

## ЛЕКАРСТВЕННЫЙ МОНИТОРИНГ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ У ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Самбялова А.Ю.<sup>1</sup>,  
Баирова Т.А.<sup>1</sup>,  
Бельских А.В.<sup>1</sup>,  
Манаенкова Т.Л.<sup>1,2</sup>,  
Беляева Е.В.<sup>1</sup>,  
Ершова О.А.<sup>1</sup>,  
Немчинова Н.В.<sup>1</sup>,  
Плотникова Ю.К.<sup>2</sup>,  
Колесникова Л.И.<sup>1</sup>,  
Рычкова Л.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

<sup>2</sup> ГБУЗ «Иркутский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (664035, г. Иркутск, ул. Спартаковская, 11, Россия)

Автор, ответственный за переписку:  
**Самбялова Александра Юрьевна**,  
e-mail: sambialova95@mail.ru

### РЕЗЮМЕ

*Терапевтический лекарственный мониторинг – практика измерения концентрации лекарственного препарата в биологических жидкостях пациента для оценки эффективности и безопасности лекарственной терапии. Результаты определения уровня лекарственного препарата в биологических жидкостях также могут указывать на несоблюдение режима лечения и низкую приверженность к терапии.*

**Цель исследования.** Сравнить концентрации некоторых антиретровирусных препаратов (лопинавир, ритонавир, ламивудин, абакавир, зидовудин) у детей, живущих с ВИЧ-инфекцией, в разных возрастных группах.

**Методы.** Обследовано 184 ребёнка с перинатальной ВИЧ-инфекцией, которым проведён терапевтический лекарственный мониторинг нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) (ламивудин, абакавир, зидовудин) и ингибиторов протеазы (лопинавир, ритонавир). Дети разделены на 4 возрастные группы. В первую группу включены дети 1–2 лет ( $n = 7$ ); во вторую – дети 3–5 лет ( $n = 14$ ); в третью – дети 6–11 лет ( $n = 78$ ); в четвёртую – дети 12–17 лет ( $n = 85$ ). Концентрацию антиретровирусных препаратов в плазме крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-селективной детекцией.

**Результаты.** Самая низкая концентрация лопинавира выявлена у детей 12–17 лет (3782 [2117–5046] нг/мл), которая статистически значимо отличалась от аналогичного показателя детей 6–11 лет (5614 [3521–7264] нг/мл;  $p = 0.011$ ). Для других антиретровирусных препаратов не выявлено статистически значимых различий концентраций в плазме крови у детей разных возрастных групп.

**Заключение.** Самые низкие концентрации лопинавира детектируются у детей старше 11 лет. Для других изучаемых антиретровирусных препаратов данной закономерности не выявлено.

**Ключевые слова:** антиретровирусная терапия, ВИЧ-инфекция, терапевтический лекарственный мониторинг, дети и подростки, приверженность

**Для цитирования:** Самбялова А.Ю., Баирова Т.А., Бельских А.В., Манаенкова Т.Л., Беляева Е.В., Ершова О.А., Немчинова Н.В., Плотникова Ю.К., Колесникова Л.И., Рычкова Л.В. Лекарственный мониторинг антиретровирусных препаратов у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(3): 102-110. doi: 10.29413/ABS.2024-9.3.10

Статья поступила: 08.04.2024

Статья принята: 06.06.2024

Статья опубликована: 15.07.2024

## DRUG MONITORING OF ANTIRETROVIRAL DRUGS IN CHILDREN WITH PERINATAL HIV INFECTION

Sambyalova A.Yu.<sup>1</sup>,  
Bairova T.A.<sup>1</sup>,  
Belskikh A.V.<sup>1</sup>,  
Manaenkova T.L.<sup>1,2</sup>,  
Belyaeva E.V.<sup>1</sup>,  
Ershova O.A.<sup>1</sup>,  
Nemchinova N.V.<sup>1</sup>,  
Plotnikova Yu.K.<sup>2</sup>,  
Kolesnikova L.I.<sup>1</sup>,  
Rychkova L.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Centre for Family Health  
and Human Reproduction Problems  
(Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003,  
Russian Federation)

<sup>2</sup> Irkutsk Regional Center for the Prevention  
and Control of AIDS and Infectious Diseases  
(Spartakovskaya str. 11, Irkutsk 664035,  
Russian Federation)

Corresponding author:  
Alexandra Yu. Sambyalova,  
e-mail: sambialova95@mail.ru

### ABSTRACT

*Therapeutic drug monitoring is the practice of measuring the concentration of a drug in patient's biological fluids to assess the effectiveness and safety of drug therapy. The results of determining the drug level in biological fluids can also indicate non-compliance of therapy regimen and low adherence to therapy.*

**The aim.** To compare the concentrations of some antiretroviral drugs (lopinavir, ritonavir, lamivudine, abacavir, zidovudine) in children living with HIV infection of different age groups.

**Methods.** We examined 184 children with perinatal HIV infection who underwent therapeutic drug monitoring of nucleoside reverse transcriptase inhibitors (lamivudine, abacavir, zidovudine) and protease inhibitors (lopinavir, ritonavir). Children were divided into four age groups. Group 1 included children 1–2 years old ( $n = 7$ ); group 2 – children 3–5 years old ( $n = 14$ ); group 3 – children 6–11 years old ( $n = 78$ ); group 4 – children 12–17 years old ( $n = 85$ ). The concentration of antiretroviral drugs in blood plasma was determined using high-performance liquid chromatography with mass selective detection.

**Results.** The lowest lopinavir concentration was found in children 12–17 years old (3782 [2117–5046] ng/ml), which was statistically significantly different from the similar values in children 6–11 years old (5614 [3521–7264] ng/ml;  $p = 0.011$ ). For other antiretroviral drugs, no statistically significant differences in blood plasma concentrations were found in children of different age groups.

