

## КОМОРБИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Манаенкова Т.Л.,  
Баирова Т.А.,  
Самбялова А.Ю.,  
Парамонов А.И.,  
Беляева Е.В.,  
Бугун О.В.,  
Рычкова Л.В.

ФГБНУ «Научный центр проблем  
здоровья семьи и репродукции  
человека» (664003, г. Иркутск,  
ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:  
Манаенкова Татьяна Леонидовна,  
e-mail: vodnay.stihiay@gmail.com

### РЕЗЮМЕ

В эпоху комбинированной антиретровирусной терапии смертность людей, живущих с ВИЧ, значительно снизилась, что определило увеличение бремени сопутствующей и вторичной ВИЧ-связанной патологии как у взрослых, так и у детей и подростков, живущих с ВИЧ-инфекцией. Заболеваемость детей и подростков с ВИЧ-инфекцией и в общей популяции существенно различается.

**Цель исследования.** Оценить частоту и спектр хронических сопутствующих заболеваний у детей и подростков с перинатальной ВИЧ-инфекцией.

**Методы.** Выполнено наблюдательное исследование. Проведена выкопировка данных о заболеваемости 161 ребёнка с перинатальной ВИЧ-инфекцией, состоящего на диспансерном учёте в ГБУЗ «Иркутский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями».

**Результаты.** У детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией общая заболеваемость туберкулёзом (18633,5 на 100 000 детей), болезнями органов пищеварения (24844,7 на 100 000 детей), болезнями глаза и его придаточного аппарата (28571,4 на 100 000 детей), болезнями нервной системы (18012,4 на 100 000 детей), психическими расстройствами и расстройства поведения (13,664,6 на 100 000 детей) выше, чем общая заболеваемость детей сопоставимого возраста. Общая заболеваемость по болезням эндокринной системы, расстройствам питания и нарушениям обмена веществ, болезням уха и слухового аппарата, болезням системы кровообращения, болезням мочеполовой системы, а также врождённым аномалиям развития и хромосомным нарушениям у детей и подростков с перинатальной ВИЧ-инфекцией и без таковой сопоставимы.

**Заключение.** У детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией распространённость болезней органов кровообращения, дыхания и мочеполовой системы сопоставима с аналогичными показателями в соответствующей популяции. Выше распространённость туберкулёза, анемий, болезней желудочно-кишечного тракта, болезней глаза и его придаточного аппарата, заболеваний нервной системы, психических расстройств и расстройств поведения по сравнению с детьми, не подвергавшимися воздействию ВИЧ.

**Ключевые слова:** ВИЧ, дети, подростки, заболеваемость, сопутствующие заболевания, Россия

Статья поступила: 17.06.2022  
Статья принята: 14.11.2022  
Статья опубликована: 08.12.2022

**Для цитирования:** Манаенкова Т.Л., Баирова Т.А., Самбялова А.Ю., Парамонов А.И., Беляева Е.В., Бугун О.В., Рычкова Л.В. Коморбидная патология у детей и подростков с перинатальной ВИЧ-инфекцией: пилотное исследование. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-2): 74-85. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-2.8

## COMORBID DISEASE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH PERINATAL HIV INFECTION: A PILOT STUDY

Manaenkova T.L.,  
Bairova T.A.,  
Sambyalova A.Yu.,  
Paramonov A.I.,  
Bugun O.V.,  
Rychkova L.V.

Scientific Centre for Family Health  
and Human Reproduction Problems  
(Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003,  
Russian Federation)

Corresponding author:  
**Tatiana L. Manaenkova,**  
e-mail: vodnay.stihiay@gmail.com

### ABSTRACT

**Background.** With the increased use of combination antiretroviral therapy, the mortality of people living with HIV has decreased significantly, which has led to an increase of comorbidity and secondary HIV-related pathology in both adults and also in children and adolescents living with HIV infection. The incidence of children and adolescents with HIV infection and those in the general population varies significantly.

**The aim.** To assess the frequency and range of chronic comorbidities in children and adolescents with perinatal HIV infection

**Methods.** We carried out an observational study. Data on the incidence of 161 children with perinatal HIV infection registered in the Irkutsk Regional AIDS Center were copied.

**Results.** Overall incidence of tuberculosis (18633.5 per 100 000 children), diseases of the digestive system (24844.7 per 100 000 children), diseases of the eye and adnexa (28571.4 per 100 000 children), diseases of the nervous system (18012.4 per 100 000 children), mental and behavioral disorders (13,664.6 per 100 000 children) in children with perinatal HIV infection is the higher than in children of comparable age. The overall incidence values of the endocrine system diseases, eating and metabolic disorders, diseases of the ear and mastoid process, diseases of the circulatory system, diseases of the genitourinary system, as well as congenital disorders and chromosomal disorders in children and adolescents with and without perinatal HIV infection are comparable.

**Conclusion.** The prevalence of diseases of the circulatory, respiratory and genitourinary systems in children with perinatal HIV infection is comparable to that in the corresponding population. Prevalence of tuberculosis, anemia, diseases of the gastrointestinal tract, diseases of the eye and adnexa, diseases of the nervous system, mental and behavioral disorders is higher compared to children not exposed to HIV.

**Key words:** HIV, children, adolescents, incidence, comorbidities, Russia

Received: 17.06.2022  
Accepted: 14.11.2022  
Published: 08.12.2022

**For citation:** Manaenkova T.L., Bairova T.A., Sambyalova A.Yu., Paramonov A.I., Bugun O.V., Rychkova L.V. Comorbid disease in children and adolescents with perinatal HIV infection: A pilot study. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-2): 74-85. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-2.8

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Во всём мире ежегодно роды проходят у около 1,4 млн инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) женщин [1]. Расширение охвата беременных и кормящих женщин эффективной антиретровирусной терапией (АРТ) по программам профилактики передачи ВИЧ от матери ребёнку сократило перинатальную и постнатальную передачу ВИЧ [2–4]. Тем не менее, на конец 2015 г. во всём мире 1,8 млн детей в возрасте до 15 лет жили с ВИЧ-инфекцией.

Внутриутробное воздействие вируса иммунодефицита человека, история приёма антиретровирусных препаратов в дополнение к другим биологическим и материнским факторам риска во время беременности, родов и последующего развития ребёнка определяют высокий риск ранней реализации сопутствующей и вторичной ВИЧ-связанной патологии у детей, живущих с ВИЧ-инфекцией.

L.J. Frigati и соавт. [5] признают, что дети с ВИЧ, в том числе те, кто принимает АРТ, подвержены риску развития хронических мультисистемных сопутствующих заболеваний с динамикой данных патологий от инфекционных событий к неинфекционным, связанным с воспалением, иммунодефицитом и лекарственной токсичностью [6].

Спектр сопутствующих заболеваний у детей может отличаться от такового у взрослых, что может быть связано со сроками заражения ВИЧ-инфекцией, началом АРТ и отсутствием таких «взрослых» факторов риска, как инволюционные процессы, курение, употребление алкоголя. L.J. Frigati и соавт. указывают на возможность различия эпидемиологии сопутствующих заболеваний у детей с ВИЧ, проживающих в разных социальных условиях [7].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка спектра хронических сопутствующих заболеваний у детей и подростков с перинатальной ВИЧ-инфекцией.

**Дизайн исследования:** обсервационное.

## МАТЕРИАЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Характеристика обследуемых

Проведён ретроспективный анализ медицинских карт 200 перинатально ВИЧ-инфицированных детей в возрасте от 0 до 17 лет 11 месяцев 29 дней, обратившихся за медицинской помощью в ГБУЗ «Иркутский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» по поводу очередного диспансерного посещения с апреля 2021 по март 2022 г. 39 (19,5 %) детей отказались принять участие в исследовании. Таким образом, в исследование включён 161 пациент [8].

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Верифицированный диагноз: болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (МКБ-10: B20–B24).

2. Возраст от 0 до 17 лет 11 месяцев 29 дней.

3. Наличие информированного согласия родителей (законных представителей) для подростков до 15 лет или согласие подростка старше 15 лет.

