

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ФТИЗИОПУЛЬМОНОЛОГИИ И ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Веселова Елена Игоревна

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ
НА ОСНОВАНИИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РЕЗЕРВУАРА ВИЧ
В ОРГАНИЗМЕ БОЛЬНОГО**

3.1.22. Инфекционные болезни

3.2.7. Аллергология и иммунология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук
Каминский Григорий Дмитриевич
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН
Кудлай Дмитрий Анатольевич

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ И МАРКЕРЫ ЕЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ (обзор литературы).	12
1.1 Антиретровирусная терапия.	12
1.2 Маркеры эффективности антиретровирусной терапии.	17
1.3 Резервуар ВИЧ у человека.	18
1.4 Маркеры Т-клеточного неогенеза TREC и KREC.	27
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	34
2.1 Материал исследования.	34
2.2 Методы исследования.	37
ГЛАВА 3 КОНСТРУИРОВАНИЕ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫХ СХЕМ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ.	41
3.1 Оптимизация терапии у пациентов с субклиническими стадиями ВИЧ-инфекции.	41
3.1.1 Эффективность битерапии по сравнению с тритерапией.	42
3.1.2 Переносимость битерапии по сравнению с тритерапией.	49
3.1.3 Экономическое обоснование перехода с тритерапии на битерапию.	51
3.2 Оптимизация схемы антиретровирусной терапии у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции.	54
3.2.1 Эффективность лечения ВИЧ-инфекции препаратами из трех классов у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции.	54
3.2.2 Переносимость лечения препаратами из трех классов у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции.	62
ГЛАВА 4 НОВЫЙ ПОДХОД К ЛАБОРАТОРНОМУ МОНИТОРИНГУ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ НА АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ.	64
4.1 Резервуар ВИЧ.	65
4.2 Маркеры Т-клеточного неогенеза TREC и KREC в оценке эффективности	

лечения больных ВИЧ-инфекции.	73
ГЛАВА 5 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.	92
ВЫВОДЫ.	106
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	108
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	109
ОСНОВНЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ.	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	113
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	130

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Несмотря на снижение числа новых случаев, Российская Федерация остается страной с высоким бременем ВИЧ-инфекции. По данным Росстата (форма Ф СН № 61), в 2019 году показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией составил 54,6 на 100 тыс. населения. Впервые зарегистрировано 80 124 пациента с ВИЧ (в 2018 году 85 995 пациентов), что ниже, чем годом ранее, однако число новых случаев заболевания по-прежнему остается высоким [7].

Для дальнейшего снижения заболеваемости в популяции, увеличения продолжительности жизни больных ВИЧ-инфекцией, повышения качества их жизни необходима эффективная антиретровирусная терапия (АРТ), которая позволяет быстро подавить вирус в крови и предотвратить новые заражения, нормализовать иммунологические показатели, снизить риск развития СПИД-индикаторных заболеваний и соматической патологии, обусловленной ВИЧ-инфекцией [101].

Стандартной является схема АРТ, в которую включают два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (НИОТ) и один препарат из другой группы. В последнее время для лечения ВИЧ-инфекции стали применяться новые схемы с другими сочетаниями компонентов [8, 59, 113]. Эффективность предложенных схем изучена недостаточно.

Степень разработанности темы диссертации

Схемы АРТ имеют разный суммарный уровень подавления вирусной нагрузки (ВН) и необходимо выбрать, когда применять схему лечения с максимальным подавлением ВН, а когда можно использовать «упрощенную» схему АРТ с меньшим уровнем суммарного подавления ВН, но при сниженной токсичности, обеспечивающей лучшую переносимость лечения. Недостаточно изучены эффективность и безопасность применения «нестандартных» схем терапии больных ВИЧ-инфекцией на стадии СПИД, обеспечивающих быстрый

рост количества CD4+ Т-лимфоцитов на фоне подавления ВН. Уменьшение тяжести подавления иммунитета приводит к снижению риска затяжного течения оппортунистических инфекций, их рецидивов и присоединения новых инфекций.

В условиях широкого охвата пациентов ВИЧ-инфекцией своевременным лечением необходимы новые методики конструирования эффективных схем АРТ для ее успешного длительного применения.

Маркерами эффективности АРТ являются показатели клинико-лабораторного мониторинга ВИЧ-инфекции. Традиционно для оценки эффективности АРТ применяются два критерия: снижение уровня ВН ниже определяемого уровня (менее 50 копий/мкл) и повышение количества CD4+ Т-лимфоцитов. Для совершенствования оценки эффективности лечения, прогноза и мониторинга течения заболевания, нужны новые дополнительные маркеры. Изучение резервуара ВИЧ в организме человека позволит расширить информацию об индивидуальной взаимосвязи в системе «паразит-хозяин», что поможет прогнозированию степени вирусологического и иммунологического ответа на АРТ у каждого пациента. Несмотря на успешное снижение ВН на фоне АРТ у 10–40 % ВИЧ-инфицированных не наблюдается восстановление количества CD4+ Т-лимфоцитов [84]. Для выявления причин иммунологической неэффективности АРТ изучение маркеров Т-клеточного неогенеза [4] может быть важным и новым прогностическим маркером для своевременного выявления пациентов с высоким риском иммунологической неэффективности АРТ и пациентов с риском аутоиммунных заболеваний на фоне восстановления иммунной системы.

Цель исследования

Повышение эффективности лечения больных ВИЧ-инфекцией путем конструирования новых схем антиретровирусной терапии, использования новых критериев для прогноза эффективности антиретровирусной терапии и обоснования показаний к усилению лабораторного мониторинга.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность и безопасность схемы терапии с плановым переходом с тройной (тритерапия) на двойную (битерапия) схему антиретровирусной терапии по сравнению со стандартной схемой антиретровирусной терапии пациентов с субклиническими стадиями ВИЧ-инфекции.
2. Оценить эффективность и безопасность схемы терапии препаратами из трех различных классов по сравнению со стандартной схемой антиретровирусной терапии, состоящей из препаратов двух различных классов, у пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.
3. Изучить резервуар ВИЧ в организме пациентов, получавших разные схемы антиретровирусной терапии.
4. Определить влияние схем антиретровирусной терапии на резервуар ВИЧ в организме пациентов.
5. Изучить прогностические маркеры иммунологической неэффективности антиретровирусной терапии.

Научная новизна

Впервые разработана методика назначения АРТ с плановым переходом лечения с трех препаратов на два препарата, что обеспечивает долгосрочную переносимость АРТ за счет уменьшения токсического эффекта нуклеозидной основы при сохранении вирусологической и иммунологической эффективности. Получен патент на изобретение «Динамическая антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции» (№ патента 2751164, дата регистрации 08.07.2021)

Обосновано лечение схемами АРТ, сконструированными на основе количественного и качественного подбора препаратов с учетом возможности их применения на фоне лечения ВИЧ-ассоциированных заболеваний.

Продемонстрировано быстрое (за 24 недели) достижение вирусологической и иммунологической эффективности у пациентов ВИЧ-инфекцией с выраженным

иммунодефицитом при назначении схемы АРТ, имеющей 3 точки приложения (три препарата с разным механизмом действия).

В клинической практике охарактеризован резервуар ВИЧ в когорте пациентов Российской Федерации до начала лечения ВИЧ-инфекции и его динамика на фоне АРТ.

Разработана математическая модель течения ВИЧ-инфекции с учетом пролиферативной активности тимуса.

Исследован уровень TREC в качестве количественного маркера CD4+ Т-лимфоцитов, определена роль показателя в прогнозе восстановления CD4+ Т-лимфоцитов.

Выявлена категория пациентов, характеризующаяся большим размером резервуара ВИЧ и низким уровнем TREC с потенциальным риском иммунологической неэффективности АРТ, которые нуждаются в более частых диспансерных визитах, осмотрах в условиях дневного стационара, плановых госпитализациях.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработан алгоритм обследования пациентов с ВИЧ-инфекцией со своевременным и несвоевременным начатым лечением, позволяющий определить уровень вирусологических и иммунологических маркеров течения ВИЧ-инфекции и их динамику в декретированные сроки.

Разработана методика назначения схемы АРТ и ее смены у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от стадии заболевания.

Полученные результаты позволили разработать научно-обоснованный подход к назначению АРТ у пациентов с ВИЧ-инфекцией с разными стадиями заболевания.

Разработана модель течения ВИЧ-инфекции с учетом пролиферативной активности тимуса, позволяющая прогнозировать сроки восстановления иммунитета на фоне начала АРТ.

Методология и методы диссертационного исследования

Методология исследования состояла из клинического наблюдения за пациентами с ВИЧ-инфекцией. Проводился осмотр и лабораторно-инструментальное обследование пациентов до старта АРТ (включая исследование резервуара ВИЧ и количества ТREC), потом начиналось лечение пациентов разными схемами АРТ, проводилось их динамическое наблюдение каждые 12 недель с контрольным лабораторным обследованием. Статистическая обработка результатов выполнена согласно общепринятым требованиям с использованием параметрических критериев: t-test для связанных и несвязанных выборок, и непараметрических критериев: критерий Уилкоксона, Манна – Уитни (U-тест); коэффициента корреляции Пирсона.

Положения, выносимые на защиту

1. Доказано, что плановый переход на антиретровирусную терапию двумя препаратами у пациентов с субклиническими стадиями ВИЧ-инфекции после достижения вирусологической эффективности, а также усиление схемы антиретровирусной терапии за счет включения второго базового препарата у пациентов с клиническими стадиями ВИЧ-инфекции демонстрирует высокую иммунологическую и вирусологическую эффективность.

2. Определено, что дополнительные маркеры течения ВИЧ-инфекции (резервуар ВИЧ, количество TREC) могут использоваться для мониторинга эффективности антиретровирусной терапии, что позволит назначать пациентам с ВИЧ-инфекцией наиболее оптимальную схему антиретровирусной терапии и проводить своевременную коррекцию лечения.

Степень достоверности

Достоверность полученных результатов определяется объемом выборки и формированием однородных групп больных. Результаты, полученные в основной группе, были сопоставлены с результатами группы сравнения. Для оценки динамики были применены корректные методы исследования. Статистическая

обработка данных производилась с помощью традиционных и общепринятых критериев. Выводы, положения и рекомендации диссертационной работы являются отражением анализа полученных результатов.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на: Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Профилактика ВИЧ-инфекции. Наука. Практика. Гражданское общество» (Москва, 2018); 11-м съезде фтизиатров России (Владикавказ, 2019); 29-м Международном конгрессе Европейского Респираторного Общества (Барселона, 2019); 30-м Международном конгрессе Европейского Респираторного Общества (Вена, 2020); Всероссийской научно-практической онлайн-конференции с международным участием «Перспективы развития отечественной фтизиатрии» (Москва, 2020); Всероссийской научно-практической онлайн-конференции «Россия как лидер в борьбе с туберкулезом: новые подходы и технологии», в рамках семинара Сотрудничающего Центра ВОЗ по научным исследованиям в области туберкулеза и ВИЧ-инфекции «Клиническое ведение и организация помощи с учетом пациент-ориентированного подхода у больных ко-инфекцией ВИЧ/ТБ» (Москва, 2020); 13-м Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского (Москва, 2021); 10-м конгрессе Национальной Ассоциации Фтизиатров «Современные направления развития фтизиатрии: научные разработки, междисциплинарная интеграция, итоги и перспективы» (Санкт-Петербург, 2021); 9-й Ежегодной конференции московских фтизиатров с международным участием «95 лет борьбы с туберкулезом на благо здоровья москвичей» (Москва, 2021); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Новые технологии в развитии фтизиатрии и инфекционных заболеваний», посвященная памяти академика РАМН М. И. Перельмана (Москва, 2021), ученых советах ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр

фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России (Москва, 2020, 2021).

Диссертационная работа апробирована на заседании Апробационной комиссии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России (Москва, 2022).

Тема диссертационной работы утверждена решением Ученого совета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России (протокол № 6 от 24.10.2019) и выполнялась в соответствии с планом научной работы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России в рамках текущей научной тематики учреждения и гранта № 075-11-2020-011 (13.1902.21.0040) «Моделирование эпидемий вирусных инфекций» Министерства образования и науки Российской Федерации в части определения значимых параметров инфекционного и эпидемического процесса и управления инфекционной заболеваемостью населения для учета в моделях распространения вирусных инфекций.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность инфекционного отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 1 патент на изобретение, 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных и 6 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени

кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 5 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста и состоит введения, обзора литературы, изложения материала и методов, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка основных определений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 136 источниками, из которых 121 в зарубежных изданиях. Полученные результаты иллюстрированы с помощью 21 таблицы и 36 рисунков.

Личный вклад автора

Личное участие соискателя в получении научных результатов, изложенных в диссертации, заключалось в определении идеи работы, разработке дизайна исследования, постановке цели и задач, сборе, математической обработке и систематизации материалов диссертации. Соискатель непосредственно принимал участие в обследовании, ведении и лечении пациентов, включенных в исследование. Автором лично проведен анализ и обобщение клинического и экспериментального материала, сформулированы основные положения диссертационной работы, выводы и практические рекомендации.

ГЛАВА 1 АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ И МАРКЕРЫ ЕЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Антиретровирусная терапия

В соответствии с Государственной стратегией борьбы с ВИЧ-инфекцией антиретровирусная терапия (АРТ) назначается при выявлении заболевания вне зависимости от уровня CD4+ Т-лимфоцитов [3].

Исследования препаратов для лечения ВИЧ-инфекции начались в 1985 году, после создания тестов для выявления вируса иммунодефицита человека.

Первым антиретровирусным препаратом, применяемым в клинической практике, стал ингибитор фермента обратная транскриптаза зидовудин. Применялся он в качестве монотерапии и значимого воздействия на течение ВИЧ-инфекции не оказывал. Монотерапия другими препаратами из этой же группы была также неэффективной. Исследования 1995–1996 гг. показали, что совместное применение двух препаратов из группы ингибиторов обратной транскриптазы повышает эффективность применяемых антиретровирусных препаратов [21, 88].

После внедрения в клиническую практику препаратов других групп: ингибиторы протеазы ВИЧ (ИП), нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (ННИОТ) была доказана высокая эффективность лечения ВИЧ-инфекции тремя препаратами [33]. Применение комбинированной антиретровирусной терапии позволило перевести ВИЧ-инфекцию в разряд хронических заболеваний с необходимостью пожизненного приема этиотропных препаратов. Эффективность лечения ВИЧ-инфекция зависит от способности базового препарата в схеме подавлять вирус и от вероятности прерывания лечения при применении конкретной схемы АРТ. Для базовых препаратов в схемах АРТ первой линии, рекомендованных в разные периоды времени, эффективность подавления вируса по окончании 48 недель АРТ, значительно

различалась, максимальную эффективность демонстрировал препарат долутегравир [41].

Известно, что пожизненное применение АРТ может приводить к развитию у пациента кумулятивных нежелательных явлений со стороны различных органов и систем [18, 114, 135].

Стандартной схемой АРТ является схема лечения, в которую включают два НИОТ – «нуклеозидная основа» и один основной препарат из другой группы: ННИОТ, ИП, ингибиторы интегразы (ИИ). Подходы к лечению больных вне зависимости от стадии заболевания являются общими. В состав «нуклеозидной основы» у взрослых пациентов, как правило, входит тенофовир или абакавир. Продолжительное лечение тенофовиром или абакавиром может негативно воздействовать на почки, костную и сердечно-сосудистую систему [32, 126]. Переход на более совершенный препарат – пролекарство тенофовира алафенамид – полностью ситуацию не изменило. Сравнение безопасности схем АРТ с включением тенофовира или тенофовира алафенамида не выявило различий в частоте нежелательных явлений, связанных с почками, при применении препаратов, показатели метаболизма костной ткани были также сопоставимы [124, 125]. Кроме того, была обнаружена способность тенофовира алафенамида (особенно в комбинациях с ингибиторами интегразы) способствовать увеличению индекса массы тела и гиперхолестеринемии [45, 67].

Эффективность АРТ, как правило, оценивается по доле пациентов, имеющих неопределяемую вирусную нагрузку в определенной контрольной точке, часто это срок терапии 48 недель. Наибольшей эффективностью обладают схемы с фиксированной комбинацией доз. Однако схемы АРТ, предполагающие прием нескольких таблеток, на основе ИИ и ННИОТ второго поколения также демонстрируют высокую эффективность. Безопасность также отличается при приеме разных схем АРТ. Благоприятный профиль лечения имеют ИИ, а у ННИОТ первого поколения риск отрывов от терапии достигает до 15–20 % [41].

Подбор препаратов в схеме АРТ может быть основан на двух составляющих: первая – способность быстро снижать ВН, вторая – отсутствие

выраженных побочных эффектов при лечении препаратов.

Подходы к лечению ВИЧ-инфекции не зависят от стадии заболевания. Но у пациентов с поздно начатым лечением есть особенности в подборе препаратов, в связи с выраженными иммунологическими нарушениями и необходимость минимизировать риск нежелательных явлений при совместном назначении АРТ и препаратов для лечения вторичных заболеваний.

Важным аспектом в лечении пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции является возможность антиретровирусных препаратов снижать нагрузку за короткий промежуток времени. Антиретровирусные препараты сначала исследуются короткое время в монотерапии. При этом определяется индекс подавления, то есть уровень, на который снижается ВН за единицу времени (измеряется в \log_{10}). Исследования показывают, что при начале лечения в сопоставимые сроки от момента инфицирования индекс подавления вирусной нагрузки разный для каждого антиретровирусного препарата [19, 25, 26, 52, 107].

Снижение числа побочных реакций может достигаться за счет включения в схемы АРТ метаболически благоприятных препаратов или исключения из них препаратов метаболически неблагоприятных.

Все препараты, входящие в утвержденные схемы лечения АРТ, позволяют достичь неопределяемого уровня РНК ВИЧ в периферической крови. Неопределяемый уровень с учетом возможностей широко используемых тест-систем – это уровень менее 50 копий ВИЧ в 1 мл периферической крови. Колебания уровня РНК ВИЧ ниже 50 копий/мл называются остаточной виремией. Некоторые исследователи считают, что таким уровнем ВН в крови на фоне АРТ можно пренебречь, поскольку единичные вирусные частицы, не оказывают влияния на течение заболевания [103]. Было мнение, что циркуляция ВИЧ в крови в небольшом количестве даже «полезна» ввиду постоянной стимуляции иммунной системы и возможного усиления собственного иммунного контроля за инфекционным процессом [109]. Однако имеются работы, показывающие, что это не так [115, 116].

На фоне применения АРТ у пациентов может развиваться вирусологическая

неэффективность, повышенный риск неудачи лечения имеют пациенты с низкоуровневой (НУ) вирусемией. В исследовании у пациентов с НУ вирусемией или блипами в год, предшествующий их возникновению, значительно чаще регистрировалась остаточная вирусемия по сравнению с пациентами со стойко подавленной ВН (50 % и 19 % против 3 % соответственно; $p = 0,001$). Анализ данных показал, что остаточная вирусемия была связана с утратой вирусологического контроля (ОШ = 10,9; 95 % ДИ 2,9–40,6) [111].

Иммунная активация и хроническое воспаление отмечаются даже у пациентов с вирусологической эффективностью лечения. Чрезмерный выброс медиаторов клетками иммунной системы приводит к патологическому воздействию на органы и ткани, обуславливая развитие неинфекционной и инфекционной патологии [13]. Пациенты могут иметь различные профили иммунной активации. Показано, что у пациентов определенного иммунного профиля, характеризующегося повышенным количеством CD38 CD8+ Т-лимфоцитов, высоким количеством CD4+ Т-лимфоцитов, высокой концентрацией растворимого CD14 и растворимого рецептора эндотелиального белка С в плазме, остаточная вирусемия от 1 до 20 копий/мл встречалась чаще, чем у пациентов с иными профилями иммунной активации: в 39,5 % против 21,1 % случаев ($p = 0,033$) [110]. Остаточная вирусемия может быть одним из факторов в развитии и поддержании хронического воспаления.

В отдельных исследованиях на небольших когортах изучалось влияние схем с меньшим числом препаратов или схем, включающих конкретные препараты, на уровень остаточной вирусемии. У пациентов с неопределяемым уровнем ВН в течение 48 недель и более переход на терапию двумя препаратами (долутегравир, ламивудин) к увеличению уровня остаточной вирусемии не приводил. До перехода одной из групп на битерапию уровни остаточной вирусемии существенно не различались между группами (группа перехода на битерапию против группы, продолжающей тритерапию: в среднем 5,0 против 4,2 копий РНК ВИЧ/мл; $p = 0,64$). После рандомизации не было обнаружено существенных различий между группами ни на 24-й, ни на 48-й неделе наблюдения. Не было обнаружено

доказательств повышенной репликации вируса на фоне битерапии [97]. У пациентов, получавших лечения схемами АРТ на основе ННИОТ или ИИ был более низкий риск остаточной виремии более 20 копий/мл, чем у пациентов на схемах АРТ на основе препаратов из группы ИП: ОШ = 0,85 (95 % ДИ 0,74–0,97, $p = 0,013$) и ОШ = 0,78 (95 % ДИ 0,69–0,88, $p < 0,0001$) соответственно. Режим лечения на основе ИП был в значительной степени связан с увеличением частоты повышения уровня остаточной виремии выше 20 копий/мл, возможно схемы АРТ на основе ИП могут способствовать продолжающейся репликации вируса у некоторых людей [51].

В соответствии с клиническими рекомендациями подходы к лечению пациентов без клинических проявлений ВИЧ-инфекции и пациентов с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции, в том числе и у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, являются общими [5]. Выбор схемы АРТ у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, как правило, осуществляется по принятым стандартам и с учетом межлекарственных взаимодействий.

Лечение пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции имеет определенные сложности, связанные с необходимостью применения не только АРТ для подавления ВИЧ и нормализации иммунологических показателей, но и лечения вторичных заболеваний, развивающихся на фоне выраженного иммунодефицита. Схема АРТ у данной категории больных должна подавлять вирус в максимально короткие сроки, способствовать быстрой иммунной реституции, быть метаболически благоприятной.

Назначение АРТ препаратов у больных на стадии потери иммунного контроля или при выраженных иммунных нарушениях может приводить к развитию синдрома восстановления иммунной системы (СВИС), особенно при назначении АРТ в первые 14 дней от момента начала лечения вторичных заболеваний. В исследованиях показано, что риски развития СВИС зависят от препаратов в стартовой схеме АРТ. При включении в схему АРТ препарата из группы ИИ, риски развития СВИС, соответствуют рискам, при лечении схемой АРТ с препаратом I поколения из группы ННИОТ в случае назначения последней

схемы после 14 дней от момента начала лечения оппортунистической инфекции [42, 57, 69].

В соответствии с рекомендациями ВОЗ этиологическое лечение ВИЧ-инфекции должно начинаться как можно в более ранние сроки после выявления, особенно у пациентов, имеющих вторичные инфекции на момент первичного обращения [74].

С учетом этих данных особую значимость приобретает конструирование высокоэффективных схем терапии: подбор комбинаций из разных групп антиретровирусных препаратов с минимальной «остаточной» вирусемией, максимальной эффективностью и минимальным уровнем нежелательных явлений.

Работ по целенаправленному конструированию максимально эффективных схем подавления, особенно у пациентов поздними стадиями ВИЧ-инфекции, на основе соединения вместе наиболее активных препаратов ранее не проводилось.

1.2 Маркеры эффективности антиретровирусной терапии

При лечении как стандартными, так и «новыми» схемами оцениваются два основных маркера: количество CD4+ Т-лимфоцитов и уровень ВН. До начала лечения количество CD4+ Т-лимфоцитов позволяет оценить выраженность нарушений иммунитета, а уровень ВН – активность вируса. На фоне старта АРТ ВН в большинстве случаев снижается до неопределяемого уровня в течение первых 6-ти месяцев, повышение количества CD4+ Т-лимфоцитов происходит значительно медленнее. Сроки оценки подавления ВН предусмотрены клиническими рекомендациями [5]. Сроки нормализации CD4+ Т-лимфоцитов не регламентированы, считается, что на фоне лечения должен быть прирост клеток на уровне не менее 50 кл/год. В условиях широкого охвата АРТ значительное количество пациентов имеют подавленную ВН, разную степень иммунологических нарушений и разные риски развития оппортунистических инфекций. Прогноз течения заболевания у пациентов, получающих АРТ, на основе использования только двух основных маркеров: количество CD4+

T-лимфоцитов и уровень ВН, затруднен. Необходим поиск иных иммунологических и вирусологических маркеров, которые могут позволить более точно определять прогноз течения ВИЧ-инфекции в разнородной когорте пациентов с подавленной ВН на фоне проводимой АРТ.

1.3 Резервуар ВИЧ у человека

Комбинированная АРТ позволила перевести ВИЧ-инфекцию в разряд заболеваний хронических с необходимостью пожизненного приема противовирусных препаратов. Несмотря на достижение длительной ремиссии, на сегодняшний день полностью вылечить ВИЧ-инфекции невозможно. У абсолютного большинства пациентов, прервавших АРТ, в разные сроки после этого вновь определяется РНК ВИЧ [49]. Одной из причин повышения уровня РНК ВИЧ на фоне прерывания терапии является наличие резервуара ВИЧ в организме пациента. [23, 72].

Изучение патогенеза ВИЧ-инфекции показало, что цикл развития вируса в организме человека представляет собой два параллельных процесса:

- продуктивная инфекция: новые копии вируса образуются в активированных CD4 T-лимфоцитах и идет поражение новых клеток-мишеней с их последующей активацией;
- формирование резервуара ВИЧ: в части клеток-мишеней, несущих на поверхности рецептор CD4, происходит внедрение ДНК ВИЧ в геном клетки без активации последней.

Клетки, несущие в своем геноме ДНК ВИЧ, на фоне отмены специфического лечения могут переходить из латентного состояния в активное с возобновлением синтеза РНК ВИЧ и сборкой новых копий вируса [104].

В связи с важной ролью резервуара ВИЧ в патогенезе ВИЧ-инфекции, изучение качественных и количественных характеристик ДНК ВИЧ в организме человека и их влияние на течение заболевания представляется интересным.

Клетками-мишенями в организме человека являются субпопуляции

T-лимфоцитов, моноциты, макрофаги, эозинофилы, дендритные клетки, клетки микроглии ЦНС [12].

В клетке ДНК ВИЧ может находиться в интегрированной и неинтегрированной формах. Неинтегрированная ДНК ВИЧ представлена кольцевыми длинными концевыми повторами и линейной ДНК, а интегрированная ДНК ВИЧ – генетическим материалом вируса, встроенным в геном клетки-мишени хозяина [130]. Интегрированная ДНК ВИЧ состоит из интактного провируса, который при определенных условиях, например в случае прерывания АРТ, становится активным, происходит синтез вирионов ВИЧ с поражением новых клеток-мишеней хозяина, и дефектного провируса. Дефекты в ДНК вируса происходят за счет гипермутаций, малых вставок/делеций, делеций большой протяженности. На фоне течения ВИЧ-инфекции количество дефектных копий вируса увеличивается и может составлять до 90 % от всего резервуара ВИЧ. Дефектная ДНК ВИЧ в свою очередь представлена «мертвыми» провирусами – ДНК ВИЧ с выраженными генетическими поломками, и дефектными трансляционно активными провирусами, с которых синтезируется информационная РНК ВИЧ и происходит экспрессия вирусных белков [29, 50, 93] (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Структура резервуара ВИЧ в организме человека

Несмотря на невозможность инфицирования других клеток-мишеней, клетки, пораженные трансляционно активными дефектными провирусами участвуют в патогенезе заболевания. Белки вируса стимулируют избыточную иммунную активацию, способствуя развитию хронической неспецифической патологии у пациентов с ВИЧ [108].

В эксперименте показано, что клеточная линия, полученная из клеток, зараженных дефектным трансляционно активным вирусом с мутацией в сайте связывания CD4gp120 и многократно клонированная, в течение нескольких лет сохраняла на своей поверхности антиген p24. Дефектный трансляционно активный провирус также имел мутации, приводящие к развитию резистентности к нуклеозидным и нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы [108].

Интегрированная ДНК ВИЧ обнаруживается в эффекторных CD4 Т-лимфоцитах, наивных Т-клетках, предшественниках Т-клеток памяти и субпопуляциях Т-клеток памяти: центральных Т-клетках памяти, переходных Т-клетках памяти (описаны только для CD4 лимфоцитов), эффекторных Т-клетках памяти. При проведении секвенирования установлено, что количество интактного провируса снижается в цепочке: эффекторные Т-клетки памяти, переходные

Т-клетки памяти, наивные Т-клетки, центральные Т-клетки памяти. В целом основной объем интегрированной ДНК ВИЧ приходится на центральные и переходные Т-клетки памяти, последние обладают большей пролиферативной активностью. В исследованиях показано, что у пациентов – длительных непрогрессоров и пациентов с ранним началом лечения центральные Т-клетки памяти составляют основу резервуара ВИЧ, тогда как у пациентов с поздним началом лечения и низкими уровнями CD4 Т-лимфоцитов ДНК ВИЧ преимущественно выявляется в переходных Т-клетках памяти [105].

Возможно определение размеров вирусного резервуара и его составляющих различными методами (Таблица 1): полногеномное секвенирование ВИЧ, секвенирование сайтов интеграции ВИЧ, Alu-ПЦР, ПЦР в режиме реального времени, определение концентрации внутриклеточной РНК ВИЧ [93].

Таблица 1 – Методы определения размеров резервуара ВИЧ и его составляющих [93]

Объекты	Методы				
	полногеномное секвенирование	секвенирование сайтов интеграции ВИЧ	Alu-ПЦР	ПЦР в режиме реального времени	определение внутриклеточной РНК ВИЧ
Общая ДНК ВИЧ	—	—	—	+	—
Неинтегрированная ДНК ВИЧ	+	—	—	+	—
Интактный провирус	+	+	+	+	—
«Мертвый» дефектный провирус	+	+	+	+	—
Трансляционно активный дефектный вирус	+	+	+	+	+

Примечание: «+» – используется для определения.

