

На правах рукописи

Горбачева Дарья Николаевна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА
НЕЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ
ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ**

3.1.22. Инфекционные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Самара – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Борисова Ольга Вячеславовна

Официальные оппоненты:

Ястребова Елена Борисовна, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра социально-значимых инфекций и фтизиопульмонологии, профессор кафедры.

Мордык Анна Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней, заведующий кафедрой.

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань.

Защита диссертации состоится 15 сентября 2023 года в 10⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.09 при ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России по адресу: 443079, г. Самара, пр. К. Маркса д.165 Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, д. 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «21» июня 2023 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент

Хивинцева Елена Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

За последние годы достигнуты значительные успехи в диагностике, профилактике и лечении ВИЧ-инфекции (Покровский В.В., 2022; Ястребова Е.Б., 2022, 2019; Беляков Н.А., 2018; Воронин В.В., 2018; He Y., 2022; Schröter J., 2020; Clarke, D.F., 2020; Chauhan C.K., 2019; Cunningham C.K., 2019). Несмотря на это, ВИЧ-инфекция остается неизлечимым заболеванием (Ястребова Е.Б., 2022). Самарская область входит в число наиболее пораженных субъектов Российской Федерации (5 место в РФ): зарегистрировано 1515,5 живущих с ВИЧ на 100 тыс. населения.

Пациент долгие годы может сохранять свою социальную активность при соответствующем образе жизни и своевременно начатой антиретровирусной терапии (АРТ) (Мордык А.В., 2022; Конечная Д.И., 2019; Беляева В.В., 2018; Bircher, R.E., 2020; Johnson, E.L., 2016). Однако несмотря на высокую эффективность современных схем АРТ, значительная часть пациентов (до 40%) сталкиваются с проблемой неэффективности лечения (Кириченко А.А., 2019; Лебедева Н.Н., 2018; Губа З.В., 2015). Чаще всего причиной этому является развитие лекарственной устойчивости ВИЧ вследствие возникновения мутаций в геноме вируса (Бобкова М.Р., 2014). Все большее число людей в мире инфицируется ВИЧ-резистентными штаммами (распространенность первичной резистентности составляет от 5 до 35% по данным различных авторов) (Лебедева Н.Н., 2018; Guo C., 2021; Lan Y., 2021).

Еще одной проблемой является необходимость пожизненного применения препаратов. Многие авторы считают приверженность лечению основным фактором эффективности АРТ (Козырина Н.В., 2019; Audi C., 2021; Freeman R., 2021). Поэтому успех лечения зависит не столько от противовирусных свойств назначаемых препаратов, сколько от способностей пациента к точному и активному выполнению предписаний врача (Анохин В.А., 2007). Высокая приверженность терапии, как правило, обеспечивает защиту от резистентности (Лебедева Н.Н., 2018).

Степень разработанности темы

Благодаря внедрению концепции ВААРТ и быстрому появлению новых фармакологических групп АРВП появилась возможность достижения длительной супрессии репликации вируса (Беляков Н.А., 2018; Елисеева В.С., 2018). Наука не стоит на месте, и продолжают публиковаться все новые и новые открытия в этой области (Покровский В.В., 2022, 2020; Денисенко

В.Б., 2018; Лебедева Н.Н., 2018; Бобкова М.Р., 2017; Bircher, R.E., 2020; Clarke, D.F., 2020; Alcorn K., 2018). Однако относительно перинатальной ВИЧ-инфекции, из-за своей специфики, научных исследований не так много (Латышева И.Б., 2021; 2018; Охонская Н.В., 2016).

В регионах РФ проводятся эпизодические исследования по мониторингу резистентности к АРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов (Юрин О.Г., 2017; Бобкова М.Р., 2017; Сизова Н.В., 2014; Мирджамалова, Ф.О., 2012). Имеется ряд публикаций, посвященных приверженности пациента лечению (Козырина Н.В., 2019; Беляева В.В., 2018; Койчуев А.А., 2013; Анохин В.А., 2007).

Необходимо проведение новых исследований у пациентов с высоким риском формирования резистентности к терапии, выявление групп риска пациентов с нарушением приверженности лечению.

С учетом вышеизложенного, мы и предприняли настоящее исследование.

Цель исследования

Прогнозирование неэффективности антиретровирусной терапии у детей и ее профилактика путем формирования приверженности больных лечению, определения резистентности ВИЧ к препаратам и разработки оптимального алгоритма наблюдения пациентов.

Задачи исследования

1. Оценить клиническое течение перинатальной ВИЧ-инфекции у детей Самарского региона, оценить иммунологические и вирусологические критерии эффективности проводимой антиретровирусной терапии (АРТ).
2. Проанализировать схемы АРТ для каждой группы пациентов, оценить влияние на эффективность терапии используемых схем, а также препаратов для профилактики перинатальной передачи ВИЧ.
3. Установить основные предикторы неэффективности АРТ на основе изучения анамнестических, клинико-лабораторных, иммунологических и вирусологических критериев.
4. Выявить частоту и характер мутаций вируса в процессе проведения АРТ и их влияние на формирование резистентности к лечению.
5. Оценить приверженность терапии у ВИЧ-инфицированных детей, определить значимость ее повышения путем составления уравнений линейной регрессии.
6. Разработать оптимальный алгоритм наблюдения ВИЧ-инфицированных пациентов с целью профилактики неэффективности АРТ.

Научная новизна исследования

Проведен анализ клинического статуса детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией в Самарском регионе, дана оценка иммунологической и вирусологической эффективности АРТ в сравнении со среднероссийскими и зарубежными данными.

Впервые определены региональные группы высокого риска по формированию неэффективности терапии. Приоритетно проанализированы частота и характер возникновения мутаций вируса при проведении лечения. Установлены прогностические критерии формирования лекарственной устойчивости с помощью таблицы диагностических коэффициентов признаков. Выявлены основные причины неприверженности лечению у ВИЧ-инфицированных детей, дополнены методы оценки и контроля приверженности АРТ.

Впервые предложена программа «Контроль уровня приверженности лекарственной терапии у пациентов», позволяющая своевременно определить количество выданных препаратов пациенту и рассчитать предполагаемую приверженность лечению (свидетельство на программу ЭВМ № 2022681899 от 24 ноября 2022 г.).

Разработан оптимальный алгоритм индивидуальной профилактики неэффективности антиретровирусной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработанные на основе изучения клинических, иммунологических и вирусологических критериев эффективности АРТ факторы отрицательного прогноза позволят выделить группы детей высокого риска по формированию резистентности ВИЧ и применять индивидуальный подход к данным пациентам. Выделенные факторы формирования неприверженности АРТ будут способствовать своевременной терапии основного заболевания и его осложнений.