В исследование включены 73 (45,34 %) мальчика и 88 (54,66 %) девочек. Возраст пациентов: дошкольники – 6 (3,73 %) человек; 7–9 лет – 39 (24,22 %); 10–14 лет – 85 (52,80 %); старше 15 лет – 31 (19,25 %). 97 (60,25 %) детей – это жители городов, в том числе г. Иркутска – 48 (29,81 %). 104 (64,60 %) ребёнка проживали с родителями, а 57 (35,40 %) – с опекунами.

Исследование проведено с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Бразилия, 2013). Все участники информированы о научной стороне исследования; родители (законные представители) детей до 15 лет и подростки старше 15 лет ознакомлены и подписали информированное согласие. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (№ 3 от 07.04.2021).

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведена выкопировка данных из историй болезней пациентов:

- клиничко-anamnestические данные, в том числе рост, вес, пути инфицирования ВИЧ, перенесённые в течение жизни заболевания;
- данные лабораторных показателей: общего анализа крови, биохимического анализа крови, показатели вирусной нагрузки и иммунограммы (CD3, CD4, CD8, иммунорегуляторный индекс);
- текущая схема АРТ, а также история применения антиретровирусной терапии, успешность и причины изменения схем, продолжительность АРТ (месяцы).

Все данные деперсонализированы.

Медицинские вмешательства пациентам не проводились.

### Статистический анализ

Общая заболеваемость по нозологиям у ВИЧ-инфицированных детей = (число детей и подростков с определённой нозологией / число включённых в исследование пациентов ( $n = 161$ ))  $\times 1000$ .

Данные проанализированы с использованием пакета программ Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США). Оценка статистической значимости различий заболеваемости между пациентами, живущими с ВИЧ-инфекцией, и данными официальной медицинской статистики проводили по методу  $\chi$ -квадрата Пирсона ( $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анализа заболеваемости по некоторым нозологиям у детей, живущих с ВИЧ-инфекцией и включённых в представленное исследование, представлены в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОБЩЕЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ДЕТЕЙ, ЖИВУЩИХ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ (ВКЛЮЧЁННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ), И ДАННЫХ ОФИЦИАЛЬНОЙ СТАТИСТИКИ РФ**

TABLE 1

**COMPARATIVE ANALYSIS OF THE OVERALL INCIDENCE OF CHILDREN WITH PERINATAL HIV INFECTION INCLUDED IN THE STUDY WITH OFFICIAL STATISTICAL DATA OF THE RUSSIAN FEDERATION**

| Возраст                                                                                                                     | Дети, живущие с перинатальной ВИЧ-инфекцией (на 100 000 детского населения) | Данные Минздрава России, 2018 г. (на 100 000 детского населения)* | p       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------|
| Некоторые инфекционные и паразитарные заболевания, в т. ч. туберкулёз (A15–A19)                                             |                                                                             |                                                                   |         |
| 0–14 лет                                                                                                                    | 18 461,5                                                                    | 7,7 [9]                                                           | < 0,001 |
| 15–17 лет                                                                                                                   | 19 354,8                                                                    | 16,5 [9]                                                          | < 0,001 |
| Некоторые инфекционные и паразитарные заболевания, в т. ч. хронический вирусный гепатит С (B18.2)                           |                                                                             |                                                                   |         |
| 0–14 лет                                                                                                                    | 4 615,4                                                                     | 150,0 [10]                                                        | < 0,001 |
| 15–17 лет                                                                                                                   | 12 903,2                                                                    | Данные отсутствуют                                                | –       |
| Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50–D89)                          |                                                                             |                                                                   |         |
| 0–14 лет                                                                                                                    | 19 230,8                                                                    | 2 480,0                                                           | 0,002   |
| 15–17 лет                                                                                                                   | 25 806,5                                                                    | Данные отсутствуют                                                | –       |
| Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм, в т. ч. анемия (D50–D53; D60–D64) |                                                                             |                                                                   |         |
| 0–14 лет                                                                                                                    | 14 615,4                                                                    | 2 190,0                                                           | < 0,001 |
| 15–17 лет                                                                                                                   | 16 129,0                                                                    | Данные отсутствуют                                                | –       |
| Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00–E90)                                      |                                                                             |                                                                   |         |
| 0–14 лет                                                                                                                    | 11 538,5                                                                    | 4 206,6                                                           | 0,061   |
| 15–17 лет                                                                                                                   | 6 451,6                                                                     | 10 224,7                                                          | 0,298   |
| Психические расстройства и расстройства поведения (F00–F99)                                                                 |                                                                             |                                                                   |         |
| 0–14 лет                                                                                                                    | 13 846,2                                                                    | 2 717,8                                                           | 0,006   |
| 15–17 лет                                                                                                                   | 12 903,2                                                                    | 5 551,9                                                           | 0,049   |
| Болезни нервной системы (G00–G99)                                                                                           |                                                                             |                                                                   |         |
| 0–14 лет                                                                                                                    | 18 461,8                                                                    | 107,5                                                             | < 0,001 |
| 15–17 лет                                                                                                                   | 16 129,0                                                                    | 2 387,4                                                           | < 0,001 |
| Болезни глаза и его придаточного аппарата (H00–H59)                                                                         |                                                                             |                                                                   |         |
| 0–14 лет                                                                                                                    | 26 153,8                                                                    | 12 271,5                                                          | 0,012   |
| 15–17 лет                                                                                                                   | 38 709,7                                                                    | 2 237,1                                                           | < 0,001 |
| Болезни уха и сосцевидного отростка (H60–H95)                                                                               |                                                                             |                                                                   |         |
| 0–14 лет                                                                                                                    | 3 076,9                                                                     | 5 486,0                                                           | 0,471   |
| 15–17 лет                                                                                                                   | 6 451,6                                                                     | 4 870,7                                                           | 0,757   |
| Болезни системы кровообращения (I00–I99)                                                                                    |                                                                             |                                                                   |         |
| 0–14 лет                                                                                                                    | 4 615,4                                                                     | 1 920,4                                                           | 0,249   |
| 15–17 лет                                                                                                                   | 6 451,6                                                                     | 5 234,2                                                           | 0,757   |
| Болезни органов дыхания (J00–J99)                                                                                           |                                                                             |                                                                   |         |
| 0–14 лет                                                                                                                    | 6 153,8                                                                     | 12 3042,1                                                         | 0,139   |
| 15–17 лет                                                                                                                   | 3 225,8                                                                     | 7 873,8                                                           | 0,121   |
| Болезни органов пищеварения (K00–K93)                                                                                       |                                                                             |                                                                   |         |
| 0–14 лет                                                                                                                    | 25 384,6                                                                    | 12 321,9                                                          | 0,018   |
| 15–17 лет                                                                                                                   | 19 354,8                                                                    | 16 756,8                                                          | 0,856   |
| Болезни мочеполовой системы (N00–N99)                                                                                       |                                                                             |                                                                   |         |
| 0–14 лет                                                                                                                    | 6 923,1                                                                     | 5 093,3                                                           | 0,552   |
| 15–17 лет                                                                                                                   | 9 677,4                                                                     | 10 743,2                                                          | 0,983   |
| Врождённые аномалии [пороки развития], деформации и хромосомные нарушения (Q00–Q99)                                         |                                                                             |                                                                   |         |
| 0–14 лет                                                                                                                    | 4 615,4                                                                     | 3 615,1                                                           | 0,734   |
| 15–17 лет                                                                                                                   | 0                                                                           | 2 313,1                                                           | –       |

**Примечание.** \* – основные показатели здоровья матери и ребёнка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации (2019).

У детей, живущих с ВИЧ-инфекцией, выше частота встречаемости туберкулёза, анемий, болезней нервной системы, психических расстройств и расстройств поведения, болезней глаза и его придаточного аппарата, а также болезней органов пищеварения, в частности болезней желчного пузыря, желчевыводящих путей и поджелудочной железы в сравнении со среднестатистическими данными Минздрава России для детей и подростков (2018).