**Conclusion.** The lowest lopinavir concentrations are detected in children older than 11 years. For the other studied antiretroviral drugs, this pattern was not revealed.

**Key words:** antiretroviral therapy, HIV infection, therapeutic drug monitoring, children and adolescents, adherence

**For citation:** Sambyalova A.Yu., Bairova T.A., Belskikh A.V., Manaenkova T.L., Belyaeva E.V., Ershova O.A., Nemchinova N.V., Plotnikova Yu.K., Kolesnikova L.I., Rychkova L.V. Drug monitoring of antiretroviral drugs in children with perinatal HIV infection. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(3): 102-110. doi: 10.29413/ABS.2024-9.3.10

Received: 08.04.2024  
Accepted: 06.06.2024  
Published: 15.07.2024

## ВВЕДЕНИЕ

По оценкам Объединённой программы ООН по ВИЧ/СПИДу (UNAIDS, The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS), в 2022 г. во всём мире проживало 1,5 млн детей в возрасте до 15 лет с ВИЧ-инфекцией [1]. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) рекомендована комбинированная антиретровирусная терапия (АРТ) – комбинация трёх препаратов, приводящая к длительному подавлению вируса, что позволило обеспечить существенное снижение смертности и увеличение продолжительности жизни детей с ВИЧ-инфекцией [2].

Раннее начало и высокая приверженность к антиретровирусной терапии обеспечивают максимальное подавление репликации ВИЧ, уменьшают накопление вируса в клетках и помогают сохранить иммунологическую функцию, обеспечивающую нормальный рост и развитие детей, живущих с ВИЧ [3–7]. Низкая приверженность и несоблюдение схемы АРТ всего лишь в течение нескольких недель могут привести к потере эффективности схемы и отбору штаммов, устойчивых не только к данной комбинации препаратов, но и, возможно, к другим антиретровирусным препаратам (АРВП), которые пациенту не назначались (перекрёстная резистентность) [8].

Высокоинформативным методом оценки приверженности является измерение концентрации лекарственных препаратов и/или их метаболитов в крови, моче и других биологических жидкостях, т. е. терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ). У лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, ТЛМ является лабораторным методом мониторинга за эффективностью и токсичностью АРВП, предусматривает анализ неудач при отсутствии резистентности вируса и несоблюдения режима фармакотерапии. Более того, идентификация неоптимальных концентраций АРВП позволяет провести своевременную коррекцию терапии, избежав тем самым формирования фармакорезистентных штаммов вируса [3].

Таким образом, ТЛМ как метод оценки приверженности и оценки особенностей метаболизма АРВП помогает предотвратить прогрессирование ВИЧ-инфекции.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнить концентрации антиретровирусных препаратов (лопинавир, ритонавир, ламивудин, абакавир, зидовудин) у детей разных возрастных групп, живущих с ВИЧ-инфекцией.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены дети и подростки в возрасте от 1 до 18 лет с перинатальной ВИЧ-инфекцией. Всего в период с января 2019 по март 2022 г. обследовано 184 пациента, находящихся на диспансерном учёте в ГБУЗ «Иркутский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (ГБУЗ «ИОЦ СПИД»). Более подробное описание групп

исследования и сбора данных опубликовано в предыдущей нашей статье [9].

Согласно клиническим рекомендациям по лечению ВИЧ-инфекции у детей (2020), расчёт дозы препарата проводился с учётом веса или площади поверхности тела ребёнка по формуле Мостеллера ( $\text{мг/м}^2$ ). Все дети и подростки разделены на четыре возрастные группы в зависимости от предпочитаемых, согласно клиническим рекомендациям «ВИЧ-инфекция у детей» (2020), возрастных схем антиретровирусных препаратов [10]. В первой возрастной группе детей ( $\geq 1$  года и  $< 3$  лет) схема АРТ включала лопинавир ( $n = 5$ ), ритонавир ( $n = 5$ ), ламивудин ( $n = 7$ ), абакавир ( $n = 5$ ), зидовудин ( $n = 1$ ). Детям второй возрастной группы ( $\geq 3$  лет и  $< 6$  лет) назначены лопинавир ( $n = 11$ ), ритонавир ( $n = 11$ ), ламивудин ( $n = 14$ ), абакавир ( $n = 9$ ) и зидовудин ( $n = 1$ ). Схема АРТ детям третьей возрастной группы ( $\geq 6$  лет и  $< 12$  лет) включала лопинавир ( $n = 54$ ), ритонавир ( $n = 54$ ), ламивудин ( $n = 70$ ), абакавир ( $n = 53$ ) и зидовудин ( $n = 16$ ). Детям старшей возрастной группы ( $\geq 12$  лет) были назначены схемы АРТ, включающие лопинавир ( $n = 38$ ), ритонавир ( $n = 38$ ), ламивудин ( $n = 59$ ), абакавир ( $n = 25$ ) и зидовудин ( $n = 28$ ). Информация об АРВП и продолжительности их приёма представлена в таблице 1.

Частота назначения исследуемых АРВП у мальчиков и девочек не отличалась. Вирусная нагрузка у детей разных возрастных групп, принимающих анализируемые антиретровирусные препараты, также не имела статистически значимых различий. Сравнительный анализ продолжительности приёма АРВП выявил закономерные тенденции увеличения продолжительности приёма с увеличением возраста детей. Самый короткий период приёма антиретровирусных препаратов (в месяцах) зарегистрирован у самой младшей возрастной группы.

Исследование проведено с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Бразилия, 2013). Для всех участников получено письменное согласие у родителей (законных представителей) для подростков до 15 лет, согласие подростков старше 15 лет. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (протокол № 3 от 07.04.2021).