Выявленные особенности наблюдения за детьми с ВИЧ-инфекцией как на этапе специализированного центра СПИД, так и в условиях поликлиники могут быть использованы педиатрами первичного звена здравоохранения, врачами-инфекционистами при наблюдении данных пациентов.

Использование программы «Контроль уровня приверженности лекарственной терапии у пациентов», предназначенной для врачей, осуществляющих лечение и наблюдение ВИЧ-инфицированных пациентов и фармацевтов, отслеживающие льготное обеспечение, даст возможность контролировать количество препаратов у пациентов, чтоб уменьшить перерасходы дорогостоящих ЛП.

Профилактические мероприятия в группе детей высокого риска формирования резистентности и неприверженности лечению способствуют умень-

шению числа случаев с исходом в терминальную стадию и снижению летальности от ВИЧ-инфекции у детей.

Методология и методы исследования

Диссертация выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины. В исследовании применены комплексные клинико-анамнестические, иммунологические и молекулярные методы, адекватные методики статистического анализа.

В научном исследовании проспективно автором обследованы и пролечены 108 детей с ВИЧ-инфекцией, разделенные на группы в зависимости от эффективности терапии: 44 ребенка составили основную группу с эффективной АРТ; 64 пациента были включены в группы сравнения с неэффективным лечением (27 детей, неприверженных АРТ и 37 пациентов, резистентных к лечению). Исходя из поставленной цели и задач, автором разработан план выполнения каждого этапа исследования, дана подробная характеристика больных, использованы эффективные современные методы исследования.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26 версия (USA) и Jamovi 1.1.9.0, StatTech v. 2.8.8 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Вирусологическая эффективность АРТ отмечается через 4-8 недель после старта терапии ($p=0,037$), при этом она достигается на 6-12 мес. раньше, чем иммунологическая. Уровень РНК ВИЧ снижается ниже порогового через 6 мес. после старта АРТ ($p<0,001$). Иммунологическая эффективность АРТ отмечается через 12 мес. после старта терапии, $p=0,038$ (для относительного значения $CD4^{+}$ -лимфоцитов) и через 18 мес., $p=0,015$ (для абсолютного значения). У девочек выявлен более высокий уровень восстановления иммунной системы во все периоды обследования, как в абсолютных, так и относительных значениях.
2. Основными предикторами неэффективности АРТ являются: отсутствие проведения АРТ у матери во время беременности; наличие неврологических осложнений у ребенка, анемии и/или тромбоцитопении, перенесенная пневмония в анамнезе; стадия вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции (4Б, 4В); отсутствие изменения иммунной категории через 12 мес. от начала АРТ; отсутствие увеличения $CD4^{+}$ через 4-8 нед. после старта АРТ; сохраняющийся определяемый уровень РНК ВИЧ через 6 мес. после начала АРТ и стартовая схема на основе ННИОТ.

3. Ингибиторы протеазы, бустированные ритонавиром, способны в большей мере поддерживать вирусную супрессию при условии приема препарата 80-95% от назначенного объема. При субоптимальной приверженности уровень РНК ВИЧ сохраняется на низких показателях (менее 1000 коп/мл), что приводит к дополнительным мутациям вируса и развитию резистентности.
4. Разработанный системный подход к профилактике формирования резистентности ВИЧ и повышению приверженности лечению на основе изучения предикторов неэффективности АРТ и выделения групп высокого риска позволит повысить эффективность терапии пациентов с ВИЧ-инфекцией и, следовательно, снизить число осложнений от основного и вторичных заболеваний.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Достоверность научных положений и выводов основана на достаточном количестве обследованных пациентов, использовании современных и адекватных методов исследования, корректной статистической обработкой полученных данных в соответствии с критериями доказательной медицины.

Апробация результатов исследования

Основные положения научного исследования обсуждены на XVI и XVII Конгрессах детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (г. Москва, 2016; 2017); XVIII съезде педиатров России с международным участием (г. Москва, 2017); Всероссийских ежегодных конгрессах «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (г. Санкт-Петербург, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021); научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья детей с ВИЧ-инфекцией» (г. Санкт-Петербург, 2018); Всероссийской конференции с международным участием «Аспирантские чтения» (г. Самара, 2020, 2021).

Основные положения диссертации обсуждены на межкафедральном заседании кафедр детских инфекций; инфекционных болезней с эпидемиологией; госпитальной педиатрии; факультетской педиатрии; педиатрии ИПО; детских болезней; акушерства и гинекологии института педиатрии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России 2 декабря 2022 г.

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенного исследования используются в лечебной работе ГБУЗ «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД». Теоретические положения, сформулированные в диссертации, ис-

пользуются в учебном процессе на кафедрах детских инфекций и инфекционных болезней с эпидемиологией ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Диссертационное исследование выполнено на кафедре детских инфекций ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Автор непосредственно проводила анализ современных литературных данных; проспективное обследование и лечение детей с ВИЧ-инфекцией (108 пациентов). Автором ранжированы факторы риска формирования резистентности ВИЧ; предложена программа «Контроль уровня приверженности лекарственной терапии у пациентов» (получено свидетельство на программу ЭВМ № 202268189 от 16.11.2022 г.); проведен мониторинг клинических, иммунологических и вирусологических данных; представлен индивидуальный подход к ведению пациентов с неэффективностью АРТ. Полученные результаты обследования подробно проанализированы и обработаны современными статистическими методами. Сформулированы обоснованные выводы, предложены практические рекомендации.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Диссертационная работа выполнена в соответствии с комплексной темой «Эволюция этиопатогенеза и клинических проявлений соматических и инфекционных заболеваний в детском возрасте» (регистрационный номер 121051700036-4).

Соответствие паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.22. – Инфекционные болезни (медицинские науки), п.2 (Клинические проявления инфекционного процесса, повреждения и нарушения функции различных органов и систем, особенности течения заболевания во всех возрастных группах, в различных условиях окружающей среды и в сочетании с другими болезнями. Прогнозирование течения инфекционного заболевания и его исходов); п.4 (Лечение инфекционных болезней: этиотропная, патогенетическая, генная терапия, иммунотерапия, диетотерапия, физиотерапия, санаторно-курортное лечение, терапия последствий болезни и реабилитация); п.7 (Диспансерное динамическое наблюдение и экспертная оценка состояния здоровья после перенесенного острого инфекционного или на фоне хронического инфекционного заболевания).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, из них 2 публикации в изданиях, входящих в перечень ВАК РФ, статья в международной базе цитирования Scopus, научная монография «ВИЧ-инфекция и дети». Получено свидетельство на программу для ЭВМ «Контроль уровня приверженности лекарственной терапии у пациентов».

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике больных и методам исследования, 3 глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 199 страницах машинописного текста, иллюстрирована 50 таблицами, 40 рисунками. Библиографический указатель содержит 218 источников, из них 89 отечественных и 129 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика обследованных пациентов.