Коморбидность туберкулёза и ВИЧ представляет собой серьёзную угрозу, т. к. ВИЧ-ассоциированный туберкулёз является второй ведущей причиной смерти подростков в возрасте 10–19 лет [11]. Несмотря на широкое внедрение антиретровирусной терапии, дети с ВИЧ-инфекцией по-прежнему подвержены высокому риску инфицирования микобактерией туберкулёза, даже при нормальном количестве CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитов и наличии вирусной супрессии [12]. Наличие ВИЧ-инфекции осложняет диагностический поиск, т. к. высока частота внелёгочных и диссеминированных форм туберкулёза, рентгенографическая картина лёгких не типична [13, 14].

Патофизиология хронического посттуберкулёзного процесса у больных с ВИЧ-инфекцией считается многофакторной и включает как течение хронического воспаления, спровоцированного длительной инфекцией *M. tuberculosis*, так и торпидное течение инфекции у ВИЧ-положительного ребёнка с ослабленным иммунитетом [15, 16]. Более того, клиническая картина зависит от локализации и протяжённости повреждённой ткани и может варьировать от субклинического и бессимптомного до тяжёлого заболевания со значительным поражением лёгких. Наиболее распространённая клиническая картина тяжёлых форм резидуального посттуберкулёзного заболевания у детей – это стойкие респираторные симптомы, такие как кашель, одышка, боль в груди и непереносимость физических упражнений [15, 17]. Результаты обсервационных исследований подростков с ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом показали, что в сравнении с пациентами, не болевшими туберкулёзом, нарушение функции дыхания у них встречалось в 3,15 раза чаще, в том числе в виде снижения воздушного потока и объёма лёгких [17, 18].

По результатам мультицентрового ретроспективного когортного исследования 368 детей 0–15 лет из 11 стран с низким и средним уровнем дохода, имеющих коинфекцию ВИЧ/ТБ, из Международной базы данных по эпидемиологии СПИДа (IeDEA, International epidemiology Databases to Evaluate AIDS) 79 (20 %) имели микробиологическое подтверждение туберкулёза, а 307 (80 %) были диагностированы клинически. Из 307 случаев, диагностированных клинически, у 155 пациентов был проведён хотя бы один тест на туберкулёз, но не было положительного результата, а у 152 пациентов лабораторная диагностика не проводилась. В целом 287 (74 %) случаев были классифицированы как лёгочный туберкулёз, 73 (19 %) случая – как внелёгочный и 25 (6 %) – как сочетанное поражение лёгких и других органов и систем. Среди пациентов с внелёгочными формами туберкулёза наиболее часты-

ми были брюшная (9 %) и лимфатическая (7 %) локализации. Из 386 детей с коинфекцией ВИЧ/туберкулёз у каждого пятого результаты лечения туберкулёза были неблагоприятными. В группу риска по неэффективности терапии авторы рекомендуют отнести детей с поздним стартом АРТ и детей младше 5 лет с микробиологическим подтверждением ТБ [19]. В целом прогноз и естественное течение туберкулёза у детей и подростков, живущих с ВИЧ-инфекцией, недостаточно изучены из-за отсутствия долгосрочного когортного наблюдения за детьми после завершения лечения ТБ [20].

В эпоху антиретровирусной терапии на фоне снижения у ВИЧ-инфицированных острых лёгочных инфекций регистрируется увеличение частоты клинически значимых респираторных синдромов и заболеваний неинфекционного генеза, в том числе хронической обструктивной болезни лёгких, астмы и сердечно-лёгочной дисфункции, определяющих нарушение функционального состояния респираторной системы, её диффузионной способности [21]. На основании метаанализа 30 исследований 151 686 ВИЧ-инфицированных из всех регионов ВОЗ распространённость хронической обструктивной болезни лёгких среди ВИЧ-инфицированных составила 10,5 %. При этом распространённость хронической обструктивной болезни лёгких выше в Европе и выше среди курящих и когда-либо куривших; частота хронической обструктивной болезни лёгких увеличивается у лиц с более высоким уровнем дохода, а также у пациентов с определяемой вирусной нагрузкой ВИЧ [22]. У подростков даже при отсутствии или значительном снижении частоты курения, по данным E.F. Attia и соавт. (2017), отмечается высокая распространённость хронических респираторных заболеваний при длительном течении ВИЧ, даже у принимающих АРТ [15]. В нашем исследовании у детей, живущих с ВИЧ-инфекцией, не зарегистрирована большая частота хронических болезней органов дыхания.

Люди, живущие с ВИЧ, считаются группой высокого риска коинфекций, в том числе вирусных гепатитов В (ВГВ) и С (ВГС) [23]. Всемирная организация здравоохранения в 2016 г. поставила амбициозную цель по элиминации ВГС к 2030 г. Были разработаны руководящие принципы для медицинских работников, позволяющие интегрировать новейшие подходы к скринингу и терапии. К сожалению, эти подходы ориентированы на взрослых. В связи с этим для детей и подростков ВГС до настоящего времени представляет собой серьёзную непризнанную проблему общественного здравоохранения [24]. Сообщается, что распространённость ВГС-инфекции у детей и подростков колеблется от 0,05–0,36 % в США и Европе до 1,8–5,8 % в некоторых развивающихся странах [25]. Однако A. Delgado Borrego и соавт. указывают на занижение истинной распространённости ВГС-инфекции [26].

В начале пандемии ВИЧ-ассоциированная анемия была наиболее частым гематологическим осложнением у ВИЧ-инфицированных взрослых [27], L.I. Zon и соавт. ещё в 1987 г. указывали на положительную зависимость между распространённостью анемии и тяжестью

клинического течения заболевания [28]. Впоследствии в ряде крупных исследований анемия неоднократно определялась как сильный, независимый и обратимый предиктор смертности [29, 30]. Распространённость анемии в нашем исследовании составила 14,9 %; среди ВИЧ-положительных детей в Эфиопии этот показатель составляет 22,3 % (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 18,5–26,0). АРТ ассоциируется со снижением коморбидности анемии и ВИЧ/СПИДа [31]. T.D. Clark и соавт. указывают на наличие микроцитарных и гипохромных анемий у детей с ВИЧ-инфекцией, распространённость которых составляет 12–100 % и 20–100 % соответственно. Тяжесть анемии чаще всего связана с прогрессированием основного заболевания [32]. Анализ генеза анемии свидетельствует о том, что как у детей, так и у взрослых патогенетическим механизмом анемии у пациентов с ВИЧ-инфекцией является недостаточная продукция эритроцитов [31]. Этиология снижения эритропоэза включает прямое влияние ВИЧ на эритропоэз, ВИЧ-ассоциированные инфекции и новообразования, лекарственные препараты и дефицит микронутриентов. Данные *in vitro* позволяют предположить, что ВИЧ сам по себе может снижать эритропоэз за счёт апоптоза эритроидных предшественников или инфицирования вспомогательных клеток путём изменения реакции цитокинов и эритропоэтина [33]. M. Ellaurie и соавт. указали на дизэритропоэз у пациентов с ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях заболевания [34]. Исследования костного мозга у ВИЧ-инфицированных детей не выявили специфических морфологических признаков [35].

О высокой распространённости психических заболеваний у людей, живущих с ВИЧ, свидетельствует ряд исследований. Так, по данным сотрудников Бирмингемского и Оксфордского университетов Великобритании, у пациентов с ВИЧ-инфекцией чаще встречаются депрессия (15,4 на 1000 человеко-лет), тревога (7,2 на 1000 человеко-лет) и тяжёлые психические заболевания (1,6 на 1000 человеко-лет) по сравнению с людьми, живущими без ВИЧ (7,9, 5,0 и 0,6 на 1000 человеко-лет соответственно) [36]. У детей с ВИЧ-инфекцией результаты оценки нервно-психического состояния неоднозначны. S.M. le Roux и соавт. выявили повышенные шансы когнитивной (отношение шансов (ОШ) – 2,28; 95% ДИ: 1,13–4,60) и моторной задержки (ОШ = 2,10; 95% ДИ: 1,03–4,28) у детей к 12 месяцам жизни [37]. Другое исследование показало задержку экспрессивной речи у детей, живущих с ВИЧ (ОШ = 1,44; 95% ДИ: 1,01–2,06) в более поздние периоды онтогенеза, а именно через 2 года [38]. Напротив, исследование, проведённое в Уганде и Малави, не выявило каких-либо различий в развитии нервной системы у детей с ВИЧ-инфекцией в возрасте от 1 до 5 лет по сравнению с группой без ВИЧ-инфекции [39]. Исследование, проведённое в Великобритании, выявило сходные результаты для перинатально ВИЧ-инфицированных подростков и их неинфицированных братьев и сестёр. Более того, как у перинатально ВИЧ-инфицированных подростков, так и у их неинфицированных сибсов зарегистрированы нарушения нервно-психического развития в сравнении с нормативными данными [40].