### Количественное определение антиретровирусных препаратов в плазме

Взятие крови для определения концентрации антиретровирусных препаратов в плазме крови проведено однократно во время очередного планового приёма. Предварительного информирования пациентов и их законных представителей о предстоящем заборе крови не было. Для определения концентрации АРВП был разработан метод мультиплексной оценки концентраций с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-селективной детекцией. В качестве соединений для идентификации веществ использованы аналитические стандарты ритонавира, лопинавира, абакавира, ламивудина и зидовудина, изготовленные в соответствии с Американской рецептурной книгой (United States

**ТАБЛИЦА 1**  
**ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ НА МОМЕНТ**  
**ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ**  
**ПРЕПАРАТОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ**

**TABLE 1**  
**CHARACTERISTICS OF PATIENTS AT THE TIME**  
**OF DETERMINING THE CONCENTRATION**  
**OF ANTIRETROVIRAL DRUGS IN BLOOD PLASMA**

| Характеристики                                             | Лопинавир    | Ритонавир    | Ламивудин        | Абакавир    | Зидовудин       |
|------------------------------------------------------------|--------------|--------------|------------------|-------------|-----------------|
| Всего (n = 184)                                            | 108          | 108          | 150              | 92          | 82              |
| в т. ч. девочки, n (%)                                     |              |              |                  |             |                 |
| ≥ 1 года и < 3 лет (n = 7)                                 | 3 (60 %)     | 3 (60 %)     | 4 (57 %)         | 3 (60 %)    | 0               |
| ≥ 3 лет и < 6 лет (n = 14)                                 | 7 (64 %)     | 7 (64 %)     | 9 (64 %)         | 4 (44 %)    | 1 (100 %)       |
| ≥ 6 лет и < 12 лет (n = 78)                                | 25 (46 %)    | 25 (46 %)    | 35 (50 %)        | 24 (45 %)   | 8 (50 %)        |
| ≥ 12 лет (n = 85)                                          | 18 (47 %)    | 18 (47 %)    | 33 (56 %)        | 13 (52 %)   | 18 (64 %)       |
| Всего девочек, n (%)                                       | 53 (49,1 %)  | 53 (49,1 %)  | 81 (54 %)        | 44 (47,8 %) | 27 (32,9 %)     |
| p                                                          | 0,7095       | 0,7095       | 0,7617           | 0,8849      | 0,3940          |
| Продолжительность терапии (мес.), Ме [Q1–Q3]               |              |              |                  |             |                 |
| ≥ 1 года и < 3 лет (n = 7)                                 | 10 [6–11]    | 10 [6–11]    | 10 [7,5–13,5]    | 10 [6–11]   | 16              |
| ≥ 3 лет и < 6 лет (n = 14)                                 | 34 [21–52]   | 34 [21–52]   | 42,5 [26,2–53,8] | 53 [47–57]  | 34              |
| ≥ 6 лет и < 12 лет (n = 78)                                | 68,5 [48–92] | 68,5 [48–92] | 68 [48,2–86,8]   | 66 [48–83]  | 69 [47,5–104]   |
| ≥ 12 лет (n = 85)                                          | 65 [31–116]  | 65 [31–116]  | 36 [12–92]       | 47 [11–94]  | 40,5 [26,2–110] |
| p                                                          | 0,00027*     | 0,00027*     | 0,04771*         | 0,00766*    | 0,3171          |
| Вирусная нагрузка (log <sub>10</sub> копий/мл), Ме [Q1–Q3] |              |              |                  |             |                 |
| ≥ 1 года и < 3 лет (n = 7)                                 | 0 [0–0]      | 0 [0–0]      | 0 [0–1,3]        | 0 [0–0]     | 2,6             |
| ≥ 3 лет и < 6 лет (n = 14)                                 | 0 [0–2,15]   | 0 [0–2,15]   | 0,95 [0–2,75]    | 0 [0–2,3]   | 5,6             |
| ≥ 6 лет и < 12 лет (n = 78)                                | 0 [0–1,2]    | 0 [0–1,2]    | 0 [0–0]          | 0 [0–0]     | 0 [0–2,03]      |
| ≥ 12 лет (n = 85)                                          | 0 [0–2,3]    | 0 [0–2,3]    | 0 [0–2,5]        | 0 [0–2,3]   | 0 [0–2,4]       |
| p                                                          | 0,5718       | 0,5718       | 0,0895           | 0,5207      | 0,1668          |

**Примечание.** Критерий  $\chi^2$  использован для сравнения групп по полу, для остальных параметров использован критерий Краскела – Уоллиса; \* –  $p < 0,05$ .

Pharmacopeia) и Европейской фармакопеей (European Pharmacopoeia). Все органические растворители имели квалификацию MS-grade/ОСЧ (особо чистый). Вода для приготовления элюента готовилась с помощью системы очистки воды Arium Mini Plus (Sartorius AG, Германия). Квалификация химических реактивов, использованных в работе, соответствовала стандартным требованиям к проведению биоаналитических исследований. Для приготовления контрольных и калибровочных растворов в «холостой» биологический материал (пулированная K2ЭДТА плазма крови человека, не содержащая анализируемых препаратов) помещали точно дозированное количество раствора смеси аналитических стандартов. В ходе приготовления модельных смесей исходный биоматериал разбавляли не более чем на 5 % от его объёма, для того чтобы полученная смесь максимально точно отражала состав реальной человеческой крови. Хроматографическое разделение выполнено на системе Shimadzu Nexera X2 (Япония) с двумя насосами высокого давления и созданием градиента на сто-

роне высокого давления. Детекция аналита осуществлялась с применением трёхквадрупольного tandemного масс-спектрометра LCMS-8060 (Shimadzu, Япония) в режиме положительной ионизации с гибридным sdвоенным источником ионизации (DUIS, dual ion source) и применением техники мониторинга множественных реакций (MRM, multiple reaction monitoring).

#### Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием «R studio» – свободной среды разработки программного обеспечения с открытым исходным кодом для языка программирования R, предназначенной для статистической обработки данных и работы с графикой.