Работа выполнена на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД» (ГБУЗ СОКЦ СПИД, главный врач, к.м.н. О.Э. Чернова) в период с 2016 по 2019 гг.

Объектом исследования послужили дети с перинатальной ВИЧ-инфекцией, рожденные в период с 2000 по 2016 гг. В исследование были включены 108 детей. Все пациенты постоянно наблюдались и получали лечение на базе ГБУЗ СОКЦ СПИД.

В I группу (основная группа) включены ВИЧ-инфицированные дети с эффективной антиретровирусной терапией (АРТ) (n=44). Все пациенты в данной группе получали АРТ и имели доказанный вирусологический, иммунологический и клинический эффект от терапии.

II группу (группа сравнения 1) составили ВИЧ-инфицированные дети, получающие АРТ, но не достигшие эффективности лечения по причине неприверженности терапии (n=27).

В III группу (группа сравнения 2) вошли ВИЧ-инфицированные дети, получающие АРТ, но имеющие доказанную резистентность хотя бы к одному из получаемых антиретровирусных препаратов (n=37).

Дизайн исследования представлен на рис. 1.



Рис. 1. Дизайн исследования.

Универсальным критерием для включения в исследование для 3-х групп было: стаж АРТ более 3-х лет, регулярное наблюдение и обследование в центре СПИД, добровольное информированное согласие родителей (законных представителей) на участие в исследовании.

Критерии включения в I группу: уровень РНК ВИЧ в крови <50 коп РНК/мл на момент включения в клиническое наблюдение и на протяжении более 3-х лет, предполагаемая высокая приверженность к АРТ ($\geq 95\%$). Основным критерии исключения из группы: наличие уровня РНК ВИЧ >1000 коп (в двух и более последовательных исследованиях), после достижения неопределяемого уровня.

Критерии включения пациентов во II группу: предполагаемая низкая приверженность к АРТ ($\leq 85\%$), отсутствие доказанной резистентности к хотя бы одному из получаемых препаратов схемы. Критерии исключения из группы: обнаружение резистентности к хотя бы одному из получаемых препаратов схемы. Критерии включения пациентов в III группу: предполагаемая высокая приверженность к АРТ ($\geq 95\%$), наличие доказанной резистентности к хотя бы одному из получаемых препаратов схемы.

Методы исследования. Все изученные дети обследованы согласно стандарту оказания специализированной помощи для детей с ВИЧ-инфекцией, утвержденному приказом Минздрава России от 24 декабря 2012 г. № 1512н.

Осуществлен комплекс общеклинических и биохимических исследований сыворотки крови (гематологический анализатор «МЕК» модель 8222 K, (NIHON KOHDEN) и Mindray BC-5300 (MINDRAY); биохимический анализатор «Rx Imola», (RANDOX). Иммунологические исследования проведены с помощью цитофлюориметра проточного для клинической лабораторной диагностики *in vitro* BD FACS (Cantro II Becton Dickinson (США)) и проточного цитометра Navios, (Beckman Coulter). Молекулярные исследования проведены в режиме реального времени с помощью прибора «Rotor-Gene 6000», (Corbett Research). Анализ на резистентность ВИЧ проводили с помощью системы генотипирования, применялась тест-система ViroSeq HIV-1 Genotyping System v2.0 Abbott, анализатор Applied Biosystems 3500 Hitachi. Исследование было проведено по показаниям (всем детям II и III групп, n=77). Для анализа мутаций использовали программу интерпретации мутаций Стенфордского университета (Stanford Database) (<https://hivdb.stanford.edu/>).

Оценена относительная приверженность каждого ребенка на основании имеющихся данных о выданных препаратах с помощью созданной программы «Контроль уровня приверженности лекарственной терапии у пациентов».

Были проанализированы лабораторные показатели в среднем за 9,6 (5,8; 15,7) лет наблюдения (3–18 лет). Для этого исследования были отобраны данные в следующие временные отрезки, с привязкой к инициации АРТ: перед началом АРТ, 4-8 недель после начала АРТ, 6 месяцев, 12 месяцев, 18 месяцев, 24 месяца и 36 месяцев после начала АРТ.

С помощью стандартного офисного пакета (Microsoft Word, Microsoft Excel и Microsoft Power Point) была создана компьютерная база данных, осуществлено графическое сопровождение текста и, используя математические формулы, были обработаны данные по расчету предполагаемой приверженности каждого ребенка.

Для оценки непараметрических данных в двух независимых группах использовался U-критерий Манна-Уитни, в трех и более группах - критерий Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения с помощью критерия Dwass–Steel–Critchlow–Fligner pairwise comparisons. Для оценки параметрических данных в двух группах, при равенстве дисперсий, использовался t-критерий Стьюдента, при отсутствии равенства дисперсий применялся критерий Уэлча. Корреляционный анализ выполнялся с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена и оценена теснота связи. Сравнение качественных данных оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона, оценка силы связи с помощью критерия Крамера (V). Статистически значимым различием между оцениваемыми группами считалось при $p < 0,05$. Для определения прогностических факторов риска формирования резистентности на основе

изучения анамнестических, клинико-лабораторных, иммунологических и вирусологических критериев, был использован метод Байеса-Вальда-Гублера.

Информативность предложенных способов оценивали тремя критериями – чувствительностью (S_c), специфичностью (S_p) и диагностической точностью (A_c).

СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В Самарском регионе в 2021 г. заболеваемость (68,3 на 100 тыс. населения) и пораженность (1515,5 на 100 тыс.) превышали среднероссийские значения. На конец 2022 года под наблюдением ГБУЗ СОКЦ СПИД находился 541 ребенок с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекция, а также 1038 детей с перинатальным контактом по ВИЧ. Основным путем инфицирования детей остается перинатальный (97,0%).

Из 108 изученных пациентов несколько преобладали мальчики: 51,9% (56 детей) по сравнению с девочками 48,1% (52 ребенка), $p=0,028$. Однако среди детей с доказанной эффективностью терапии преобладал женский пол (63,6%).

Были проанализированы данные времени нахождения детей на АРТ за время наблюдения. Для группы с эффективной АРТ медиана составила 99,0 месяцев (ИКР от 73,5-121,0), для группы детей, неприверженных терапии – 55,0 мес. (ИКР 50,5-73,5), для группы детей с доказанной резистентностью – 60,0 месяцев (ИКР 53,0-97,0), $p<0,001$.