Известно, после генерализации ВИЧ-инфекции происходит проникновение вируса иммунодефицита 1 в центральную нервную систему посредством инфицированных моноцитов и/или CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитов по принципу «троянского коня» [41]. В первую очередь вирус проникает и заражает периваскулярные макрофаги, микроглию и астроциты [42]. После репликации вируса запускается каскад нейротоксических эффектов через продукты вируса, продукты его деградации и провоспалительный иммунный ответ. Образуются микроглиальные узелки и многоядерные гигантские клетки, реактивный астроглиоз с потерей специфических субпопуляций нейронов. Таким образом, повреждение и гибель нейронов вызываются как прямыми, так и опосредованными патогенными механизмами, последствия которых манифестируют в виде неврологических и нейрокогнитивных нарушений [43]. Вирус иммунодефицита воздействует на пролиферацию предшественников нейронов, подтверждая концепцию, согласно которой ВИЧ-1 реплицируется в созревающем/развивающемся мозге и, соответственно, особенно опасен для плода, новорождённого и в последующие периоды жизни детей [44].

Внедрение комбинированной антиретровирусной терапии в 1990-х гг. породило терапевтический парадокс, в соответствии с которым число тяжёлых случаев ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных заболеваний снизилось, однако распространённость более лёгких форм продолжает расти.

Распространённость энцефалопатий в эпоху АРТ в настоящее время составляет от 2 до 15 %. [45–47]. Недостаточная эффективность АРТ в предупреждении неврологических нарушений определяется рядом факторов. Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), с одной стороны, является препятствием для проникновения вируса, а с другой стороны, действует как вирусный резервуар, функционально автономный от других органов и систем. Более того, этот резервуар «способен защитить» процесс репликации вируса от терапии, если антиретровирусный препарат недостаточно проникает через ГЭБ. По мнению L. Shan и соавт., вирусный резервуар – это механизм пожизненной персистенции ВИЧ в центральной нервной системе [48]. Подавление репликации вируса в плазме не всегда ассоциируется со снижением уровня виремии в центральной нервной системе, и способность пожизненной персистенции ВИЧ в центральной нервной системе приводит к длительному неврологическому повреждению и/или нейроповеденческим проблемам [49]. C.P. Lewis de los Angeles и соавт. сопоставили результаты магнитно-резонансной томографии и когнитивного тестирования 40 молодых людей с ВИЧ-инфекцией (средний возраст – 16,7 года), которые являются частью первого поколения молодых людей с ВИЧ-инфекцией, доживших до взрослого возраста, и их 334 сверстников, не подвергавшихся воздействию ВИЧ и неинфицированных молодых людей (средний возраст – 16,1 года). У молодых людей с ВИЧ-инфекцией общий и региональный объёмы серого вещества были меньше (2,8–

5,1 %), чем у не подвергавшихся воздействию ВИЧ и неинфицированных молодых людей; при этом наименьшие объёмы наблюдались среди молодых людей с ВИЧ-инфекцией с более высокой пиковой вирусной нагрузкой в прошлом и недавней подавленной вирусемией [50].

Другим немаловажным аспектом являются опасения относительно влияния воздействия не только ВИЧ, но и АРТ на развитие нервной системы плода. Проведён метаанализ восьми высококачественных исследований, в которых сравнивали 1856 ВИЧ-экспонированных детей и 3067 ВИЧ-неэкспонированных детей в возрасте 12–24 месяцев. ВИЧ-экспонированные дети имеют более низкую экспрессивную речь (величина эффекта  $-0,17$  [95% ДИ:  $-0,27$ ;  $-0,07$ ];  $p = 0,0013$ ) и отклонения в развитии общей моторики (величина эффекта  $-0,13$  [95% ДИ:  $-0,20$ ;  $-0,07$ ];  $p < 0,0001$ ), чем ВИЧ-неэкспонированные дети, однако когнитивное развитие (величина эффекта  $-0,06$  [95% ДИ:  $-0,19$ ;  $0,06$ ];  $p = 0,34$ ), развитие рецептивной речи (величина эффекта  $-0,10$  [95% ДИ:  $-0,23$ ;  $0,03$ ];  $p = 0,14$ ) и мелкой моторики (величина эффекта  $-0,05$  [95% ДИ:  $-0,15$ ;  $0,06$ ];  $p = 0,36$ ) у детей в этих группах были сопоставимы. По мнению авторов, это свидетельствует о малом или полном отсутствии доказательств влияния конкретных схем АРТ для матери на развитие нервной системы [51]. Более того, С. S. Crowell и соавт. показали, что раннее начало ART улучшает нейрокогнитивные функции в школьном возрасте [52].

Известно, что рост является важным отражением общего благополучия ребёнка. До антиретровирусной эпохи у детей с ВИЧ-инфекцией распространённость задержки роста была выше, чем у их сверстников без данной патологии. Сотрудники Университета Кейптауна, оценив рост 2621 ВИЧ-экспонированного новорождённого, показали, что младенцы с массой тела при рождении  $< 2500$  г ( $\beta = 0,070$  [95% ДИ:  $0,061$ ;  $0,078$ ];  $p < 0,0001$ ) в течение первых 28 недель жизни росли быстрее по сравнению с детьми с массой тела при рождении  $\geq 2500$  г. Младенцы на грудном вскармливании показали более медленный рост по сравнению с младенцами на искусственном вскармливании (скорректированный  $\beta = -0,012$  [95% ДИ:  $0,021$ ;  $-0,003$ ];  $p = 0,011$ ) [53]. В последующие возрастные периоды дети от ВИЧ-положительных матерей имеют более высокий риск развития отклонений роста в сравнении со своими сверстниками, родившимися от неинфицированных матерей. Проспективное когортное исследование антропометрических показателей у детей Малави и Уганды, родившихся от ВИЧ-позитивных матерей и получавших антиретровирусную профилактику (471 (50,5 %) ребёнок) и детей, родившихся от матерей без ВИЧ-инфекции (462 (49,5 %) ребёнка) показало, что риск задержки роста (более чем на два стандартных отклонения ниже медианы роста) был повышен среди детей от ВИЧ-позитивных матерей по сравнению с детьми от матерей без ВИЧ-инфекции: в Уганде у детей в возрасте 12 месяцев абсолютное снижение риска (aRR, absolute risk reduction) составило 2,13 (95% ДИ:  $1,36$ – $3,33$ ;  $p = 0,001$ ), в возрасте 24 месяцев aRR =  $1,67$  (95% ДИ:  $1,16$ – $2,41$ ;  $p = 0,006$ ); в Ма-

лави у детей в возрасте 24 месяцев aRR =  $1,32$  (95% ДИ:  $1,10$ – $1,66$ ;  $p = 0,018$ ) [54].

### Ограничение исследования

В исследование включён 161 ребенок из 637 детей, состоящих на диспансерном учёте в ГБУЗ «Иркутский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», в возрасте от 0 до 17 лет 11 месяцев 29 дней, в том числе 5,7 % (6 из 105 детей) состоящих на диспансерном учёте детей в возрасте 0–6 лет, 36,9 % (124 из 336 детей) – в возрасте 7–14 лет, 16 % (31 из 194 детей) подростков 15–17 лет. Соотношение детей соответствующих возрастных групп, состоящих на диспансерном учёте, составляет 16,3 % : 53 % : 30,7 %. Меньшее количество подростков и детей дошкольного возраста определялось отказом респондентов и их родителей/опекунов от участия в исследовании.