Для оценки качественных переменных используется критерий  $\chi^2$ . Для оценки различий количественных переменных использовали критерий Краскела – Уоллиса. Статистически значимой разницу считали при  $p < 0,05$ . При обнаружении статистически значимых различий между группами дополнительно проводили апостери-

орное попарное сравнение при помощи критерия Манна – Уитни. Статистически значимой разницу считали с поправкой Бонферрони ( $p < 0,0125$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительный анализ концентраций изучаемых антиретровирусных препаратов в разных возрастных группах представлен на рисунке 1.

При сравнении концентрации ламивудина у детей разных возрастных групп, принимающих данный препарат в составе комбинированной схемы АРВП, не выявлено статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ). Так, медиана и межквартильный размах (Me [Q1–Q3]) концентрации ламивудина составили 198 [186–444] нг/мл в первой возрастной группе, 276 [142–1664] нг/мл – во второй, 400 [162–1708] нг/мл – в третьей, 494 [134–1279] нг/мл – в четвертой. Не обнаружено статистически значимых различий при сравнении концентрации другого нуклеозидного ингибитора обратной транскрипта-

зы – абакавира: 16 [0–31], 1018 [58–1914], 128 [42,1–688] и 70,4 [6–402] нг/мл в первой, второй, третьей и четвертой возрастных группах соответственно. Аналогичная тенденция выявлена и для зидовудина в плазме крови. Первая и вторая возрастные группы по зидовудину включали по одному пациенту, поэтому для них невозможно посчитать медиану и межквартильный размах. Для третьей группы концентрация зидовудина составила 10,5 [0–80,5] нг/мл, для четвертой – 33,1 [3–115] нг/мл.

Для АРВП класса ингибитора протеазы продемонстрирована иная закономерность: самая низкая медиана концентрации лопинавира наблюдалась в четвертой возрастной группе (у детей старше 11 лет) и составила 3782 [2117–5046] нг/мл, что статистически значимо ниже аналогичного показателя в третьей возрастной группе ( $\geq 6$  лет и  $< 12$  лет) – 5614 [3521–7264] нг/мл ( $p = 0,011$ ). Медиана концентрации лопинавира в первой группе составила 4872 [4765–5809] нг/мл, что ниже, чем во второй группе – 8024 [6339–9370] нг/мл, хотя разница не достигла статистической значимости ( $p > 0,05$ ).

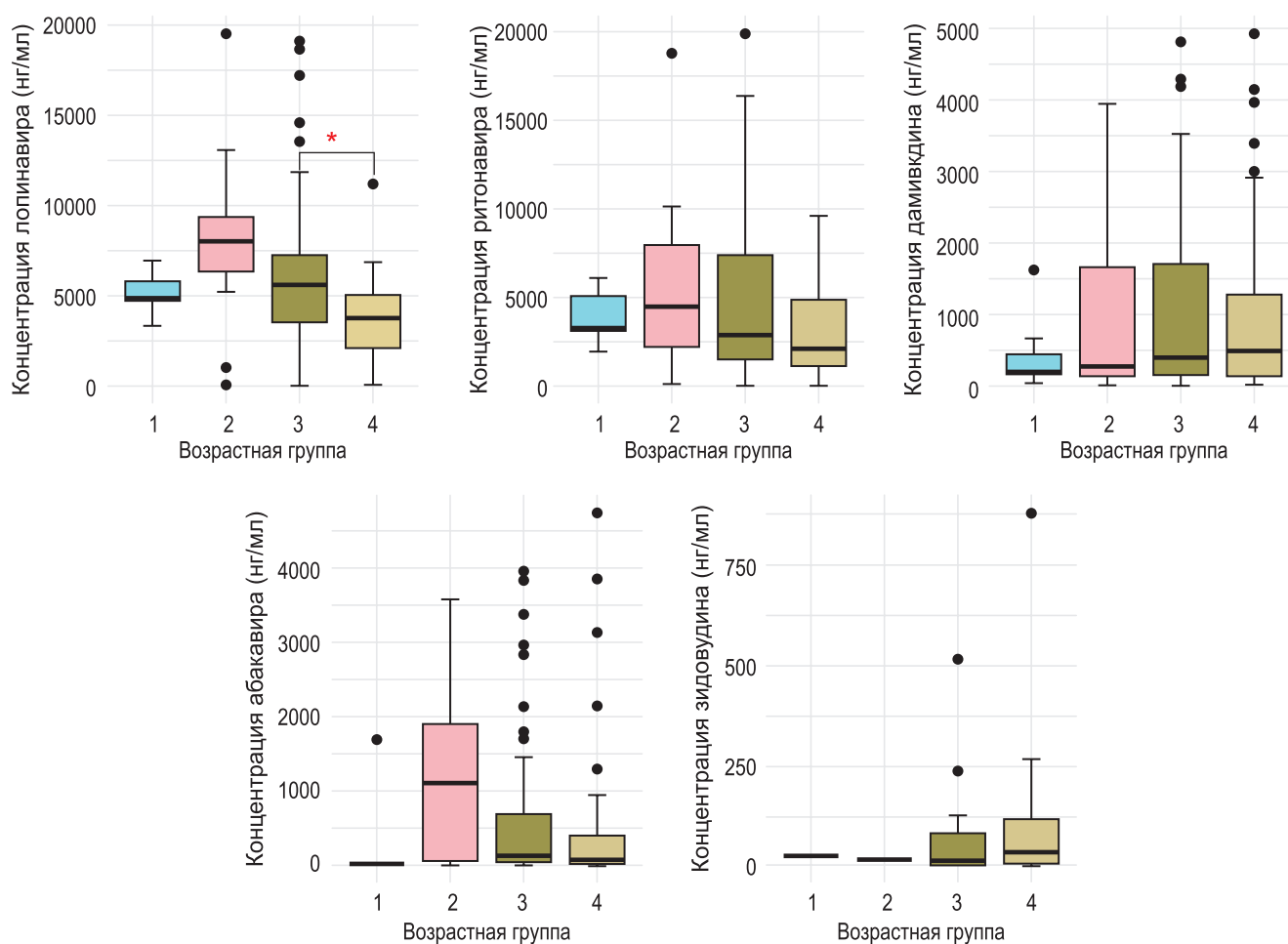


РИС. 1.