Среди клинических особенностей ВИЧ-инфекции у исследованных детей помимо лимфаденопатии, выявленной в 27,3% у пациентов I группы, 63,0% – II и 56,8% – III, $p=0,016$; часто наблюдался дефицит массы тела: в I группе у 27,3%, во II – 22,2%, в III – 18,9% ($p=0,426$) и достаточно высокий процент оппортунистических заболеваний: ВПГ – 69,4% ($p=0,214$), ЦМВ – 69,4% ($p=0,142$), ВЭБ – 12,0% ($p=0,096$), ТОХО – 7,4% ($p=0,164$) и ТБС – 6,5% ($p=0,149$), $p>0,05$. Кроме этого, отмечены отклонения в психическом развитии: в I группе 13,6%, во II и III группе – 22,2% и 21,6% соответственно; умственная отсталость зафиксирована для детей II и III группы – 3,7% и 13,5%.

Чаше других сопутствующих заболеваний встречались гематологические нарушения в различных вариациях, чаще изолированная анемия, тромбоцитопения и их сочетание. В I группе на долю данных заболеваний пришлось 43,3%, во II и в III группах 66,6% и 56,7% соответственно, $p=0,267$.

Сравнение относительных показателей CD4+-лимфоцитов (%), в различные периоды наблюдения показало, что иммунологический эффект АРТ отмечен в среднем через 12 мес. лечения, а абсолютные показатели показали восстановление CD4+- лимфоцитов (кл/мкл) через 6 мес. (рис. 2, 3).

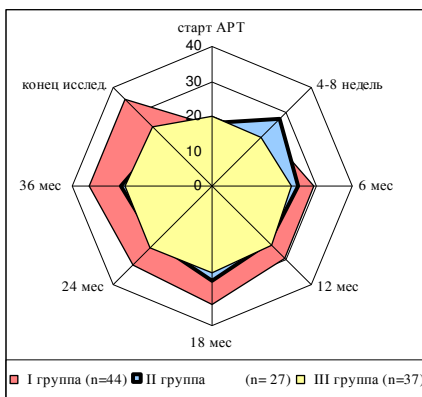


Рис.2 Динамика изменения уровня CD4+ в % после начала АРТ

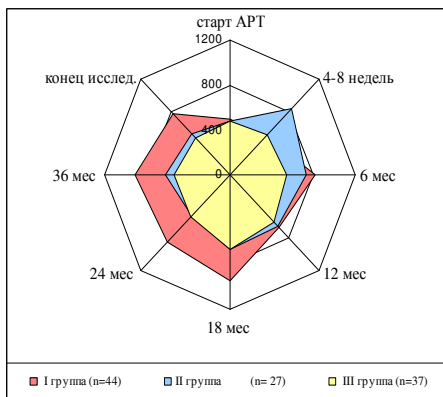


Рис.3 Динамика изменения уровня CD4+ в кл/мкл после начала АРТ

Интересен тот факт, что восстановление уровня CD4+- лимфоцитов у пациентов женского пола происходило достоверно быстрее по сравнению с мужским, данная тенденция сохранялась на всех этапах наблюдения.

На конец исследования в I группе для девочек медиана CD4+- лимфоцитов составила 850 кл/мкл (ИКР 659-1093), для мальчиков 706 кл/мкл (ИКР 572-1077). За весь период наблюдения, в среднем это 130 месяцев (10,8 лет), что соответствует медиане стажа заболевания, для мальчиков прирост CD4+- лимфоцитов составил 17% и 207 кл/мкл, для девочек 17,8% и 359 кл/мл.

На момент начала АРТ достаточно большая часть детей относилась к 4 иммунной категории, что является тяжелым иммунодефицитным состоянием. Так в I группе доля составила 43,2%, во II группе 51,9% и III группе 37,8%, $p=0,727$. На момент окончания исследования в I группе отсутствовали дети с 4 иммунной категорией, во II и III группе доля таких детей составила 25,9% и 18,9%, соответственно. 1-я иммунная категория в I группе составила 84,1%, во II группе 48,1% и в III группе 40,5%, $p<0,001$, $V=0,327$.

Статистически значимых различий в уровне РНК ВИЧ между группами до начала терапии не отмечено ($p=0,549$). Уже начиная с 6 мес. после начала АРТ медиана уровня РНК ВИЧ в I группе достигла значения ниже детекции (ниже предела обнаружения - НПО, для удобства обозначено 10 коп) (ИКР 10; 575), медиана II группы составила 9973 коп/мл (ИКР 205; 110733), медиана III группы - 25373 коп/мл (ИКР 1259; 186039), $p<0,001$. Таким образом,

вирусологическая эффективность АРТ происходит раньше на 6 – 12 мес., чем иммунологическая.

Мы проанализировали схемы АРТ, которые получали дети в разные периоды времени. Чаще стартовой была схема 2НИОТ+ИП с бустером. В составе иницирующих схем в I и II группах присутствовал LPV/r (68,2% и 66,7% соответственно), в то время как дети из III группы чаще получали лечение на основе ННИОТ в 54,1% случаев (29,7% комбинация с NVP, в 24,3% в комбинации с EFV). Были получены статистически значимые различия между стартовыми схемами по составу 3-го препарата, $p=0,026$. Между I и III группами $p=0,044$. Через 36 месяцев от начала терапии статистически значимых различий получено не было, $p=0,116$. На основании этого можем предположить, что начальная схема АРТ может влиять на эффективность дальнейшего лечения и на формирование резистентности.

Стоит заметить, что на момент окончания исследования картина несколько изменилась. В III группе увеличилось количество схем на основе бустированного ИП (67,6%), уменьшилось до 2,7% частота назначенных схем на основе ННИОТ. Также заслуживает внимания тот факт, что отмечается замещение «старых» схем на более современные, которые ранее не были доступны в педиатрической практике, тенофовир (тенофовир дизопроксил фумарат), ралтегравир, долутегравир, дарунавир и комбинированный препарат «Эвиплера» (RPV+TDF+FTC). Таким образом, схемы на основе более современных препаратов в I группе назначались в 25,0% случаев, во II группе в 7,4% случаев, а в III группе в 29,4%, и в настоящий момент доля современных препаратов продолжает увеличиваться.

Дети, достигшие вирусной супрессии к моменту окончания исследования, в 4 раза чаще получали схему АРТ на основе бустированного ИП, чем на основе ННИОТ (80%, против 20%). Наибольший процент приходится на прием препарата лопинавир/ритонавир (70%) и комбинированного АРВП на основе ННИОТ - «Эвиплера» (RPV+TDF+ FTC) (14%).

Мы изучили особенности проведения ППМР ВИЧ-инфекции у детей 3-х групп. Были выявлены статистически значимые различия между отсутствием 1-го этапа ХП и заболеваниями ЦНС (задержка психического развития, умственная отсталость), $p=0,037$ и наличием пневмонии $p=0,023$.