Ещё одним ограничением этого исследования является невключение в данный анализ информации об антиретровирусной терапии, т. к. ряд сопутствующих заболеваний, обсуждаемых в этой статье, более распространён среди лиц, принимающих определённые схемы АРТ.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в эпоху комбинированной антиретровирусной терапии риск смертности от синдрома приобретённого иммунодефицита человека значительно снизился, в том числе среди детей. Продолжительность жизни людей с ВИЧ-инфекцией становится сопоставимой с таковой у лиц без ВИЧ-инфекции. Этот возрастной сдвиг определил новые задачи в планировании организации помощи людям, живущим с ВИЧ, поскольку долголетие сопровождается более высоким бременем сопутствующей и вторичной ВИЧ-связанной патологии. В данной статье мы обсудили спектр коморбидной патологии у ВИЧ-инфицированных детей. Показано, что частота заболеваний органов кровообращения, дыхания и мочеполовой системы не превышает среднестатистических показателей для сопоставимой возрастной популяции. У детей, живущих с ВИЧ-инфекцией, наиболее часто регистрируются туберкулёз, анемия, болезни желудочно-кишечного тракта, болезни глаз, а также отклонения в росте и нервно-психическом развитии по сравнению с детьми, не подвергавшимися воздействию ВИЧ, что необходимо учитывать при организации помощи детям, живущим с ВИЧ-инфекцией.

### Благодарности

Авторы выражают благодарность главному врачу ГБУЗ «Иркутский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» Ю.К. Плотниковой.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. UNICEF. *Children and AIDS. Seventh Stocktaking Report*. 2016.
2. Petrova A, Vaniarkina A, Plotnikova J, Rychkova L, Moskaleva E. Impact of combined antiretroviral prophylaxis on health outcomes in HIV-exposed neonates. *Archives of Disease in Childhood*. 2019; 104(S3): A4.
3. Vanyarkina AS, Petrova AG, Rychkova LV, Moskaleva EV, Novikova EA. Socio-demographic factors and epidemiological characteristics of HIV-positive pregnant women with high risk of vertical transmission of the immunodeficiency virus. *International Journal of Biomedicine*. 2021; 11(4): 564-569.
4. Ваяркина А.С., Петрова А.Г., Рычкова Л.В., Романица А.И., Москалёва Е.В. Инфекционная заболеваемость перинатально ВИЧ-экспонированных новорожденных детей, получающих усиленную схему. *Журнал инфектологии*. 2020; 12(25): 41.
5. Frigati LJ, Brown K, Mahtab S, Githinji L, Gray D, Zühlke L, et al. Multisystem impairment in South African adolescents with perinatally acquired HIV on antiretroviral therapy (ART). *J Int AIDS Soc*. 2019; 22(8): 1-8. doi: 10.1002/jia2.25386
6. Bartlett AW, Mohamed TJ, Sudjaritruk T, Kurniati N, Nalulamy R, Hansudewechakul R, et al. Disease- and treatment-related morbidity in adolescents with perinatal HIV infection in Asia. *Pediatr Infect Dis J*. 2018; 38(3): 287-292. doi: 10.1097/inf.0000000000002208
7. Frigati LJ, Ameyan W, Cotton MF, Gregson CL, Hoare J, Jao J, et al. Chronic comorbidities in children and adolescents with perinatally acquired HIV infection in sub-Saharan Africa in the era of antiretroviral therapy. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4(9): 688-698. doi: 10.1016/s2352-4642(20)30037-7
8. Баирова Т.А., Аталян А.В., Манаенкова Т.Л., Самбялова А.Ю., Бельских А.В., Рычкова Л.В., и др. *Фармакогенетика антиретровирусной терапии у детей и подростков: Свидетельство о регистрации базы данных № 2021621961 Рос. Федерация. № 2021621872; заявл. 09.09.2021; опубл. 15.09.2021.*
9. Нечаева О.Б. Туберкулез у детей России. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2020; 98(11): 12-20. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-11-12-20
10. Indolfi G, Easterbrook Ph, Dusheiko G, El-Sayed MH, Jonas MM, Thomas C, et al. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019; 4(6): 477-487. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30046-9
11. WHO. *Health for the world's adolescents: A second chance in the second decade*. Geneva: World Health Organization; 2014. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112750> [date of access: 25.04.2022].
12. Kay AW, Rabie H, Maleche-Obimbo E, Sekadde MP, Cotton MF, Mandalakas AM. HIV-associated tuberculosis in children and adolescents: Evolving epidemiology, screening, prevention and management strategies. *Pathogens*. 2021; 1(11): 33. doi: 10.3390/pathogens11010033
13. Munthali L, Khan PY, Mwaungulu NJ, Chilongo F, Floyd S, Kayange M, et al. The effect of HIV and antiretroviral therapy on characteristics of pulmonary tuberculosis in northern Malawi: A cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2014; 14(1): 107. doi: 10.1186/1471-2334-14-107
14. Lyles G, Ogarkov O, Zhdanova S, Peloquin CA, Ebers A, Pfaffle H, et al. Pharmacokinetics of tuberculosis drugs in HIV infected patients from Irkutsk, Russian Federation: Redefining drug activity. *Eur Respir J*. 2018; 51(5): 1800109. doi: 10.1183/13993003.00109-2018
15. Attia EF, Miller RF, Ferrand RA. Bronchiectasis and other chronic lung diseases in adolescents living with HIV. *Curr Opin Infect Dis*. 2017; 30: 21-30. doi: 10.1097/qco.0000000000000325
16. Allwood BW, van der Zalm MM, Amaral AFS, Byrne A, Datta S, Egere U, et al. Post-tuberculosis lung health: Perspectives from the First International Symposium. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020; 24: 820-828. doi: 10.5588/ijtld.20.0067
17. Githinji LN, Gray DM, Hlengwa S, Myer L, Machemedze T, Zar HJ. Longitudinal changes in spirometry in South African adolescents perinatally infected with human immunodeficiency virus who are receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2020; 70: 483-490. doi: 10.1093/cid/ciz255
18. Attia EF, Maleche-Obimbo E, West TE, Ndukwe-Wambutsi L, Kiptinness C, Cagle A, et al. Adolescent age is an independent risk factor for abnormal spirometry among people living with HIV in Kenya. *AIDS*. 2018; 32(10): 1353-1359. doi: 10.1097/qad.0000000000001815
19. Carlucci JG, Blevins Peratikos M, Kipp AM, Lindegren ML, Du QT, Renner L, et al. Tuberculosis treatment outcomes among HIV/TB-coinfected children in the International Epidemiology Databases to Evaluate AIDS (IeDEA) network. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017; 75(2): 156-163. doi: 10.1097/qai.0000000000001335
20. Harries AD, Dlodlo RA, Brigden G, Mortimer K, Jensen P, Fujiwara PI, et al. Should we consider a "fourth 90" for tuberculosis? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019; 23: 1253-1256. doi: 10.5588/ijtld.19.0471
21. Fitzpatrick ME, Kunisaki KM, Morris A. Pulmonary disease in HIV-infected adults in the era of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2018; 32(3): 277-292. doi: 10.1097/qad.0000000000001712
22. Bigna JJ, Kenne AM, Asangbeh SL, Sibetcheu AT. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the global population with HIV: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Global Health*. 2018; 6(2): e193-e202. doi: 10.1016/s2214-109x(17)30451-5
23. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И. Свободнорадикальные реакции при социально значимых инфекционных заболеваниях: ВИЧ-инфекции, гепатитах, туберкулезе. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020; 75(3): 196-203.
24. Rogers ME, Balistreri WF. Cascade of care for children and adolescents with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2021; 27(12): 1117-1131. doi: 10.3748/wjg.v27.i12.1117
25. El-Shabrawi MH, Kamal NM. Burden of pediatric hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(44): 7880-7888. doi: 10.3748/wjg.v19.i44.7880
26. Delgado-Borrego A, Smith L, Jonas MM, Hall CA, Negre B, Jordan SH, et al. Expected and actual case ascertainment and treatment rates for children infected with hepatitis C in Florida and the United States: Epidemiologic evidence from statewide and nationwide surveys. *J Pediatr*. 2012; 161: 915-921. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.05.002
27. Spivak JL, Bender BS, Quinn TC. Hematologic abnormalities in the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med*. 1984; 77: 224-228. doi: 10.1016/0002-9343(84)90695-8
28. Zon LI, Arkin C, Groopman JE. Haematologic manifestations of the human immune deficiency virus (HIV). *Br J Haematol*. 1987; 66: 251-256. doi: 10.1111/j.1365-2141.1987.tb013