Сравнение концентраций антиретровирусных препаратов в разных возрастных группах с помощью попарного сравнения по критерию Манна – Уитни; статистическая значимость с поправкой Бонферрони: \* –  $p < 0,0125$

FIG. 1.

Comparison of antiretroviral drug concentrations in different age groups using pair-wise method by the Mann – Whitney test; statistical significance with Bonferroni correction: \* –  $p < 0.0125$

Самые низкие концентрации ритонавира, как и лопинавира, выявлены у детей четвертой возрастной группы – 212 [119–489] нг/мл, затем по возрастанию: во второй группе – 451 [223–797] нг/мл, в первой группе – 326 [311–510] нг/мл, в третьей группе – 290 [151–745] нг/мл ( $p > 0,05$ ).

Далее проведен анализ частоты встречаемости недетектируемых концентраций изучаемых АРВП у детей, в схему назначения которых включены препараты лопинавир, ритонавир, ламивудин, абакавир, зидовудин. Результаты представлены в таблице 2.

Из анализируемых АРВП только 4,7 % детей имели недетектируемые концентрации ламивудина в плазме крови, что может свидетельствовать о большей приверженности к данному препарату. Самая высокая частота встречаемости детей с недетектируемыми концентрациями выявлена для зидовудина, что может свидетельствовать о том, что дети, живущие с ВИЧ-инфекцией, могут иметь низкую приверженность к приёму зидовудина.

В 1-й и 2-й возрастных группах не выявлено детей с недетектируемыми концентрациями НИОТ (ламивудина, зидовудина) и ингибитора протеазы (лопинавир

с бустером ритонавир). Недетектируемые концентрации абакавира выявлены у детей во всех анализируемых возрастных группах и с большей частотой – у детей старших возрастных групп.

На следующем этапе проведен сравнительный анализ концентрации пяти антиретровирусных препаратов у детей разного пола, результаты которого представлены в таблице 3.

Таким образом, при сравнении концентраций АРВП между выборками мальчиков и девочек нами не выявлено статистически значимых различий.

## ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день из возможных объективных методов лабораторной оценки приверженности пациентов к антиретровирусной терапии наибольшее распространение получила оценка вирусной нагрузки и мониторинг количества CD3 и CD4 [10]. Однако, согласно данным М.В. Акуловой (2016), неудовлетворительные показатели вирусной нагрузки и иммунного статуса могут свидетель-

**ТАБЛИЦА 2**  
**КОЛИЧЕСТВО ДЕТЕЙ, У КОТОРЫХ ВЫЯВЛЕНЫ НЕДЕТЕКТИРУЕМЫЕ КОНЦЕНТРАЦИИ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ,  $n$  (%)**

| Группы                    | Лопинавир<br>( $n = 108$ ) | Ритонавир<br>( $n = 108$ ) | Ламивудин<br>( $n = 150$ ) | Абакавир<br>( $n = 92$ ) | Зидовудин<br>( $n = 46$ ) |
|---------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------------|
| $\geq 1$ года и $< 3$ лет | 0                          | 0                          | 0                          | 2 (2,17 %)               | 0                         |
| $\geq 3$ лет и $< 6$ лет  | 0                          | 0                          | 0                          | 1 (1,08 %)               | 0                         |
| $\geq 6$ лет и $< 12$ лет | 5 (4,63 %)                 | 6 (5,55 %)                 | 4 (2,67 %)                 | 6 (6,52 %)               | 6 (7,3 %)                 |
| $\geq 12$ лет             | 6 (5,55 %)                 | 6 (5,55 %)                 | 3 (2 %)                    | 5 (6,43 %)               | 7 (8,54 %)                |
| Всего                     | 11 (10,19 %)               | 12 (11,11 %)               | 7 (4,67 %)                 | 14 (15,22 %)             | 13 (28,26 %)              |
| $p$                       | 0,704                      | 0,558                      | 0,748                      | 0,313                    | 0,658                     |

**Примечание.** Критерий  $\chi^2$  использован для сравнения групп; различия статистически значимы при  $p < 0,05$ .

**TABLE 2**  
**NUMBER OF CHILDREN WHO HAD UNDETECTABLE CONCENTRATIONS OF ANTI-RETROVIRAL DRUGS,  $n$  (%)**

**ТАБЛИЦА 3**  
**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КОНЦЕНТРАЦИИ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ У ДЕТЕЙ РАЗНОГО ПОЛА (НГ/МЛ)**

| Пол  | Лопинавир,<br>Ме [Q1–Q3], $n$   | $p$    | Ритонавир,<br>Ме [Q1–Q3], $n$ | $p$    | Ламивудин,<br>Ме [Q1–Q3], $n$ | $p$    | Абакавир,<br>Ме [Q1–Q3], $n$   | $p$    | Зидовудин,<br>Ме [Q1–Q3], $n$ | $p$   |
|------|---------------------------------|--------|-------------------------------|--------|-------------------------------|--------|--------------------------------|--------|-------------------------------|-------|
| муж. | 4957<br>[2167–6804]<br>$n = 64$ | 0,3443 | 228<br>[88–525]<br>$n = 65$   | 0,7769 | 387<br>[114–1327]<br>$n = 71$ | 0,7976 | 208<br>[19,5–1764]<br>$n = 51$ | 0,3544 | 26,1<br>[3–158]<br>$n = 20$   | 0,324 |
| жен. | 4765<br>[454–7025]<br>$n = 71$  |        | 283<br>[20,5–625]<br>$n = 71$ |        | 398<br>[112–1622]<br>$n = 89$ |        | 99,6<br>[32,2–674]<br>$n = 46$ |        | 60,1<br>[8,5–376]<br>$n = 35$ |       |

**Примечание.** Критерий Краскела – Уоллиса использован для сравнения; различия статистически значимы при  $p < 0,05$ .

ствовать как о неприверженности пациента, так и о неправильно подобранной схеме лечения и наличии резистентности вируса к определённым АРВП. Измерение уровня концентрации лекарственных препаратов более объективно, так как подтверждает факт приёма препарата, но не его регулярность. Более того, по мнению автора, метод сложен технически и имеет высокую стоимость [11].