Мы проанализировали данные анализа на резистентность 37 детей, вошедших в III группу. 28 человек обследованы на резистентность однократно, 9 человек обследованы дважды, 4 трижды. Самыми распространенными схемами были ZDV+3TC+NVP (24,2%), ZDV+3TC+LPV/r (21,6%), ABC+3TC+EFV и ZDV +3TC+EFV (по 18,9%). Схемы на основе ННИОТ

назначали более чем в 2 раза чаще, чем схемы на основе ИП, а именно 70,3% против 29,7%. Что, по нашему мнению, не могло не сказаться на формировании резистентности. При этом из группы НИОТ зидовудин назначался чаще абакавира в 2 раза.

Мы провели сравнительный анализ частоты возникновения мутаций к НИОТ в зависимости от НИОТ основы с помощью точного критерия Фишера. Статистически значимых различий не обнаружено ($p=1,0$). Шансы развития мутаций к препаратам группы ННИОТ были в 43,75 раз выше при приеме схемы на основе ННИОТ, в сравнении с группой с отсутствием мутации, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 4,189 – 456,966, $p<0,001$). К препаратам группы НИОТ и ННИОТ чаще у детей развивалось две мутации, в 43,2% и 24,3 % случаев. Для препаратов группы ИП мы наблюдали развитие чаще одной мутации (27,0%).

Проанализирована частота встречаемости мутаций ЛУ к НИОТ, которая встречалась всего 77 раз у 34 детей, 21 разновидность мутаций. Преобладали мутации M184V/I (25/34, 73,5% от числа детей, имеющих мутации к классу НИОТ и 67,6% от общего числа исследуемых детей, 25/37). На втором месте по частоте встречаемости была мутация A62V (16/34, 47% от числа детей с мутацией к НИОТ и 43,2% от общего числа исследуемых детей), на третьем месте мутация T215F/S/Y/I (13/34, 38,2% от числа детей с мутацией к НИОТ, 35,1% от общего числа). Чаще других наблюдались следующие сочетания мутаций: M184V/I и A62V (14/34, 41,2% от числа детей с мутацией к НИОТ, 37,8% от общего числа детей), M184V/I и T215F/S/Y (7/34, 20,6% от числа детей с мутацией к НИОТ, 18,9% от общего числа детей), A62V и T215F/Y (3/34, 8,8% и 8,1% от общего числа исследуемых), Y115F и T215Y (3/34, 8,8% и 8,1% от общего числа исследуемых).

Мутации ЛУ к классу ННИОТ встречались в 78,4% случаев (29/37), всего к данному классу выявлено 66 мутаций. Для препаратов группы ННИОТ чаще встречались мутации K103N (12/29, 41,4% от числа детей, имеющих мутации к ННИОТ и 32,4% от общего числа исследуемых детей), G190A/S/Q (9/29, 31% и 24,3% от общего числа исследуемых детей), V90I (7/29, 24,1% от числа детей с мутацией к ННИОТ и 18,9% от общего числа детей). Чаще других наблюдались сочетания: K103N и P225H, K103N и V90I, K103N и A98G, K101 E и G190 S/Q, V90I и G190A/S, Y188C и A98G. Эти сочетания вышеуказанных мутаций встречались каждые по 3 случая.

Реже встречались мутации ЛУ к классу ИП, выявлены у 13 детей. Для препаратов группы ИП самой распространенной мутацией оказались L10I/V/F (11/13, 84,6% от числа детей с выявленными мутациями к ИП,

29,7% от числа обследуемых детей) и L89V (2/13, 15,4% и 5,4% от общего числа детей), остальные мутации встречались в единичном количестве.

Согласно списку SDRM (Surveillance drug resistance mutations) 2009 г., (надзорные мутации), из 21 найденной мутации к препаратам группы НИОТ 16 оказались «значимыми». Из 26 вариантов мутаций к группе ННИОТ надзорными оказались 10. Из 10 вариантов мутаций к группе ИП - надзорные 2.

Использование метода Байеса-Вальда-Гублера с учетом анамнестических, клинических, лабораторных, иммунологических и вирусологических критериев выявило следующие неблагоприятные прогностические факторы риска неэффективности АРТ: отсутствие I этапа ХП у матери, наличие неврологических осложнений у ребенка, наличие анемии и/или тромбоцитопении, перенесенная пневмония в анамнезе, стадия вторичных заболеваний (4Б, 4 В), отсутствие изменения иммунной категории через 12 мес. от начала АРТ, отсутствие изменения CD4+ через 4-8 нед. после старта АРТ, сохраняющаяся ВН через 6 мес. после начала АРТ, стартовая схема на основе ННИОТ.

При помощи диагностической таблицы мы вычисляли сумму баллов диагностических коэффициентов по каждому отдельному признаку. Сумма полученных баллов сравнивалась с уровнями дифференцирующих порогов.

При полученном индексе + 13 баллов и > отмечена высокая вероятность развития неэффективности АРТ, при индексе -13 баллов и < отмечена невысокая вероятность. Индекс $\geq +13$ баллов определен достоверно чаще у детей с неэффективной АРТ ($\chi^2 = 56,42$; $p < 0,000$).

Используемый метод доказал свою высокую чувствительность (91,9%), специфичность (92,7%) и диагностическую точность (88,9%). Метод можно использовать у детей с ВИЧ-инфекцией, получающих АРТ, для прогнозирования формирования неэффективности терапии.

Принято считать, что одной из основных причин неудач в лечении ВИЧ-инфекции является неадекватная приверженность лечению – процентная величина принятых доз препаратов от назначенных. В исследовании между предполагаемой приверженностью и показателем уровня РНК ВИЧ (коп/мл) через 24, 36 месяцев от начала АРТ и на конец исследования была получена обратная корреляционная связь заметной тесноты, $p < 0,001$. На конец исследования обратная корреляционная связь умеренной тесноты, $p < 0,001$.

Наблюдаемая зависимость показателей описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{РНК ВИЧ через 24 мес. после начала АРТ}} = -5519,651 \times X_{\text{общий процент приверженности}} + 523547,537$$

$$Y_{\text{РНК ВИЧ через 36 мес. после начала АРТ}} = -6425,072 \times X_{\text{общий процент приверженности}} + 626074,464$$

$$Y_{\text{РНК ВИЧ на момент окончания исследования}} = -19724,146 \times X_{\text{общий процент приверженности}} + 1808067,053$$

Таким образом, при повышении приверженности на 1%, следует ожидать снижение уровня РНК ВИЧ через 24 месяца на -5519,651, через 36 мес. на -6425,072, на момент окончания лечения на -19724,146 (Рис. 4).