29. Mocroft A, Kirk O, Barton SE, Dietrich M, Proenca R, Colebunders R, et al. Anaemia is an independent predictive marker for clinical prognosis in HIV-infected patients from across Europe. *AIDS*. 1999; 13(8): 943-950. doi: 10.1097/00002030-199905280-00000
30. Sullivan PS, Hanson DL, Chu SY, Jones JL, Ward JW. Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected persons: Results from the multistate adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance project. *Blood*. 1998; 91: 301-308. doi: 10.1182/blood.v91.1.301
31. Wagnew F, Eshetie S, Alebel A, Tesema C, Kibret GD, Gebrie A, et al. Burden of anemia and its association with HAART in HIV infected children in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2019; 19(1): 1032. doi: 10.1186/s12879-019-4656-1
32. Clark TD, Mmro F, Ndugwa C, Perry RT, Jackson JB, Melikiana G, et al. Risk factors and cumulative incidence of anaemia among human immunodeficiency virus-infected children in Uganda. *Ann Trop Paediatr*. 2002; 22: 11-17. doi: 10.1179/027249302125000102
33. Volberding PA. Human immunodeficiency virus hematology. *Hematology*. 2003; 294-313. doi: 10.1182/asheducation-2003
34. Ellaurie M, Burns ER, Rubinstein A. Hematologic manifestations in pediatric HIV infection: Severe anemia as a prognostic factor. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1990; 12: 449-453. doi: 10.1097/00043426-199024000-00008
35. Mueller BU, Tannenbaum S, Pizzo PA. Bone marrow aspirates and biopsies in children with human immunodeficiency virus infection. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996; 18: 266-271. doi: 10.1097/00043426-199608000-00006
36. Gooden TE, Gardner M, Wang J, Chandan JS, Beane A, Haniffa R, et al. The risk of mental illness in people living with HIV in the UK: A propensity score-matched cohort study *Lancet HIV*. 2022; 9(3): e172-e181. doi: 10.1016/S2352-3018(21)00319-2
37. le Roux SM, Donald KA, Brittain K, Phillips TK, Zerbe A, Nguyen KK, et al. Neurodevelopment of breastfed HIV-exposed uninfected and HIV-unexposed children in South Africa. *AIDS*. 2018; 32(13): 1781-1791. doi: 10.1097/qad.0000000000001872
38. Chaudhury S, Williams PL, Mayondi GK, Leidner J, Holding P, Tepper V, et al. Neurodevelopment of HIV-exposed and HIV-unexposed uninfected children at 24 months. *Pediatrics*. 2017; 140(4): e20170988. doi: 10.1542/peds.2017-0988
39. Boivin MJ, Maliwichi-Senganimalunje L, Ogwang LW, Kawalazira R, Sikorskii A, Familiar-Lopez I, et al. Neurodevelopmental effects of ante-partum and post-partum antiretroviral exposure in HIV-exposed and uninfected children versus HIV-unexposed and uninfected children in Uganda and Malawi: A prospective cohort study. *Lancet HIV*. 2019; 6: e518-530. doi: 10.1016/s2352-3018(19)30083-9
40. Judd A, Le Prevost M, Melvin D, Arenas-Pinto A, Parrott F, Winston A, et al. Cognitive function in young persons with and without perinatal HIV in the AALPHI cohort in England: Role of non-HIV-related factors. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(10): 1380-1387. doi: 10.1093/cid/ciw568
41. Arrildt KT, LaBranche CC, Joseph SB, Dukhovlinova EN, Graham WD, Ping L-H, et al. Phenotypic correlates of HIV-1 macrophage tropism. *J Virol*. 2015; 89(22): 11294-11311. doi: 10.1128/jvi.00946-15
42. Sturdevant CB, Dow A, Jabara CB, Joseph SB, Schnell G, Takamune N, et al. Central nervous system compartmentalization of HIV-1 subtype C variants early and late in infection in young children. *PLoS Pathog*. 2012; 8(12): e1003094. doi: 10.1371/journal.ppat.1003094
43. Kaul M, Lipton S. Mechanisms of neuronal injury and death in HIV-1 associated dementia. *Current HIV Research*. 2006; 4(3): 307-318. doi: 10.2174/157016206777709384
44. Schwartz L, Civitello L, Dunn-Pirio A, Ryschkewitsch S, Berry E, Cavert W, et al. Evidence of human immunodeficiency virus type 1 infection of nestin-positive neural progenitors in archival pediatric brain tissue. *J Neurovirol*. 2007; 13(3): 274-283. doi: 10.1080/13550280701344975
45. Chiriboga CA, Fleishman S, Champion S, Gaye-Robinson L, Abrams EJ. Incidence and prevalence of HIV encephalopathy in children with HIV infection receiving highly active anti-retroviral therapy (HAART). *J Pediatr*. 2005; 146: 402-407. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.10.021
46. Patel K, Ming X, Williams PL, Robertson KR, Oleske JM, Seage GR. Impact of HAART and CNS-penetrating antiretroviral regimens on HIV encephalopathy among perinatally infected children and adolescents. *AIDS*. 2009; 23(14): 1893-1901. doi: 10.1097/qad.0b013e32832dc041
47. Shanbhag MC, Rutstein RM, Zaoutis T, Zhao H, Chao D, Radcliffe J. Neurocognitive functioning in pediatric human immunodeficiency virus infection: Effects of combined therapy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005; 159: 651-656. doi: 10.1001/archpedi.159.7.651
48. Shan L, Siliciano RF. From reactivation of latent HIV-1 to elimination of the latent reservoir: The presence of multiple barriers to viral eradication. *BioEssays*. 2013; 35: 544-552. doi: 10.1002/bies.201200170
49. McCoig C, Castrejón MM, Castaño E, de Suman O, Báez C, Redondo W, et al. Effect of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA, HIV resistance, and clinical manifestations of encephalopathy. *J Pediatr*. 2002; 141: 36-44. doi: 10.1067/mpd.2002.12500
50. Lewis-de los Angeles CP, Williams PL, Huo Y, Wang SD, Uban KA, Herting MM, et al. Lower total and regional grey matter brain volumes in youth with perinatally-acquired HIV infection: Associations with HIV disease severity, substance use, and cognition. *Brain Behav Immun*. 2017; 62: 100-109. doi: 10.1016/j.bbi.2017.01.004
51. Wedderburn CJ, Weldom E, Bertran-Cobo C, Rehman AM, Stein DJ, Gibb DM, et al. Early neurodevelopment of HIV-exposed uninfected children in the era of antiretroviral therapy: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022; 6(6): 393-408. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00071-2
52. Crowell CS, Huo Y, Tassiopoulos K, Malee KM, Yogev R, Hazra R, et al. Early viral suppression improves neurocognitive outcomes in HIV-infected children. *AIDS*. 2015; 29(3): 295-304. doi: 10.1097/qad.0000000000000528
53. Morden E, Technau K-G, Giddy J, Maxwell N, Keiser O, Davies M-A. Growth of HIV-exposed uninfected infants in the first 6 months of life in South Africa: The leDEA-SA collaboration. *PLoS One*. 2016; 11(4): e0151762. doi: 10.1371/journal.pone.0151762
54. Aizire J, Sikorskii A, Ogwang LW, Kawalazira R, Mutebe A, Familiar-Lopez I, et al. Decreased growth among antiretroviral drug and HIV exposed uninfected versus unexposed children in Malawi and Uganda. *AIDS*. 2020; 34: 215-225. doi: 10.1097/qad.0000000000002405