Вместе с тем ранее проведённые исследования подчёркивают полезность терапевтического лекарственного мониторинга для оценки приверженности, определения дозировки и прогнозирования эффективности АРВП у детей, живущих с ВИЧ-инфекцией [12–16]. В обзоре 17 клинических исследований 2002 г., посвящённых изучению факторов, способствующих успеху или неудаче АРТ у детей, показан более высокий уровень вирусологической эффективности (60–90 %) у пациентов, которым проводилась оценка приверженности с помощью ТЛМ [17]. Другие исследования поставили под сомнение ценность рутинного использования терапевтического лекарственного мониторинга АРВП у детей и подростков, живущих с ВИЧ-инфекцией. Исследователи А.Е. Engelbrecht и соавт. ретроспективно рассмотрели показания к запросам на ТЛМ антиретровирусных препаратов в детской больнице Тайгерберг (Кейптаун, Южно-Африканская Республика) с января 2012 г. по июнь 2017 г. и выявили, что большинство запросов на ТЛМ были у детей при подозрении на несоблюдение режима лечения лопинавиrom (83 % – 53 из 64 детей), несогласованность терапии и межлекарственное взаимодействие лопинавира с рифампицином. Концентрации лопинавира в плазме, хотя и ожидалось низкими при этих показаниях, имели большую вариабельность и детектировались в основном терапевтическом диапазоне ( $> 1000$  нг/мл) [18].

Показано, что лопинавир в дозе 1000 нг/мл обеспечивает достаточную экспозицию лопинавира при АРТ у пациентов, ранее не получавших АРВП, и этот уровень используется в качестве целевого для ТЛМ как у взрослых, так и у детей [19]. Лопинавир/ритонавир (LPV/r) лицензирован для применения у детей в возрасте 14 дней. Из-за сердечной и метаболической токсичности, а также из-за риска надпочечниковой недостаточности детям младше 14 дней не следует применять LPV/r. Лопинавир можно принимать в виде жидкой формы или в таблетках (для детей весом больше 15 кг). Дозы LPV/r 230/57,5 мг/м<sup>2</sup> и 300/75 мг/м<sup>2</sup> соответствуют рекомендациям руководства Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA, Food and Drug Administration) [20] и показали адекватную эффективность и приемлемую токсичность в рандомизированных исследованиях [21]. Однако высказаны опасения по поводу недостаточных уровней воздействия концентрации лопинавира, достигаемых при дозе 230/57,5 мг/м<sup>2</sup>, из-за риска развития резистентности вируса, особенно у детей младше 2 лет, у которых наблюдается повышенный клиренс лопинавира. Из-за этих опасений детям всех возрастов, ранее проходившим лечение, рекомендуется доза LPV/r 300/75 мг/м<sup>2</sup>, а дозу 230/57,5 мг/м<sup>2</sup> можно использовать у детей в возрасте старше 1 года, ранее не получавших лечения. Более того, исследователи N. Rakhmanina и со-

авт. пришли к выводу, что текущая стратегия дозирования LPV/r для ранее получавших АРТ, по-видимому, адекватна для терапии детей, инфицированных вирусом дикого типа, но вряд ли будет достаточной для вирусов с резистентностью к лопинавиру. Поэтому авторы приходят к выводу, что в таких случаях пациентам будет полезно пройти ТЛМ и тестирование на резистентность вируса [22]. В исследовании по моделированию авторов J. Yang и соавт. из школы фармации и фармацевтических наук Калифорнийского университета оценивали влияние формы таблеток и возраста на воздействие лопинавира. Резкое снижение клиренса с увеличением возраста отмечено в первые 2 года жизни, а увеличение биодоступности наблюдалось при переводе детей с жидкой формы на таблетированную, что свидетельствует о необходимости переоценки текущих доз лопинавира [23].

Нами проведён ТЛМ у детей и подростков, живущих с ВИЧ-инфекцией. Показаны статистически значимые различия концентрации лопинавира между детьми из 3-й и 4-й возрастных групп: самая низкая концентрация лопинавира выявлена у детей старше 11 лет и составила 3782 [2117–5046] нг/мл против 5614 [3521–7264] нг/мл в третьей группе ( $p = 0,011$ ).

Нами не выявлены различия концентраций НИОТ (ламивудина, абакавира, зидовудина) в анализируемых разных возрастных выборках. Известно, что внутриклеточные концентрации некоторых НИОТ коррелируют с маркерами терапевтической эффективности, такими как снижение вирусной нагрузки и увеличение CD4 [24]. Измерение внутриклеточных концентраций активного соединения является дорогостоящим и трудоёмким, и, следовательно, эти концентрации обычно не являются целевыми для ТЛМ, за исключением исследовательских целей. К сожалению, доза или концентрация исходного соединения в плазме плохо коррелируют с внутриклеточной концентрацией активной формы лекарства в клетке-мишени [25].