Для определения размера резервуар ВИЧ наиболее часто используется ПЦР в режиме реального времени: рассчитываются концентрации общей ДНК и ДНК ВИЧ. Количество ДНК ВИЧ делится на количество клеточной ДНК и вычисляется общая ДНК ВИЧ. Размер резервуара – это количество копий ДНК ВИЧ на 1×10^6 мононуклеаров периферической крови (МПК) или значение десятичного логарифма на 1×10^6 МПК.

Формирование резервуара ВИЧ происходит в первые дни-недели после инфицирования. В экспериментальной модели при заражении макак-резус через слизистую кишечника, даже при начале терапии на 3-й день течения инфекции и неопределяемой вирусной нагрузке в крови, ДНК ВИЧ в низком количестве выявлялась в Т-клетках лимфатических узлов и в клетках лимфоидной ткани кишечника [136].

При обследовании пациентов с I стадией ВИЧ-инфекции по классификации Fiebig также выявлялась ДНК ВИЧ [80, 134].

Размер резервуара у пациентов с острой ВИЧ-инфекцией менялся в зависимости от стадии по Fiebig (Таблица 2).

Таблица 2 – Классификация острой ВИЧ-инфекции по Fiebig [1, 12]

Стадия ВИЧ	Показатели					Число дней от момента инфицирования до положительного результата*
	РНК ВИЧ	p24	Ig M ВИЧ	WB	p31	
I	+	–	–	–	–	17 дней (13–28)
II	+	+	–	–	–	22 дня (18–34)
III	+	+	+	–	–	25 дней (22–37)
IV	+	+	+	сомнительный	–	31 день (27–43 дня)
V	+	+	+	+	–	101 день (71–154 дня)
VI	+	+	+	+	+	–

Примечание: * – положительный результат теста, определяющий стадию острой ВИЧ-инфекции.

«+» – наличие результата в указанный срок;
«–» – отсутствие результата в указанный срок.

Количество общей ДНК ВИЧ у пациентов с I стадией ВИЧ по Fiebig составило в среднем 8 копий/ 10^6 МПК и 10 копий/ 10^6 в лимфоидной ткани кишечника, а с III стадией – 550 копий/ 10^6 и 336 копий/ 10^6 соответственно [80, 134].

В когорте пациентов с острой ВИЧ-инфекцией (пациенты преимущественно с I/II стадией по Fiebig), не получавших лечения, уровень общей ДНК ВИЧ нарастал в течение 2-х недель с момента начала наблюдения, впоследствии значительных колебаний общей ДНК ВИЧ не отмечалось. Уровень интегрированной ДНК ВИЧ также нарастал первые 2 недели наблюдения, затем снижался к 4 неделе наблюдения с последующим постепенным ростом. При обследовании пациентов из когорты на 144 неделе наблюдения уровень интегрированной ДНК ВИЧ значительно превышал показатель, полученный на 4 неделе наблюдения [75].

Проведено небольшое количество исследований по влиянию резервуара на прогрессию заболевания. В одном из них показано, что размер резервуара до назначения АРТ являлся значимым фактором прогрессии заболевания. У пациентов с разным уровнем общей ДНК ВИЧ среднее время от первичного обследования до прогрессии ВИЧ-инфекции (снижение уровня CD4 Т-лимфоцитов до 350 кл/мкл или возникновение показаний к немедленному назначению АРТ) составило при низком уровне общей ДНК ВИЧ 187 месяцев против 77,9 месяцев при высоком уровне общей ДНК [78].

У пациентов, не получавших лечение, количество общей ДНК ВИЧ, определенное в течение 6 месяцев после сероконверсии, было прогностическим фактором скорости уменьшения количества CD4+ Т-лимфоцитов, вне зависимости от уровня вирусной нагрузки: у пациентов с быстрой прогрессией ДНК ВИЧ составляла около 2 000 копий/ 10^6 клеток, тогда как у остальных – около 1 000 копий/ 10^6 клеток [35]. При исследовании размера резервуара в сроки от 19 до 24 месяцев после сероконверсии, было показано, что при общей ДНК ВИЧ превышающей 1 000 копий/ 10^6 клеток, риск развития снижения уровня CD4+ Т-лимфоцитов ниже 200 клеток/мкл и риск смерти (состояний характерных

для III-IV стадии ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ 2002 года) возрастал более чем в 2 раза [77]. При анализе связи между исходным размером резервуара ВИЧ в организме и долгосрочной летальностью обнаружено, что в когорте ранее не получавших лечения пациентов со стартовым средним количеством CD4+ Т-лимфоцитов 462 кл/мкл (368–571), медианой ВН – 4,7 lg копий/мл (4,0–5,2) и медианой размера резервуара – 2,9 lg10 копий/10⁶ МПК (2,5–3,3), наблюдавшихся около 5 лет, в однофакторном анализе коэффициент риска [HR] смерти составил 2,67 (95 % ДИ 1,68–4,22) для пациентов с исходным размером резервуара ВИЧ равным 3 и более lg копий/10⁶ МПК по сравнению с пациентами, имевшими меньший размер резервуара ВИЧ. В многомерном регрессионном анализе Кокса размер резервуара 3 и более lg копий/10⁶ МПК был сильно связан с летальностью (скорректированный HR = 2,09; 95 % ДИ 1,24–3,52; p = 0,005), в то время как связь между исходным уровнем ВН в плазме крови и летальностью была незначительной. У взрослых пациентов размер резервуара ВИЧ был сильным независимым предиктором риска летального исхода [27].

У пациентов, начавших АРТ при уровне CD4+ Т-лимфоцитов более 350 кл/мкл и вирусной нагрузке менее 50 000 копий/мл, продолжительность периода от момента прерывания лечения до нарастания вирусной нагрузки зависела от уровня общей ДНК ВИЧ при прерывании терапии: при ДНК ВИЧ более 150 копий/10⁶ клеток этот период был статистически значимо более коротким [17].

У пациентов с острой и хронической ВИЧ-инфекцией при исследовании взаимосвязи между размером резервуара и Т-клеточной активацией установлено, что активация CD8 Т-лимфоцитов нарастает при увеличении общей ДНК ВИЧ [123].

Размер резервуара ВИЧ влияет на развитие ВИЧ-ассоциированных заболеваний. Показана связь между уровнем ДНК ВИЧ и развитием у пациентов ВИЧ-ассоциированной деменции или иных неврологических расстройств. Большой резервуар ВИЧ у пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой являлся значимым фактором риска развития неврологической патологии [22].

Уровень ДНК ВИЧ у детей также, как и у взрослых зависит от сроков начала лечения. У детей первого года жизни ежемесячная отсрочка начала АРТ приводит к увеличению уровня ДНК ВИЧ на 13 %. Малый размер резервуара в свою очередь коррелирует с длительной неопределяемой ВН и низким риском неудачи лечения [62]. При сравнении уровня ДНК ВИЧ у перинатально инфицированных детей было показано, что при непрерывном курсе лечения уровень ДНК ВИЧ постоянно снижался, тогда как у детей с кратковременно прерванным курсом лечения уровень ДНК ВИЧ сохранялся на том же уровне, какой был до прекращения АРТ [99].

При генотипировании штаммы ВИЧ от пациентов на момент остаточной виремии при эффективной АРТ, были идентичны таковым до начала лечения или в раннем периоде лечения. Отсутствие развития вируса предполагает, что вирусные частицы высвобождаются из резервуара ВИЧ в организме [37, 116]. Резервуар ВИЧ представляет собой общую совокупность ДНК ВИЧ в клетках организма человека. [23]. Данные о резервуаре ВИЧ, как источнике остаточной виремии, могут подтверждаться отсутствием значимых изменений количества CD4 Т-лимфоцитов и уровня ВН при интенсификации АРТ путем добавления дополнительного препарата к схеме, отсутствием или крайне низким риском возникновения мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ на фоне эффективной АРТ, наличием тесной связи клональных последовательностей вируса плазмы с провирусом резервуара. У небольшой группы пациентов ($n = 10$) усиление схемы АРТ четвертым препаратом из группы ингибиторов интегразы сроком на 4 недели уровень остаточной виремии не снижало: средний уровень ВН до (0,17 lg копий/мл), во время (0,04 lg копий/мл) и по окончании исследования (0,04 lg10 копий/мл) значимо не отличался ($p = 0,1$) [44, 117].

Резервуар ВИЧ не дает возможность вылечить человека от ВИЧ-инфекции. Современные стратегии по эрадикации резервуара ВИЧ можно разделить на два направления: «Shock and kill» и «Block and lock».

Первое направление предполагает активацию транскрипции провируса и уничтожение пораженных клеток за счет цитопатических свойств вируса или

иммунной системой человека [30]. В качестве средств для активации провируса были предложены лекарственные препараты из группы ингибиторов гистоновой деацетилазы (ИГДА) и агонисты протекиназы (АП) [83]. Результаты применения препаратов из этих групп неоднозначны. При использовании препаратов ИГДА (панобиностат, вариностат, ромидепсин), несмотря на увеличение концентрации внутриклеточной РНК ВИЧ, статистически значимого снижения уровня общей и интегрированной ДНК ВИЧ в когорте в целом не отмечалось. Лишь в одном случае при применении ромидепсина снизился уровень общей и интегрированной ДНК ВИЧ. Полученные данные позволяют предположить, что для начала терапии ИГДА необходимо определять количество интактных и дефектных провирусов у пациента, чтобы оценить возможность эффективного применения средств, активирующих транскрипцию [40, 43, 100, 105].

Кроме того, для реализации стратегии «Shock and kill», помимо активации клеток необходимо добиваться адекватного цитотоксического ответа организма [108]. В экспериментальной модели было изучено влияние препаратов из группы АП (простратина и бриостатина-1) на функцию НК-клеток, которые могут играть важную роль в элиминации ВИЧ. Анализ влияния АП на способность НК-клеток «убивать» CD4⁺ Т-лимфоциты, инфицированные ВИЧ и активированные этими же АП, показал, что элиминация пораженных клеток происходит при воздействии простратина [83].

Сложности в реализации стратегии «Shock and kill» (необходимость в активации несущих провирусную ДНК клеток одновременно с обеспечением адекватного цитотоксического ответа, невозможность активации клеток, несущих дефектные провирусы, снижение цитотоксической активности CD8 Т-лимфоцитов при применении некоторых ИГДА и АП) привели к развитию второго направления «Block and lock». Второе направление предполагает достижение состояния глубокой латентности с предотвращением спорадической реактивации ВИЧ на фоне применения средств, повышающих латентность, для функционального излечения от ВИЧ-инфекции. При проведении исследований *in vitro* и *ex vivo* кураксина CBL0100 было показано, что данное вещество способно

ингибировать репликацию ВИЧ и может быть использовано для достижения необратимой латентности [47].

Важным для развития стратегий по элиминации ВИЧ является выявление маркеров клеток, несущих провирусную ДНК. У подростков, перинатально инфицированных ВИЧ и имевших неопределяемую вирусную нагрузку на момент проведения исследования, резервуар ВИЧ находился преимущественно в CD32+, CD4+ Т-лимфоцитах [127]. В другом исследовании показано, что CD4+ Т-лимфоциты, экспрессирующие на своей поверхности белок PD-1, с высокой вероятностью имеют в своей структуре провирусную ДНК [119]. CD4+ Т-лимфоциты, экспрессирующие на своей поверхности CD32 и/или PD-1, могут служить для выявления пула клеток, пораженных ВИЧ у перинатально инфицированных детей [34].

На сегодняшний день недостаточно изучено влияние конкретных схем АРТ на размер резервуара ВИЧ. При сравнении 2-х групп АРТ отмечалось более выраженное снижение уровня общей ДНК у пациентов, получавших долутегравир и маравирик (ингибитор рецептора CCR5) по сравнению с пациентами на схеме, включающей только долутегравир [28].

Стратегии лечения, предполагающие полную эрадикацию ВИЧ из организма человека, являются на сегодняшний день одним из важных направлений исследований в области ВИЧ-инфекции. Значительное уменьшение размера резервуара ВИЧ – показатель эффективности предлагаемых схем [9].

1.4 Маркеры Т-клеточного неогенеза TREС и KREC

Заболеваемость и смертность от заболеваний, связанных с ВИЧ, резко снизились благодаря внедрению антиретровирусной терапии, которая вызывает стойкое подавление репликации ВИЧ и постепенное восстановление количества CD4+ Т-лимфоцитов.

Однако у 10–40 % ВИЧ-инфицированных людей не происходит нормализации количества CD4+ Т-лимфоцитов, несмотря на стойкое подавление

вирусной нагрузки, и развивается иммунологическая неэффективность АРТ [84]. Пациенты с иммунологической неэффективностью имеют высокие риски прогрессии заболевания и развития неассоциированных со СПИДом соматических заболеваний. Выявление когорты пациентов с иммунологической неэффективностью важно для обеспечения более тщательного мониторинга.

После начала АРТ нормализация количества CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов происходит отсрочено и значительно отстает по времени от снижения ВН, в связи с этим необходим поиск лабораторных маркеров, позволяющих выявить пациентов с высоким риском иммунологической неэффективности в максимально короткие от старта терапии сроки.

При первичных иммунодефицитах для постановки диагноза и оценки эффективности лечения используются показатели активности тимуса (TREC) и костного мозга (KREC) [16].

В процессе созревания Т- и В-лимфоцитов в тимусе и костном мозге происходит формирование клеточных рецепторов посредством рекомбинации генов в цепи эписомальной ДНК, с целью создания уникального участка, распознающего антиген. Во время каждой такой рекомбинации из цепи ДНК отделяется небольшой фрагмент, образующий эксцизионное кольцо. Эти кольца получили названия TREC (T-cell Receptor Excision Circle) и KREC (Kappa-deleting Recombination Excision Circle). TREC сопровождают созревание практически всех Т-лимфоцитов, а KREC – всех В-лимфоцитов и, таким образом, служат маркерами их количества [4].

Созревание Т-лимфоцитов начинается в тимусе. «Недавние эмигранты тимуса» в периферическое кровообращение. Наивные Т-клетки подвергаясь воздействию определенных цитокинов и антигенов превращаются в зрелые клетки. При ВИЧ-инфекции отмечается снижение количества «недавних эмигрантов тимуса» и «наивных Т-клеток», что можно оценить при подсчете количества TREC [84, 128].

Учитывая, что клетками-мишенями для ВИЧ являются клетки, несущие на своей поверхности рецептор CD4, а В-лимфоциты CD4 не экспрессируют,

В-клеточному звену иммунитета при ВИЧ-инфекции уделяется меньше внимания. В-лимфоциты начинают созревать в костном мозге и выходят в периферическую кровь в виде переходных В-клеток. У здоровых людей обнаруживается лишь небольшое количество переходных В-клеток, но их становится гораздо больше во время ВИЧ-инфекции. При взаимодействии с экзогенными антигенами В-клетки мигрируют в богатые Т-клетками участки лимфоидной ткани, инициируя образование зародышевого центра. В сформированных зародышевых центрах В-клетки созревают. Зрелые активированные В-клетки дифференцируются в В-клетки памяти или плазматические клетки. При длительно текущей ВИЧ-инфекции количество В-клеток памяти снижается, также увеличивается число короткоживущих плазмобластов, которые вырабатывают антитела в течение короткого периода времени, а затем подвергаются апоптозу. Переходные В-клетки экспрессируют антиапоптотические белки Bcl-2 и Bcl-XL в небольшом количестве. Увеличенное количество переходных В-клеток и короткоживущих плазмобластов может снижать эффективность антиген-специфических В-клеточных реакций при ВИЧ-инфекции. Активность выхода «новых» В-лимфоцитов из костного мозга можно оценивать по количеству KREC [82, 94].

В ранней работе сравнивали динамику Т-лимфоцитов, экспрессирующих на своей поверхности K67+ (маркер пролиферации клеток), и количество TREC на 10^6 клеток, несущих на своей поверхности рецептор CD4 (маркер активности тимуса и созревания наивных Т-клеток), у пациентов, начавших АРТ в период острой (РП, n = 19) и хронической ВИЧ-инфекции (ПП, n = 14). Пациенты с острой ВИЧ-инфекцией имели клинические проявления, характерные для стадии первичных проявлений заболевания, в сочетании с отрицательным результатом иммунного блоттинга и положительной РНК или ДНК ВИЧ, а пациенты с хронической ВИЧ-инфекцией знали о своем ВИЧ-статусе более 6 месяцев, и в течение этого времени у них определялась РНК ВИЧ. На фоне АРТ у РП отмечалось значительное снижение числа клеток, экспрессирующих на своей поверхности K67+ (< 6 % Ki67+ CD4+ Т-лимфоцитов), и практически отсутствовала динамика количества TREC, тогда как у ПП значительного

изменения числа Ki67+ CD4+ Т-лимфоцитов не было, а количество TREC возрастало. Было выдвинуто предположение, что повышение количества TREC во время лечения ПП связано с повышением активности тимуса [61].

В исследовании определение количества TREC и KREC проводилось у лиц сопоставимых по полу и возрасту: у пациентов с ВИЧ-инфекцией с выраженным иммунодефицитом (CD4+ Т-лимфоцитов менее 350 кл/мкл), которые были отобраны для начала АРТ, у пациентов с ВИЧ-инфекцией с умеренным иммунодефицитом (CD4+ Т-лимфоцитов более 350 кл/мкл), которым АРТ не была показана (в соответствии с рекомендациями, действующими на тот момент), и у лиц, неинфицированных ВИЧ. Количество KREC у пациентов с ВИЧ-инфекцией с выраженным иммунодефицитом на момент начала лечения ($4,15 \pm 0,37$) lg копий/мл) было выше, чем у пациентов с умеренным иммунодефицитом ($3,94 \pm 0,35$) lg копий/мл, $p < 0,05$), и не изменялось после 6 и 12 месяцев терапии, в то время как длительное лечение привело к значительному снижению высвобождения новых В-лимфоцитов из костного мозга (к концу 72 месяца АРТ количество KREC составило $(3,84 \pm 0,49)$ lg копий/мл, $p < 0,01$), что было меньше, чем у неинфицированных ВИЧ лиц ($p < 0,05$). До начала АРТ у пациентов с выраженным иммунодефицитом по сравнению с пациентами с умеренным иммунодефицитом и лицами, неинфицированными ВИЧ, количество TREC было значительно ниже ($2,67 \pm 0,87$) lg копий/мл против ($3,53 \pm 0,37$) lg копий/мл, $p < 0,05$ и против ($3,71 \pm 0,55$) lg копий/мл, $p < 0,05$).

У пациентов с выраженным иммунодефицитом повышение количества TREC отмечалось через 6 месяцев терапии (с $(2,67 \pm 0,87)$ lg¹⁰ копий/мл до $(3,09 \pm 0,59)$ lg¹⁰ копий/мл, $p < 0,001$) и сохранялось при длительном лечении (к концу 72 месяца лечения количество TREC составило $(3,22 \pm 0,44)$ lg копий/мл, $p < 0,01$), но не достигало количества TREC у неинфицированных ВИЧ лиц ($3,71 \pm 0,55$) lg копий/мл; $p < 0,05$). Аналогичная картина динамики количества TREC наблюдалась при расчете показателя не на мл, а на 10^6 МПК [64].

Несколько иные данные были получены при сравнении количества TREC у пациентов, перинатально инфицированных ВИЧ и получавших терапию в течение

20–30 лет, и здоровых лиц, неинфицированных ВИЧ: показатели были сопоставимыми, что, скорее всего, связано с тем, что при начале лечения в детстве, есть значительные резервы для восстановления количества ТREC до уровня здорового контроля [92]. Влияние ВИЧ-инфекции на В-клеточное звено иммунитета изучено в целом недостаточно. Так динамика количества KREC у здоровых детей ($n = 288$, возраст 2 недели – 12 лет) и у перинатально инфицированных ВИЧ детей ($n = 153$, возраст 7 недель – 8 лет), получающих АРТ с раннего возраста, показало, что у детей количество KREC увеличивается с рождения и до 1 года, затем активность этого процесса снижается с постепенным выходом на плато, при этом количество KREC у детей с ВИЧ-инфекцией, как получающих, так и не получающих АРТ, было выше показателей здоровых сверстников ($p = 0,01$ и $0,04$ соответственно). То есть ВИЧ-инфекция может активировать созревание В-клеток и выход их в кровотоки [96].

В небольшой когорте пациентов ($n = 33$), начавших лечение, при $CD4+$ Т-лимфоцитах менее 200 кл/мкл, были выделены: группа адекватного иммунного ответа (АИО) (в течение первых 36 месяцев АРТ, хотя бы в одном исследовании количество $CD4$ Т-лимфоцитов превысило 500 кл/мкл), группа неадекватного иммунного ответа (НИО) (в аналогичные сроки количество $CD4+$ Т-лимфоцитов ни разу не превысило 500 кл/мкл. Через 24 месяца терапии практически все пациенты в обеих группах имели количество $CD4$ Т-лимфоцитов менее 500 кл/мкл, при этом количество ТREC в группе АИО превышало 500 копий/ 10^5 МПК, тогда как в группе НИО было ниже этого значения. Были разработаны математические модели, которые предсказывали с вероятностью 77–87 % попадания пациента после 36 месяцев терапии в группу НИО/АИО, по количеству ТREC уже через 2–6 месяцев после начала АРТ [129].

Восстановление количества $CD4+$ Т-лимфоцитов на фоне АРТ замедляется при ко-инфекции ВИЧ с другими инфекционными патогенами, увеличивая риск развития иммунологической неэффективности. При выраженном иммунодефиците у пациентов с моноинфекцией ВИЧ по сравнению с пациентами с ко-инфекцией ВИЧ/вирусный гепатит С (ВГС) среднее количество $CD4$

T-лимфоцитов через 4 года АРТ было выше: (426 ± 113) кл/мкл против (343 ± 119) кл/мкл ($p = 0,004$), хотя на старте лечения отмечалось обратное соотношение: (80 ± 151) кл/мкл против (148 ± 30) кл/мкл ($p = 0,002$) [122]. Аналогичная тенденция выявлена и в отношении количества TREC. Пациенты с иммунологическим ответом на АРТ при моноинфекции ВИЧ имели более высокие показатели количества TREC, чем пациенты с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС ($p < 0,05$). Пациенты же с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС имели меньшее количество TREC при отсутствии иммунологического ответа на АРТ при, чем при его наличии ($p < 0,001$) [11].

Исследовались маркеры у пациентов со СПИД индикаторными заболеваниями. В Бразилии у пациентов с ВИЧ-инфекцией и висцеральным лейшманиозом (рецидивирующим и не рецидивирующим) в активной фазе среднее количество TREC на 10^6 МПК было ниже, чем у пациентов с моноинфекцией ВИЧ и у здоровых людей: 1,54; 3,71; 42,08 соответственно. Через 10 месяцев после лечения лейшманиоза отмечался рост среднего количества TREC до 2,91, при этом у пациентов с не рецидивирующим лейшманиозом этот показатель увеличивался значительно больше, чем у пациентов с рецидивирующим лейшманиозом, а количество TREC отрицательно коррелировало с числом рецидивов за 10 месяцев ($p < 0,05$; $r = -0,545$). Чем выше было количество TREC, тем меньше рецидивов регистрировалось за период наблюдения [81].

Помимо снижения количества TREC, у пациентов с ВИЧ-инфекцией могут развиваться заболевания, при клинически значимом повышении данного показателя. На фоне лечения ВИЧ-инфекции может развиваться синдром восстановления иммунитета (СВИС), одним из неинфекционных проявлений которого является болезнь Грейвса, характеризующаяся выработкой аутоантител к щитовидной железе [2]. В ретроспективном исследовании были проанализированы данные 521 пациента, начавших получать АРТ. В когорте было зарегистрировано 7 случаев болезни Грейвса (основная группа), на каждый случай заболевания было подобрано по два контрольных случая, сопоставимых по возрасту, полу и количеству CD4+ T-лимфоцитов, в которых на фоне АРТ

проявлений СВИС не было. Количество TREC в обеих группах до старта АРТ не отличалось, тогда как через 20–30 месяцев терапии в основной группе этот показатель был значительно выше, чем в контрольной (7 634 против 504 на 10^6 МПК, $p = 0,0071$), такие же различия сохранялись и после 30–40 месяцев АРТ (16 766 против 1 010 на 10^6 МПК, $p = 0,0253$); повторный анализ в смешанной модели подтвердил этот вывод ($p = 0,0408$) [73].

Количество TREC может быть важным маркером для своевременного выявления пациентов с высоким риском иммунологической неэффективности АРТ и пациентов с риском аутоиммунных заболеваний на фоне восстановления иммунной системы [132].

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материал исследования

Материалом исследования послужили данные 251 больных ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших АРТ, наблюдавшихся в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России с 2018 по 2021 годы. Семьдесят пять процентов больных (188 из 251) наблюдались автором самостоятельно. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

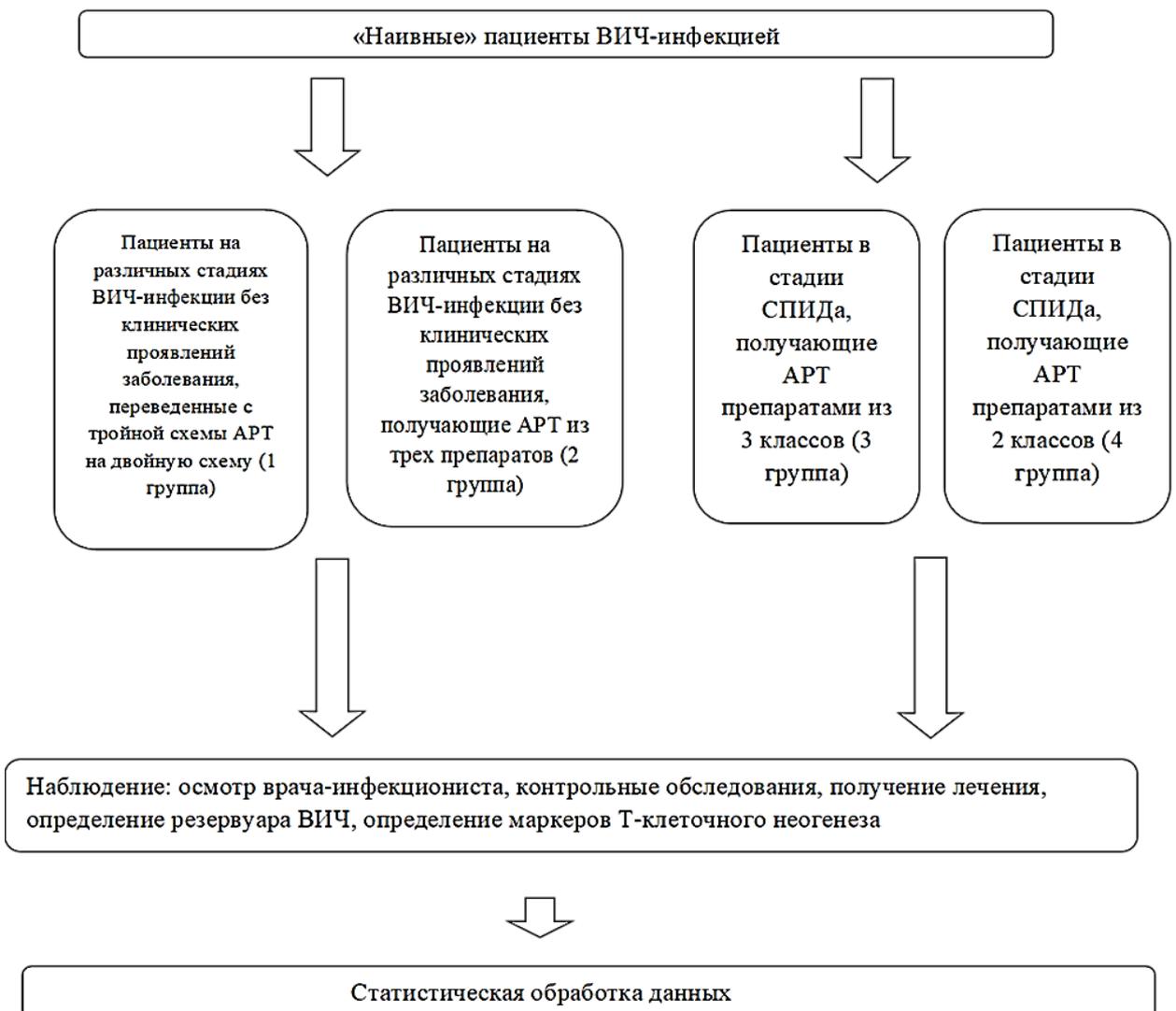


Рисунок 2 – Дизайн исследования

Для решения поставленных задач все пациенты были разделены на 4 группы. Основным критерием отбора в группы было отсутствие или наличие клинических проявлений ВИЧ-инфекции.

В группы 1 и 2 включены пациенты с ВИЧ-инфекцией без клинических проявлений заболевания на момент включения в исследование ($n = 141$). Пациенты группы 1 ($n = 73$) с различным уровнем ВН на старте лечения получали схему АРТ из трех препаратов: ингибитор интегразы – долутегравир и нуклеозидная основа, состоящая из тенофовира и эмтрицитабина. Через 24 недели лечения на фоне достижения неопределяемого уровня ВН и при количестве $CD4+$ Т-лимфоцитов более 350 кл/мкл пациенты переводились на схему из двух препаратов – долутегравир, эмтрицитабин; тенофовир из схемы лечения исключался. Длительность битерапии составила 48 недель. Первоначально в группу 1 было отобрано 76 человек, однако через 24 недели лечения, у 3 (3,9 %) пациентов уровень ВН не достиг неопределяемого уровня и им была продолжена прежняя схема АРТ тремя препаратами, потому в дальнейший анализ вошли 73 пациента.