## REFERENCES

1. UNICEF. *Children and AIDS. Seventh Stocktaking Report*. 2016.
2. Petrova A, Vaniarkina A, Plotnikova J, Rychkova L, Moskaleva E. Impact of combined antiretroviral prophylaxis on health outcomes in HIV-exposed neonates. *Archives of Disease in Childhood*. 2019; 104(S3): A4.
3. Vanyarkina AS, Petrova AG, Rychkova LV, Moskaleva EV, Novikova EA. Socio-demographic factors and epidemiological characteristics of HIV-positive pregnant women with high risk of vertical transmission of the immunodeficiency virus. *International Journal of Biomedicine*. 2021; 11(4): 564-569.
4. Vanyarkina AS, Petrova AG, Rychkova LV, Romanitsa AI, Moskaleva EV. Infectious morbidity in perinatally HIV exposed newborns receiving an enhanced regimen of therapy. *Journal Infectology*. 2020; 12(2S): 41. (In Russ.).
5. Frigati LJ, Brown K, Mahtab S, Githinji L, Gray D, Zühlke L, et al. Multisystem impairment in South African adolescents with perinatally acquired HIV on antiretroviral therapy (ART). *J Int AIDS Soc*. 2019; 22(8): 1-8. doi: 10.1002/jia2.25386
6. Bartlett AW, Mohamed TJ, Sudjaritruk T, Kurniati N, Nalulamy R, Hansudewechakul R, et al. Disease- and treatment-related morbidity in adolescents with perinatal HIV infection in Asia. *Pediatr Infect Dis J*. 2018; 38(3): 287-292. doi: 10.1097/inf.0000000000002208
7. Frigati LJ, Ameyan W, Cotton MF, Gregson CL, Hoare J, Jao J, et al. Chronic comorbidities in children and adolescents with perinatally acquired HIV infection in sub-Saharan Africa in the era of antiretroviral therapy. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4(9): 688-698. doi: 10.1016/s2352-4642(20)30037-7
8. Bairova TA, Atalyan AV, Manaenkova TL, Sambyalova AY, Belskikh AV, Rychkova LV, et al. *Pharmacogenetics of antiretroviral therapy in children and adolescents*: Certificate on the database registration No. 2021621961 of the Russian Federation. 2021. (In Russ.)
9. Nechaeva OB. Tuberculosis in children in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020; 98(11): 12-20. (In Russ.). doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-11-12-20
10. Indolfi G, Easterbrook Ph, Dusheiko G, El-Sayed MH, Jonas MM, Thomas C, et al. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019; 4(6): 477-487. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30046-9
11. WHO. *Health for the world's adolescents: A second chance in the second decade*. Geneva: World Health Organization; 2014. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112750> [date of access: 25.04.2022].
12. Kay AW, Rabie H, Maleche-Obimbo E, Sekadde MP, Cotton MF, Mandalakas AM. HIV-associated tuberculosis in children and adolescents: Evolving epidemiology, screening, prevention and management strategies. *Pathogens*. 2021; 1(11): 33. doi: 10.3390/pathogens11010033
13. Munthali L, Khan PY, Mwaungulu NJ, Chilongo F, Floyd S, Kayange M, et al. The effect of HIV and antiretroviral therapy on characteristics of pulmonary tuberculosis in northern Malawi: A cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2014; 14(1): 107. doi: 10.1186/1471-2334-14-107
14. Lyles G, Ogarkov O, Zhdanova S, Peloquin CA, Ebers A, Pfaeffle H, et al. Pharmacokinetics of tuberculosis drugs in HIV infected patients from Irkutsk, Russian Federation: Redefining drug activity. *Eur Respir J*. 2018; 51(5): 1800109. doi: 10.1183/13993003.00109-2018
15. Attia EF, Miller RF, Ferrand RA. Bronchiectasis and other chronic lung diseases in adolescents living with HIV. *Curr Opin Infect Dis*. 2017; 30: 21-30. doi: 10.1097/qco.0000000000000325
16. Allwood BW, van der Zalm MM, Amaral AFS, Byrne A, Datta S, Egere U, et al. Post-tuberculosis lung health: Perspectives from the First International Symposium. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020; 24: 820-828. doi: 10.5588/ijtld.20.0067
17. Githinji LN, Gray DM, Hlengwa S, Myer L, Machemedze T, Zar HJ. Longitudinal changes in spirometry in South African adolescents perinatally infected with human immunodeficiency virus who are receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2020; 70: 483-490. doi: 10.1093/cid/ciz255
18. Attia EF, Maleche-Obimbo E, West TE, Ndukwe-Wambutsi L, Kiptinness C, Cagle A, et al. Adolescent age is an independent risk factor for abnormal spirometry among people living with HIV in Kenya. *AIDS*. 2018; 32(10): 1353-1359. doi: 10.1097/qad.0000000000001815
19. Carlucci JG, Blevins Peratikos M, Kipp AM, Lindegren ML, Du QT, Renner L, et al. Tuberculosis treatment outcomes among HIV/TB-coinfected children in the International Epidemiology Databases to Evaluate AIDS (IeDEA) network. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017; 75(2): 156-163. doi: 10.1097/qai.0000000000001335
20. Harries AD, Dlodlo RA, Brigden G, Mortimer K, Jensen P, Fujiwara PI, et al. Should we consider a "fourth 90" for tuberculosis? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019; 23: 1253-1256. doi: 10.5588/ijtld.19.0471
21. Fitzpatrick ME, Kunisaki KM, Morris A. Pulmonary disease in HIV-infected adults in the era of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2018; 32(3): 277-292. doi: 10.1097/qad.0000000000001712
22. Bigna JJ, Kenne AM, Asangbeh SL, Sibetcheu AT. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the global population with HIV: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Global Health*. 2018; 6(2): e193-e202. doi: 10.1016/s2214-109x(17)30451-5
23. Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Free radical reactions in socially significant infectious diseases: HIV infection, hepatitis, tuberculosis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020; 75(3): 196-203. (In Russ.).
24. Rogers ME, Balistreri WF. Cascade of care for children and adolescents with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2021; 27(12): 1117-1131. doi: 10.3748/wjg.v27.i12.1117
25. El-Shabrawi MH, Kamal NM. Burden of pediatric hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(44): 7880-7888. doi: 10.3748/wjg.v19.i44.7880
26. Delgado-Borrego A, Smith L, Jonas MM, Hall CA, Negre B, Jordan SH, et al. Expected and actual case ascertainment and treatment rates for children infected with hepatitis C in Florida and the United States: Epidemiologic evidence from statewide and nationwide surveys. *J Pediatr*. 2012; 161: 915-921. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.05.002
27. Spivak JL, Bender BS, Quinn TC. Hematologic abnormalities in the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med*. 1984; 77: 224-228. doi: 10.1016/0002-9343(84)90695-8
28. Zon LI, Arkin C, Groopman JE. Haematologic manifestations of the human immune deficiency virus (HIV). *Br J Haematol*. 1987; 66: 251-256. doi: 10.1111/j.1365-2141.1987.tb013
29. Mocroft A, Kirk O, Barton SE, Dietrich M, Proenca R, Colebunders R, et al. Anaemia is an independent predictive

marker for clinical prognosis in HIV-infected patients from across Europe. *AIDS*. 1999; 13(8): 943-950. doi: 10.1097/00002030-199905280-000

30. Sullivan PS, Hanson DL, Chu SY, Jones JL, Ward JW. Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected persons: Results from the multistate adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance project. *Blood*. 1998; 91: 301-308. doi: 10.1182/blood.v91.1.301

31. Wagnew F, Eshetie S, Alebel A, Tesema C, Kibret GD, Gebrie A, et al. Burden of anemia and its association with HAART in HIV infected children in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2019; 19(1): 1032. doi: 10.1186/s12879-019-4656-1

32. Clark TD, Mmiro F, Ndugwa C, Perry RT, Jackson JB, Melikian G, et al. Risk factors and cumulative incidence of anaemia among human immunodeficiency virus-infected children in Uganda. *Ann Trop Paediatr*. 2002; 22: 11-17. doi: 10.1179/027249302125000102