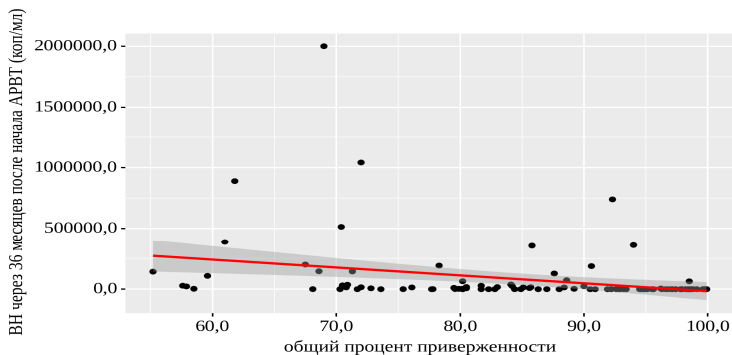


Рис. 4 График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня РНК ВИЧ через 36 месяцев после начала АРТ от предполагаемой приверженности

Наблюдаемая зависимость CD4+- лимфоцитов (%) через 24, 36 месяцев и на момент окончания исследования от общего процента приверженности описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{CD4+ (\%) через 24 мес}} = 0,445 \times X_{\text{общий процент приверженности}} - 10,847$$

$$Y_{\text{CD4+ (\%) через 36 мес}} = 0,436 \times X_{\text{общий процент приверженности}} - 10,062$$

$$Y_{\text{CD4+ (\%) на момент окончания исследования}} = 0,447 \times X_{\text{общий процент приверженности}} - 10,574$$

При увеличении общего процента приверженности на 1% следует ожидать увеличение CD4+- лимфоцитов (%) через 24 месяца на 0,445%, через 36 месяцев на 0,436% и на момент окончания исследования на 0,447% (Рис. 5).

Мы проанализировали уровень CD4+- лимфоцитов (абсолютный и относительный) в зависимости от уровня приверженности. Выявлены

статистически значимые различия ($p=0,027$) между процентным содержанием CD4+ и уровнем приверженности начиная с 12 месяцев после начала АРТ. Аналогичная картина наблюдается и при оценке абсолютного значения CD4+- лимфоцитов (кл/мкл).

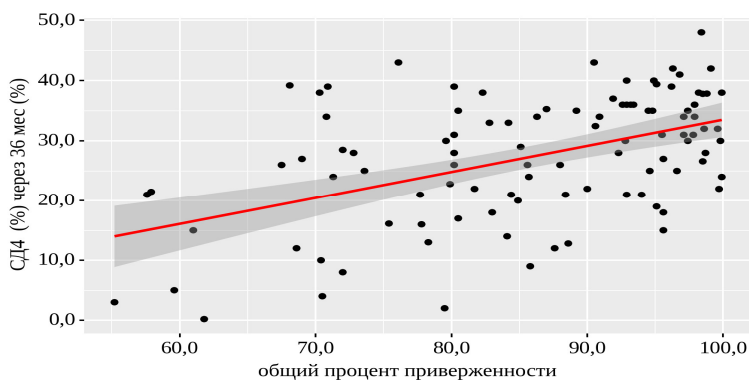


Рис. 5 График регрессионной функции, характеризующий зависимость CD4+ (%) через 36 месяцев от общего процента приверженности

Таким образом, на протяжении первого года лечения, влияния уровня приверженности на процентное и абсолютное содержание CD4+-лимфоцитов не выявлено.

При анализе взаимосвязи уровня РНК ВИЧ и уровня приверженности на момент начала АРТ между детьми с высоким уровнем приверженности ($>95\%$) и с приверженностью $<70\%$ обнаружены статистически значимые различия ($p=0,017$). Медиана 361357 коп/мл (ИКР 85678; $1.09e+6$) и 56166 коп/мл (ИКР 30784; 97660), соответственно. Таким образом, на момент начала терапии у детей с высоким уровнем приверженности показатель уровня РНК ВИЧ был в 6,4 раз больше, чем с приверженностью $<70\%$. Несмотря на изначально большую разницу, уровень РНК ВИЧ через 6 месяцев после начала АРТ достиг неопределяемого значения у детей с высоким процентом приверженности ($>95\%$) в 50% случаев. Стоит заметить, что в группе с субоптимальной приверженностью (70%-95%) через 6 месяцев после начала АРТ, вирусная супрессия также была достигнута, но в 25% случаев. Исходя из проведенного анализа, можно сделать вывод, что уровень РНК ВИЧ является более чувствительным показателем, зависящим от уровня приверженности, чем показатели CD4+-лимфоцитов.

У детей, достигших неопределяемых значений РНК ВИЧ, уровень приверженности выше ($p=0,001$) (используемый метод: χ^2 Пирсона) (Рис. 6).

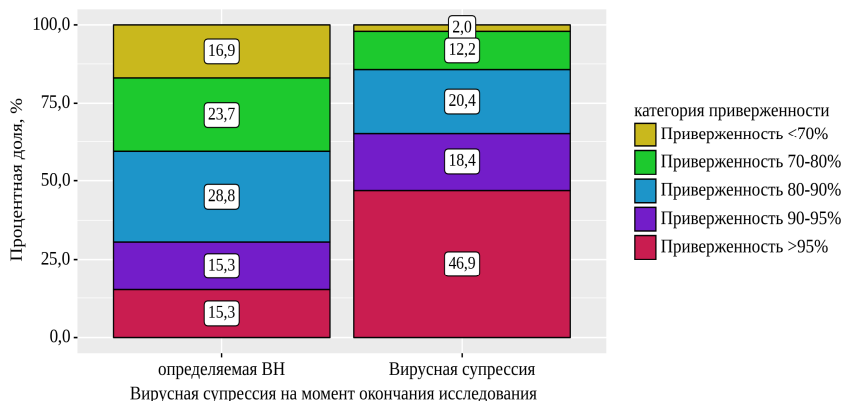


Рис. 6 Анализ достижения вирусной супрессии в зависимости от уровня приверженности в 3-х группах

Также четко прослеживается тенденция к увеличению относительного количества CD4+- лимфоцитов (%) в зависимости от увеличения приверженности, $p<0,001$ (используемые методы: F-критерий Фишера) (Рис.7).

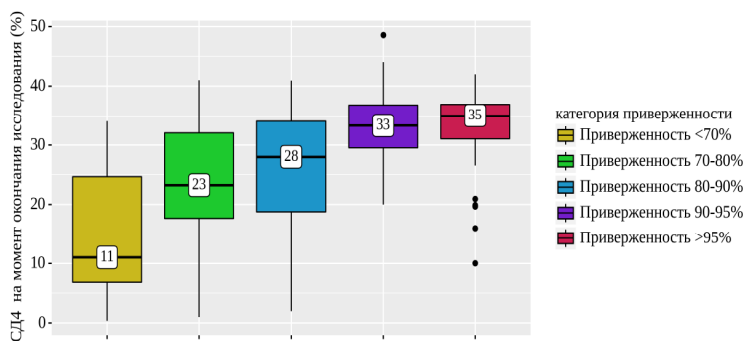


Рис.7 Анализ CD4+ (%) на момент окончания исследования в зависимости от показателей приверженности

Индивидуальный подход к наблюдению пациентов должен включать:

1. **Правильность подбора схемы АРТ.** Необходимо учитывать лекарственное взаимодействие как между препаратами внутри схемы, так и с парал-

тельно принимаемыми препаратами. Оформление паспорта АРТ, в данную форму необходимо вносить все линии терапии и все мутации.