Пациенты 2 группы ($n = 68$) с уровнем ВН менее 100 000 копий/мл на старте лечения, получали схему АРТ из трех препаратов (ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы 2 поколения – рилпивирин и нуклеозидная основа, состоящая из эмтрицитабина и тенофовира) в течение всего курса лечения (72 недели). Критерием ограничения для включения пациентов во 2 группу был уровень ВН (более 100 000 копий/мл) согласно инструкции по применению препарата рилпивирин. Основные характеристики пациентов 1 и 2 групп приведены в таблице 3.

Группы были сопоставимы по возрасту ($p = 0,181$), полу ($p = 0,960$) и стадии ВИЧ-инфекции ($p = 0,110$).

12 пациентов (16,4 %) в группе 1 и 8 пациентов (11,8 %) в группе 2 имели хронический вирусный гепатит: в группе 1 во всех случаях гепатит С; в группе 2 – 4 случая гепатита С, 3 случая гепатита В, 1 случай гепатит С + В.

Таблица 3 – Характеристика пациентов групп 1 и 2 на старте лечения

Характеристики	1 группа	2 группа
Число пациентов	73	68
Пол	М – 62, Ж – 11	М – 57, Ж – 11
Средний возраст, лет	34,1 ± 9,5	32,1 ± 7,7
Стадия ВИЧ-инфекции (по классификации В.И. Покровского)	2 ст. – 10, 3 ст. – 54, 4 ст. – 9	2 ст. – 3, 3 ст. – 59, 4 ст. – 6
Средний уровень ВН, Ig копий/мл	4,75 ± 0,75	3,93 ± 0,63

Пациенты, имеющие вирусный гепатит В, не могли быть переведены на схему без тенофовира, так как тенофовир входит в схему лечения вирусного гепатита В, поэтому были включены во 2 группу.

В группы 3 и 4 были включены пациенты с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции (n = 110). Пациенты группы 3 (n = 65) получали лечение тремя препаратами из трех классов: ингибитор интегразы (ралтегравир), ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы 2 поколения (этравирин), нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ламивудин). Пациенты группы 4 (n = 45) получали лечение тремя препаратами из двух классов (базовый препарат из группы ННИОТ/ИП/ИИ и нуклеозидная основа, состоящая из двух препаратов из группы НИОТ). Базовыми препаратами в схеме в 13,3 % случаев (6/45) был эфавиренз (ННИОТ 1 поколения); в 37,8 % случаев (17/45) – ИП и дарунавир, бустированный ритонавиром (2 случая) либо лопинавир, бустированный ритонавиром; ИИ (долутегравир) – в 48,9 % случаев (24/45). В состав нуклеозидной основы входил тенофовир (в 93,3 % случаев – 42/45) или абакавир (в 6,7 % случаев – 3/45). Максимальная длительность наблюдения больных составила 72 недели.

Основные характеристики пациентов 3 и 4 групп представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Характеристика пациентов групп 3 и 4 на старте лечения

Характеристики	3 группа	4 группа
Число пациентов	65	45
Пол	М – 41, Ж – 24	М – 32, Ж – 13
Средний возраст, лет	37,2 ± 7,7	39,6 ± 6,7
Стадия ВИЧ-инфекции (по классификации В. И. Покровского)	4В – 65	4В – 45

Группы были сопоставимы по возрасту ($p = 0,134$), полу ($p = 0,381$), стадии ВИЧ-инфекции (все пациенты имели стадию 4В).

У 16,9 % (11/65) пациентов 3 группы и 20 % (9/45) пациентов 4 группы был вирусный гепатит С, у 3,1 % (2/65) и 2,2 % (1/45) – вирусный гепатит В, и 1 случай гепатита В + С в 4 группе.

Все антиретровирусные препараты у пациентов всех групп наблюдения применяли в стандартных дозировках согласно инструкциям.

Эффективность лечения оценивали по совокупности вирусологической и иммунологической эффективности. Вирусологическая эффективность оценивалась по уровню ВН и доле пациентов, имевших неопределяемую ВН в определенные сроки от момента начала лечения. Иммунологическая эффективность оценивалась по количеству субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4+, CD8+) и их соотношению (ИРИ). Метаболическая переносимость оценивалась на основе динамики биохимических лабораторных показателей (АЛТ, АСТ, креатинин, холестерин и др.) и выхода их за пределы референтных значений.

2.2 Методы исследования

Всем пациентам проводили клиническое, лабораторное и инструментальное обследования.

Для выявления и количественного определения РНК ВИЧ в сыворотке (плазме) крови использовался набор реагентов «РеалБест РНК ВИЧ количественный» (АО «ВекторБест», Россия). РНК ВИЧ определялась методом,

основанным на обратной транскрипции вирусной РНК с последующей амплификацией кДНК в полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени.

Количественный учёт эффективности выделения РНК ВИЧ из образцов сыворотки (плазмы) крови совместно с предварительно внесённым внутренним контрольным образцом (ВКО), позволял контролировать эффективность выделения РНК из анализируемых образцов и учитывать при вычислении концентрации РНК ВИЧ. Уровень ВН определялся в копиях/мл, разброс показателей был значительным (от 10^2 до 10^7), в связи с этим для повышения точности анализа уровень ВН оценивался в lg копий/мл.

Для определения количества субпопуляций Т-лимфоцитов использовался МалтиТест ИМК Набор четырехцветных реагентов с пробирками Трукаунт (MULTIT IMK KIT+TRU) (CD3/8/45/4MULT.TRU) («Becton Dickinson», США). Исследование проводили на проточном цитофлуориметре «FACS Canto II Becton Dickinson», США.

Для определения резервуара ВИЧ образцы цельной крови больных забирали в вакуумные пробирки типа «Vacuette» (с EDTA), центрифугировали (2000 об/мин, 20 минут), затем отбирали 0,25 мл лейкоцитарного кольца, располагающегося между плазмой и эритроцитами, которое затем дважды отмывали реагентом для предобработки цельной периферической крови «Гемолитик» (ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия). Полученный осадок клеток использовали для экстракции ДНК при помощи набора реагентов Рибо-преп (ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия).

Для проведения ПЦР с детекцией в режиме «реального времени» использовали набор реагентов АмплиСенс® ДНК-ВИЧ-FL (ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия). Чтобы определить концентрацию ДНК ВИЧ в исследуемых образцах, в каждой постановке использовали калибраторы с известной концентрацией в двух повторах каждый, которые представляли собой разведение плазмиды со встроенным фрагментом

гена *rol* ВИЧ. Параллельно с этим для измерения числа клеток, попавших в реакцию, в каждой постановке участвовали калибраторы с известной концентрацией в двух повторах каждый, которые представляли собой разведение плазмиды со встроенным фрагментом гена β -глобина человека.

Число копий ДНК ВИЧ на миллион МПК рассчитывали по формуле: число копий ДНК ВИЧ в ПЦР/число копий гена β -глобина в ПЦР $\times 10^6 =$ число копий ДНК ВИЧ/ 10^6 МПК. Разброс показателей был значительным (от 0 до 91 201), в связи с этим для повышения точности анализа размер резервуара ВИЧ (ДНК ВИЧ) оценивался в lg копий/ 10^6 МПК.

Для количественного определения ДНК TREC и KREC в образцах нуклеиновых кислот, полученных из цельной крови, методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени использовался набор реагентов для диагностики *in vitro* «БиТ-тест» (АО «Генериум», Россия). Метод основан на количественном определении содержания копий ДНК TREC и KREC с использованием процесса амплификации участков ДНК TREC и KREC с помощью специфических к этим участкам праймеров и гибридизационных зондов и Taq ДНК-полимеразы с последующим определением накопления специфического флуоресцентного сигнала на амплификаторе с системой детекции флуоресцентного сигнала в режиме реального времени.

Для контроля анализа в составе ПЦР-смеси предусмотрены праймеры и флуоресцентно-меченый зонд, специфические для участка гена человека ALB (эндогенный внутренний контроль – ЭВК). ЭВК позволяет контролировать этапы экстракции ДНК и проведения ПЦР, отсутствие в образце ингибиторов ПЦР, оценивать адекватность взятия и количество материала. С учетом эндогенного контроля происходит пересчет количества копий ДНК TREC и KREC в анализируемом образце. Количество ДНК TREC и KREC представляется, как число копий TREC или KREC на 10^5 лейкоцитов.

Общий анализ крови и биохимический анализ крови проводились с использованием рутинных методик.

У пациентов с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции обследование

проводилось в соответствии с утвержденными рекомендациями и стандартами [5]. Инструментальная и лабораторная диагностика вторичных инфекций включала следующие обследования (по показаниям):

- инструментальные исследования: компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), УЗИ почек и надпочечников, компьютерная томография органов брюшной полости с контрастированием (КТ ОБП), электрокардиография (ЭКГ), фибробронхоскопия (ФБС) с биопсиями (по показаниям);

- лабораторные исследования – рутинные клинические и биохимические исследования, выявление генетического материала возбудителей методом ПЦР в различном биологическом материале, серологические исследования, микробиологические исследования.

Обработка результатов проводилась с помощью пакетов статистических программ Excel, SPSS, MedCalc. Статистически значимыми различиями между показателями считались различия при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 КОНСТРУИРОВАНИЕ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫХ СХЕМ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

3.1 Оптимизация терапии у пациентов с субклиническими стадиями ВИЧ-инфекции

Схема АРТ, за исключением отдельных случаев, состоит из основного или базового препарата схемы и «нуклеозидной» основы. Лечение в течение длительного времени может приводить к развитию нежелательных явлений, в том числе со стороны нервной системы, сердечно-сосудистой системы, почек, костной ткани, что требует замены схемы лечения. Для повышения эффективности лечения в рамках исследования предложена плановая смена схемы терапии до развития возможных нежелательных явлений, связанных с длительным приемом антиретровирусных препаратов. На старте лечения пациенты получали стандартную тритерапию, что позволяло снизить уровень ВН и повысить количество CD4 Т-лимфоцитов в максимально короткие сроки (24 недели лечения), а затем пациенты переводились на битерапию для снижения риска развития неблагоприятных последствий АРТ и повышения приверженности терапии.

Анализ вирусологической и иммунологической эффективности у пациентов планомерно переведенных на битерапию был проведен в два этапа. На первом этапе оценивались изменения показателей при переходе с тритерапии на битерапию (группа 1) на конец лечения тремя препаратами (24 недели), а затем каждые 24 недели битерапии до срока 72 недели от начала лечения. На втором этапе было проведено сравнение динамики показателей между пациентами, переведенными на битерапию (группа 1) и пациентами, получавшими одну из современных эффективных схем тритерапии на постоянной основе (группа 2). Также оценивалась метаболическая переносимость обеих схем.

Основные вирусологические и иммунологические показатели групп на старте лечения представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Вирусологические и иммунологические показатели групп 1 и 2 на старте лечения

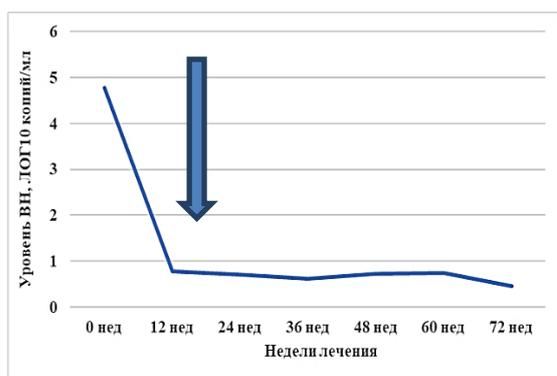
Показатель	1 группа	2 группа
Средний уровень CD4, кл/мкл	523,0 ± 220,6	713,4 ± 344,4
Средний уровень CD8, кл/мкл	1 358,4 ± 771,1	1 274,4 ± 507,2
Среднее соотношение CD4/CD8	0,46 ± 0,23	0,60 ± 0,28
Средний уровень ВН, lg10 копий/мл	4,75 ± 0,75	3,93 ± 0,63

В группе 1 на старте лечения количество CD4 Т-лимфоцитов, ИРИ (CD4/CD8) и уровень ВН статистически значимо отличались от группы 2 ($p \leq 0,001$): первые два показателя были ниже, а уровень ВН выше в группе 1. На старте лечения группа 1 имела более выраженные вирусологические и иммунологические нарушения.

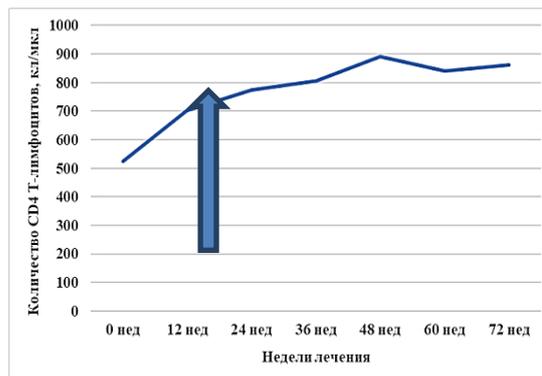
3.1.1 Эффективность битерапии по сравнению с тритерапией

В группе 1 по окончании тритерапии (после 24 недель лечения) средний уровень ВН составил 0,71 lg10 копий/мл, с 25 недели лечения у всех пациентов в группе была начата битерапия, к концу 48 недели лечения (продолжительность битерапии 24 недели) средний уровень ВН остался на прежнем уровне – 0,71 lg10 копий/мл ($p = 0,951$), к концу 72 недели (продолжительность битерапии 48 недель) составлял 0,45 lg10 копий/мл ($p = 0,177$). Переход на битерапию не повышал уровень ВН (Рисунок 3).

Среднее количество CD4+ Т-лимфоцитов составило: к концу 24 недель тритерапии – 821,0 кл/мкл, к концу 48 недель лечения (продолжительность битерапии 24 недели) – 890,9 кл/мкл ($p_{24-48} = 0,081$), к концу 72 недель лечения (продолжительность битерапии 48 недель) – 861,0 кл/мкл ($p_{48-72} = 0,132$) (Рисунок 4). Рост CD4+ Т-лимфоцитов (иммунная реституция) продолжался и после перехода на битерапию.



1а



1б

Примечание: стрелкой указан переход с тритерапии на битерапию.

Рисунок 3 – Динамика уровня ВН (1а) и количества CD4+ Т-лимфоцитов (1б)

Среднее количество CD8+ Т-лимфоцитов к концу 24 недель лечения составило 1 164,8 кл/мкл, к концу 48 недель лечения – 1 136,5 кл/мкл ($p_{24-48} = 0,998$), к концу 72 недель лечения – 1 113,2 кл/мкл ($p_{48-72} = 0,894$), соотношение CD4/CD8 в те же сроки 0,74; 0,89; 0,87 ($p_{24-48} = 0,001$ и $p_{48-72} = 0,142$ соответственно).

После 72 недель лечения (48 недель битерапии) отмечался рост среднего ИРИ относительно значения в конце 24 недель лечения. Переход на лечение двумя препаратами не приводил к повышению среднего уровня ВН, не ухудшал иммунологические показатели. Вирусологическая и иммунологическая эффективность через 24 и 48 недель битерапии (общая продолжительность лечения 72 недели) была сопоставима с эффективностью тритерапии к концу 24 недель лечения.

Результаты анализа показали, что переход с тритерапии на битерапию не снижал количество CD4 Т-лимфоцитов и не повышал уровень вирусной нагрузки в группе 1.

На втором этапе сравнивались вирусологические и иммунологические показатели при переходе с тритерапии на битерапию (группа 1) и при постоянной тритерапии (группа 2).

Материалы исследования показали следующую динамику вирусной нагрузки. До назначения терапии число пациентов, имевших уровень ВН больше

или равный $5 \lg_{10}$ копий/мл (100 000 копий/мл), составило в группе 1 – 28 человек (38,3 %), остальные пациенты группы 1, и все пациенты группы 2 имели уровень ВН меньше $5 \lg$ копий/мл. Отсутствие в группе 2 пациентов с уровнем ВН более $5 \lg$ копий/мл связано с ограничениями в использовании схемы лечения RPV/FTC/TDF у пациентов с уровнем ВН $5 \lg$ копий/мл и выше в соответствии с инструкцией по применению.

После начала АРТ уровень ВН быстро снижался у пациентов в обеих группах. Через 24 недели лечения у всех пациентов в группе 1 и 64 пациентов в группе 2 была неопределяемая ВН. У 4 пациентов из группы 2 уровень ВН колебался от 1,78 до 2,20 \lg копий/мл (Рисунок 4).

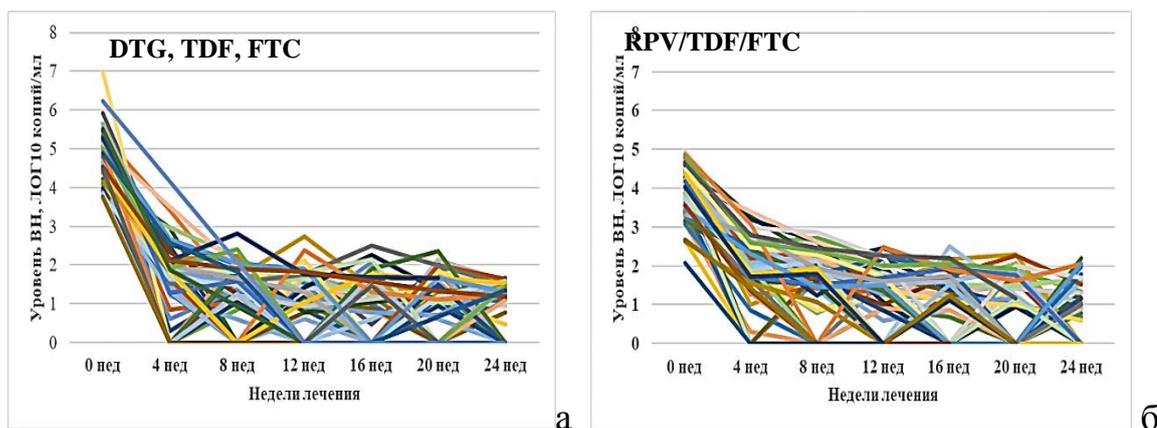


Рисунок 4 – Динамика ВН в группах 1 (а) и 2 (б) в первые 24 недели АРТ при лечении тремя препаратами

По окончании 48 недель лечения (24 недели битерапии у пациентов группы 1) средний уровень ВН в группе 2 был ниже, чем в группе 1 : $0,28 \lg$ копий/мл (1,9 копий/мл) и $0,71 \lg$ копий/мл (5,1 копий/мл) соответственно ($p_{1-2} = 0,005$), но в обеих группах не превышал $1,7 \lg$ копий/мл (50 копий/мл), доля пациентов, у которых отмечалась неопределяемая ВН, в группе 1 составила 87,2 %, в группе 2 – 93,8 % ($p_{1-2} = 0,464$; RR 0,932, 95 % ДИ 0,839–1,034). Значимыми выявленные различия не были. Анализ уровня ВН в группах через 60 и 72 недели лечения показал, что к концу 60 недель АРТ (36 недель битерапии в

группе 1) средний уровень ВН практически не отличался между группами, доля пациентов с неопределяемой ВН была не менее 90 %, к концу 72 недель лечения (48 недель битерапии в группе 1) средний уровень ВН был на одинаковом уровне в группах, доля пациентов с неопределяемой ВН в группах 1 и 2 превышала 94 % (Таблица 6 и Рисунок 5).

Таблица 6 – Анализ уровня ВН при в группах 1 и 2 в разные сроки АРТ

Срок лечения	Группа	Средний уровень ВН, lg10 копий/мл	p	Доля пациентов с РНК ВИЧ < 50 копий/мл, %	p
60 недель	1	0,74	0,202	94,9	0,695
	2	0,52		90,0	
72 недели	1	0,45	0,727	94,1	0,649
	2	0,39		94,4	

Учитывая, что в начале лечения группы статистически отличались по уровню ВН (в группе 1 средний уровень ВН был выше, 38,3 % пациентов имели уровень ВН 5 lg копий/мл и более), время для достижения вирусологической эффективности лечения 90 и более % может быть более длительным, чем при лечении когорты пациентов с более низким стартовым уровнем ВН.

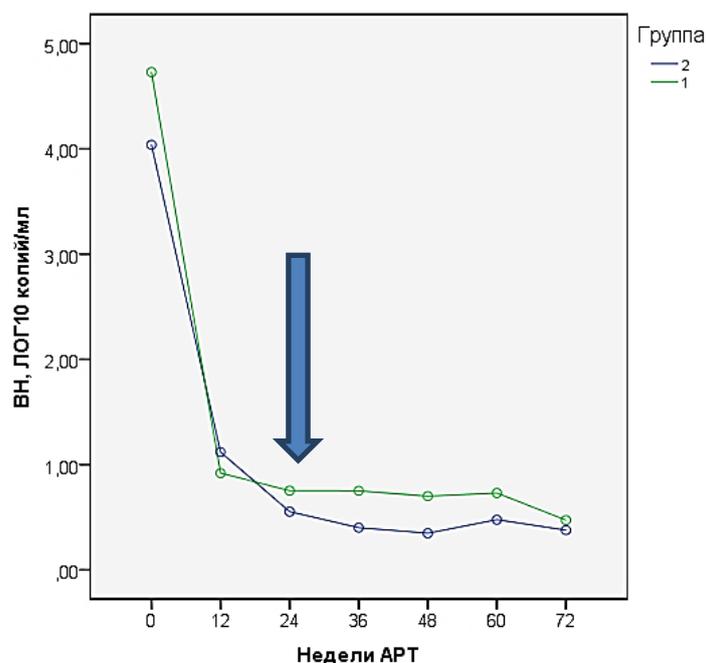


Рисунок 5 – Сравнение динамики ВН в группе 1 и 2 (стрелкой показан срок перехода на битерапию в группе 1)

Материалы исследования показали следующую динамику иммунологических показателей. На старте лечения в группе 1 – 17 пациентов (23,3 %) имели количество CD4+ Т-лимфоцитов менее 350 кл/мкл, в группе 2 – 7 пациентов (10,3 %), остальные пациенты в обеих группах имели большие значения этого показателя.

После начала терапии у всех пациентов количество CD4+ Т-лимфоцитов повышалось. Через 24 недели лечения в группе 1 – 57 пациентов (78,1 %) имели нормальный уровень CD4+ Т-лимфоцитов (более 500 кл/мкл), у оставшихся 16 пациентов колебания количества CD4+ Т-лимфоцитов составили от 357 до 491 кл/мкл, в группе 2 – 60 пациентов (88,2 %) имели нормальный уровень CD4+ Т-лимфоцитов (более 500 кл/мкл), у оставшихся 8 пациентов колебания количества CD4+ Т-лимфоцитов составили от 324 до 470 кл/мкл ($p = 0,168$, RR 0,885 95 % ДИ 0,762–1,027). Через 48 недель лечения (24 недели битерапии в группе 1) не имели иммунодефицита (CD4+ Т-лимфоцитов более 500 кл/мкл) 68 (93,2 %) и 63 (92,6 %) пациента в группах 1 и 2 соответственно ($p = 0,833$, RR 1,005 95 % ДИ 0,918–1,102), через 72 недели лечения (48 недель битерапии в

группе 1) показатели составили 71 (97,3 %) и 66 (97,1 %) ($p = 0,664$, RR 1,002 95 % ДИ 0,947–1,060).

Среднее количество CD4+ Т-лимфоцитов через 48 недель лечения составило в группе 1 – $(890,9 \pm 402,6)$ кл/мкл, в группе 2 – $(935,5 \pm 452,8)$ кл/мкл ($p = 0,621$), средний прирост – 367,9 кл/мкл и 222,1 кл/мкл в группах 1 и 2 соответственно, через 72 недели лечения – $(861,0 \pm 247,2)$ кл/мкл и $(1\ 037,8 \pm 418,4)$ кл/мкл ($p = 0,089$), средний прирост – 338,0 кл/мкл и 324,4 кл/мкл (Рисунок 6). Большой рост CD4+ Т-лимфоцитов в течение первых 48 недель лечения у пациентов в группе 1, скорее всего, связан с тем, что в этой группе было больше пациентов с иммунодефицитом с угнетением Т-клеточного роста, у которых на фоне подавления вируса в крови отмечалось более быстрое восстановление числа CD4+ Т-лимфоцитов. Другим объяснением может быть большая иммунологическая эффективность ИИ по сравнению с ННИОТ ВИЧ и меньшее число препаратов в схеме, соответственно меньшая токсичность.

Среднее количество CD8+ Т-лимфоцитов через 48 недель лечения в группе 1 составило $(1\ 136,5 \pm 555,8)$ кл/мкл, в группе 2 – $(1\ 100,9 \pm 503,9)$ кл/мкл ($p = 0,744$), среднее снижение – 221,9 кл/мкл и 173,5 кл/мкл в группах 1 и 2 соответственно, через 72 недели лечения – $(1\ 113,2 \pm 427,1)$ кл/мкл и $(1\ 257,8 \pm 598,2)$ кл/мкл ($p = 0,258$), среднее снижение – 245,2 кл/мкл и 16,6 кл/мкл (Рисунок 7). Колебания количества CD8+ Т-лимфоцитов были в обеих группах разнонаправленными как у разных пациентов, так у одного пациента в процессе наблюдения. Как правило, после достижения неопределяемой вирусной нагрузки рост CD8+ Т-лимфоцитов отмечался при увеличении числа CD4+ Т-лимфоцитов.

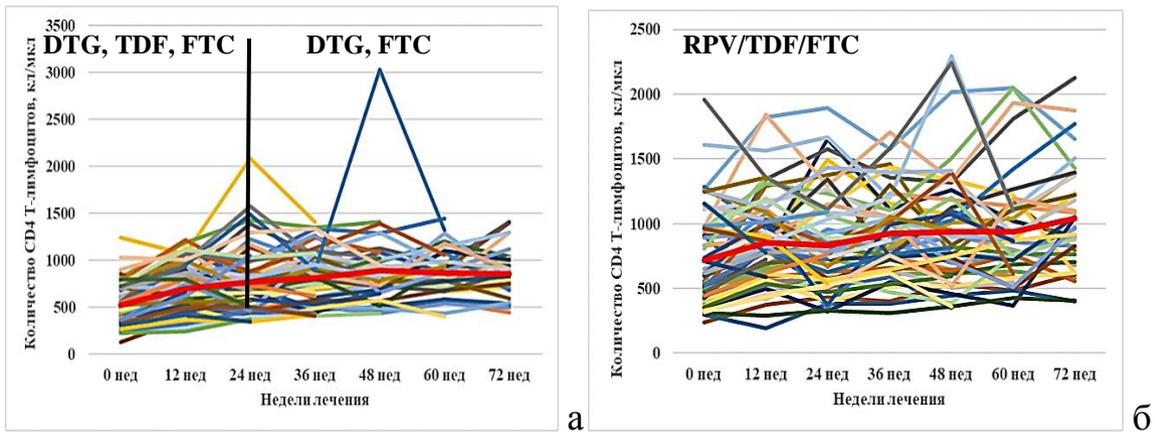


Рисунок 6 – Количество CD4+ Т-лимфоцитов в группе 1 (а) и 2 (б) при разных сроках лечения (перпендикулярная прямая обозначает срок перехода на бitherapiю в группе 1)

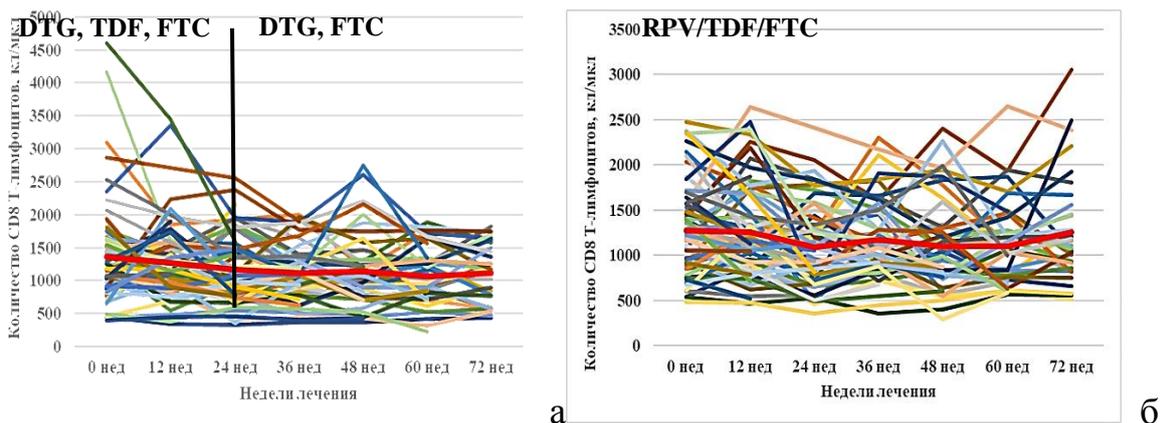


Рисунок 7 – Количество CD8+ Т-лимфоцитов в группе 1 (а) и 2 (б) при разных сроках лечения (перпендикулярная прямая обозначает срок перехода на бitherapiю в группе 1)

Соотношение CD4/CD8, как и количество CD4+ Т-лимфоцитов, на фоне лечения повышалось у всех пациентов и к концу 48 недель лечения в среднем в группе 1 составило $0,89 \pm 0,36$, в группе 2 – $0,92 \pm 0,34$ ($p = 0,638$), к концу 72 недель – $0,87 \pm 0,39$ и $0,94 \pm 0,35$ в группах 1 и 2 соответственно ($p = 0,442$) (Рисунок 8).

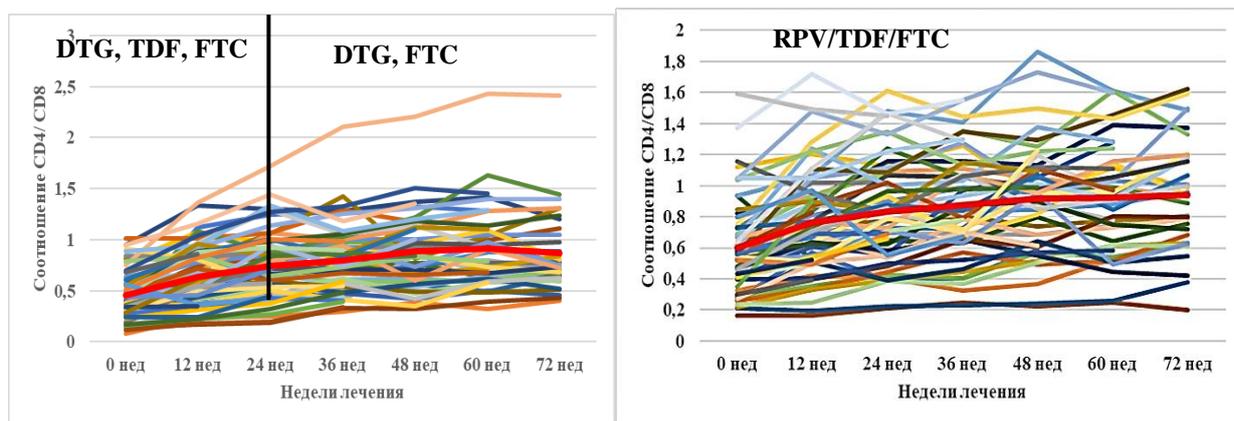


Рисунок 8 – Соотношение CD4/CD8 в группе 1 (а) и 2 (б) при разных сроках лечения (перпендикулярная прямая обозначает срок перехода на битерапию в группе 1)

3.1.2 Переносимость битерапии по сравнению с тритерапией

Помимо анализа эффективности, была изучена динамика биохимических показателей при переходе на битерапию.

Первоначально уровни АЛТ, АСТ, креатинина, холестерина, ТТГ, паратгормона в группе 1 оценивались каждые 24 недели лечения (Таблица 7).

Таблица 7 – Колебания биохимических показателей за 72 недели лечения в группе 1

Показатель	До лечения	24 недели лечения	P_{0-24}	48 недель лечения	P_{24-48}	72 недели лечения	P_{24-72}
АЛТ	34	42	0,121	38	0,467	33	0,619
АСТ	31	34	0,203	33	0,359	27	0,424
Креатинин	80,7	89,3	0,074	85,2	0,350	90,5	0,283
Холестерин	4,6	4,2	0,019	4,8	0,010	4,9	0,001
ТТГ	2,18	1,62	0,003	1,89	0,253	1,91	0,177
Паратгормон	58,9	80,9	0,008	67,8	0,094	62,1	0,010

За первые 24 недели тритерапии уровни АЛТ, АСТ, креатинина значительно не изменялись, уровень холестерина, ТТГ снижался, паратгормона – повышался. Как через 48 недель лечения (24 недели битерапии), так и через 72 недели лечения (48 недель битерапии) биохимические показатели, за исключением холестерина, относительно значений до начала лечения существенно не изменялись и не выходили за пределы референтных значений ($p_{0-72} = 0,485; 0,422; 0,053$ для АЛТ, АСТ, креатинина соответственно), уровень холестерина – повышался, но пределы референтных значений не превышал ($p_{0-72} = 0,002$).

Дополнительно в группе 1 была проанализирована динамика паратгормона и ТТГ со сравнением показателей на момент окончания тритерапии (24 недели лечения) и через 24 и 48 недель битерапии (48 и 72 недели лечения). Средний уровень паратгормона повышался с 58,9 пг/мл до 80,9 пг/мл на фоне тритерапии. После перехода на битерапию к концу 48 недель лечения (24 недели битерапии) уровень паратгормона снижался до 67,8 пг/мл ($p_{24-48} = 0,094$), к концу 72 недель лечения (48 недель битерапии) – до 62,1 пг/мл ($p_{24-72} = 0,010$), обратная тенденция наблюдалась в динамике среднего уровня ТТГ: на фоне тритерапии отмечалось снижение показателя с 2,18 мМЕ/мл до 1,62 мМЕ/мл, после перехода на битерапию по окончании 48 и 72 недель терапии средний уровень ТТГ составлял 1,89 ($p_{24-48} = 0,253$) и 1,91 ($p_{24-72} = 0,177$) соответственно. На фоне уменьшения числа препаратов в схеме отмечалась нормализация уровня паратгормона, уровень ТТГ имел тенденцию к повышению.

После проведено сравнение биохимических показателей между группами 1 и 2 на момент начала лечения и через 72 недели АРТ (Таблица 8).

Средние уровни АЛТ, креатинина, калия, кальция через 72 недели АРТ были сопоставимы между группами. Средний уровень холестерина был выше в группе 1. После 72 АРТ уровень холестерина выше 5,5 ммоль/л имели 8 пациентов в этой группе, из них 4 имели повышенный уровень данного показателя до начала терапии, у оставшихся 4 пациентов колебания уровня холестерина находились в диапазоне от 5,53 до 5,85 ммоль/л. Средний уровень АСТ через 72 недели АРТ был выше в группе 2.

Таблица 8 – Биохимические показатели на старте и через 72 недели АРТ в группах 1 и 2

Показатель	До лечения		р	72 недели лечения		р
	группа 1	группа 2		группа 1	группа 2	
АЛТ	34	29	0,401	33	44	0,150
АСТ	31	28	0,205	27	38	0,041
Креатинин	80,7	82,1	0,577	90,5	86,4	0,191
Холестерин	4,6	4,5	0,171	4,9	4,3	0,002
Калий	4,71	4,48	0,049	4,36	4,35	0,728
Кальций	1,79	1,86	0,674	2,38	2,38	0,890

У двух пациентов после 72 недель приема тритерапии в группе 2 появились жалобы на боли в костях и суставах, пациентам было проведено комплексное обследование, включая денситометрию. По результатам обследования была изменена схема лечения. В группе 1 за период наблюдения случаев смены терапии зарегистрировано не было.

Переход на битерапию был безопасным, не приводил к росту печеночных трансаминаз, креатинина, уровень холестерина колебался в пределах референтных значений, уровень паратгормона, ТТГ на фоне битерапии возвращался к норме [15].

3.1.3 Экономическое обоснование перехода с тритерапии на битерапию

Дополнительным критерием обоснования эффективности с тритерапии на битерапию являются экономические затраты.

Для оценки экономической эффективности перехода с тритерапии на битерапию в исследовании рассчитали коэффициент затраты/эффективность (CER) у пациентов в группах 1 и 2.

Прямые медицинские затраты на лечение пациентов с субклиническими стадиями ВИЧ-инфекции в отсутствие вторичных заболеваний складываются в основном из расходов на АРТ и диспансерное наблюдение (обследование и

периодические консультации врача-инфекциониста и других врачей-специалистов в соответствии с клиническими рекомендациями «ВИЧ-инфекция у взрослых», 2020 [51]). Частота посещения врача и мониторинг уровня вирусологических, иммунологических и общеклинических показателей, за исключением уровня креатинина, у пациентов, получающих схему АРТ с тенофовиром и без тенофовира, осуществляется по одинаковому графику. У пациентов без патологии почек исследование уровня креатинина в крови проводится 3 раза за 72 недели в случае отсутствия тенофовира в схеме АРТ, и 4 раза за 72 недели – при схеме АРТ, включающей тенофовир [51]. У пациентов с патологией почек частота и объем обследований в соответствии с имеющейся патологией не зависят от наличия и отсутствия тенофовира в схеме АРТ. С учетом незначительной разницы в затратах при проведении одного дополнительного исследования уровня креатинина, расходы на диспансерное наблюдение у пациентов в группах 1 и 2 в течение периода наблюдения сроком 72 недели будут практически одинаковыми. Поэтому при расчете CER учитывались только прямые затраты на АРТ.

За период наблюдения в течение 72 недель стоимость курса АРТ на 1 пациента в группе 1 составила 201 029,4 руб. (73 665 руб. за первые 24 недели терапии, 127 364,4 руб. за последующие 48 недель), в группе 2 – 474 867 руб. (в группе 1 минимальная стоимость 1 таблетки с 10 % надбавкой НДС двух препаратов из схемы АРТ умножалась на 504 дня, расчет стоимости тенофовира производился, исходя из длительности приема препарата в соответствии с дизайном исследования, стоимость 1 таблетки умножалась на 168 дней, затем стоимость всех препаратов схемы суммировалась; в группе 2 минимальная стоимость 1 таблетки, включавшей все три лекарственных вещества схемы АРТ, с 10 % надбавкой НДС умножалась на 504 дня). Вирусологическая эффективность АРТ в группах 1 и 2 составила 94,1 % и 94,4 % соответственно. CER составил для пациентов группы 1 – 2 136,3 руб./на одного эффективно пролеченного пациента, группы 2 – 5 030,4 руб./на одного эффективно пролеченного пациента (Таблица 9).

Таблица 9 – Затраты на одного эффективно пролеченного пациента

Группа	1	2
Затраты на АРТ, руб.	201 029,4	474 867
Вирусологическая эффективность лечения, %	94,1	94,4
СЕР, руб./1 % эффективности	2 136,3	5 030,4

При сопоставимой вирусологической и иммунологической эффективности терапии в группе переключения на битерапию и в группе тритерапии, финансовые затраты на одного эффективно пролеченного пациента были в 2,19 раза ниже в группе 1 по сравнению с группой 2.

Оценка динамики ВН у пациентов, переведенных на битерапию, показала, что упрощение терапии не снижало вирусологическую эффективность АРТ по сравнению с уровнем, достигнутым за первые 24 недели АРТ схемой из трех препаратов.

Переход на битерапию после достижения неопределяемой вирусной нагрузки и количества CD4 Т-лимфоцитов более 350 кл/мкл у пациентов с субклиническими стадиями ВИЧ-инфекции демонстрировал вирусологическую и иммунологическую эффективность сходную с постоянной тритерапией, при этом риски отрывов от лечения были минимальны.

Переход на битерапию был безопасным, не приводил к росту печеночных трансаминаз, креатинина, уровень холестерина колебался в пределах референтных значений, уровень паратгормона, ТТГ на фоне битерапии возвращался к норме.

Затраты на одного эффективно пролеченного пациента были меньше в группе перехода на битерапию.

3.2 Оптимизация схемы антиретровирусной терапии у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции

Лечение пациентов без клинических проявлений ВИЧ-инфекции предполагает возможность применения схемы АРТ из двух препаратов, даже на старте лечения. Комбинации препаратов, эффективность и безопасность такого подхода изучены недостаточно. Наличие клинических проявлений требует назначение схемы только из трех препаратов.

В связи с этим подбор терапии у больных ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечение, производился исходя из следующих факторов: наличия клинических проявлений ВИЧ-инфекции на момент начала лечения, силы подавления вирусной нагрузки в схеме лечения, числу точек воздействия на вирус препаратами схемы.

Традиционно схемы АРТ имеют две точки приложения при воздействии на вирус: ингибирование одного из ферментов ВИЧ базовым препаратом в схеме и ингибирование обратной транскриптазы препаратами, входящими в «нуклеозидную» основу. При необходимости максимально эффективно воздействовать на вирус возможно применение схемы АРТ с тремя точками воздействия на вирус: ингибирование двух ферментов ВИЧ двумя базовыми препаратами схемы и ингибирование обратной транскриптазы препаратом из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы.

В исследовании в группе 3 (основной) применялась схема с тремя точками приложения, в группе 4 (контрольной) – схемы с двумя точками приложения.

3.2.1 Эффективность лечения ВИЧ-инфекции препаратами из трех классов у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции

Анализ вирусологической и иммунологической эффективности проводился через 24 недели от начала лечения. Также оценивалась переносимость, применяемых схем.

Основные вирусологические и иммунологические показатели групп на старте лечения представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Вирусологические и иммунологические показатели в группах 3 и 4 на старте лечения

Группа	3	4
Средний уровень CD4, кл/мкл	190,6 ± 209,8	159,4 ± 168,2
Средний уровень CD8, кл/мкл	945,9 ± 670,8	948,0 ± 615,5
Среднее соотношение CD4/CD8	0,19 ± 0,17	0,17 ± 0,13
Средний уровень ВН, Ig10 копий/мл	5,01 ± 0,88	5,14 ± 0,90

Все пациенты в обеих группах имели клинические проявления ВИЧ-инфекции (Рисунок 9).

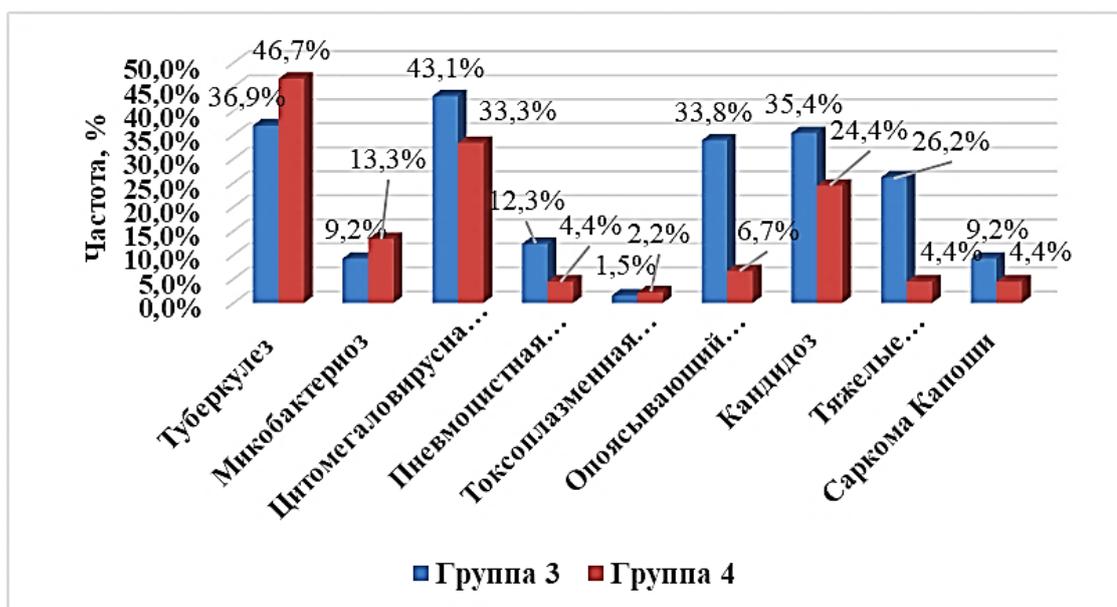


Рисунок 9 – Вторичные заболевания пациентов в группах 3 и 4

Наиболее частым вторичным заболеванием в группе 3 была активная ЦМВИ, заболевание встречалось у 28 пациентов, в группе 4 ЦМВИ встречалась реже, у 15 пациентов. Также диагностировались: туберкулез (24/65 и 21/45 в группах 3 и 4 соответственно, генерализованный туберкулез – 15/65 и 13/45,

туберкулез легких – 9/65 и 8/45), инфекция, вызванная грибами рода кандиды, с поражением как слизистой ротовой полости, так и пищевода (23/65 и 11/45), опоясывающий герпес (22/65 и 3/45), тяжелые бактериальные инфекции (17/65 и 2/45), пневмоцистная инфекция (8/65 и 2/45), микобактериальная инфекция (преимущественно *M. avium*) (6/65 и 6/45, в обеих группах – генерализованная форма), токсоплазменная инфекция (1/65 и 1/45), саркома Капоши (6/65 и 2/45, все случаи в группе 3 и один случай в группе 4 – генерализованная форма, 1 случай в группе 4 – локализованная форма). В группе 3 у 21,5 % (14/65) пациентов было одно ассоциированное с ВИЧ-инфекцией заболевание, в 78,5 % (51/65) случаев – два и более. В группе 4 у 71,1 % (32/45) пациентов было одно ассоциированное с ВИЧ-инфекцией заболевание, в 28,9 % (13/45) случаев – два и более.

Во всех случаях наблюдения лечение пациентов начиналось с терапии вторичных заболеваний, АРТ присоединялась к концу второй недели пребывания в стационаре в соответствии с рекомендациями ВОЗ [74] (случаев туберкулезного или криптококкового менингита в группах 3 и 4 не было).

С учетом необходимости лечения вторичных заболеваний у большинства пациентов в группе, число препаратов при терапии было 5-6 и более. В группе 3 пациенты получали триметоприм/сульфаметоксазол (34/65) как с лечебной, так и с профилактической целью, ганцикловир (25/65), валганцикловир (3/65), 1–5 режимы противотуберкулезной терапии (ПТТ) (изониазид, рифампицин, рифабутин, пиразинамид, этамбутол, аминогликозиды, фторхинолоны, капреомицин, линезолид, бедаквилин) (24/65), ацикловир (8/65), противогрибковые средства (23/65), антибиотики широкого спектра действия (17/65), терапию микобактериоза (рифабутин, кларитромицин, левофлоксацин, этамбутол) (6/65), липосомальный доксорубин (1/65), химиопрофилактику туберкулеза (ХП ТБ) изониазидом (9/65). В группе 4 назначалась противотуберкулезная терапия по 1–5 режимам (изониазид, рифампицин, рифабутин, пиразинамид, этамбутол, аминогликозиды, фторхинолоны, капреомицин, линезолид, бедаквилин) (21/45), ганцикловир (14/45),

валганциклоvir (2/45), триметоприм/сульфаметоксазол (11/45), противогрибковые средства (11/45), ацикловир (3/45), антибиотики широкого спектра действия (2/45), терапия микобактериоза (6/45), ХП ТБ (1/45) (Рисунок 10).

Группы были сопоставимы по количеству CD4+ Т-лимфоцитов ($p = 0,471$), CD8+ Т-лимфоцитов ($p = 0,988$), соотношению CD4/CD8 ($p = 0,502$) и уровню ВН ($p = 0,487$), а также по стартовому уровню биохимических показателей: АЛТ ($p = 0,773$), АСТ ($p = 0,940$), креатинина ($p = 0,955$), холестерина ($p = 0,479$), альбумина ($p = 0,148$), общего билирубина ($p = 0,587$), прямого билирубина ($p = 0,460$).

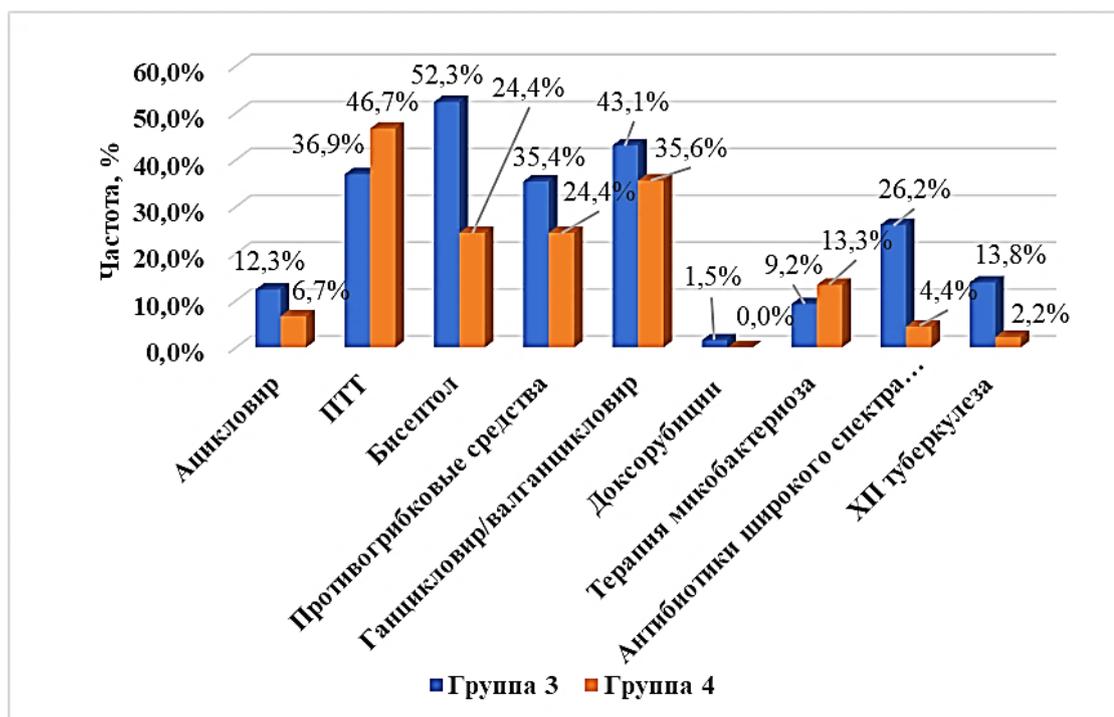


Рисунок 10 – Лекарственные препараты, назначаемые пациентам в группах 3 и 4

Материалы исследования продемонстрировали следующую динамику клинических проявлений. За период наблюдения летальных исходов в группах не было, в 38,5 % (25/65) случаев в группе 3 и 33,3 % (15/45) случаев в группе 4 ($p = 0,583$) отмечался полный регресс симптомов вторичных заболеваний, в 56,9 % (37/65) и 62,2 % (28/45) случаев ($p = 0,579$) отмечалось уменьшение

симптомов вторичных заболеваний, в 4,6 % (3/65) и 4,4 % (2/45) случаев ($p = 0,967$) – без выраженной динамики (в обеих группах все случаи микобактериальной инфекции). Синдром восстановления иммунной системы регистрировался в 3,1 % (2/65) и 2,2 % (1/45) случаев ($p = 0,787$) в группах 3 и 4 соответственно. Проявлялся прогрессирующим течением туберкулеза у всех трех пациентов. На фоне коррекции терапии вторичных заболеваний проявления СВИС были купированы. Различий в клинических исходах по окончании 24 недель терапии между группами не было.

Динамика вирусологических показателей

До начала лечения ВИЧ-инфекции уровень ВН 5 lg копий/мл и выше был у 53,8 % (35/65) в группе 3 и у 57,8 % (26/45) в 4 группе, ВН менее 5 lg копий/мл – у 46,2 % (30/65) и 42,2 % (19/45) соответственно ($p = 0,684$, RR 0,932 95 % ДИ 0,665–1,304).

После начала лечения в обеих группах ВН критически снижалась в течение первых 12 недель АРТ: до среднего уровня ВН 1,38 lg копий/мл и 2,02 lg копий в группах 3 и 4 соответственно ($p = 0,004$), затем темпы снижения замедлялись. Через 24 недели АРТ средний уровень ВН составил 1,04 lg копий/мл и 1,37 lg копий/мл в группах 3 и 4 соответственно ($p = 0,049$) (Рисунок 11).

По окончании 24 недель терапии неопределяемый уровень ВН отмечался у 84,6 % (55/65) в группе 3 и у 66,7 % (30/45) в группе 4 ($p = 0,028$, RR 1,269, 95 % ДИ 1,007–1,599), у остальных пациентов в группе 3 колебания ВН составили 1,7–2 lg копий/мл (50–100 копий/мл), в группе 4 – 1,7–2,95 lg копий/мл (50–890 копий/мл).

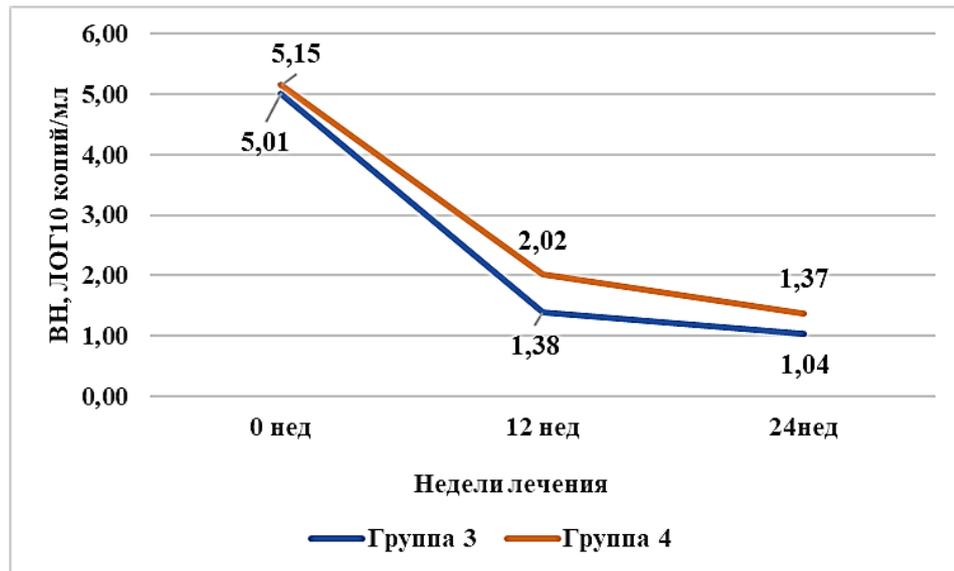


Рисунок 11 – Уровень ВН у пациентов групп 3 и 4

Через 24 недели АРТ средний уровень ВН был значимо ниже, а доля пациентов с неопределяемой ВН – выше в группе 3, чем в группе 4. Подавление репликации вируса достигалось быстрее и в большем числе случаев при лечении схемой с тремя точками приложения по сравнению со схемой с двумя точками приложения.

Динамика иммунологических показателей

На старте лечения все пациенты в обеих группах имели иммунодефицит (ИД), количество CD4+ Т-лимфоцитов не превышало 500 кл/мкл ни в одном случае. Умеренный иммунодефицит (УИД) отмечался у 14 пациентов группы 3 и 6 пациентов группы 4, выраженный иммунодефицит (ВИД) у 9 пациентов группы 3 и 7 пациентов группы 4, тяжелый иммунодефицит (ТИД) имели 42 и 32 пациента из групп 3 и 4 соответственно (Рисунок 12). По степени выраженности иммунодефицита группы 3 и 4 были сопоставимы ($p = 0,548$).

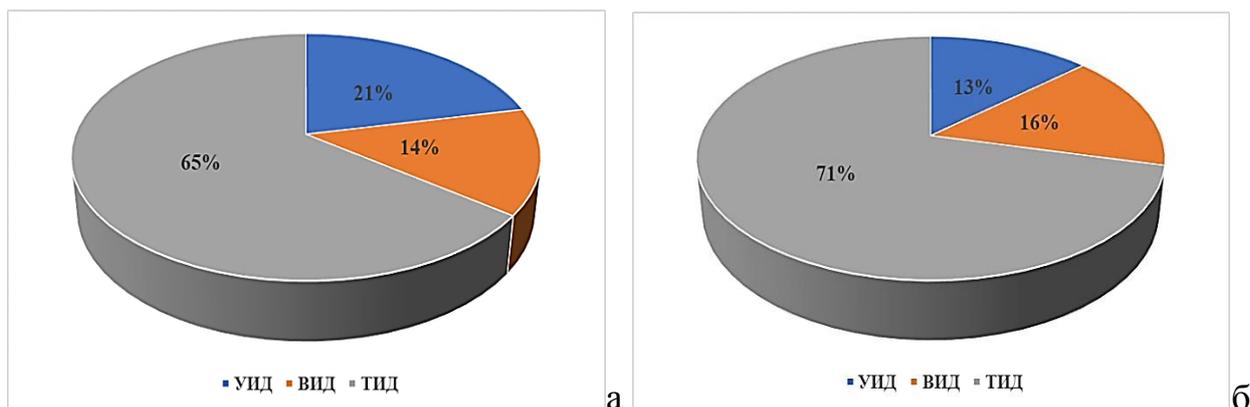


Рисунок 12 – Распределение пациентов в зависимости от степени выраженности иммунодефицита в группах 3 (а) и 4 (б) на старте лечения

После начала АРТ среднее количество CD4+ Т-лимфоцитов повышалось в обеих группах как через 12, так и через 24 недели АРТ (Рисунок 13), более выраженный прирост отмечался в первые 12 недель. К концу 24 недель лечения частота встречаемости иммунодефицита разной степени выраженности в группах 3 и 4 изменялась (Таблица 11).

Таблица 11 – Распределение пациентов в зависимости от степени выраженности иммунодефицита в группах 3 и 4 через 24 недели лечения

Выраженность иммунодефицита	Группа 1, абс	Группа 2, абс	Группа 1, %	Группа 2, %
УИД и без ИД	25	13	38	29
ВИД	23	16	35	36
ТИД	17	16	26	36

Число пациентов с ТИД уменьшилось в обеих группах: в 3 – с 65 % до 26 %, в 4 – с 71 % до 36 %. И хотя снижение не было статистически значимым ($p = 0,291$), более значительно уменьшилось число пациентов с ТИД при лечении схемой с тремя точками приложения.

Среднее количество CD8+ Т-лимфоцитов повышалось в течение первых 12 недель АРТ: в группе 3 с 945,9 кл/мкл до 1 319,7 кл/мкл (+373,8 кл/мкл),

в группе 4 с 948,0 кл/мкл до 989,2 кл/мкл (+41,2 кл/мкл), и значимо отличалось между группами 3 и 4 на конец 12 недели АРТ ($p = 0,031$). За следующие 12 недель АРТ колебания показателя в обеих группах значимыми не были (Рисунок 13).