33. Volberding PA. Human immunodeficiency virus hematology. *Hematology*. 2003; 294-313. doi: 10.1182/asheducation-2003

34. Ellaurie M, Burns ER, Rubinstein A. Hematologic manifestations in pediatric HIV infection: Severe anemia as a prognostic factor. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1990; 12: 449-453. doi: 10.1097/00043426-199024000-00008

35. Mueller BU, Tannenbaum S, Pizzo PA. Bone marrow aspirates and biopsies in children with human immunodeficiency virus infection. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996; 18: 266-271. doi: 10.1097/00043426-199608000-00006

36. Gooden TE, Gardner M, Wang J, Chandan JS, Beane A, Haniffa R, et al. The risk of mental illness in people living with HIV in the UK: A propensity score-matched cohort study *Lancet HIV*. 2022; 9(3): e172-e181. doi: 10.1016/S2352-3018(21)00319-2

37. le Roux SM, Donald KA, Brittain K, Phillips TK, Zerbe A, Nguyen KK, et al. Neurodevelopment of breastfed HIV-exposed uninfected and HIV-unexposed children in South Africa. *AIDS*. 2018; 32(13): 1781-1791. doi: 10.1097/qad.0000000000001872

38. Chaudhury S, Williams PL, Mayondi GK, Leidner J, Holding P, Tepper V, et al. Neurodevelopment of HIV-exposed and HIV-unexposed uninfected children at 24 months. *Pediatrics*. 2017; 140(4): e20170988. doi: 10.1542/peds.2017-0988

39. Boivin MJ, Maliwichi-Senganimalunje L, Ogwang LW, Kawalazira R, Sikorskii A, Familiar-Lopez I, et al. Neurodevelopmental effects of ante-partum and post-partum antiretroviral exposure in HIV-exposed and uninfected children versus HIV-unexposed and uninfected children in Uganda and Malawi: A prospective cohort study. *Lancet HIV*. 2019; 6: e518-530. doi: 10.1016/s2352-3018(19)30083-9

40. Judd A, Le Prevost M, Melvin D, Arenas-Pinto A, Parrott F, Winston A, et al. Cognitive function in young persons with and without perinatal HIV in the AALPHI cohort in England: Role of non-HIV-related factors. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(10): 1380-1387. doi: 10.1093/cid/ciw568

41. Arrildt KT, LaBranche CC, Joseph SB, Dukhovlinova EN, Graham WD, Ping L-H, et al. Phenotypic correlates of HIV-1 macrophage tropism. *J Virol*. 2015; 89(22): 11294-11311. doi: 10.1128/jvi.00946-15

42. Sturdevant CB, Dow A, Jabara CB, Joseph SB, Schnell G, Takamune N, et al. Central nervous system compartmentalization of HIV-1 subtype C variants early and late in infection in young

children. *PLoS Pathog*. 2012; 8(12): e1003094. doi: 10.1371/journal.ppat.1003094

43. Kaul M, Lipton S. Mechanisms of neuronal injury and death in HIV-1 associated dementia. *Current HIV Research*. 2006; 4(3): 307-318. doi: 10.2174/157016206777709384

44. Schwartz L, Civitello L, Dunn-Pirio A, Ryschkewitsch S, Berry E, Cavert W, et al. Evidence of human immunodeficiency virus type 1 infection of nestin-positive neural progenitors in archival pediatric brain tissue. *J Neurovirol*. 2007; 13(3): 274-283. doi: 10.1080/13550280701344975

45. Chiriboga CA, Fleishman S, Champion S, Gaye-Robinson L, Abrams EJ. Incidence and prevalence of HIV encephalopathy in children with HIV infection receiving highly active anti-retroviral therapy (HAART). *J Pediatr*. 2005; 146: 402-407. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.10.021

46. Patel K, Ming X, Williams PL, Robertson KR, Oleske JM, Seage GR. Impact of HAART and CNS-penetrating antiretroviral regimens on HIV encephalopathy among perinatally infected children and adolescents. *AIDS*. 2009; 23(14): 1893-1901. doi: 10.1097/qad.0b013e32832dc041

47. Shanbhag MC, Rutstein RM, Zaoutis T, Zhao H, Chao D, Radcliffe J. Neurocognitive functioning in pediatric human immunodeficiency virus infection: Effects of combined therapy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005; 159: 651-656. doi: 10.1001/archpedi.159.7.651

48. Shan L, Siliciano RF. From reactivation of latent HIV-1 to elimination of the latent reservoir: The presence of multiple barriers to viral eradication. *BioEssays*. 2013; 35: 544-552. doi: 10.1002/bies.201200170

49. McCoig C, Castrejón MM, Castaño E, de Suman O, Báez C, Redondo W, et al. Effect of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA, HIV resistance, and clinical manifestations of encephalopathy. *J Pediatr*. 2002; 141: 36-44. doi: 10.1067/mpd.2002.12500

50. Lewis-de los Angeles CP, Williams PL, Huo Y, Wang SD, Uban KA, Herting MM, et al. Lower total and regional grey matter brain volumes in youth with perinatally-acquired HIV infection: Associations with HIV disease severity, substance use, and cognition. *Brain Behav Immun*. 2017; 62: 100-109. doi: 10.1016/j.bbi.2017.01.004

51. Wedderburn CJ, Weldom E, Bertran-Cobo C, Rehman AM, Stein DJ, Gibb DM, et al. Early neurodevelopment of HIV-exposed uninfected children in the era of antiretroviral therapy: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022; 6(6): 393-408. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00071-2

52. Crowell CS, Huo Y, Tassiopoulos K, Malee KM, Yogev R, Hazra R, et al. Early viral suppression improves neurocognitive outcomes in HIV-infected children. *AIDS*. 2015; 29(3): 295-304. doi: 10.1097/qad.0000000000000528

53. Morden E, Technau K-G, Giddy J, Maxwell N, Keiser O, Davies M-A. Growth of HIV-exposed uninfected infants in the first 6 months of life in South Africa: The leDEA-SA collaboration. *PLoS One*. 2016; 11(4): e0151762. doi: 10.1371/journal.pone.0151762

54. Aizire J, Sikorskii A, Ogwang LW, Kawalazira R, Mutebe A, Familiar-Lopez I, et al. Decreased growth among antiretroviral drug and HIV exposed uninfected versus unexposed children in Malawi and Uganda. *AIDS*. 2020; 34: 215-225. doi: 10.1097/qad.0000000000002405

#### Сведения об авторах

**Манаенкова Татьяна Леонидовна** – аспирант, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: mtl@aims38.ru

**Баирова Татьяна Ананьевна** – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: tbairova38@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3704-830X>

**Самбялова Александра Юрьевна** – младший научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: sambialova95@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5790-6282>

**Парамонов Алексей Игоревич** – лаборант-исследователь функциональной группы геномных исследований и биоинформационного анализа, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: paramonov\_a.i@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7156-4036>

**Беляева Елена Владимировна** – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: belyeva\_irk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6050-5287>

**Бугун Ольга Витальевна** – доктор медицинских наук, заместитель директора по клинической работе – главный врач клиники, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: clinica\_zam1@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2162-3683>

**Рычкова Любовь Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2910-0737>

#### Information about the authors

**Tatiana L. Manaenkova** – Postgraduate, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: mtl@aims38.ru

**Tatyana A. Bairova** – Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: tbairova38@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3704-830X>

**Alexandra Yu. Sambyalova** – Junior Research Officer at the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: sambialova95@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5790-6282>

**Aleksey I. Paramonov** – Research Assistant at the Group of Genomic Studies and Bioinformation Analysis, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: paramonov\_a.i@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7156-4036>

**Elena V. Belyaeva** – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: belyeva\_irk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6050-5287>

**Olga V. Bugun** – Dr. Sc. (Med.), Deputy Director for Clinical Work, Chief Physician of the Clinic, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: clinica\_zam1@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2162-3683>

**Lyubov V. Rychkova** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2910-0737>

Статья опубликована в рамках V Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии».