01/jc354-scalingupguidelinesdoc_en_pdf.htm
97. Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH, *et al.* Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature* 2000; 407(6803): 523–526.
98. Luzuriaga K, McManus M, Catalina M, *et al.* Early therapy of vertical human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection: Control of viral replication and absence of persistent HIV-1 specific immune response. *J Virol* 2000; 74(15): 6984–6991.
99. Chadwick EG, Palumbo P, Rodman J, *et al.* Early therapy with zidovudine (ZDV) and 3TC in HIV-1-infected children 1–24 months of age. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 4–8, 2001. Chicago. [Abstract 677]
100. Watson DC, Farley JJ. Efficacy of and adherence to highly active antiretroviral therapy in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(8): 682–689.
101. Reddington C, Cohen J, Baldillo A, *et al.* Adherence to medication regimens among children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(12): 1148–1153.
102. Jaquet D, Levine M, Ortega-Rodriguez E, *et al.* Clinical and metabolic presentation of the lipodystrophic syndrome in HIV-Infected children. *AIDS* 2000; 14(14): 2123–2128.
103. Babl FE, Regan AM, Pelton SI. Abnormal body-fat redistribution in HIV-infected children on antiretrovirals. *Lancet* 1999; 353(9160): 1243–1244.
104. Meneilly G, Forbes J, Peabody D, *et al.* Metabolic and body composition changes in HIV-Infected children on antiretroviral therapy. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 4–8, 2001. Chicago. [Abstract 650]
105. Luzuriaga K, Bryson Y, Krogstad P, *et al.* Combination treatment with zidovudine, didanosine, and nevirapine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1997; 336(19): 1343–1349.
106. Podzamczar D, Ferrer E, Consiglio E, *et al.* A Randomized, Open, Multicenter Trial Comparing Combivir plus Nelfinavir or Nevirapine in HIV-Infected Naive Patients (The Combine Study). 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 4–8, 2001. Chicago. [Abstract 327]
107. Starr SE, Fletcher CV, Spector SA, *et al.* Combination therapy with efavirenz, nelfinavir, and nucleoside reverse transcriptase inhibitors in children infected with human immunodeficiency virus type 1. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 382 Team. *N Engl J Med* 1999; 341(25): 1874–1881.
108. Krogstad P, Wiznia A, Luzuriaga K, *et al.* Treatment of human immunodeficiency virus 1-infected infants and children with the protease inhibitor nelfinavir mesylate. *Clin Infect Dis* 1999; 28(5): 1109–1118.
109. Saez-Llorens X, *et al.* Forty-eight-week evaluation of lopinavir/ritonavir, a new protease inhibitor, in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(3): 216–224.
110. van Rossam AM, de Groot R, Hartwig NG, Weemaes CM, Head S, Burger DM. Pharmacokinetics of indinavir and low-dose ritonavir in children with HIV-1 infection. *AIDS* 2000 Sep 29; 14(14): 2209–2210.

111. Brundage RC, Kline MW, Lindsey J, et al. Pharmacokinetics of saquinavir (SQV) with nelfinavir (NFV) or ritonavir (RTV) in HIV-Infected children. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 4–8, 2001. Chicago. [Abstract 728]
112. Amaya RA, Kline MW. Antiretroviral-associated lipodystrophy syndrome in HIV-infected children. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 4–8, 2001. Chicago. [Abstract 649]
113. Capparelli E, Sullivan J, Mofenson L, et al. Pharmacokinetics (PK) of nelfinavir and its metabolite (M8) in HIV-Infected infants following BID or TID administration. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 4–8, 2001. Chicago. [Abstract 729]
114. Fletcher CV, Brundage RC, Remmel RP, et al. Pharmacologic characteristics of indinavir, didanosine, and stavudine in human immunodeficiency virus-infected children receiving combination therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(4): 1029–1034.
115. Gatti G, Viganò A, Sala N, et al. Indinavir pharmacokinetics and pharmacodynamics in children with human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(3): 752–755.
116. Fletcher CV, Fenton T, Powell C, et al. Pharmacologic characteristics of efavirenz (EFV) and nelfinavir (NFV) associated with virologic response in HIV-infected children. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 4–8, 2001. Chicago. [Abstract 259]
117. Ledergerber B, Egger M, Opravil M, et al. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: A prospective cohort study. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 1999; 353(9156): 863–868.
118. Deeks SG, Barbour JD, Martin JN, et al. Sustained CD4+ T cell response after virologic failure of protease inhibitor-based regimens in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 2000; 181(3): 946–953.
119. Murphy DA, Wilson CM, Durako SJ, et al. Antiretroviral medication adherence among the REACH HIV-Infected adolescent cohort in the USA. *AIDS Care* 2001; 13(1): 27–40.
120. Douglas SD, Rudy B, Muenz L, et al. T-lymphocyte subsets in HIV-infected and high-risk HIV-uninfected adolescents: Retention of naive T lymphocytes in HIV-infected adolescents. The Adolescent Medicine HIV/AIDS Research Network. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154(4): 375–380.
121. Rogers AS, Futterman DK, Moscicki AB, et al. The REACH Project of the Adolescent Medicine HIV/AIDS Research Network: Design, methods, and selected characteristics of participants. *J Adolesc Health* 1998; 22(4): 300–311.
122. Shingadia D, Viani RM, Yogev R, et al. Gastronomy tube insertion for improvement of adherence to highly active antiretroviral therapy in pediatric patients with human immunodeficiency virus. *Pediatrics* 2000; 105(6): E80.
123. US Centers for Disease Control and Prevention. 1999 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. U.S. Public Health Service (USPHS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48(RR-10): 1–59, 61–66.
124. Zar HJ, Dechaboon A, Hanslo D et al. Pneumocystis carinii pneumonia in South African children infected with human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 603–607.