2. Своевременность раскрытия статуса ребенку. Посещение «школы пациента». Формирование доверительных отношений с ребенком.

3. Приверженность АРТ. Разработанная программа для ЭВМ («Контроль уровня приверженности лекарственной терапии у пациентов») позволяет отслеживать приверженность и количество препаратов на руках у пациентов непосредственно во время врачебного приема. Программа дает возможность врачу наглядно продемонстрировать пациенту или его представителю уровень соблюдения назначений и существенно сократить время приема. Если причина снижения приверженности заключается в забывчивости, то необходимо проработать с семьей способы решения (электронные таблетницы, установление специализированных приложений на смартфон, будильник, напоминающие приложения и т.д.).

4. Психологическое сопровождение семей. Обязательное консультирование всех членов семьи, кто осуществляет уход за ребенком. Психологическое консультирование детей и подростков, которые являются наиболее уязвимой категорией. Коррекция образа жизни.

5. Исследование на резистентность новорожденных и детей до старта АРТ. При получении положительного результата ПЦР ДНК ВИЧ у ребенка на фоне химиотерапевтического приема препаратов рекомендуется обследовать новорожденного на резистентность ВИЧ в ближайшее время, чтоб исключить первичную резистентность. При выявлении ВИЧ-инфекции у ребенка более старшего возраста рекомендуется обследование на резистентность до старта АРТ. Для контроля за резистентностью необходимо прогнозирование формирования неэффективности.

ВЫВОДЫ

1. Клиническое течение перинатальной ВИЧ-инфекции у детей характеризуется быстрым прогрессированием: 94,4% детей имели стадию вторичных заболеваний. У пациентов с эффективной АРТ значительно реже отмечены ВИЧ-ассоциированные синдромы: ПГЛ в 2,3 раза реже ($p=0,016$); отклонения в умственном развитии – в 1,6 раз ($p=0,079$); сопутствующие инфекционные заболевания с поражением кожного покрова и слизистых – в 1,9 раз ($p=0,001$).
2. Иммунологическими критериями эффективности проводимой терапии являлись: стойкое повышение CD4+-лимфоцитов через 6-12 месяцев от начала АРТ, изменение иммунной категории через 12 месяцев от старта

терапии. Основным вирусологическим критерием эффективности было снижение уровня РНК ВИЧ ниже уровня определения к 6 месяцам от начала АРТ более чем на 1 log10. Вирусологическая эффективность АРТ достигалась на 6-12 мес. раньше, чем иммунологическая ($p < 0,001$).

3. На старте АРТ чаще использованы схемы на основе 2 НИОТ и 1 ИП с бустером (ZDV+3TC+LPV/r) – 57,4%. Дети, получающие на старте терапии схемы на основе бустированного ИП, были менее подвержены развитию резистентности в будущем. Прием NVP в схеме химиопрофилактики перинатальной передачи ВИЧ может влиять на скорость развития резистентности к препаратам класса ННИОТ.
4. Прогнозирование неэффективности терапии ВИЧ основано на расчете индекса: при значении ≤ -13 баллов отмечен низкий риск развития неэффективности, при индексе $\geq +13$ баллов – высокий риск (диагностическая точность метода $A_c=88,9\%$).
5. Резистентность к терапии в 2,4 раза чаще формируется при получении схемы АРТ, состоящей из 2 НИОТ и 1 ННИОТ (70,3%). Большинство выявленных мутаций являются значимыми, важными для надзора за резистентностью. Наибольшее разнообразие мутаций (26 разновидностей) отмечены при использовании в схеме препаратов из группы ННИОТ. Преобладающими мутациями были K103N (32,4%); G190A/S/Q (24,3%); M184V/I (67,6%) и A62V (43,2%). У пациентов, имеющих доказанную резистентность к препаратам, отмечается значимое снижение иммунного статуса и повышение уровня РНК ВИЧ в динамике.
6. Уровень приверженности влияет на содержание CD4+- лимфоцитов после 12 мес. от старта АРТ. Приверженность 92,8% оказывает значимое влияние на показатель CD4+- лимфоцитов. У детей с высокой приверженностью уровень РНК ВИЧ достигает неопределяемого значения через 6 мес. от начала терапии. Субоптимальная приверженность (70-95%) сохраняет уровень РНК ВИЧ на низких значениях (до 1000 коп/мл), что приводит к дополнительным мутациям вируса. Полученные уравнения линейной регрессии характеризуют снижение уровня РНК ВИЧ и увеличение уровня CD4+-лимфоцитов при повышении приверженности на 1% (-5519,7 коп/РНК/мл и на 22,38 кл/мкл соответственно).
7. Уровень РНК ВИЧ в большей степени зависит от уровня приверженности, чем CD4+. Предполагаемая приверженность $>95\%$ не является предиктором вирусной супрессии. Предполагаемая приверженность $>95\%$ снижает уровень РНК ВИЧ до неопределяемых значений через 6 месяцев после начала АРТ в 50% случаев. Субоптимальная приверженность 70-95% приводит к вирусной супрессии в $1/4-1/3$ случаев.