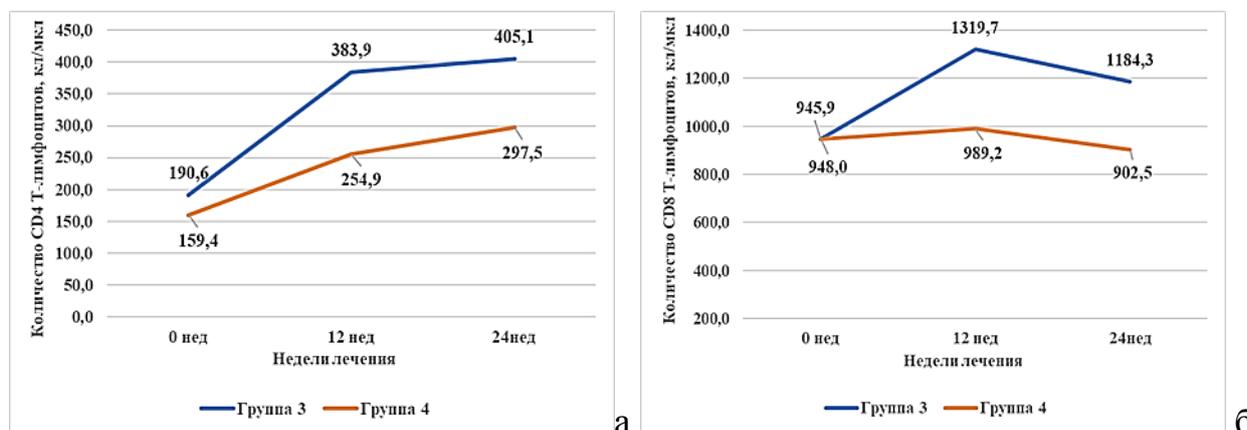


Рисунок 13 – Среднее количество CD4+ (а) и CD8+ (б) Т-лимфоцитов в 3 и 4 группах

Рост субпопуляций Т-лимфоцитов в течение первых 12 недель АРТ был связан с восстановлением угнетенного Т-клеточного роста. Средний прирост как CD4+ Т-лимфоцитов, так и CD8+ Т-лимфоцитов был более значительным в группе 3 по сравнению с группой 4 (Таблица 12).

Таблица 12 – Прирост среднего количества субпопуляций Т-лимфоцитов в группах 3 и 4

Показатель	Группа	0–12 нед	12–24 нед	p_{0-12}	p_{12-24}
CD4+, кл/мкл	3	193,3	21,2	< 0,001	0,317
	4	95,5	42,6	0,002	0,164
CD8+, кл/мкл	3	373,8	-135,4	< 0,001	0,712
	4	41,2	-86,7	0,067	0,436

Среднее соотношение CD4/CD8 повышалось в два раза с 0,19 до 0,38 (+0,19) ($p < 0,001$) в группе 3 и с 0,17 до 0,35 (+0,18) ($p < 0,001$) в группе 4.

Схема с тремя точками приложения по сравнению со стандартной схемой с двумя точками приложения обеспечивала более быстрый и интенсивный рост субпопуляций Т-лимфоцитов в первые 12 недель АРТ.

3.2.2 Переносимость лечения препаратами из трех классов у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции

Особую важность имеет изменение биохимических показателей в динамике. Лечение пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции предполагало одновременное применение трех препаратов для воздействия непосредственно на ВИЧ с препаратами для лечения и профилактики вторичных инфекций: максимально до 10 этиотропных препаратов. Использование значительного количества лекарственных средств приводило к необходимости тщательного контроля за биохимическими показателями.

Уровень АЛТ, АСТ, креатинина, холестерина, общего и прямого билирубина, альбумина оценивался в группах на старте лечения и через 24 недели лечения (Таблица 13). До старта лечения группы были сопоставимы по уровню всех вышеуказанных показателей.

Таблица 13 – Биохимические показатели у пациентов групп 3 и 4

Показатель	Группа 3			Группа 4		
	до лечения	24 недели лечения	р	до лечения	24 недели лечения	р
АЛТ	42	27	0,193	38	32	0,155
АСТ	42	28	0,054	41	34	0,052
Альбумин	36,6	44,9	0,001	39	41	0,162
Креатинин	75,5	78,7	0,368	75,3	86,6	0,001
Холестерин	4,1	4,7	0,001	4,8	4,5	0,063
Общий билирубин	10,3	10,1	0,128	8,5	6,8	0,101
Прямой билирубин	6,1	4,8	0,161	4,2	3,1	0,107

За 24 недели АРТ в группе 3 средние уровни АЛТ, АСТ, креатинина, общего и прямого билирубина, несмотря на сложные межлекарственные взаимодействия и большое количество применяемых препаратов, значимо не изменялись. Отмечался прирост холестерина, средний уровень показателя за пределы референтных значений не выходил. К концу 24 недель терапии 8 пациентов (12,3 %) имели уровень холестерина выше 5,5 ммоль/л, из них в 4 случаях уровень холестерина был выше нормы и до начала лечения. Также возрастал средний уровень альбумина. После окончания аналогичного срока АРТ в группе 4 уровни АЛТ, АСТ, общего и прямого билирубина, альбумина, холестерина значимо не изменялись. Отмечалось повышение среднего уровня креатинина, что было обусловлено включением в стандартную схему лечения «нуклеозидной основы»: двух препаратов из класса НИОТ, которые могут приводить к развитию нежелательных реакций, в том числе и со стороны почек.

Применение схемы с тремя точками приложения на основе двух базовых препаратов продемонстрировало хорошую переносимость. Схема была совместима с препаратами для лечения вторичных заболеваний.

Лечение предложенной схемой АРТ с тремя точками приложения позволяло достигать большей иммунологической и вирусологической эффективности по сравнению со схемами с двумя точками приложения, за счет быстрого снижения уровня ВН и роста субпопуляций Т-лимфоцитов. А также высокий профиль безопасности, и возможность применять данную схему АРТ у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции за счет совместимости схемы с различными препаратами, применяемыми для терапии вторичных заболеваний [14].

ГЛАВА 4 НОВЫЙ ПОДХОД К ЛАБОРАТОРНОМУ МОНИТОРИНГУ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ НА АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

В условиях начала АРТ при любом уровне CD4+ Т-лимфоцитов и увеличения охвата АРТ по РФ свыше 80 % от когорты на диспансерном наблюдении у большинства пациентов отмечается снижение уровня ВН ниже порога определения, однако даже при достижении вирусологической эффективности течение ВИЧ-инфекции может быть негладким.

При регулярном приеме антиретровирусных препаратов в крови у пациентов могут сохраняться колебания вирусной нагрузки ниже порога определения тест-системы («остаточная» вiremия), повышающие риск НУ вiremии, которая в свою очередь увеличивает риск вирусологической неудачи [111]. По данным исследований «остаточная» вiremия и резервуар ВИЧ прямо взаимосвязаны [118].

По данным различных исследований у значительной части пациентов с ВИЧ-инфекцией (до 40 %) количество CD4+ Т-лимфоцитов на фоне лечения не достигает нормальных значений (иммунологическая неэффективность) [4].

Пациенты с иммунологической неэффективностью имеют высокие риски прогрессии заболевания и развития как инфекционных (прежде всего туберкулеза), так и неинфекционных заболеваний.

Особенностью течения ВИЧ-инфекции на фоне АРТ является то, что восстановление функций иммунной системы (количества CD4+ Т-лимфоцитов) у пациентов с ВИЧ-инфекцией происходит, как правило, значительно медленнее, чем снижение уровня вирусной нагрузки в крови, что затрудняет своевременное выявление пациентов с риском иммунологической неэффективности. В связи с этим необходимы дополнительные маркеры, которые позволят выявить группу пациентов с высоким риском иммунологической неэффективности.

В исследовании были изучены два маркера: резервуар ВИЧ и маркеры Т-и В-клеточного неогенеза TREC и KREC.

4.1 Резервуар ВИЧ

У 74 пациентов с ВИЧ-инфекцией из групп 1–4 (40 из групп 1 и 2, 34 из групп 3 и 4), проводилось измерение размера резервуара ВИЧ до старта лечения и в процессе терапии: через 24 и 48 недель АРТ.

Первоначально был проанализирован размер резервуара ВИЧ до начала лечения. Показатель имел значительный разброс значений от 0 до 4,96 lg копий/10⁶ МПК (Рисунок 14), большая часть пациентов имели резервуар ВИЧ более 2 lg копий/10⁶ МПК. Средний размер резервуара ВИЧ – 2,33 lg копий/10⁶ МПК.

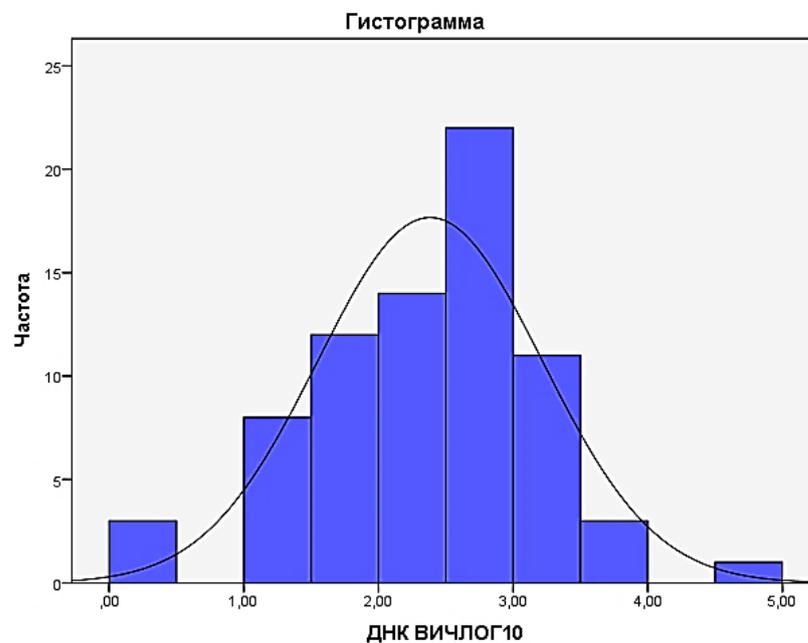


Рисунок 14 – Гетерогенность резервуара ВИЧ у пациентов до начала АРТ

Распределение резервуара ВИЧ по квартилям было следующим: менее 1,84 lg копий/10⁶ МПК (ниже 25 квартиля), от 1,84 до 2,47 lg копий/10⁶ МПК (25–50 квартиль), от 2,47 до 2,79 lg копий/10 МПК (50–75 квартиль), свыше 2,79 lg копий/10⁶ МПК (выше 75 квартиля).

Резервуар ВИЧ прямо коррелировал с ВН ($R_{xy} = 0,522$, $p < 0,001$) и обратно коррелировал с CD4+ Т-лимфоцитами ($R_{xy} = 0,378$, $p = 0,001$), соотношением

CD4/CD8 ($R_{xy} = 0,461$, $p < 0,001$).

При этом у пациентов с ВИД средние значения размера резервуара ВИЧ, уровня ВН, количества CD8+ Т-лимфоцитов и соотношения CD4/CD8 отличались от средних значений у пациентов без ВИД (Таблица 14).

Таблица 14 – Вирусологические и иммунологические маркеры у пациентов с ВИД и без ВИД

ВИД	ДНК ВИЧ, lg копий 10^6 МПК	Количество CD8+, кл/мкл	Соотношение CD4/CD8	Уровень ВН, lg копий/мл
Нет	2,24	1377,0	0,58	4,45
Есть	2,66	912,4	0,18	4,98
p	0,041	0,012	$p < 0,001$	0,012

Пациенты с ВИД имели значимо больший размер резервуара ВИЧ, выше уровень ВН, меньшее количество CD8+ Т-лимфоцитов, ниже соотношение CD4/CD8.

Средний размер резервуара при ВИД соответствовал 50–75 квартилю, без ВИД – 25–50 квартилю.

Через 24 недели АРТ средний размер резервуара ВИЧ снижался с 2,33 до 1,81 lg копий/ 10^6 МПК ($p < 0,001$) (Рисунок 15) на фоне роста среднего количества CD4+ Т-лимфоцитов, увеличения среднего соотношения CD4/CD8, снижения уровня ВН и прямо зависел от размера резервуара ВИЧ и уровня ВН, который был у пациента до начала лечения ($p < 0,001$ и 0,031 соответственно).

Также отмечалась обратная взаимосвязь размера резервуара ВИЧ с соотношением CD4/CD8 по окончании 24 недель лечения ($R_{xy} = -0,355$, $p = 0,049$).

В дальнейшем размер резервуара ВИЧ продолжал снижаться и через 48 недель АРТ составлял 1,52 lg копий/ 10^6 МПК, но значимыми эти изменения не были ($p = 0,910$).

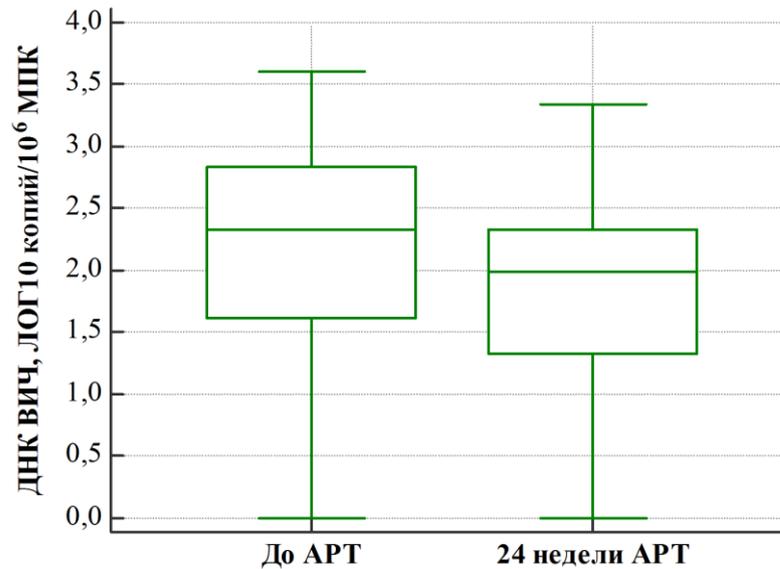


Рисунок 15 – Размер резервуара ВИЧ за 24 недели АРТ

Через 48 недель АРТ резервуар ВИЧ прямо зависел от размера резервуара ВИЧ до начала лечения ($R_{xy} = 0,812$, $p < 0,001$). Отмечалась взаимосвязь данного показателя с уровнем ВН по окончании 48 недель АРТ ($R_{xy} = 0,340$, $p = 0,008$) (Рисунок 16) и соотношением CD4/CD8 в той же контрольной точке ($R_{xy} = -0,294$, $p = 0,028$).

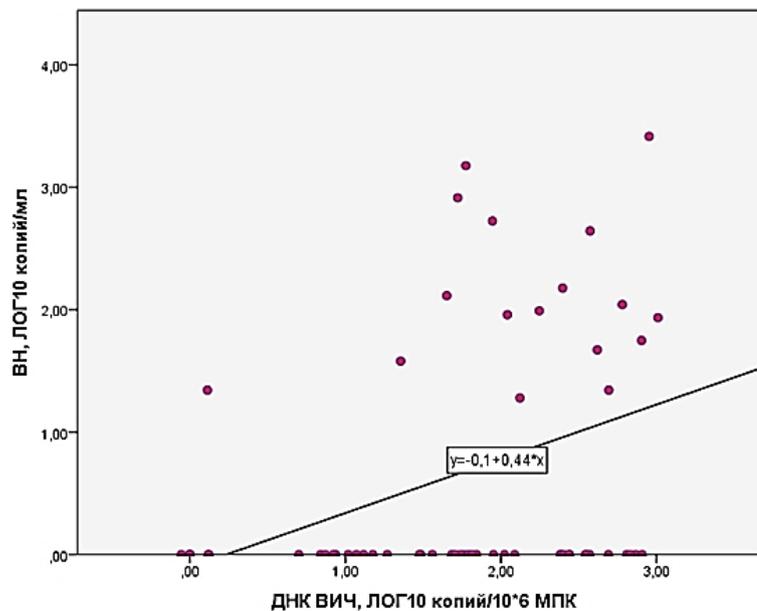


Рисунок 16 – Взаимосвязь размера резервуара ВИЧ и уровня ВН через 48 недель АРТ

У пациентов до начала лечения связи между размером резервуара ВИЧ и сроком начала АРТ от даты первого положительного анализа методом иммунного блоттинга (ИБ) не было ($p = 0,432$). Однако, к концу 48 недель АРТ такая взаимосвязь отмечалась ($R_{xy} = 0,463$, $p = 0,011$). У пациентов, которые начали АРТ, в течение первого года от даты первого ИБ, по окончании 48 недель средний размер резервуара ВИЧ АРТ был ниже, чем у тех пациентов, которые начали терапию спустя более длительный срок от момента выявления ВИЧ-инфекции: $1,06 \lg$ копий/ 10^6 МПК против $1,81 \lg$ копий/ 10^6 МПК.

Поскольку у некоторых пациентов отмечался малый размер резервуара ВИЧ на страте лечения была изучена динамика показателя в зависимости от уровня до начала терапии.

Через 24 и 48 недель АРТ у пациентов со стартовым размером резервуара ВИЧ менее $1,84 \lg$ копий/ 10^6 МПК (менее 25 центиля) размер резервуара значительно не менялся и ни в одном случае обеих контрольных точках не превышал уровень $1,84 \lg$ копий/ 10^6 МПК. У пациентов с размером резервуара ВИЧ более $1,84 \lg$ копий/ 10^6 МПК (25 центиль и более) показатель снижался за первые 24 недели АРТ и значительно не менялся за вторые 24 недели АРТ (Таблица 15 и Рисунок 17).

Таблица 15 – Динамика среднего размера резервуара у пациентов в зависимости от стартового значения показателя

Резервуар ВИЧ, \lg копий 10^6 МПК	До лечения	24 недели АРТ	48 недель АРТ	p_{0-24}	p_{24-48}
Менее 25 центиля	1,38	1,12	1,05	0,401	0,998
Более 25 центиля	2,66	1,90	2,05	0,028	0,996

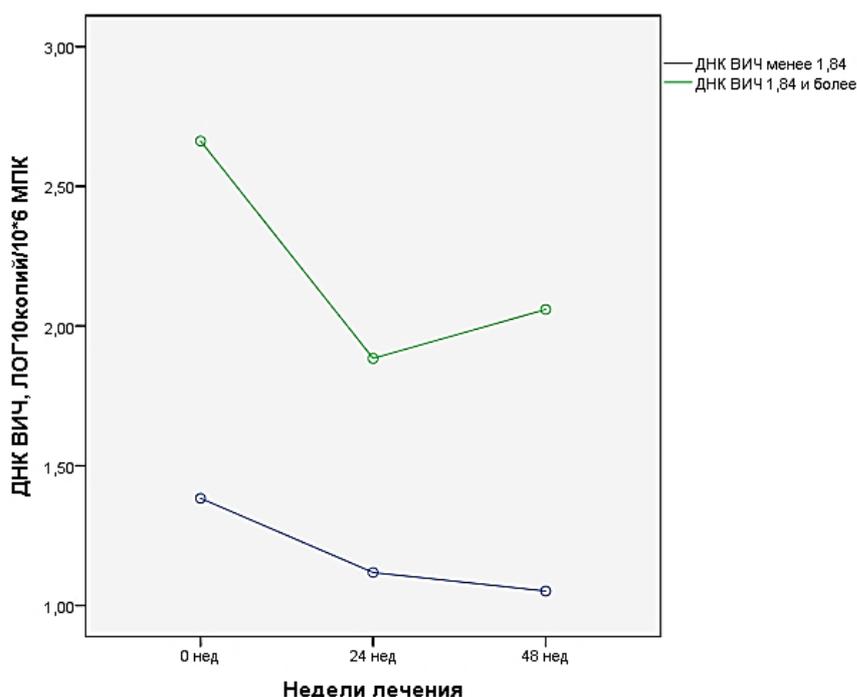


Рисунок 17 – Динамика среднего размера резервуара в зависимости от стартового значения показателя

При стартовом размере резервуара ВИЧ менее 1,84 lg копий/10⁶ МПК через 48 недель лечения вирус в крови не выявлялся (по результатам теста РНК ВИЧ в крови не обнаружено, что соответствовало количеству РНК ВИЧ менее 3 копий/мл) у 82,8 % пациентов, тогда как при стартовом размере резервуара 1,84 lg копий/10⁶ МПК такой уровень подавления ВН был достигнут только у 58,1 % пациентов ($p = 0,037$). Таким образом, «остаточная» виремия встречалась у пациентов с малым размером резервуара реже, по сравнению с пациентами, у которых размер резервуара ВИЧ был на уровне 25 центиля и выше.

Изучалось влияние числа препаратов в схеме на размер резервуара ВИЧ. В исследовании было проанализировано изменение размера резервуара у пациентов без клинических проявлений ВИЧ-инфекции, переведенных на битерапию после 24 недель лечения ($n = 20$), и постоянно получавших тритерапию ($n = 20$). До начала лечения у пациентов были сопоставимы следующие показатели: размер резервуара ВИЧ, уровень ВН, количество субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4+ и CD8+), соотношение CD4/CD8.

В соответствии с дизайном первые 24 недели АРТ все пациенты получали схемы из трех препаратов, а затем пациенты, получавшие терапию на основе ИИ долутегавира, была переведены на битерапию, тенофовир из схемы был исключен.

Средний размер резервуара на обеих схемах к концу 24 недель АРТ снижался. За первые 24 недели АРТ у пациентов в группе переключения средний размер резервуара ВИЧ снижался ($p = 0,017$), а после перехода на битерапию с исключением тенофовира незначительно повышался ($p = 0,327$). У пациентов на постоянной тритерапии размер резервуара снижался после 24 и 48 недель АРТ ($p = 0,049$ и $0,398$ соответственно). После 48 недель лечения изменения среднего размера резервуара ВИЧ по сравнению с уровнем, достигнутым к концу 24 недель АРТ, у пациентов, переведенных на битерапию, и у пациентов на тритерапии значимыми не были (Таблица 16 и Рисунок 18).

Таблица 16 – Динамика среднего размера резервуара у пациентов, переведенных на битерапию и пациентов на тритерапии

Схема лечения	Резервуар ВИЧ, lg копий/ 10^6 МПК			P ₀₋₂₄	P ₂₄₋₄₈
	до лечения	24 недели АРТ	48 недель АРТ		
Переход на битерапию	2,08	1,45	1,7	0,017	0,327
Тритерапия	1,86	1,5	1,3	0,049	0,398

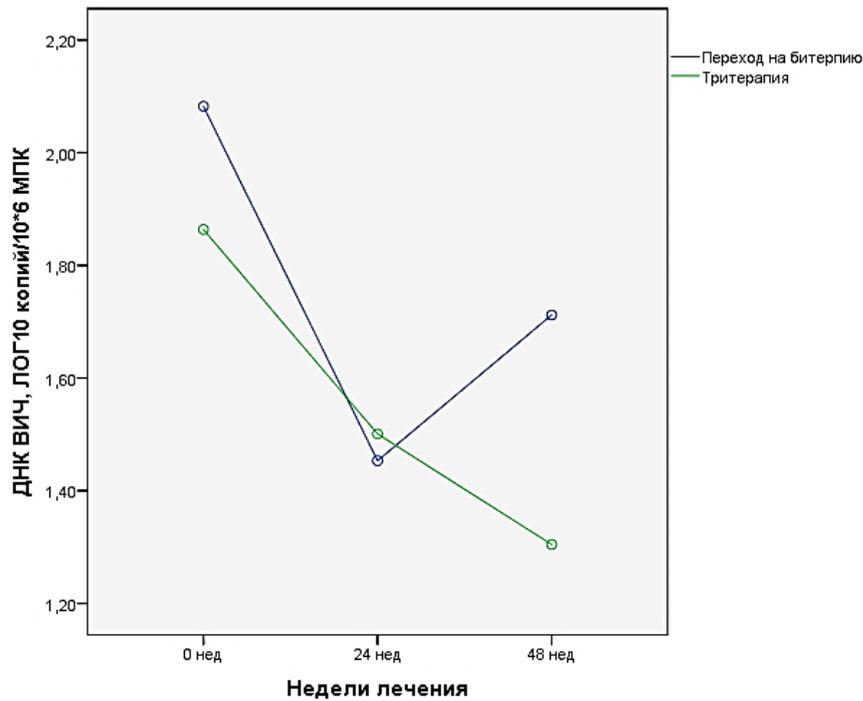


Рисунок 18 – Динамика среднего размера резервуара у пациентов, переведенных на битерапию и пациентов на тритерапии

Различий в размере резервуара ВИЧ между пациентами, переключенными на битерапию, и пациентов на тритерапии не было ($p_{24} = 0,368$ и $p_{48} = 0,396$).

Максимальное снижение размера резервуара отмечалось в первые 24 недели АРТ. Переход на битерапию не приводил к значимому увеличению среднего размера резервуара ВИЧ по сравнению с показателем, достигнутым за первые 24 недели лечения 3 препаратами. Сравнение размера резервуара ВИЧ у пациентов, переведенных на битерапию после подавления ВН, по сравнению с пациентами, постоянно получавшими тритерапию, разницы также не продемонстрировало [15].

Влияние различных схем АРТ на резервуар ВИЧ

Поскольку размер резервуара ВИЧ по окончании 48 недель АРТ был связан с уровнем ВН, а также с частотой «остаточной» вiremии, показатель в данной контрольной точке был проанализирован у пациентов, получавших схемы АРТ на основе разных базовых препаратов: ИИ или ИИ +ННИОТ II поколения ($n = 31$),

ННИОТ I или II поколения ($n = 26$), ИП ($n = 17$) (Таблица 17). На момент начала лечения размер резервуара ВИЧ был сопоставим у пациентов на разных схемах терапии ($p = 0,342$).

Таблица 17 – Размер резервуара ВИЧ у пациентов на разных схемах АРТ через 48 недель лечения

Показатель	Базовый препарат в схеме		
	ИИ или ИИ + ННИОТ	ННИОТ	ИП
Средний размер резервуар ВИЧ, lg копий/ 10^6 МПК	1,46 (ДИ)	1,23	2,07

Средний размер резервуара ВИЧ при применении схем на основе ИИ/ИИ + ННИОТ II поколения и ННИОТ I или II поколения значимо не отличался ($p = 0,142$), тогда как средний размер резервуара ВИЧ при применении схемы на основе ИП был больше по сравнению как со схемой на основе ИИ/ИИ + ННИОТ II поколения ($p = 0,008$), так и схемой на основе ННИОТ I или II поколения ($p = 0,002$).

Применение разных схем АРТ снижало размер резервуара, однако при использовании схем на основе ИП размер резервуара ВИЧ был большего размера, чем при лечении схемами на основе ИИ или ННИОТ. Вероятнее всего, это было связано с механизмом действия препаратов.

Размер резервуара ВИЧ снижался преимущественно в первые 24 недели АРТ, во всех контрольных точках был обратно пропорционален соотношению CD4/CD8 (традиционный маркер прогноза). Отмечалась значительная гетерогенность показателя. После начала АРТ у пациентов с малым размером резервуара ВИЧ наблюдались разнонаправленные колебания показателя, однако не выходящие за предел 25 центиля, у пациентов с резервуаром, соответствующим 25 центилю и выше, – показатель снижался; частота глубокого подавления ВИЧ была выше у пациентов с малым размером резервуара. При субклинических стадиях ВИЧ-инфекции переключение на битерапию значимо не повышало размер резервуара ВИЧ по сравнению с постоянным приемом

эффективной тритерапии. Терапия ИП продемонстрировала меньшее воздействие на размер резервуара ВИЧ. С учетом выявленных закономерностей, размер резервуара ВИЧ является перспективным прогностическим маркером течения ВИЧ-инфекции.

4.2 Маркеры Т-клеточного неогенеза TREC и KREC в оценке эффективности лечения больных ВИЧ-инфекции

Восстановление функции иммунной системы возможно за счет различных механизмов, одним из которых является созревание наивных Т-лимфоцитов в зрелые. При ВИЧ-инфекции Т-клеточный рост угнетается за счет воздействия вируса. На фоне начала АРТ и подавления вируса, количество Т-лимфоцитов повышается, в том числе и за счет активности тимуса. Даже при сопоставимых сроках заражения, клинических проявлениях и степени выраженности иммунодефицита, у пациентов с ВИЧ-инфекцией рост CD4⁺ Т-лимфоцитов происходит в разные сроки, и не у всех достигает нормальных значений.

В случае, когда количество CD4⁺ Т-лимфоцитов на фоне длительного лечения не достигает уровня в 500 кл/мл, можно говорить о иммунологической неэффективности. Важно выявлять таких пациентов заблаговременно.

При начале лечения и ведении пациентов с ВИЧ-инфекцией важным вопросом является подбор максимально эффективной для конкретного пациента схемы АРТ и, по возможности, быстрое достижение иммунологической эффективности для лучшего прогноза течения ВИЧ-инфекции.

В ранней работе описана модель течения ВИЧ-инфекции, включающая в себя Т – таргетные клетки (неинфицированные) клетки, I – инфицированные клетки, V – ВН в крови. Под таргетными клетками (клетками-мишенями) понимали CD4⁺ Т-лимфоциты, экспрессирующие на своей поверхности соответствующий ко-рецептор и восприимчивые к инфекции. В модели предполагалось, что клетки-мишени производятся с постоянной скоростью λ , погибают со скоростью dT и заражаются свободным вирусом в соответствии с

простым коэффициентом массового заражения, то есть βVT . Подобный процесс создает продуктивно инфицированные клетки I , которые теряются со скоростью δ , большей, чем dT , в связи с тем, что вирус сокращает продолжительность жизни инфицированных клеток. Новые копии вируса синтезируются инфицированными клетками с постоянной скоростью p на одну клетку и выводятся из обращения со скоростью c на одну копию вируса. Таким образом, дифференциальные уравнения, описывающие модель, были следующими (Рисунок 19).

$$\begin{aligned}\frac{dV_I}{dt} &= (1 - \epsilon_{PI})pI - cV_I \\ \frac{dV_{NI}}{dt} &= \epsilon_{PI}pI - cV_{NI}\end{aligned}$$

Рисунок 19 – Уравнения, описывающие простую модель течения ВИЧ-инфекции

Было показано, что простая модель способна описывать кинетику острой ВИЧ-инфекции и установление устойчивого состояния, то есть заданного значения, VH [102].

Однако, эта модель была не совсем корректной, поскольку учитывала накопление мертвых клеток, которые препятствуют распространению вируса.

Рост $CD4+$ Т-лимфоцитов значимо связан с выходом новых клеток в периферическую кровь, поэтому была построена система уравнений (модель) инфекционного процесса, вызванного ВИЧ, на основе взаимодействия вируса и $CD4$ Т-лимфоцитов (ТЛ) в 1 мл плазмы с учетом пролиферативной активности тимуса.

В модели N – общее число ТЛ (клеток/мл), I – число пораженных (инфицированных) ТЛ (клеток/мл), $N-V$ – число таргетных (непораженных) ТЛ, V – вирусная нагрузка (копий/мл). Дифференциальные уравнения, описывающие модель, были следующими (Рисунок 20).

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = \mu - \nu(N - I) - \beta I \\ \frac{dI}{dt} = \alpha V(N - I) - \beta I \\ \frac{dV}{dt} = \lambda I - \kappa V\theta(t - \tau_1) - \delta V\theta(t - \tau_2) \end{cases}$$

Рисунок 20 – Уравнения, описывающие исследовательскую модель течения ВИЧ-инфекции

Константы означали: μ – пролиферативная активность тимуса), ν – скорость спонтанной гибели ТЛ, β – скорость индуцированной вирусом гибели ТЛ, α – доля таргетных (непораженных) ТЛ в мл крови, инфицируемых 1 вирусной частицей в день, λ – количество активного вируса, порождаемых 1 пораженной клеткой в день, κ – интенсивность цитотоксического иммунитета, τ_1 – время возникновения цитотоксического иммунитета, δ – индекс подавления ВН, τ_2 – время начала антиретровирусной терапии (в днях) от момента начала заболевания, θ – функция Хевисайда (равна 0, если аргумент отрицательный и 1 – если аргумент положительный).

Первое уравнение модели описывает динамику клеток-мишеней, то есть общего количества CD4+ Т-лимфоцитов. При этом, прирост клеток зависит от активности тимуса, обуславливающей выход «новых» клеток на периферию, а убыль – от спонтанной гибели таргетных клеток и индуцированной вирусом гибели инфицированных клеток.

Второе уравнение модели описывает динамику числа инфицированных клеток. Прирост инфицированных клеток зависит от числа таргетных клеток, доли этих клеток, которая заражается одной вирусной частицей за 1 день и уровня ВН, а убыль – от индуцированной вирусом гибели инфицированных клеток.

Третье уравнение модели описывает динамику уровня ВН. Прирост ВН зависит числа инфицированных клеток, числа вирусных частиц, порождаемых 1 инфицированной клеткой в день, а убыль – от собственного цитотоксического

иммунитета и от снижения на фоне начала антиретровирусной терапии. Собственный цитотоксический иммунитет возникает не ранее 170 дня от момента инфицирования, сроки начала АРТ сильно колеблются у пациентов с ВИЧ-инфекцией и зависят от сроков выявления заболевания [6].

Все три уравнения модели описывают модель инфекционного процесса ВИЧ в крови.

Большое значение имеет моделирование течения инфекционного процесса у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, в связи с тем, что выявление и лечение заболевания у них происходит через 5–7 лет от момента его начала при наличии иммунологических нарушений.

При анализе динамики общего количества $CD4+$ Т-лимфоцитов, инфицированных $CD4+$ Т-лимфоцитов и ВН срок начала АРТ был принят за 2 000 дней, что соответствует 5,5 годам течения ВИЧ-инфекции.

Решение системы уравнений проведено при следующем значении параметров – $\mu = 1\,000$, $\nu = 0,0001$, $\beta = 0,003$, $\alpha = 0,0000001$, $\lambda = 0,01$, $\kappa = 0,01$, $\tau_1 = 170$, $\delta = 0,9$, $\tau_2 = 2\,000$, начальных условий $N = 1\,000\,000$, $I = 10\,000$, $V = 0$.

После инфицирования общее число $CD4+$ Т-лимфоцитов снижалось до минимальных значений до момента начала АРТ, а затем начинался рост показателя (Рисунок 21).

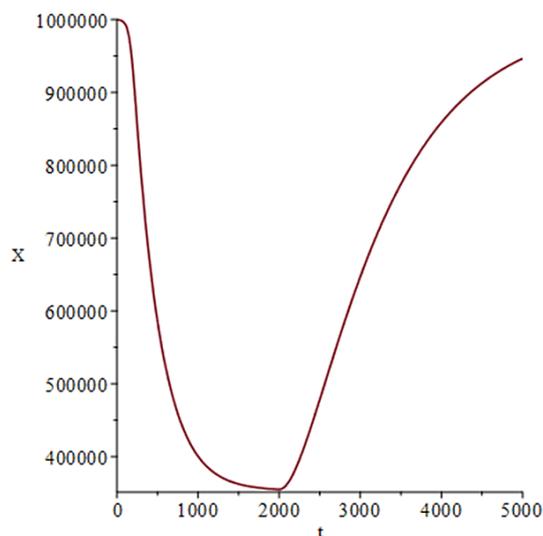


Рисунок 21 – Динамика $CD4+$ Т-лимфоцитов в модели ВИЧ-инфекции

Число инфицированных клеток возрастало вскоре после попадания вируса в организм человека, на фоне цитотоксического ответа отмечалось их снижение и выход на плато, значительно сокращение этих клеток происходило только при начале АРТ (Рисунок 22).

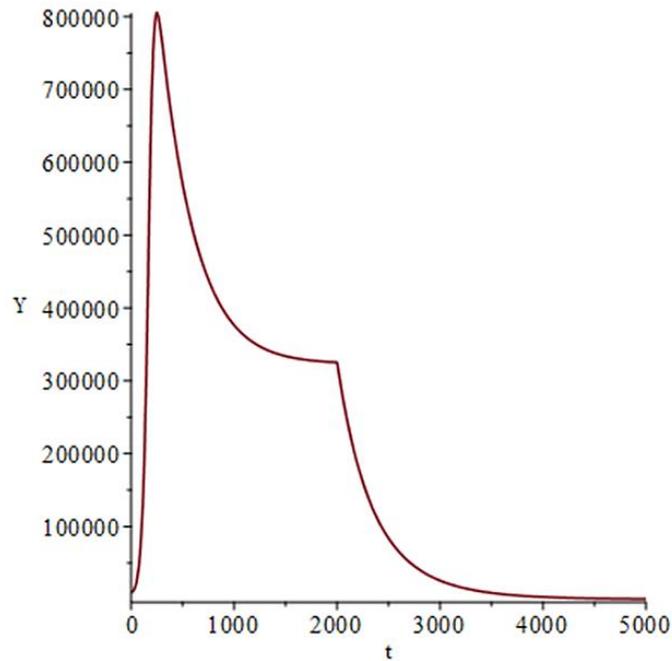


Рисунок 22 – Динамика инфицированных CD4+ Т-лимфоцитов в модели ВИЧ-инфекции

Аналогичная тенденция отмечалась и в динамике ВН (Рисунок 23).

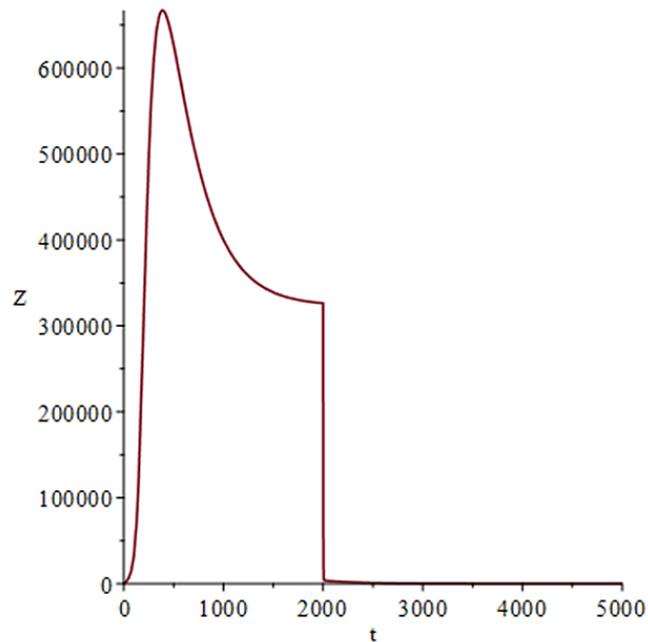


Рисунок 23 – Динамика ВН в модели ВИЧ-инфекции

Вирусная нагрузка также снижалась на 2–3 порядка на фоне собственного иммунного ответа, однако критическое снижение показателя отмечалось только на фоне начала АРТ.

Исследовать выброс клеток из тимуса за единицу времени сложно. При этом активность тимуса можно оценить по количеству копий TREC в крови. Данный показатель может быть ранним маркером восстановления CD4+ Т-лимфоцитов.

Поскольку в ранее проведенных исследованиях была показана обратная взаимосвязь между количеством CD4+ Т-лимфоцитов с уровнем KREC, данный показатель также может быть важным при ВИЧ-инфекции.

У 96 пациентов (56 пациентов без иммунодефицита и 40 пациентов с иммунодефицитом) из 4 групп, было проведено исследование TREC и KREC в крови три раза с интервалом в 12 недель.

Поскольку у здоровых взрослых количество TREC зависит от возраста, то первоначально при первом обследовании был проведен анализ зависимости данного показателя от возраста у пациентов с ВИЧ-инфекцией (Рисунок 24).

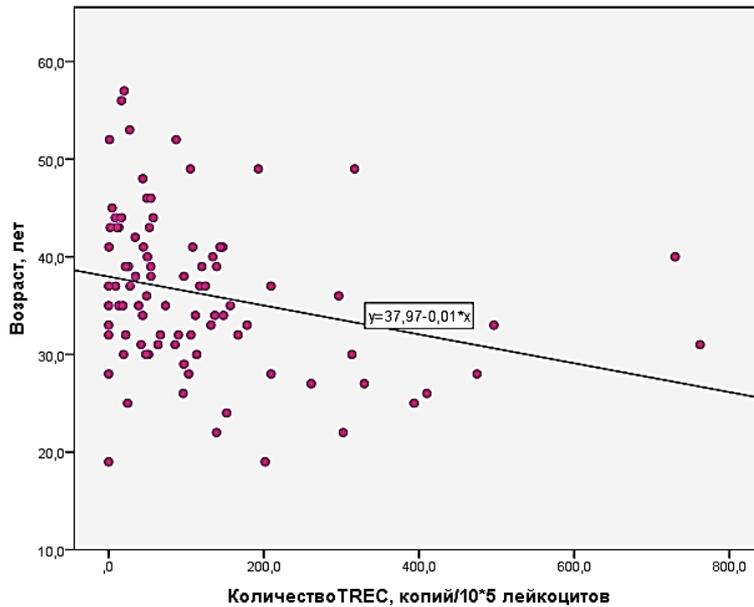


Рисунок 24 – Взаимосвязь возраста и количества TREC у больных ВИЧ-инфекцией

По результатам анализа выявлена зависимость количества TREC от возраста, аналогичная зависимости у здоровых взрослых [10]: показатель снижался с увеличением возраста (коэффициент корреляции Пирсона ($R_{xy} = -0,268$, $p = 0,011$)). В исследовании был проведен расчет медианы у пациентов с ВИЧ-инфекцией в тех же возрастных группах (Таблица 18).

Таблица 18 – Медиана уровня TREC в цельной крови у здоровых взрослых и пациентов с ВИЧ-инфекцией

Показатель	Медиана уровня TREC в цельной крови, копий/10 ⁵ лейкоцитов		
	18–24 лет	25–45 лет	46–60 лет
Лица без ВИЧ-инфекции	456	255	45
Больные ВИЧ-инфекцией	145,5	96,6	52,0

У пациентов ВИЧ-инфекцией с возрастом количество TREC также снижалось, однако медиана в возрасте от 18 до 45 лет была в 2,5–3 раза ниже, чем у людей без ВИЧ-инфекции.

Колебания количества TREC на старте показали значительную гетерогенность (Рисунок 25).

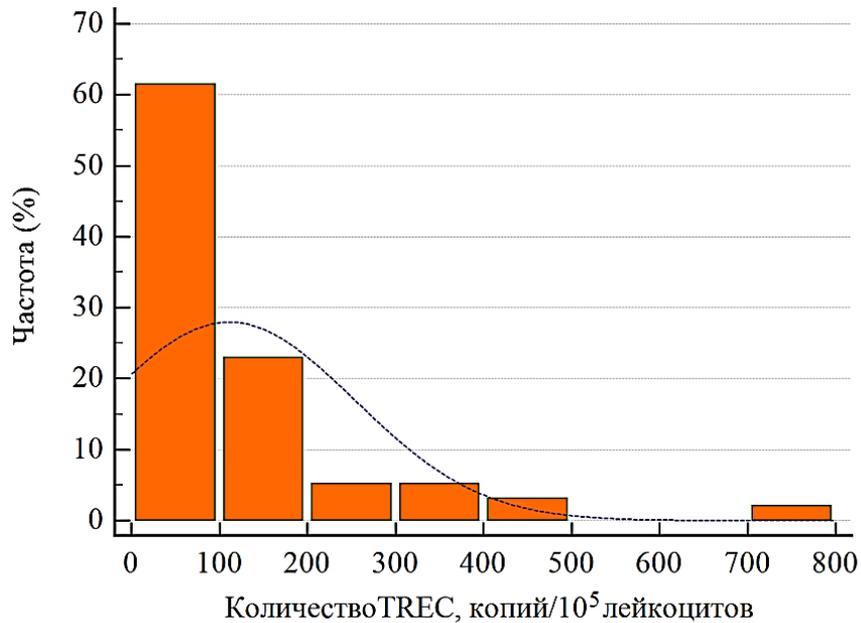


Рисунок 25 – Гетерогенность количества TREC у пациентов с ВИЧ-инфекцией (черная линия – кривая нормального распределения)

У 61,5 % (59/96) пациентов с ВИЧ-инфекцией количество TREC не превышало 100 копий/10⁵ лейкоцитов, у 22,9 % (22/96) – 200 копий/10⁵ лейкоцитов, у 15,6 % (15/96) соответствовало показателям здоровых взрослых. Средний уровень TREC составил 111,3 копий/10⁵ лейкоцитов (Рисунок 26).

N	96	
Среднее	111,275	
Среднеквадратичное отклонение	142,6627	
Минимум	0,0	
Максимум	762,2	
Процентили	25	20,163
	50	56,052
	75	139,000

Рисунок 26 – Описательная статистика TREC

Распределение TREC по квартилям было следующим: менее 20,2 копий/ 10^5 лейкоцитов (ниже 25 квартиля), от 20,2 до 56,1 копий/ 10^5 лейкоцитов (25–50 квартиль), от 56,2 до 139,0 копий/ 10^5 лейкоцитов (50–75 квартиль), свыше 139,0 копий/ 10^5 лейкоцитов (выше 75 квартиля).

Количество TREC прямо коррелировало с количеством CD4+ Т-лимфоцитов ($R_{xy} = 0,287$, $p = 0,006$) (Рисунок 27), соотношением CD4/CD8 ($R_{xy} = 0,338$, $p = 0,001$) и обратно коррелировало с уровнем ВН ($R_{xy} = -0,253$, $p = 0,013$).

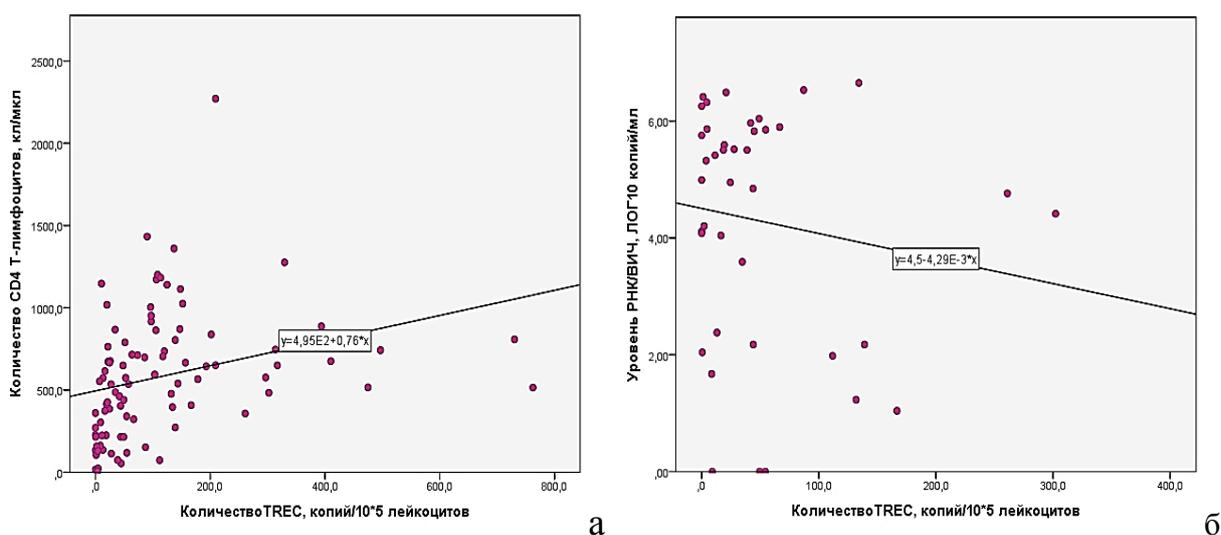


Рисунок 27 – Взаимосвязь количества TREC и количества CD4+ Т-лимфоцитов (а), уровня ВН (б)

При детальном анализе этой взаимосвязи между показателями у пациентов с ИД (количество CD4+ Т-лимфоцитов менее 500 кл/мкл) и у пациентов без ИД (количество CD4+ Т-лимфоцитов 500 кл/мкл и более) установлено, что количество TREC значимо связано с количеством CD4+ Т-лимфоцитов только у пациентов с иммунодефицитом ($R_{xy} = 0,406$, $p = 0,009$), у пациентов без иммунодефицита такой связи не отмечалось ($R_{xy} = -0,063$, $p = 0,656$) (Рисунок 28).

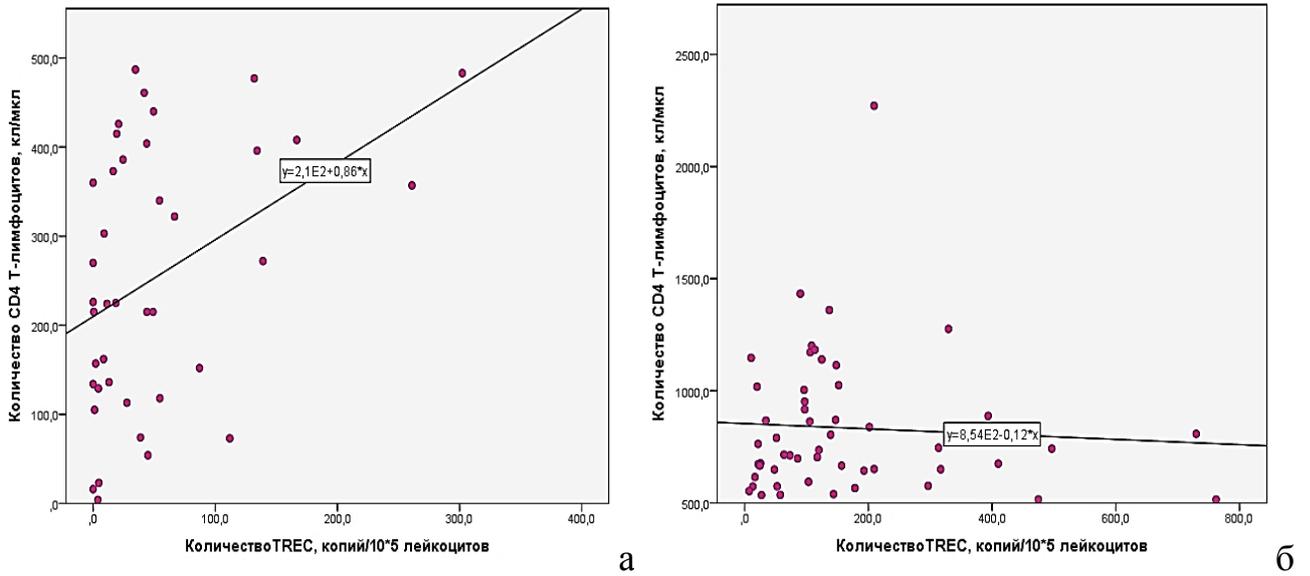


Рисунок 28 – Взаимосвязь количества CD4+ Т-лимфоцитов и количества TREC у пациентов с иммунодефицитом (а) и без иммунодефицита (б)

Среднее количество TREC у пациентов с ИД было ниже, чем у пациентов без ИД: 51,1 копий/10⁵ лейкоцитов против 162,9 копий/10⁵ лейкоцитов, $p < 0,0001$ (Рисунок 29).

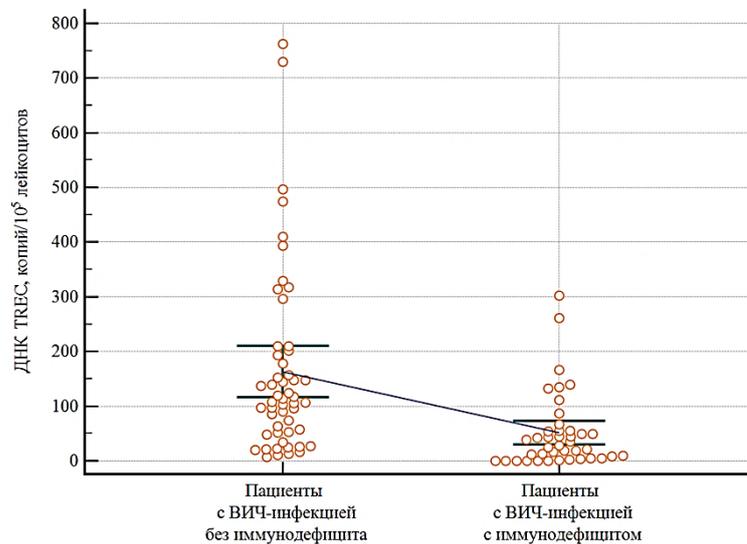


Рисунок 29 – Среднее количество TREC у пациентов с ИД и без ИД

Количество TREC ≤ 100 копий/10⁵ лейкоцитов практически в два раза чаще

встречалось у пациентов с ИД по сравнению с пациентами без ИД (Рисунок 30).

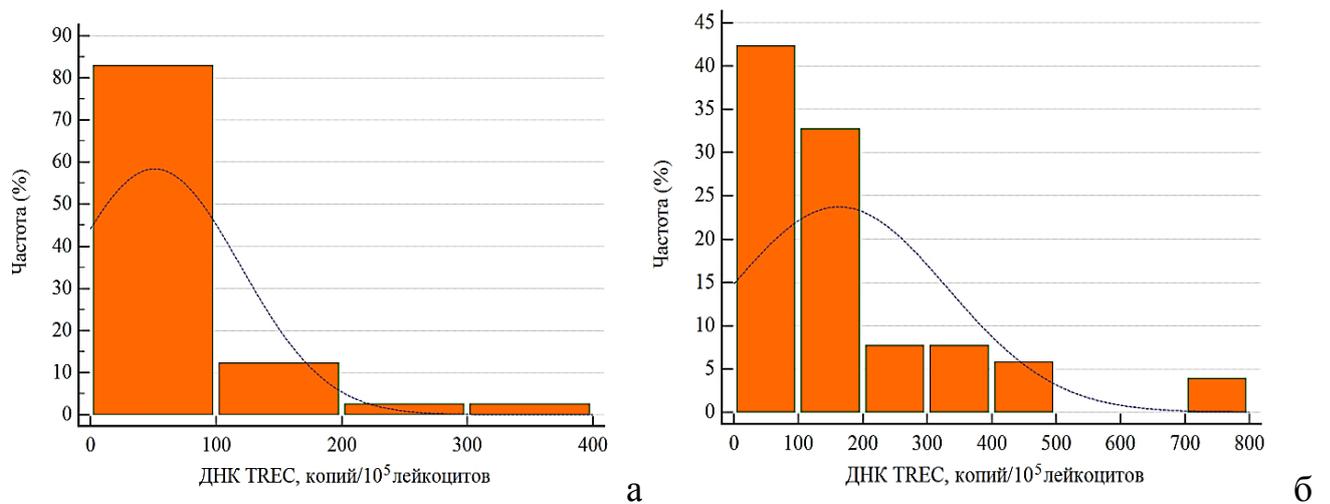


Рисунок 30 – Гетерогенность количества TRESC у пациентов с ВИЧ-инфекцией у пациентов с ИД (а) и без ИД (б)

Поскольку зависимость количества $CD4^+$ Т-лимфоцитов от количества TRESC была выявлена только при иммунологических нарушениях, дальнейший анализ показателя проводился только у пациентов ИД.

Иммунологические нарушения при ВИЧ-инфекции развиваются в течение продолжительного времени, поэтому изучалась корреляция между сроком от даты положительного результата исследования методом ИБ до даты первого обследования и TRESC. Значимой связи между сроком выявления ВИЧ-инфекции и TRESC не выявлено ($R_{xy} = -0,157$, $p = 0,781$).

Стартовый уровень TRESC прямо коррелировал с количеством $CD4^+$ Т-лимфоцитов через 12 и 24 недели АРТ ($R_{xy} = 0,599$, $p = 0,002$ и $R_{xy} = 0,609$, $p = 0,036$) (Рисунок 31), а также с приростом $CD4^+$ Т-лимфоцитов через 12 недель АРТ ($R_{xy} = 0,523$, $p = 0,007$).

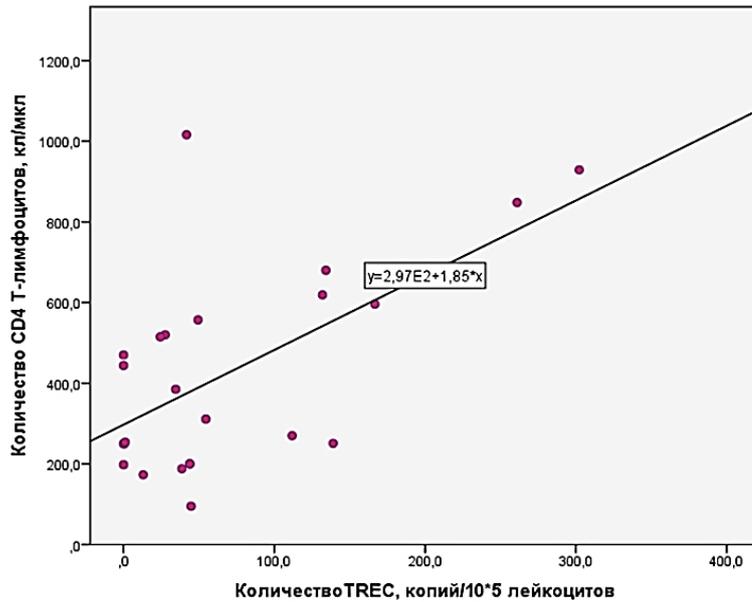


Рисунок 31 – Зависимость уровне TREС на старте и количества CD4+ Т-лимфоцитов через 12 недель АРТ

Уровень TREС являлся маркером иммунологической эффективности терапии через 12 и 24 недели АРТ.

У пациентов при уровне TREС ниже среднего (111,3 копий/10⁵ лейкоцитов) среднее количество CD4+ Т-лимфоцитов через 12 недель АРТ было ниже по сравнению с пациентами, которые имели на старте количество TREС равное или выше среднего уровня, аналогичная тенденция отмечалась и через 24 недели АРТ (Таблица 19 и Рисунок 32). Сроки от момента выявления ВИЧ-инфекции до первоначального измерения количества TREС у этих пациентов были сопоставимыми: 3,2 против 1,3 года ($p = 0,416$).

Таблица 19 – Количество CD4 Т-лимфоцитов у пациентов с разным количеством TREC на старте

Показатель	CD4+ Т-лимфоциты, кл/мкл	р	CD4+ Т-лимфоциты, кл/мкл	р	CD4+ Т-лимфоциты, кл/мкл	р
	0 нед.		12 нед.		24 нед.	
Срок АРТ						
При TREC < среднего	237,1	0,069	364,3	0,016	346,6	0,040
При TREC ≥ среднего	352,3		599,0		534,4	

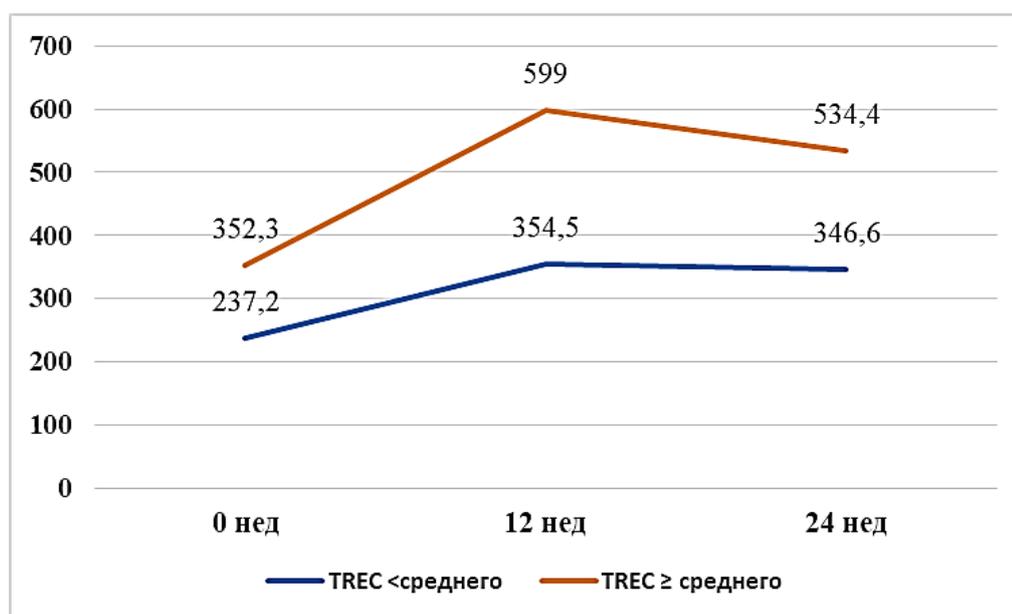


Рисунок 32 – Динамика количества CD4+ Т-лимфоцитов у пациентов с разным стартовым количеством TREC

Средний прирост количества CD4+ Т-лимфоцитов при уровне TREC $\geq 111,3$ копий/ 10^5 лейкоцитов составил 246,7 кл/мкл за первые 12 недель АРТ ($p_{0-12} = 0,010$), изменения количества CD4+ Т-лимфоцитов за следующие 12 недель АРТ значимыми не были ($p_{12-24} = 0,227$); при уровне TREC $< 111,3$ копий/ 10^5 лейкоцитов в тех же контрольных точках отмечался средний прирост на 117,3 кл/мкл ($p_{0-12} = 0,016$) и $-7,9$ кл/мкл ($p_{12-24} = 0,466$). У пациентов со стартовым количеством TREC $\geq 111,3$ копий/ 10^5 лейкоцитов темпы прироста количества CD4+ Т-лимфоцитов были выше.

Динамика количества TREC за первые 12 недель АРТ прямо коррелировала с приростом CD4+ Т-лимфоцитов за последующие 12 недель АРТ ($R_{xy} = 0,843$, $p = 0,017$). Медиана прироста TREC за 12 недель АРТ составила 11 копий/ 10^5 лейкоцитов. У пациентов с приростом TREC равным медиане или выше, средний прирост CD4+ Т-лимфоцитов с 12 по 24 неделю АРТ составил 69 кл/мкл. У пациентов с приростом TREC меньше медианы, средний прирост CD4+ Т-лимфоцитов в аналогичные сроки терапии –162,3 ($p = 0,062$)

Поскольку при наличии некоторых вторичных заболеваний количество CD4+ Т-лимфоцитов может быть ниже, чем при их отсутствии [98] проведено сравнение уровня TREC у пациентов без клинических проявлений ВИЧ-инфекции и с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции. Несмотря на значимые различия количества CD4+ Т-лимфоцитов (185,6 кл/мкл против 327,1 кл/мкл, $p = 0,002$), у пациентов с клиническими проявлениями и без них статистически значимой разницы количества TREC на старте не отмечалось (38,2 копий/ 10^5 лейкоцитов против 69,5 копий/ 10^5 лейкоцитов, $p = 0,290$).

По данным литературы ко-инфекция ВИЧ с другими инфекционными патогенами может усугублять недостаточную активность тимуса у такой категории больных и увеличить риск развития иммунологической неэффективности. Среди 96 пациентов, включённых в анализ, 8 пациентов были с туберкулезом и 8 с латентной туберкулезной инфекцией (диагноз ЛТИ выставлялся при положительном результате обследования тестом IGRA, отсутствии клинических, лабораторных, рентгенологических признаков туберкулеза).

Для оценки уровня TREC у пациентов с туберкулезом и сравнения с моноинфекцией ВИЧ, у 8 пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ТБ и 20 пациентов без туберкулеза и ЛТИ был изучен уровень TREC на старте. Пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, наличию ИД (все 28 пациентов имели количество CD4+ Т-лимфоцитов менее 500 кл/мкл) (Таблица 20).

Таблица 20 – Характеристики пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ТБ и моноинфекцией ВИЧ

Показатели	ВИЧ/ТБ	ВИЧ	p
Всего	8 пациентов	20 пациентов	—
Пол	М – 6, Ж – 2	М – 17, Ж – 3	0,533
Средний возраст, лет	37,6 ± 2,6	34,0 ± 6,7	0,129

Среднее количество ТREC было ниже у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ТБ по сравнению с моноинфекцией ВИЧ: 63,9 копий/ 10^5 лейкоцитов против 118,5 копий/ 10^5 лейкоцитов соответственно. Однако, значимыми изменения не были ($p = 0,272$).

Количество KREC оценивалось в те же сроки. Уровень KREC демонстрировал значительную гетерогенность, как и TREC (Рисунок 33).

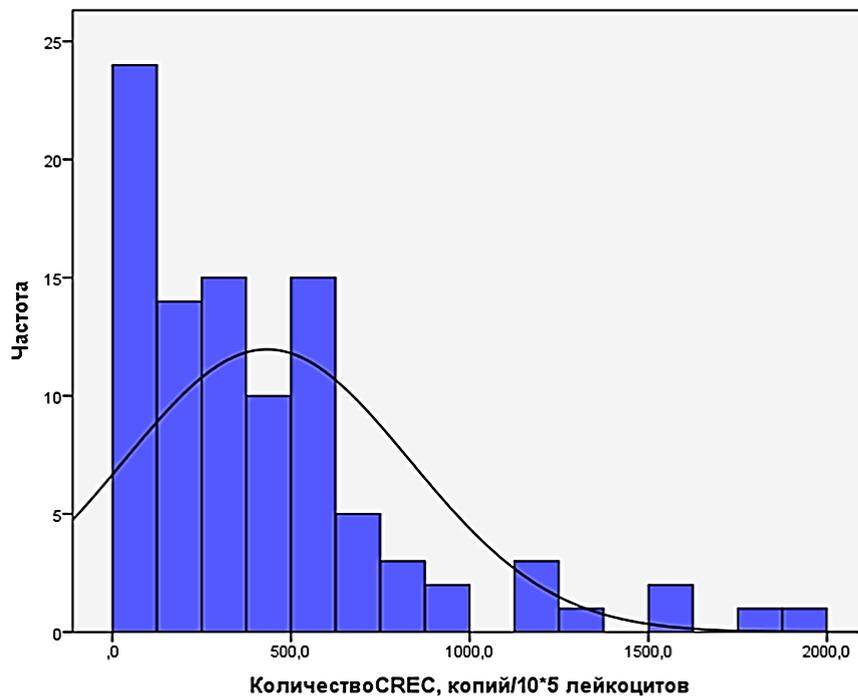


Рисунок 33 – Гетерогенность KREC у пациентов с ВИЧ-инфекцией (черная линия – кривая нормального распределения)

У здоровых людей значительных колебаний KREC с возрастом не

наблюдается. Медиана KREC во всех возрастных группах у пациентов с ВИЧ-инфекцией превышала аналогичный показатель здоровых людей (Таблица 21) [70].

Таблица 21 – Медиана уровня KREC в цельной крови у здоровых взрослых и пациентов с ВИЧ-инфекцией [85]

Показатели	Медиана уровня KREC в цельной крови, копий/10 ⁵ лейкоцитов		
	19–30 лет	31–50 лет	51 и старше
Лица без ВИЧ-инфекции	212	206	179
Больные ВИЧ-инфекцией	225	346	503

Наиболее превышение медианы здоровых взрослых отмечалось у пациентов старше 50 лет. Средний уровень показателя составил 432,9 копий/10⁵ лейкоцитов.

Корреляция KREC и CD4+ Т-лимфоцитов отмечалась только у пациентов ИД. У данных пациентов количество KREC обратно коррелировало с количеством CD4 Т-лимфоцитов ($R_{xy} = -0,343$, $p = 0,030$) (Рисунок 34).

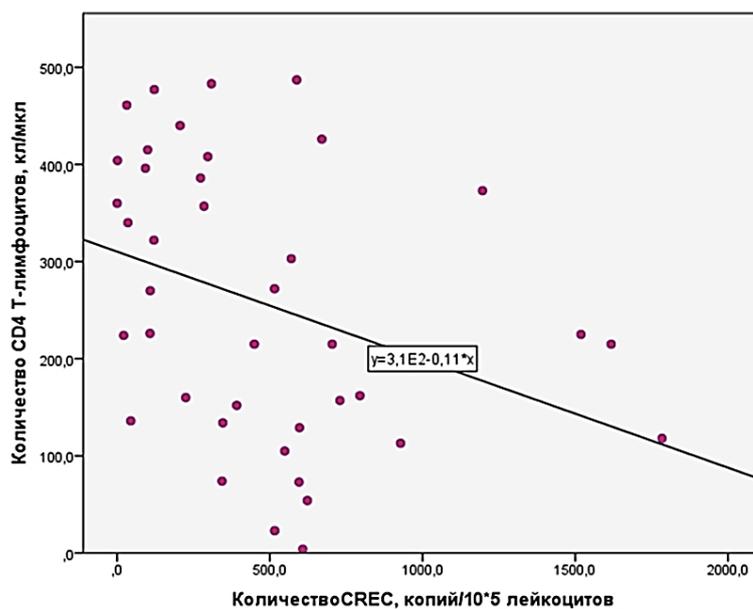


Рисунок 34 – Взаимосвязь количества CD4+ Т-лимфоцитов и количества KREC у пациентов с ИД

Среднее количество КРЕС у пациентов с ВИД было выше, чем у пациентов с УИД: 570,8 копий/ 10^5 лейкоцитов против 297,9 копий/ 10^5 лейкоцитов, $p < 0,038$ (Рисунок 35).

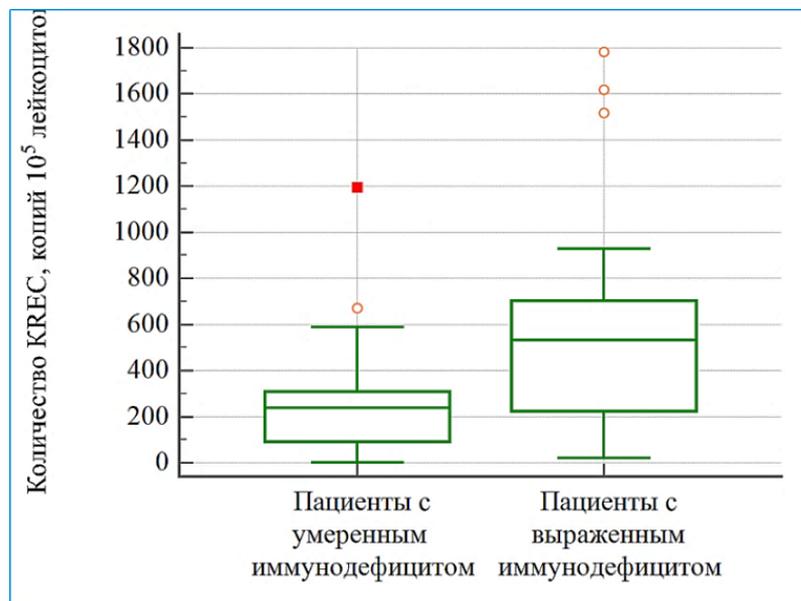


Рисунок 35 – Количество КРЕС у пациентов с умеренным и выраженным иммунодефицитом

После 12 недель АРТ среднее количество КРЕС повышалось с 475,3 копий/ 10^5 лейкоцитов до 905,5 копий/ 10^5 лейкоцитов ($p = 0,008$), а затем снижалось до 793,6 копий/ 10^5 лейкоцитов ($p = 0,208$).

У пациентов при уровне КРЕС ниже среднего (432,9 копий/ 10^5 лейкоцитов) среднее количество $CD4^+$ Т-лимфоцитов через 12 недель АРТ было выше по сравнению с пациентами ($p = 0,001$), которые имели на старте количество КРЕС равное или выше среднего уровня, аналогичная тенденция отмечалась и через 24 недели АРТ ($p = 0,033$) (Рисунок 36).

Изменения КРЕС были связаны с колебаниями $CD4^+$ Т-лимфоцитов. У пациентов со стартовым количеством КРЕС на среднем уровне или выше этого значения, отмечался более выраженный ИД и более медленный рост $CD4^+$

Т-лимфоцитов. На этом фоне уровень КРЕС тенденции к снижению демонстрировал.

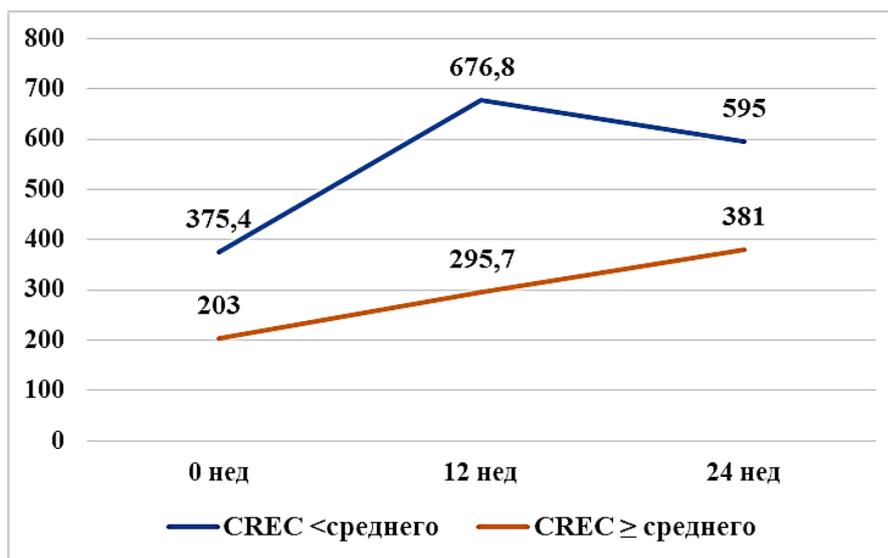


Рисунок 36 – Динамика количества CD4+ Т-лимфоцитов у пациентов с разным стартовым количеством КРЕС

С учетом прямой взаимосвязи между количеством ТREC и количеством CD4+ Т-лимфоцитов у пациентов с иммунодефицитом, а также повышение ТREC на фоне АРТ в более ранние сроки по сравнению CD4+ Т-лимфоцитами, ТREC является прогностическим маркером восстановления иммунитета у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Данные по уровню ВН, количеству ТREC могут быть сопоставлены с соответствующим уровнем ВН, CD4+ Т-лимфоцитов в математической модели и использованы для создания индивидуальных кривых, отражающих предполагаемую динамику иммунологического (CD4+ Т-лимфоциты) и вирусологического показателей (ВН) у конкретного пациента. Анализ полученных результатов позволит своевременно установить круг пациентов с высоким риском развития иммунологической неэффективности.

Несмотря на то, что различия среднего количества ТREC при ко-инфекции ВИЧ/ТБ и моноинфекции ВИЧ, не были статистически значимыми, у больных с

вторичными инфекциями может потребоваться более тщательный контроль этого показателя.

Уровень KREC обратно зависел от количества CD4+ Т-лимфоцитов, данный показатель может использоваться в качестве дополнительного маркера для оценки гомеостаза иммунной системы при лечении ВИЧ-инфекции.

ГЛАВА 5 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Снижение бремени распространения ВИЧ-инфекции и уменьшение числа больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции является важной задачей. Внедрение в практику схем лечения с высокой эффективностью и хорошей переносимостью позволяет снизить уровень ВН ниже порога определения (менее 50 копий/мл) у абсолютного большинства пациентов и предотвратить отрывы от АРТ. Стойкое снижение ВН минимизирует риск дальнейшей передачи возбудителя в популяции и не дает прогрессировать заболеванию.

Мониторинг ВИЧ-инфекции предполагает контроль уровня двух показателей: ВН и CD4+ Т-лимфоцитов. Как правило, уровень ВН быстро снижается на фоне начала АРТ, повышение количества CD4+ Т-лимфоцитов происходит значительно медленнее. Результаты многочисленных исследований показывают, что достижение неопределяемой ВН не во всех случаях приводит к гладкому течению заболевания: у пациентов на АРТ могут развиваться вторичные заболевания, вирусологические «прорывы» (повышение уровня ВН выше неопределяемого уровня), не восстанавливаться CD4+ Т-лимфоциты до нормального уровня (более 500 кл/мкл).

Своевременное выявление пациентов с риском негладкого течения ВИЧ-инфекции на АРТ возможно при расширении перечня показателей для мониторинга ВИЧ-инфекции.

В диссертационном исследовании изучалась эффективность и переносимость метаболически благоприятных схем терапии для пациентов с субклиническими и поздними стадиями ВИЧ-инфекции и СПИДом, а также возможность усиления мониторинга за ВИЧ-инфекцией: резервуар ВИЧ, количество ТREC, KREC в мониторинге ВИЧ-инфекции.

В последние годы с учетом появления высокоэффективных препаратов из группы ИИ доказана возможность лечения двумя антиретровирусными препаратами как пациентов, ранее не получавших АРТ, так и пациентов, ранее получавших АРТ тремя антиретровирусными препаратами [59, 63]. Оптимизация

схемы АРТ за счет исключения препарата с наибольшей токсичностью при условии сохранения ее эффективности может уменьшить негативные воздействия. Наиболее часто применяют комбинацию долутегравир (ИИ) + ламивудин (НИОТ), долутегравир (ИИ) + эмтрицитабин (НИОТ), долутегравир (ИИ) + рилпивирин (ННИОТ) [38, 66]. В соответствии с клиническими рекомендациями РФ «ВИЧ-инфекция у взрослых» 79/1, 2020 года возможно лечение пациентов схемой из двух препаратов ИП/ритонавир + ламивудин; ИИ + ламивудин, перевод на схемы из двух препаратов в большей степени показан пациентам, у которых уже развились метаболические нарушения на ранее применяемой схеме из трех препаратов [5].

Применение комбинации долутегравир + ламивудин у пациентов, ранее не получавших лечение, с уровнем ВН менее 500 тыс. копий/мл до начала лечения в двух многоцентровых, двойных слепых, рандомизированных клинических исследованиях продемонстрировало через 48 недель АРТ снижение уровня ВН менее 50 копий/мл в 90 % и 93 % случаев по сравнению со схемой из трех препаратов долутегравир, тенофовир, эмтрицитабин 93 % (скорректированная разница $-2,6$ %, 95 % ДИ $-6,7...+1,5$) и 94 % (скорректированная разница $-0,7$ %, 95 % ДИ $-4,3...+2,9$) [71]. Битерапия долутегравиром и ламивудином показала более низкую частоту побочных эффектов, связанных с лекарственными средствами, чем тритерапия долутегравиром, тенофовиром, эмтрицитабином (19,6 % против 25,0 %; ОР 0,78; 95 % ДИ 0,64–0,95). Метаболические показатели, отражающие состояние почек и костей, были более благоприятными при приеме битерапии [60]. Переключение пациентов с уровнем ВН менее 50 копий/мл, ранее получавших тритерапию, на схемы битерапии долутегравир, ламивудин; долутегравир, эмтрицитабин; долутегравир, рилпивирин позволяло удерживать неопределяемый уровень ВН в высоком проценте случаев. При применении схемы долутегравир, рилпивирин у 95 % пациентов через 48 недель лечения сохранялся неопределяемый уровень ВН, отмечалось тенденция к нормализации показателей липидного профиля (для пациентов, переведенных с ИП) и биомаркеров состояния почек и костной системы (для пациентов, у которых из

схемы был исключен тенофовир) [112]. При переходе на долутегравир и ламивудин пациенты с ВИЧ-инфекцией, количеством CD4+ Т-лимфоцитов более 350 кл/мкл и уровнем ВН менее 50 копий/мл, в 92,7 % случаев сохранили неопределяемую ВН по окончании 48 недель терапии. Случаев вирусологической неудачи зарегистрировано не было [55]. Лечение комбинацией долутегравир, эмтрицитабин пациентов с подавленной ВН в течение 24 недель было не менее эффективным по сравнению с лечением тремя препаратами: через 48 недель доля пациентов с неопределяемой ВН составила 90,3 % против 91,5 % (разница в риске -1,1 %; 95 % ДИ -9,3...+7,1; $p = 0,791$) [66].

Переход на битерапию не увеличивал уровни маркеров воспаления. При оценке биомаркеров активации: интерферон-с-индуцированный белок 10 (IP10), высокочувствительный С-реактивный белок (hs-CRP), растворимые CD14 (sCD14) и CD163 (sCD163), воспаления: интерлейкин-6 (IL-6), свертывания крови: D-димер, и иммунного ответа: интерферон (ИФН)-с, фактор некроза опухоли (ФНО)- α и ИЛ-4, в двух группах пациентов с подавленным уровнем ВН: пациенты, продолжающие тройную терапию (26 пациентов), и пациенты, которые перешли с тройной терапии на двойную (49 пациентов), через 24 или 48 недель после было обнаружено, что уровни IL-6 и sCD14 были ниже у пациентов через 48 недель после перехода на двойную терапию по сравнению с таковыми у пациентов, которые продолжали получать тройную терапию ($p = 0,012$ и $p = 0,001$ соответственно), без различий в уровнях остальных биомаркеров. Среди пациентов с надирным количеством $CD4 \leq 200$ клеток/мл уровни sCD14 были ниже у пациентов, получавших двойную терапию в течение 48 недель (14 пациентов), по сравнению с таковыми у пациентов, получавших постоянную тройную терапию (11 пациентов; $p = 0,029$), без различий в уровнях других биомаркеров [120]. Отсутствие роста уровней биомаркеров у пациентов при переключении на битерапию может косвенно свидетельствовать об отсутствии нарастания остаточной виремии.

При этом за пределами зоны чувствительности разные схемы АРТ могут достигать различного уровня РНК ВИЧ, можно предполагать определенную

корреляцию остаточного уровня РНК ВИЧ и резервуара ВИЧ.

В последнее время для лечения ВИЧ-инфекции стали применяться схемы, содержащие один НИОТ (не тенофовир), вместо двух или вообще не содержащие нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы [54, 68, 121]. Несмотря на применение нескольких схем битерапии, окончательный протокол стратегии битерапии до сих пор не разработан. Хотя в сравнительных исследованиях у ранее нелеченных пациентов с ВИЧ-инфекцией режимы би- и тритерапии показали сопоставимую эффективность [38, 56, 66, 129], при детальном анализе были выявлены пациенты с более слабым ответом на терапию, у которых уровень CD4 Т-лимфоцитов был менее 200 кл/мкл [133]. Поэтому существует необходимость дальнейшего изучения эффективности двух- и трехкомпонентных режимов АРТ у различных групп пациентов и выделения дополнительных маркеров и предикторов эффективности лечения. Также недостаточно ясно, как использовать битерапию у конкретного пациента: со старта или в ходе планового перевода [20, 54].

Когорта пациентов с субклиническими стадиями заболевания представляет собой достаточно разнородную группу с разными сроками от момента инфицирования, что связано с медленным прогрессированием ВИЧ-инфекции. Снижение количества CD4 Т-лимфоцитов происходит постепенно в течение длительного времени. При отсутствии проявлений вторичных заболеваний, сроки инфицирования пациентов могут колебаться от нескольких месяцев до 7 лет и более, что обуславливает большую разницу в выраженности угнетения иммунной системы, уровне ВН и степени контроля макроорганизма за течением инфекционного процесса при одинаковой стадии заболевания. В связи с этим для изучения новых подходов к лечению пациентов с субклиническими стадиями заболевания требуется сравнение предлагаемых схем со стандартными схемами, демонстрирующими высокую эффективность.

С учетом относительно низкой эффективности схем АРТ на основе ННИОТ первого поколения (60–80 %) и высоком риске прерывания терапии (до 22 % в случае применения схем на основе эфавиренза), в исследовании сравнивались две

схемы лечения, включающие более современные препараты: первая схема на основе ИИ, вторая – ННИОТ второго поколения.

На старте терапии обе схемы АРТ включали по три лекарственных препарата. В первом случае еще до начала АРТ планировался переход на схему с двумя препаратами через 24 недели лечения при снижении уровня ВН менее 50 копий/мл и отсутствии ВИД (количество CD4 Т-лимфоцитов более 350 кл/мкл). Упрощение схемы АРТ проводилось для оценки эффективности двухкомпонентной схемы лечения при исключении из схемы тенофовира, препарата с высоким риском негативного влияния на почки и костную систему, по сравнению с трехкомпонентным лечением, включающим тенофовир, изучения профиля безопасности такого перехода. Дополнительно изучалась динамика вирусологических, иммунологических и метаболических показателей в группе перехода с трех препаратов на два.

В исследовании удалось перевести на битерапию 96,1 % пациентов (73/76 первоначально отобранных в группу 1). И только в трех случаях в связи с определяемой ВН по окончании 24 недель терапии была продолжена АРТ из трех препаратов, невозможность перевода была связана с развитием оппортунистической инфекции и недостаточной приверженностью к терапии.

Уровень ВН стремительно снижался на обеих схемах за первые 4 недели лечения, затем темпы снижения становились более плавными. Отсутствие пациентов с определяемым уровнем ВН по окончании 24 недель лечения при использовании схемы на основе ИИ было связано с дизайном исследования.

Отмена одного препарата в схема АРТ снижала индекс подавления схемы, однако анализ результатов показал, что подобное упрощение терапии у пациентов с уже подавленной ВН не приводило к нарастанию среднего уровня ВН (0,7 lg10 копий/мл через 24 и 48 недель лечения, 0,45 lg10 копий/мл через 72 недели лечения), доля пациентов с неопределяемой ВН на фоне перехода на битерапию увеличивалась (87,2 % и 94,1 % через 24 и 48 недель битерапии). В исследовании по переключению пациентов со стойко подавленной ВН на комбинацию долутегравир, ламивудин через 48 недель битерапии неопределяемая

ВН отмечалась в 92,7 % [55].

Эффективность битерапии не уступала эффективности тритерапии: через 72 недели АРТ больше 94 % пациентов на обеих схемах имели подавленную ВН, при этом средний уровень ВН находился на низком уровне и не превышал 5 копий/мл.

Повышение количества CD4 Т-лимфоцитов происходит гораздо медленнее, чем снижение уровня ВН. Прирост CD4 Т-лимфоцитов порядка 50 кл/мкл за 48 недель АРТ является хорошим показателем и свидетельствует об иммунологической эффективности схемы. В исследовании за 48 недель среднее увеличение CD4 Т-лимфоцитов было значительно большим, чем 50 кл/мкл, и составило в группе переключения на битерапию более 300 кл/мкл, в группе тритерапии – более 200 кл/мкл. Средний прирост CD4 Т-лимфоцитов через 48 недель был значимо выше, чем в группе тритерапии.

Исходные уровни CD4 Т-лимфоцитов на старте лечения, статистически значимо не отличаясь между группами, при этом средний уровень CD4 Т-лимфоцитов был на 190,4 кл/мкл меньше в группе 1 (переключения на битерапию) по сравнению с группой 2 (тритерапии). Это и могло определить больший уровень иммунной реституции (восстановление количества CD4 Т-лимфоцитов) у пациентов с более выраженным угнетением Т-клеточного ростка. Другим объяснением может быть большая иммунологическая эффективность ингибиторов интегразы по сравнению с ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ и меньшее число препаратов в схеме, соответственно меньшая токсичность.

Переход на битерапию не оказывал значимого влияния на биохимические показатели. На фоне приема теофовира в группе перехода на битерапию отмечалось значимое повышение уровня паратгормона выше нормальных значений. Через 24 недели битерапии отмечалась тенденция к снижению данного показателя, через 48 недель среднее значение уровня паратгормона возвращалось в пределы нормальных значений. Повышение паратгормона является маркером снижения минерализации костной ткани и отражает влияние приема теофовира

на костную ткань. Отмена препарата приводила к снижению рисков развития остеопороза.

Несмотря на высокую эффективность и хорошую переносимость перехода на битерапию, при анализе перехода на битерапию у пациентов с разной установочной точкой ВН, было показано, что через 48 недель лечения при стартовой высокой установочной точке ВН уровень виремии был выше, чем при низкой установочной точке ВН: 1,08 lg10 копий/мл (12 копий/мл) против 0,5 lg10 копий/мл (3 копии) (по окончании 24 недель тритерапии ВН была 0,74 lg10 копий/мл и 0,69 lg10 копий/мл ($p = 0,797$) соответственно), также как и количество CD8 Т-лимфоцитов, что могло повысить риски избыточной иммунной активации у таких пациентов.

Поскольку на сегодняшний день в лечении пациентов предлагаются разнообразные комбинации битерапии [38, 63, 66], в том числе приводятся данные по эффективности битерапии при интенифицирующем приеме: 98,8 % через 48 недель битерапии при приеме 5 раз в неделю с двухдневным перерывом [86], необходимо тщательно отбирать больных для перехода на битерапию и принимать решение не только на основе традиционных маркеров: количества CD4+ Т-лимфоцитов и уровня ВН, но и с учетом дополнительных маркеров (остаточной виремии, размера резервуара ВИЧ, маркеров Т-клеточного неогенеза).

Активное внедрение в практику битерапии на основе долутегравира привело к изучению «нестандартной» схемы с другим ИИ – ралтегравиром. Комбинация ралтегравира и этравирина (ННИОТ) применялась у пациентов старше 45 лет. Ранее пациенты получали тритерапию на основе бустированных ИП не менее 6 месяцев, на момент переключения имели ВН менее 50 копий/мл, количество CD4+ Т-лимфоцитов более 200 кл/мкл. Доля пациентов с неопределяемой ВН составила через 48 недель 95,1 % (95 % ДИ 90,5–97,5), через 96 недель – 92,7 % (95 % ДИ 87,5–95,8). За 96 недель улучшились показатели липидного профиля ($p = 0,001$), увеличилось соотношение CD4/CD8, снизился уровень растворимого CD14 на 27 % ($p = 0,001$), улучшилась минеральная

плотность костной ткани [58]. Изучалось существует ли значимое фармакокинетическое взаимодействие между ралтегравиром и этравирином. При совместном приеме терапевтические концентрации этравирина и ралтегравира регистрировались в крови практически во всех случаях, что способствовало достижению вирусологической эффективности более, чем у 90 % пациентов. Длительный период полувыведения этравирина и более высокая несвязанная фракция ралтегравира (57 %) обеспечивали адекватные концентрации препаратов в половых органах. Ралтегравир и этравирин обладают хорошими взаимодополняющими фармакокинетическими профилями и могут использоваться одновременно в схемах лечения [90].