125. Chintu C, Bhat AS, Walker AS, *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.
126. Dankner WM, Lindsey JC, Levin MJ, and the Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol Teams 051, 128, 138, 144, 152, 179, 190, 220, 240, 245, 254, 300 and 327. Correlates of opportunistic infections in children infected with the human immunodeficiency virus managed before highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 40–48.
127. Gortmaker SL, Hughes M, Cervia J, *et al.* Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1. *N Engl J Med* 2001; 345: 1522–1528.
128. Lindegren ML, Steinberg S, Byers RH. Epidemiology of HIV/AIDS in children. *Pediatr Clinics North Am* 2000; 47: 1–20.
129. US Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. *MMWR* 1998; 47(RR-4): 1–31.
130. US Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the prevention of opportunistic infections among HIV-infected persons. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Disease Society of America. *MMWR* 2002; 51(RR-8): 1–46.
131. Snyder CM, Kaempfer SH, Ries K. An interdisciplinary, interagency, primary care approach to case management of the dually diagnosed patient with HIV disease. *J Assoc Nurses AIDS Care* 1996; 7(5): 72–82.
132. Boland MG. Caring for the child and family with HIV disease. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47(1): 189–202.
133. American Academy of Pediatrics. Disclosure of illness status to children and adolescents with HIV infection. American Academy of Pediatrics Committee on Pediatric AIDS. *Pediatrics* 1999; 103(1): 164–166.
134. Moya J Jr, Rich KC, Kalish LA, *et al.* Natural history of somatic growth in infants born to women infected by human immunodeficiency virus. Women and Infant Transmission Study Group. *J Pediatr* 1996; 128(1): 58–69.
135. Arpadi SM. Growth failure in children with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25(Suppl 1): S37–S42.
136. Moya J, Cervia J, Lindsey JC, *et al.* Impact of protease inhibitor (PI)-containing combination antiretroviral therapies on height and weight growth in HIV-infected children. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 4–8, 2001. Chicago. [Abstract 515]
137. Fiore P, Donelli E, Boni S, *et al.* Nutritional status changes in HIV-infected children receiving combined antiretroviral therapy including protease inhibitors. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16(3): 365–369.
138. Dreimane D, Gallagher K, Nielsen K, *et al.* Growth hormone exerts potent anabolic effects in an adolescent with human immunodeficiency virus wasting. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(2): 167–169.
139. Galloway KS, Yaster M. Pain and symptom control in terminally ill children. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47(3): 711–746.

Для заметок

This image shows a full page of white paper with horizontal blue or grey ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There is no handwriting or other markings on the paper.

Для заметок



GALEN

Global AIDS Learning & Education Network



battling complacency
advancing commitment

Международная ассоциация врачей по проблемам ВИЧ/СПИДа

33 North LaSalle Street
Suite 1700

Chicago, IL 60602-2601, USA

Тел.: (312) 795-4930

Факс.: (312) 795-4938

Электронная почта: iapac@iapac.org

Сайт: www.iapac.org

© Упомянутые торговые названия являются зарегистрированными
товарными знаками соответствующих владельцев.