Известно, что приверженность к АРТ у детей и подростков во многом зависит от ряда факторов, в том числе от возраста, половой принадлежности ребёнка, раскрытия информации о статусе ВИЧ, отношения к лечению, сложности схем лечения, психического здоровья (ребёнка и опекуна), семейного положения (например, сиротский статус), своевременного посещения клиники, а также от проживания в сельской или городской местности [7].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение приверженности к АРТ является актуальной и глобальной задачей, позволяющей обеспечить снижение дальнейшего распространения ВИЧ-инфекции. Одним из методов оценки приверженности к АРТ является терапевтический лекарственный мониторинг, применение которого в представленном исследовании позволило выделить некоторые факторы, влияющие на приверженность к терапии у детей, живущих с ВИЧ-инфекцией. К таким факторам следует отнести возраст пациента и антиретровирусный препарат. Так, показано, что наиболь-

шая частота недетектируемых концентраций выявлена для зидовудина, наименьшая – для ламивудина. У детей подросткового возраста статистически значимо ниже концентрации лопинавира, чем у детей других возрастных групп. Полагаем, что комплексное применение оценки приверженности к терапии, включающей терапевтический лекарственный мониторинг, позволит поддержать усилия по разработке упрощённых безопасных и эффективных дозировок АРВП в педиатрической популяции.

# Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. UNAIDS. URL: <https://www.unaids.org/ru/resources/factsheet> [date of access: 15.03.2024].
2. *Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy*. Geneva: World Health Organization; 2017.
3. Waalewijn H, Turkova A, Rakhmanina N, Cressey TR, Penazza M, Colbers A, et al. Optimizing pediatric dosing recommendations and treatment management of antiretroviral drugs using therapeutic drug monitoring data in children living with HIV. *Ther Drug Monit*. 2019; 41(4): 431-443. doi: 10.1097/FTD.0000000000000637
4. Petrova A, Vaniarkina A, Plotnikova J, Rychkova L, Moskaleva E. Impact of combined antiretroviral prophylaxis on health outcomes in HIV exposed neonates. *Arch Dis Child*. 2019; 104(Suppl 3): A4. doi: 10.1136/archdischild-2019-epa.9
5. Shugaeva S, Petrova A, Vaniarkina A, Rychkova L. Health problems in neonates with perinatal HIV exposure. *Arch Dis Child*. 2019; 104(Suppl 3): A143. doi: 10.1136/archdischild-2019-epa.329
6. Рашидова М.А., Шолохов Л.Ф., Марьян А.Ю., Колесникова Л.И. ВИЧ и беременность: реалии XXI века. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022; 42(2): 10-17. [Rashidova MA, Sholokhov LF, Marianian AY, Kolesnikova LI. HIV and pregnancy: Realities of XXI century. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2022; 42(2): 10-17. (In Russ.)]. doi: 10.18699/SSMJ20220202
7. Самбялова А.Ю., Баирова Т.А., Манаенкова Т.Л., Бельских А.В., Плотникова Ю.К., Рычкова Л.В. Вирусологическая неэффективность антиретровирусной терапии и связанные с ней социальные и клинические факторы у детей и подростков, живущих с ВИЧ-инфекцией. *Журнал инфектологии*. 2022; 14(5): 51-59. [Sambyalova AY, Bairova TA, Manaenkova TL, Belskikh AV, Plotnikova YuK, Rychkova LV. Virological failure of antiretroviral therapy and associated social and clinical factors in children and adolescents living with HIV. *Journal Infectology*. 2022; 14(5): 51-59. (In Russ.)]. doi: 10.22625/2072-6732-2022-14-5-51-59
8. Vreeman RC, Scanlon ML, Tu W, Slaven JE, McAteer CI, Kerr SJ, et al. Validation of a self-report adherence measurement tool among a multinational cohort of children living with HIV in Kenya, South Africa and Thailand. *J Int AIDS Soc*. 2019; 22(5): e25304. doi: 10.1002/jia2.25304
9. Самбялова А.Ю., Баирова Т.А., Манаенкова Т.Л., Бельских А.В., Беляева Е.В., Ершова О.А., и др. Некоторые фармакогенетические аспекты гена *ABCB1* в вариативности концентрации лопинавира/ритонавира у детей с ВИЧ-инфекцией: пилотное

исследование. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-1): 53-61. [Sambyalova AY, Bairova TA, Manaenkova TL, Belskikh AV, Belyaeva EV, Ershova OA, et al. Some pharmacogenetic aspects of the *ABCB1* gene in lopinavir/ritonavir concentration variability in children with HIV infection: A pilot study. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-1): 53-61. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.7

10. Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. *ВИЧ-инфекция у детей: клинические рекомендации*. М.; 2020. [National Association of Specialists in Prevention, Diagnostics and Treatment of HIV Infection. *HIV infection in children: Clinical recommendations*. Moscow; 2020. (In Russ.)].

11. Акулова М.В. *Методы оценки, контроля и повышения приверженности антиретровирусной терапии. Методическое пособие для медицинских специалистов по вопросам приверженности пациентов с ВИЧ-инфекцией АРВ-терапии*. 2016. [Akulova MV. *Methods of assessment, control and improvement of adherence to antiretroviral therapy. Guidelines for medical specialists on the adherence of patients with HIV infection to antiretroviral therapy*. 2016. (In Russ.)].