8. Алгоритм наблюдения ребенка с ВИЧ-инфекцией включает исследование на резистентность ВИЧ до старта АРТ, в том числе новорожденных; оценку предикторов неэффективности терапии; оформление паспорта АРТ; контроль за субоптимальным уровнем приверженности; раннюю диагностику сопутствующих заболеваний, раннее начало профилактики формирования резистентности и неприверженности терапии и своевременный перевод ребенка на оптимальные схемы АРТ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При инициации АРТ ребенку нужно сформировать приверженность лечению в семье. Следует рекомендовать родителям своевременное начало АРТ. Врачу-педиатру и психологу важно своевременно проводить комплексную работу с ВИЧ-диссидентами.
2. Результаты исследования на резистентность ВИЧ необходимо интерпретировать в динамике. Оформление паспорта АРТ с внесением всех схем лечения и полученных мутаций предоставит полную информацию врачу-педиатру для грамотного наблюдения пациентов.
3. Контроль за уровнем приверженности необходимо осуществлять по объему выданных препаратов. Важно не допускать субоптимального уровня приверженности. Необходима разработка совместно с медицинским психологом оптимального для конкретного ребенка / семьи способа решения проблемы с учетом индивидуальных особенностей пациента.
4. Определяемый уровень РНК ВИЧ нужно рассматривать как потенциальный риск развития ЛУ в связи с субоптимальной приверженностью. Необходимо не допускать перерывов между обследованиями на уровень РНК ВИЧ более 1 раза в 3 месяца даже при наличии вирусной супрессии.
5. Приоритетным является психологическое сопровождение семей, посещение «школы пациента», проведение консультаций всех членов семьи, кто осуществляет контроль приема препаратов.
6. Не допускается оценивать качество приема препаратов пациентом только по субъективным ощущениям, как самого пациента / представителя пациента, так и самим лечащим врачом.
7. Оценка уровня приверженности с помощью программы ЭВМ «Контроль уровня приверженности лекарственной терапии у пациентов» существенно облегчает работу врача на приеме, позволяет врачу более объективно взглянуть на ситуацию и значительно сократить время приема.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Некоторые вопросы актуальной проблемы нарушения приверженности и развития резистентности у детей с ВИЧ-инфекцией в настоящее время являются нерешенными. Актуальна проблема лечения детей раннего возраста и новорожденных с ВИЧ-инфекцией для обеспечения роста и развития пациентов, адекватного качества жизни. Необходимо изучение качества жизни детей с ВИЧ-инфекцией по профилям физического, школьного, психологического и социального функционирования. Особый интерес представляет исследование нейроразвития детей с ВИЧ-инфекцией раннего возраста с ВИЧ с акцентом на формирование речи, внимания, память, хорошую обучаемость. Важно изучение коморбидных состояний у пациентов с ВИЧ-инфекцией, как важных факторов долгосрочного прогноза.

СПИСОК ТРУДОВ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Аристова (Горбачева) Д.Н. Эпидемиология ВИЧ-инфекции в Самарской области / Е.С. Гасилина, О.В. Борисова, О.В. Агафонова, Н.М. Бочкарева, Н.П. Кабанова, М.А. Теряева, А.А. Франк, Д.Н. Аристова // *Детские инфекции*. – 2016. – Т.5, Спецвыпуск. – С.12.
2. Аристова Д.Н. Эпидемиологическая обстановка по ВИЧ-инфекции в Самарской области / О.В. Борисова, Е.С. Гасилина, О.В. Агафонова, Н.М. Бочкарева, Н.П. Кабанова, М.А. Теряева, Д.Н. Аристова // **Практическая медицина**. – 2016. – №8 (100). – С.48-52.
3. Аристова Д.Н. ВИЧ-инфекция у детей Самарской области/ О.В. Борисова, О.Е. Симановская, М.А. Теряева, Д.Н. Аристова// Материалы XVIII съезда педиатров России с международным участием (Москва, 17-19 февраля 2017 г.) – С.37.
4. Аристова Д.Н. ВИЧ-инфекция и дети / Н.П. Кабанова, Е.А. Познякова, О.Е. Симановская, А.В. Спирин, О.В. Агафонова, М.А. Теряева, Д.Н. Аристова // В книге: ВИЧ-инфекция и дети. **Научная монография** под ред. Е.С. Гасилиной, О.В. Борисовой. – Самара: ООО Издательство «АСГАРД». – Самара. – 2017. – 342 с.
5. Аристова Д.Н. ВИЧ-инфекция в Самарском регионе: позитивные тенденции / О.В. Борисова, О.В. Агафонова, М.А. Теряева, О.Е. Симановская, Е.П. Еременко, Д.Н. Аристова // *Журнал инфектологии*. – 2017. – приложение 2. – Т.9, №4. – С. 37-38.
6. Аристова Д.Н. Анализ эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в Самарском регионе / О.В. Борисова, Е.С. Гасилина, О.В. Агафонова, Е.П. Еременко, Д.Н. Аристова // **ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии**. – 2017. – Т.9, №4. – С. 72-78.
7. Аристова Д.Н. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Самарском регионе / О.В. Борисова, О.В. Агафонова, Е.П. Еременко, Д.Н. Аристова// Материалы конференции «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья детей с ВИЧ-инфекцией». – 2018. – 14-15 мая 2018. – СПб – 147– 148.
8. Аристова Д.Н. Туберкулезная инфекция у ВИЧ-инфицированных детей / О.В. Борисова, Е.А. Бородулина, О.В. Агафонова, Е.П. Еременко, Д.Н. Аристова // *Журнал инфектологии*. – 2018. – Т10, №4. – С.57-58.

9. Аристова Д.Н. Особенности течения вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции у детей / О.В. Борисова Е.А. Бородулина, Е.П. Еременко, М.А. Теряева, Д.Н. Аристова // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2019. - №2 (57). – С.29-36.
10. Аристова Д.Н. Оценка эффективности антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных детей / Д.Н. Аристова, О.В. Борисова // Журнал инфектологии. – 2019. – Т.11, №4. – С.43.
11. Горбачева Д.Н. Вирусологическая и иммунологическая эффективность антиретровирусной терапии у детей / АСПИРАНТСКИЕ ЧТЕНИЯ – 2020: Материалы Всероссийской научно-практической конференции // Самара: ООО «СамЛюксПринт»; ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 2020. – С.190-192.
12. Горбачева Д.Н. Влияние антиретровирусной терапии, проводимой во время беременности ВИЧ-инфицированных / Д.Н. Горбачева, О.В. Борисова, Е.Ю. Рябов // Журнал инфектологии. – 2020. –Т.12, №4. – С.51.
13. Горбачева Д.Н. Оценка приверженности АРВТ у ВИЧ-инфицированных детей с развившейся резистентностью / Д.Н. Горбачева, О.В. Борисова // Журнал инфектологии. – 2021. – Т.13, №4. – С.42-43.
14. Горбачева Д.Н. Оценка уровня приверженности антиретровирусной терапии (АРВТ) у ВИЧ позитивных детей / Д.Н. Горбачева, О.В. Борисова // **Российский педиатрический журнал**. – 2021. –Т.24, №4. – С.252.
15. Горбачева Д.Н. Анализ приверженности лечению детей, принимающих антиретровирусную терапию (АРТ) / Д.Н. Горбачева // АСПИРАНТСКИЕ ЧТЕНИЯ – 2021: Материалы всероссийской научно-практической конференции. Самара: ООО «СамЛюксПринт»; ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 2021. – С.179-181.
16. Горбачева Д.Н. Оценка профиля мутаций резистентности у ВИЧ-инфицированных детей/ Д.Н. Горбачева, О.В. Борисова// Материалы конференции «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья матери и ребенка». – 2022. – 12-13 сентября 2022. – СПб – 120– 121.

АВТОРСКИЕ СВИДЕТЕЛЬСТВА И ПАТЕНТЫ

Программа ЭВМ «Программа контроля уровня приверженности и льготного лекарственного обеспечения пациентов» от 24 ноября 2022 г., свидетельство № 2022681899.