12. von Bibra M, Rosenkranz B, Pretorius E, Rabie H, Edson C, Lenker U, et al. Are lopinavir and efavirenz serum concentrations in HIV-infected children in the therapeutic range in clinical practice? *Paediatr Int Child Health*. 2014; 34(2): 138-141. doi: 10.1179/2046905513Y.00000000090

13. Moholisa RR, Schomaker M, Kuhn L, Meredith S, Wiesner L, Coovadia A, et al. Plasma lopinavir concentrations predict virological failure in a cohort of South African children initiating a protease-inhibitor-based regimen. *Antivir Ther*. 2014; 19(4): 399-406. doi: 10.3851/IMP2749

14. Hirt D, Urien S, Olivier M, Peyrière H, Nacro B, Diagbouga S, et al. Is the recommended dose of efavirenz optimal in young West African human immunodeficiency virus-infected children? *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53(10): 4407-4413. doi: 10.1128/AAC.01594-08

15. Rakhmanina NY, van den Anker JN, Soldin SJ, van Schaik RH, Mordwinkin N, Neely MN. Can therapeutic drug monitoring improve pharmacotherapy of HIV infection in adolescents? *Ther Drug Monit*. 2010; 32(3): 273-281. doi: 10.1097/FTD.0b013e3181dca14b

16. van Rossum AM, Bergshoeff AS, Fraaij PL, Hugen PW, Hartwig NG, Geelen SP, et al. Therapeutic drug monitoring of indinavir and nelfinavir to assess adherence to therapy in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002; 21(8): 743-747. doi: 10.1097/00006454-200208000-00009

17. van Rossum AM, Fraaij PL, de Groot R. Efficacy of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. *Lancet Infect Dis*. 2002; 2(2): 93-102. doi: 10.1016/s1473-3099(02)00183-4

18. Engelbrecht AE, Wiesner L, Norman J, Rabie H, De-cloedt EH. Pediatric antiretroviral therapeutic drug monitoring: A five and a half year experience from a South African tertiary hospital. *J Trop Pediatr*. 2020; 66(4): 385-394. doi: 10.1093/tropej/fmz077

19. HHS Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV – A Working Group of the NIH Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). *Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection*. URL: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/pediatric-arv/whats-new> [date of access: 05.03.2024].

20. FDA. *FDA drug safety communication: Serious health problems seen in premature babies given Kaletra (lopinavir/ritonavir) oral*

solution. URL: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm246002.htm> [date of access: 01.03.2024].

21. Barlow-Mosha L, Angelidou K, Lindsey J, Archary M, Cotton M, Dittmer S, et al. Nevirapine- versus lopinavir/ritonavir-based antiretroviral therapy in HIV-infected infants and young children: Long-term follow-up of the IMPAACT P1060 randomized trial. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(8): 1113-1121. doi: 10.1093/cid/ciw488

22. Rakhmanina N, van den Anker J, Baghdassarian A, Soldin S, Williams K, Neely MN. Population pharmacokinetics of lopinavir predict suboptimal therapeutic concentrations in treatment-experienced human immunodeficiency virus-infected children. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53(6): 2532-2538. doi: 10.1128/AAC.01374-08

23. Yang J, Nikanjam M, Best BM, Pinto J, Chadwick EG, Daar ES, et al. Population pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir:

Changes across formulations and human development from infancy through adulthood. *J Clin Pharmacol*. 2018; 58(12): 1604-1617. doi: 10.1002/jcph.1293

24. Fletcher CV, Kawle SP, Kakuda TN, Anderson PL, Weller D, Bushman LR, et al. Zidovudine triphosphate and lamivudine triphosphate concentration-response relationships in HIV-infected persons. *AIDS*. 2000; 14(14): 2137-2144. doi: 10.1097/00002030-200009290-00010

25. Kinai E, Kato S, Hosokawa S, Sadatsuki M, Gatanaga H, Kikuchi Y, et al. High plasma concentrations of zidovudine (AZT) do not parallel intracellular concentrations of AZT-triphosphates in infants during prevention of mother-to-child HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016; 72(3): 246-253. doi: 10.1097/QAI.0000000000000950

#### Сведения об авторах

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

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

**Манаенкова Татьяна Леонидовна** – аспирант, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; инфекционист, ГБУЗ «Иркутский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», e-mail: [vodnay.stihiay@gmail.com](mailto:vodnay.stihiay@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-9201-7288>

**Бельских Алексей Владимирович** – кандидат химических наук, инженер лаборатории персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: [alex590750@yandex.ru](mailto:alex590750@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3678-7274>

**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](mailto:belyeva_irk@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6050-5287>

**Ершова Оксана Александровна** – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: [oksana111088@mail.ru](mailto:oksana111088@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0690-4636>

**Немчинова Надежда Владимировна** – лаборант-исследователь лаборатории персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: [nemchinova.nad@gmail.com](mailto:nemchinova.nad@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-9720-8750>

**Плотникова Юлия Кимовна** – главный врач, ГБУЗ «Иркутский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», e-mail: [aids@aims38.ru](mailto:aids@aims38.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2912-9118>

**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](mailto:iphr@sbamsr.irk.ru), <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

**Колесникова Любовь Ильинична** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ, научный руководитель, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: [iphr@sbamsr.irk.ru](mailto:iphr@sbamsr.irk.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

#### Information about the authors

**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](mailto:sambialova95@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-5790-6282>

**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](mailto:tbairova38@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3704-830X>

**Tatiana L. Manaenkova** – Postgraduate, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; Infectious Disease Specialist, Irkutsk Regional Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, e-mail: [vodnay.stihiay@gmail.com](mailto:vodnay.stihiay@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-9201-7288>

**Aleksey V. Belskikh** – Cand. Sc. (Chem.), Engineer at the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: [alex590750@yandex.ru](mailto:alex590750@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3678-7274>

**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](mailto:belyeva_irk@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6050-5287>

**Oksana A. Ershova** – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: [oksana111088@mail.ru](mailto:oksana111088@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0690-4636>

**Nadezhda V. Nemchinova** – Clinical Research Assistant Researcher at the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: [nemchinova.nad@gmail.com](mailto:nemchinova.nad@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-9720-8750>

**Yulia K. Plotnikova** – Director, Irkutsk Regional Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, e-mail: [aids@aims38.ru](mailto:aids@aims38.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2912-9118>

**Lyubov V. Rychkova** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: [iphr@sbamsr.irk.ru](mailto:iphr@sbamsr.irk.ru), <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

**Lyubov I. Kolesnikova** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Member of the RAS, Honored Scientist of the Russian Federation, Academic Advisor, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: [iphr@sbamsr.irk.ru](mailto:iphr@sbamsr.irk.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>