Существует проблема эффективности лечения пациентов с продвинутыми стадиями ВИЧ-инфекции, что может приводить к увеличению числа неблагоприятных исходов [85]. Подбор АРТ пациентам затруднен в связи с необходимостью учитывать межлекарственные взаимодействия с препаратами для лечения вторичных заболеваний [131]. Анализ показал, что на исход лечения пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/туберкулез влияет не столько время начала АРТ или исходный уровень CD4 Т-лимфоцитов, сколько другие факторы, включающие потенциальные лекарственные взаимодействия, побочные эффекты от терапии, большое число одновременно применяемых препаратов и тяжесть заболевания [53]. Применяемые схемы терапии с базовым препаратом из группы ННИОТ первого поколения (эфавирензом) снижают уровень ВН в меньшем проценте случаев, чем схемы терапии с ИИ. По сравнению с эфавирензом через 48 недель АРТ долутегравиром или ралтегравиром неопределяемый уровень ВН отмечался чаще (ОШ 1,87 (95 % ДИ 1,34–2,64) и 1,40 (1,02–1,96) соответственно) [41]. При этом у ранее не получавших лечение пациентов, начавших АРТ на основе эфавиренза, регистрировались побочные эффекты средней и тяжелой степени [31].

Для повышения эффективности при лечении пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции возможно применение схем лечения, включающих препараты из трех разных классов. Применение таких схем лечения возможно у

данной категории пациентов в качестве третьей линии терапии, при развитии резистентности ВИЧ или подозрении на нее [5].

Для эффективного лечения пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции необходим подбор схем АРТ с минимальным количеством побочных эффектов. Применение АРТ на основе ралтегравира у пациентов, переключенных с других схем лечения снижало уровень триглицеридов ($p < 0,01$), в то время как трансаминазы печени, функция почек и уровень холестерина оставались практически стабильными, а у пациентов, ранее не получавших лечение, существенно не влияло на функцию почек, печени и липидный профиль сыворотки крови [65]. Даже значительное превышение дозы ралтегравира не приводило к возникновению значимых побочных эффектов [79]. При применении АРТ на основе этравирин у ранее не получавших лечения пациентов к концу 48 недели исследования не наблюдалось существенных изменений общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов или глюкозы натощак по сравнению с исходным уровнем, уровень липопротеидов высокой плотности увеличивался в среднем на 5 мг/дл (95 % ДИ 2–8), к концу 24 недели не отмечалось существенных изменений процентов общего жира в организме (среднее изменение +0,43, 95 % ДИ –0,63...+1,10), процентов жира туловища (+0,32, 95 % ДИ –0,41...+1,66) или процентов жира конечностей (+0,48, 95 % ДИ –0,64...+0,99). Увеличение соотношения жировой массы не было значительным (медиана изменения +0,02, 95 % ДИ –0,01...+0,09) [24].

Когорта пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции включала ВИЧ-инфицированных лиц с разнообразными вторичными заболеваниями, наиболее часто встречался туберкулез и цитомегаловирусная инфекция. У многих пациентов при обследовании выявлялось более одного заболевания, что усложняло подходы к их лечению с учетом необходимости одновременного применения большого числа лекарственных препаратов.

В исследовании применялась схема АРТ, имеющая три точки приложения препаратами из трех разных классов, и при этом включающая в свой состав только один препарат из группы НИОТ, но не тенофовир. При сравнении такого

подхода к лечению с лечением традиционными схемами АРТ с двумя точками приложения, включавшими тенофовир в 93,3 %, было установлено, что вирусологическая и иммунологическая эффективность при лечении препаратами из трех разных классов была выше.

Пациенты с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, как правило, имеют очень значительные иммунологические нарушения [39, 46]. Учитывая высокую частоту встречаемости цитомегаловирусной инфекции, нетуберкулезного микобактериоза (прежде всего вызванного *M. avium*), пневмоцистной инфекции, кандидоза [36, 48, 89, 91], пациентам с ТИД помимо лечения выявленных оппортунистических инфекцией, назначается профилактика ряда вторичных заболеваний.

За короткий срок лечения схемой АРТ из трех различных классов (24 недели) число пациентов с ТИД уменьшилось практически на 40 %, что позволяло отменить профилактический прием ко-тримоксазола, флуконазола, валганцикловира, азитромицина. Сокращение числа принимаемых пациентом препаратов снижало риски развития нежелательных реакций.

Кроме того, применение схемы АРТ без тенофовира, не повышало уровень креатинина в крови, что было характерным для схем, содержащих тенофовир. Отсутствие патологического влияния на почки, позволяло не прерывать лечение оппортунистических инфекций на время проведения дополнительных вмешательств для нормализации биохимических показателей. Повышение уровня альбумина могло способствовать повышению эффективности лечения за счет улучшения транспортных свойств крови.

Размер резервуара ВИЧ у пациентов на разных стадиях ВИЧ-инфекции продемонстрировал гетерогенность. Показатель колебался в значительном диапазоне от 0 до практически 5 lg копий/мл.

У пациентов с ВИД и поздним обращением за медицинской помощью размер резервуара был выше, что соответствует данным других исследований и свидетельствует о более длительном течении инфекционного процесса с инфицированием большего количества CD4 Т-лимфоцитов [130]. У пациентов с началом терапии даже до старта АРТ размер резервуара мог быть менее

1,84 lg копий/мл (69 копий/ 10^6 МПК), что соответствовало литературным данным. Пациенты с естественным контролем за ВИЧ (длительные непрогрессоры и элитные контроллеры) имели резервуар ВИЧ малого размера – от 30 до 200 копий ДНК ВИЧ на 1×10^6 клеток. Сходный показатель (в среднем около 70 копий ДНК на 1×10^6 клеток) имели пациенты, начавшие лечение в период острой ВИЧ-инфекции, у которых после прерывания терапии длительное время сохранялась неопределяемая вирусная нагрузка в крови (посттерапевтические контроллеры в когорте VISCONTI) [87, 106]. Несмотря на малый размер резервуара, уровень интегрированной ДНК у элитных контроллеров возрастал с течением времени, как и у прогрессоров.

В нашем исследовании на фоне постоянного приема антиретровирусных препаратов при размере резервуара менее 1,84 lg копий/мл до начала лечения отмечались разнонаправленные колебания резервуара ВИЧ у конкретного пациента, однако повышения его размера выше уровня 1,84 lg копий/мл не происходило. По-видимому, при малом размере резервуара АРТ позволяет удерживать этот показатель на низком уровне.

Назначение АРТ приводило к стабилизации количества ДНК ВИЧ. Чем раньше была начата АРТ, тем ниже уровень ДНК ВИЧ [95].

На фоне эффективной АРТ размер резервуара уменьшался. В ранее проведенных исследованиях изменение размера резервуара оценивалось на основании продолжительности периода полужизни резервуара – времени, за которое вдвое сокращается число провирусной ДНК ВИЧ в долгоживущих клетках-мишенях [76] или по абсолютному снижению количества ДНК ВИЧ в сроки, установленные дизайном исследования [75].

Анализ результатов в исследовании показывал, что уменьшение размера резервуара происходило в две фазы вне зависимости от сроков начала лечения. В первой фазе в течение 2-х лет – быстрое уменьшение количества ДНК ВИЧ при сопоставимом периоде полужизни резервуара у пациентов как с ранним, так и с поздним началом АРТ (113 и 146 дней соответственно). Во второй фазе количество ДНК ВИЧ снижалась значительно медленнее, период полужизни

резервуара у пациентов с ранним и поздним началом АРТ значительно отличался (25 лет и 377 лет соответственно). После 4 лет наблюдения на фоне эффективной АРТ средний размер резервуара ДНК ВИЧ у пациентов с ранним и поздним началом АРТ составил 140 копий/ 10^6 клеток и 690 копий/ 10^6 клеток соответственно [130].

В нашем исследовании размер резервуара также снижался у большинства пациентов на фоне начала АРТ, при этом уменьшение размера происходило критически в течение первых 24 недель АРТ, затем изменения размера резервуара ВИЧ становились более плавными, значимой динамики в размере резервуара ВИЧ между 24 и 48 неделями АРТ не отмечалось.

Учитывая данные, что применение никотинамида (ИГДА III класса) в сочетании с ауранофином (препарат золота) на фоне схем АРТ с включением долутегавира показало снижение уровня ДНК ВИЧ в мононуклеарах периферической крови [28], а также результаты исследования, в котором было показано, что применение схем АРТ на основе ИП повышает частоту «остаточной» вирусемии, по сравнению со схемами на основе ННИОТ и ИИ [51], был изучен размер резервуара у пациентов на разных схемах АРТ. После 48 недель терапии, пациенты, получавшие лечение на основе ИП, имели значительно больший резервуар, чем пациенты со схемами АРТ на основе ИИ или ННИОТ. Вероятнее всего, наблюдаемая разница связана не с переносимостью препаратов или приверженностью к лечению, а обусловлена различным механизмом действия ИП по сравнению с ИИ и ННИОТ.

Помимо вирусологической эффективности, большое значение имеет иммунологическая эффективность. Лабораторный мониторинг показателей, позволяющий быстро определить круг пациентов с недостаточной активностью тимуса и высокой активностью В-клеточного звена иммунитета, обеспечивает своевременное изменение тактики ведения у пациентов с высокими рисками не восстановления функции иммунной системы.

Уровень ТREC на старте лечения у пациентов с иммунодефицитом обуславливал количество CD4 Т-лимфоцитов через 12 и 24 недели АРТ у

пациентов, в случае если показатель первоначально был ниже 111,3 копий/ 10^5 лейкоцитов, то рост количества CD4 Т-лимфоцитов был меньше. Полученные данные согласуются результатами анализа данного показателя у пациентов с адекватным и неадекватным иммунным ответом [129]. При этом незначительный прирост TREC или его отсутствие за первые 12 недель АРТ, как правило, приводил к отсутствию роста или даже снижению количества CD4 Т-лимфоцитов. Несмотря на то, что срок наблюдения за пациентами в рамках нашего исследования был ограничен, раннее выявление низкого количества TREC позволяло оценивать возможности в восстановлении иммунитета у конкретного пациента.

Уровень KREC на старте лечения у пациентов с иммунодефицитом также был взаимосвязан с количеством CD4 Т-лимфоцитов, однако характер этой зависимости был прямо противоположным. Большое количество KREC соответствовало низкому количеству CD4 Т-лимфоцитов. Лечение в период наблюдения сильно на количество KREC не влияло. Наблюдался прирост KREC в первые 12 недель АРТ и отсутствие значимого снижения показателя через последующие 12 недель. Уровень KREC во всех возрастных группах превышал аналогичные значения здоровых людей, отражая как компенсаторный рост числа В-лимфоцитов, так и имеющуюся избыточную иммунную активацию у пациентов с ВИЧ-инфекцией [64].

Ранее было показано, что нормализация KREC происходит только при длительной эффективной АРТ и, по-видимому, связано восстановлением количества CD4 Т-лимфоцитов [64]. В связи с этим, KREC может также использоваться в качестве дополнительного показателя для оценки нарушений в регуляции иммунной системы. Длительно сохраняющееся повышение KREC может свидетельствовать о хроническом иммунном воспалении и требует изменения подходов к мониторингу за пациентом.

По результатам работы показано, что возможно конструирование эффективных схем АРТ для пациентов с ВИЧ-инфекцией с учетом их соматического статуса, иммунологических и вирусологических показателей.

Лабораторный мониторинг эффективности лечения с использованием размера резервуара ВИЧ и маркеров Т-клеточного неогенеза открывает новые возможности контроля за ВИЧ-инфекцией и своевременного изменения тактики ведения пациента для улучшения прогноза.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с субклиническими стадиями ВИЧ-инфекции вирусологическая и иммунологическая эффективность и переносимость битерапии сопоставима с тритерапией: через 72 недели антиретровирусной терапии доля пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой была более 94 %, средний прирост CD4+ Т-лимфоцитов превышал 300 кл/мкл как при битерапии, так и при тритерапии.

2. Лечение пациентов с поздней стадией ВИЧ-инфекции препаратами из трех разных классов демонстрирует более высокую вирусологическую и иммунологическую эффективность по сравнению со стандартной схемой антиретровирусной терапии, состоящей из двух разных классов: через 24 недели антиретровирусной терапии доля пациентов с неопределяемым уровнем вирусной нагрузки составила 84,6 % и 66,7 % (RR 1,269, 95 % ДИ 1,007–1,599), прирост количества CD4+ Т-лимфоцитов на 214,5 кл/мкл и 138,1 кл/мкл, соответственно.

3. Резервуар ВИЧ в крови на старте лечения имеет широкий диапазон значений (от 0 до 4,96 lg копий/10⁶ МПК) и коррелирует с вирусной нагрузкой, CD4+ Т-лимфоцитами, соотношением CD4/CD8, а в процессе антиретровирусной терапии – с вирусной нагрузкой, соотношением CD4/CD8 и исходным резервуаром ВИЧ.

4. Резервуар ВИЧ значительно снижается при применении в схеме антиретровирусной терапии ингибитор интегразы и/или ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы по сравнению с ингибитором протеазы: 1,46 и 1,23 lg копий/10⁶ МПК против 2,07 lg копий/10⁶ МПК через 48 недель антиретровирусной терапии, соответственно.

5. Разработана математическая модель течения ВИЧ-инфекции с учетом пролиферативной активности тимуса, позволяющая прогнозировать восстановление уровня CD4+ Т-лимфоцитов.

6. Маркер Т-клеточного неогенеза TREC у пациентов с иммунодефицитом отражает активность тимуса, количество TREC на старте

лечения коррелирует с количеством CD4+ Т-лимфоцитов через 12 и 24 недели антиретровирусной терапии ($p = 0,002$ и $0,036$ соответственно), а также с приростом CD4+ Т-лимфоцитов за 12 недель антиретровирусной терапии ($p = 0,007$), являясь прогностическим критерием иммунологической эффективности антиретровирусной терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с субклиническими стадиями ВИЧ-инфекции рекомендуется применение планового перехода с тритерапии на битерапию после 24 недель антиретровирусной терапии при учете снижения уровня вирусной нагрузки до неопределяемого уровня и количестве CD4 Т-лимфоцитов 350 кл/мкл и более.

2. У пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции рекомендуется применение схемы лечения препаратами из трех различных классов, включающей два основных препарата, для максимально быстрого достижения вирусологической и иммунологической эффективности при сохранении хорошего профиля безопасности.

3. У пациентов с ВИЧ-инфекцией и иммунодефицитом, особенно при поздних стадиях заболевания, рекомендуется определение размера резервуара ВИЧ и маркера Т-клеточного неогенеза TREC для своевременного выявления лиц с высокими рисками негладкого течения заболевания.

4. При выявлении резервуара ВИЧ, размер которого выше среднего, рекомендуется назначение схемы антиретровирусной терапии с большой силой подавления вируса у наивных больных с ВИЧ-инфекцией или коррекция схемы антиретровирусной терапии на схему с большей силой подавления, контроль размера резервуара ВИЧ и уровня вирусной нагрузки.

5. Пациентам с размером резервуара ВИЧ выше среднего не рекомендуется лечение схемами антиретровирусной терапии на основе ингибиторов протеазы

6. Пациентам с иммунодефицитом и количеством TREC ниже среднего рекомендуется тщательный мониторинг вторичных инфекций в связи с высоким риском сохранения имеющегося иммунодефицитного состояния

7. Пациентам с количеством TREC ниже среднего не рекомендуется переход на схемы антиретровирусной терапии с уменьшенным числом препаратов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АИО	адекватный иммунный ответ
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АРТ	антиретровирусная терапия
АСТ	аспартатаминотрансфераза
ВБЛУ	внутрибрюшные лимфатические узлы
ВГЛУ	внутригрудные лимфатические узлы
ВИД	выраженный иммунодефицит
ВКО	внутренний контрольный образец
ВН	вирусная нагрузка
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ДИ	доверительный интервал
ИБ	иммунный блоттинг
ИД	иммунодефицит
ИИ	ингибитор интегразы
ИП	ингибитор протеазы
ИРИ	иммунорегуляторный индекс
МАК-инфекция	инфекция <i>M. avium complex</i>
МПК	мононуклеары периферической крови
МПС	мочеполовая системы
НИО	неадекватный иммунный ответ
НИОТ	нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
ННИОТ	ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
НУ	низкоуровневая виремия
ОБ	общий билирубин
ПАВ	психоактивные вещества
ПБ	прямой билирубин
ПЦП	пневноцистная пневмония
СВИС	синдром восстановления иммунной системы

СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
ТИД	тяжелый иммунодефицит
ТТГ	тиреотропный гормон
УИД	умеренный иммунодефицит
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХП ТБ	химиопрофилактика туберкулеза
ЦМВИ	цитомегаловирусная инфекция
ЭВК	эндогенный внутренний контроль
SER	коэффициент затраты/эффективность
KREC	эксцизионное кольцо рецептора В-лимфоцитов
RR	относительный риск
TREC	эксцизионное кольцо рецептора Т-лимфоцитов

ОСНОВНЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Битерапия – сочетание основного действующего препарата с одним НИОТ (без тенофовира)

Вирусологическая эффективность – снижение уровня РНК ВИЧ менее 50 копий/мл через 6 месяцев от начала АРТ

Выраженный иммунодефицит – количество CD4 Т-лимфоцитов от 200 до 349 кл/мкл

Иммунодефицит – снижение количества CD4 Т-лимфоцитов ниже 500 кл/мкл

Иммунологическая эффективность – восстановление количества CD4 Т-лимфоцитов до нормального уровня (500 кл/мкл и более) на фоне АРТ

Конструирование схем – подбор новой комбинации антиретровирусных препаратов для усиления эффективности и уменьшения токсичности лечения.

Маркеры Т-клеточного неогенеза – кольцевые фрагменты ДНК, образующиеся при рекомбинации генов в цепи эписомальной ДНК в процессе созревания Т-лимфоцитов (TREC) и В-лимфоцитов (KREC)

Переносимость терапии – отсутствие значимого влияния схемы АРТ на метаболические показатели организма человека, способствующее снижению риска возникновения (прогрессирования) хронических неинфекционных заболеваний и сохранению продолжительности активной жизни

Резервуар ВИЧ – совокупность в организме человека ДНК провирусов, способных к персистенции и реактивации, оказывающих влияние на клиническое течение ВИЧ-инфекции

Терапия препаратами из трех различных классов – сочетание двух основных действующих препаратов с одним нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (НИОТ) (без тенофовира)

Тритерапия – классическая АРТ, на основе сочетания основного действующего препарата с двумя НИОТ, включая тенофовир

Тяжелый иммунодефицит – количество CD4 Т-лимфоцитов менее

200 кл/мкл

Умеренный иммунодефицит – количество CD4 Т-лимфоцитов от 350 до 499 кл/мкл

Установочная точка вирусной нагрузки – уровень вирусной нагрузки, формируемой после этапа первичной высокой вiremии (острой ВИЧ-инфекции), на основе иммунологического распознавания и подавления ВИЧ иммунной системой человека.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бартлетт, Д. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции / Д. Бартлетт, Д. Галлант, П. Фам. – М. : Р. Валент, 2012. – С. 528.
2. Болезнь Грейвса у пациентки с ВИЧ-инфекцией, получающей антиретровирусную терапию / Т. Б. Моргунова, А. А. Зорина, Е. С. Малолеткина [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2020. – Т. 66, № 3. – С. 22–26. DOI: 10.14341/probl12375.
3. Государственная стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2030 года. Утверждена распоряжением Правительства Российской Федерации от 21 декабря 2020 г. № 3468-р. – URL: <http://pravo.gov.ru/novye-postupleniya/rasporyazhenie-pravitelstva-rossiyskoj-federatsii-ot-21-12-2020-3468-r/>. – Текст : электронный.
4. Клиническая иммунология. Практическое пособие для инфекционистов / В. А. Козлов, Е. П. Тихонова, А. А. Савченко [и др.]. – Красноярск : Поликор, 2021. – 563 с.
5. Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у взрослых» 79/1, 2020. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/79_1. – Текст : электронный.
6. Модель инфекционного процесса, вызванного ВИЧ. В книге: Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы / Е. И. Веселова, М. Ю. Простов, Э. В. Карамов // XIV Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского : сборник трудов. – Москва, 2022. – С. 37.
7. Нечаева, О. Б. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в России на период начала действия Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 5. – С. 15–24. DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-5-15-24.
8. Патент 2751164 Российская Федерация, МПК А61К31/5365, А61К31/506, А61К31/52, А61Р31/18. Динамическая антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции : № 2020116546 : заявл. 20.05.2020 : опубл. 08.07.2021 / Каминский Г. Д.,

Веселова Е. И., Самойлова А. Г., Васильева И. А. ; заявитель и патентообладатель
ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России. – 10 с.: ил.

9. Резервуар ВИЧ у больных ВИЧ-инфекцией / Е. И. Веселова, Г. Д. Каминский, А. Г. Самойлова, И. А. Васильева // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 50–57.

10. Референтные значения концентрации TREC и KREC у взрослых / Н. В. Давыдова, А. П. Продеус, И. В. Образцов // Врачу – 2021. – № 6. – С. 21–28
DOI: 10.29296/25877305-2021-06-05.

11. Роль ко-инфекции вирусным гепатитом С в нарушении продуктивной функции тимуса у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне иммунологически неэффективной антиретровирусной терапии / Е. В. Сайдакова, Л. Б. Королевская, Н. Г. Шмагель [и др.] // Медицинская иммунология. – 2013. – Т. 15, № 6. – С. 543–552.

12. Хоффман, К. Лечение ВИЧ-инфекции 2011 / К. Хоффман, Ю. К. Рокштро. – М. : Р. Валент, 2012. – С. 736.

13. Шмагель, К. В. Активация иммунитета при ВИЧ-инфекции / К. В. Шмагель, Н. Г. Шмагель, В. А. Черешнев // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19, № 5. – С. 489–504. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-5-489-504.

14. Эффективность и безопасность антиретровирусной терапии у «наивных» пациентов с поздней стадии ВИЧ-инфекции / Е. И. Веселова, Э. В. Карамов, Д. А. Кудлай [и др.] // Терапия. – 2022. – № 3. – С. 27–34.
DOI: 10.18565/therapy.2022.3.27-3.

15. Эффективность и безопасность лечения ВИЧ-инфекции с переходом на битерапию после 24 нед тритерапии / Е. И. Веселова, Г. Д. Каминский, Э. В. Карамов [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 10, № 4. – С. 66–75. DOI: 10.33029/2305-3496-2021-10-4-66-75.

16. A comparison of TRECs and flow cytometry for naive T cell quantification / S. P. Adams, S. Kricke, E. Ralph [et al.] // Clin Exp Immunol. – 2018. – Vol. 191 (2). – P. 198–202. DOI: 10.1111/cei.13062.

17. A low HIV-DNA level in peripheral blood mononuclear cells at antiretroviral treatment interruption predicts a higher probability of maintaining viral control / L. Assoumou, L. Weiss, C. Piketty [et al.] // *Aids*. – 2015. – Vol. 29 (15). – P. 2003–2007.

18. A randomized, controlled trial of the effect of rilpivirine versus efavirenz on cardiovascular risk in healthy volunteers / S. K. Gupta, J. E. Slaven, L. M. Kamendulis, Z. Liu // *J Antimicrob Chemother*. – 2015. – Vol. 70 (10). – P. 2889–2893.

19. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of TMC125 as 7-day monotherapy in antiretroviral naive, HIV-1 infected subjects / B. Gruzdev, A. Rakhmanova, E. Doubovskaya [et al.] // *AIDS*. – 2003. – Vol. 17 (17). – P. 2487–2494. DOI: 10.1097/00002030-200311210-00011.

20. ACTG A5353: a Pilot Study of Dolutegravir Plus Lamivudine for Initial Treatment of Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1)-infected Participants With HIV-1 RNA <500000 Copies/mL / B. O. Taiwo, L. Zheng, A. Stefanescu [et al.] // *Clin Infect Dis*. – 2018. – Vol. 66. – P. 1689–1697.

21. AIDS therapy with two, three or four agent combinations, applied in short sequences, differing from each other by drug rotation. I. First of two parts: a phase I trial equivalent, concerning five virostatics: AZT, ddI, ddC, acriflavine and an ellipticine analogue / G. Mathé, P. Pontiggia, S. Orbach-Arbouys, K. Triana // *Biomed Pharmacother*. – 1996. – Vol. 50 (5). – P. 220–227.

22. Amount of HIV DNA in peripheral blood mononuclear cells is proportional to the severity of HIV-1-associated neurocognitive disorders / B. Shiramizu, A. E. Williams, C. Shikuma, V. Valcour // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. – 2009. – Vol. 21 (1). – P. 68–74.

23. Ananworanich, J. The transient HIV remission in the Mississippi baby: why is this good news? / J. Ananworanich, M. L. Robb // *J Int AIDS Soc*. – 2014. – Vol. 17. – P. 19859. DOI: 10.7448/IAS.17.1.19859.

24. Antiretroviral activity and safety of once-daily etravirine in treatment-naive HIV-infected adults: 48-week results / M. A. Floris-Moore, K. Mollan, A. M. Wilkin [et al.] // *Antivir Ther.* – 2016. – Vol. 21 (1). – P. 55–64. DOI: 10.3851/IMP2982.

25. Antiviral activity, pharmacokinetics, and dose response of the HIV-1 integrase inhibitor GS-9137 (JTK-303) in treatment-naive and treatment-experienced patients / E. DeJesus, D. Berger, M. Markowitz [et al.] // *J Acquir Immune Defic Syndr.* – 2006. – Vol. 43 (1). – P. 1–5. DOI: 10.1097/01.qai.0000233308.82860.2f.

26. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of dolutegravir as 10-day monotherapy in HIV-1-infected adults / S. Min, L. Sloan, E. DeJesus [et al.] // *AIDS.* – 2011. – Vol. 25 (14). – P. 1737–1745. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32834a1dd9.

27. Association between cellular HIV-1 DNA level and mortality in HIV-1 infected African adults starting ART with high CD4 counts / J. B. N'takpe, D. Gabillard, R. Moh [et al.] // *EBioMedicine.* – 2020. – Vol. 56. – P. 102815. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102815.

28. Auranofin plus nicotinamide impact HIV reservoir among ART suppressed HIV individuals. AIDS Conference / L. B. Giron, J. Hunter, J. Galinskas [et al.] // Amsterdam. – 2018.

29. Baxter, A. E. Beyond the replication competent HIV reservoir: transcription and translation-competent reservoirs / A. E. Baxter, U. O'Doherty, D. E. Kaufmann // *Retrovirology.* – 2018. – Vol. 15. – P. 18.

30. Blankson, J. N. The challenge of viral reservoirs in HIV-1 infection / J. N. Blankson, D. Persaud, R. F. Siliciano // *Annu Rev Med.* – 2002. – Vol. 53. – P. 557–593. DOI: 10.1146/annurev.med.53.082901.

31. Cao, W. Optimizing Treatment for Adults with HIV/AIDS in China: Successes over Two Decades and Remaining Challenges / W. Cao, E. Hsieh, T. Li // *Curr HIV/AIDS Rep.* – 2020. – Vol. 17 (1). – P. 26–34. DOI: 10.1007/s11904-019-00478-x.

32. Cardiovascular risks associated with abacavir and tenofovir exposure in HIV-infected persons / A. I. Choi, E. Vittinghoff, S. G. Deeks [et al.] // *AIDS*. – 2011. – Vol. 25 (10). – P. 1289–1298. DOI: 10.1097/QAD.0b013e328347fa16.
33. Carosi, G. Progress and problems of the treatment of HIV infection / G. Carosi, C. Torti, A. Petroni // *Minerva Ginecol.* – 2000. – Vol. 52 (12 Suppl 1). – P. 38–53.
34. CD32+ and PD-1+ Lymph Node CD4 T Cells Support Persistent HIV-1 Transcription in Treated Aviremic Individuals / A. Noto, F. A. Procopio, R. Banga [et al.] // *J Virol.* – 2018. – Vol. 92 (20). – P. e00901-18.
35. CD4 cell count and HIV DNA level are independent predictors of disease progression after primary HIV type 1 infection in untreated patients / C. Goujard, M. Bonarek, L. Meyer [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2006. – Vol. 42. – P. 709–715. DOI: 10.1086/500213.
36. CD4 counts as predictors of opportunistic pneumonias in human immunodeficiency virus (HIV) infection / H. Masur, F. P. Ognibene, R. Yarchoan [et al.] // *Ann Intern Med.* – 1989. – Vol. 111 (3). – P. 223–231. DOI: 10.7326/0003-4819-111-3-223.
37. Cells producing residual viremia during antiretroviral treatment appear to contribute to rebound viremia following interruption of treatment / H. A. Aamer, J. McClure, D. Ko [et al.] // *PLoS Pathog.* – 2020. – Vol. 16 (8). – P. e1008791. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008791.
38. Cento, V. Two-drug regimens with dolutegravir plus rilpivirine or lamivudine in HIV-1 treatment-naïve, virologically-suppressed patients: Latest evidence from the literature on their efficacy and safety / V. Cento, C. F. Perno // *J Glob Antimicrob Resist.* – 2020. – Vol. 20. – P. 228–237. DOI: 10.1016/j.jgar.2019.08.010.
39. Characteristics and the first CD4+T lymphocytes test of newly-reported HIV/AIDS cases aged 50 years and above in the third round of China comprehensive AIDS response program / Q. Yue, Y. F. Liu, H. Li, Y. Zhao // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* – 2021. – Vol. 42 (10). – P. 1823–1828.

40. Combined effect of Vacc-4x, recombinant human granulocyte macrophage colony-stimulating factor vaccination, and romidepsin on the HIV-1 reservoir (REDUC): a single-arm, phase 1B/2A trial / S. Leth, M. H. Schleimann, S. K. Nissen [et al.] // *Lancet HIV*. – 2016. – Vol. 3. – P. e463–e472.

41. Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis / S. Kanters, M. Vitoria, M. Doherty [et al.] // *Lancet HIV*. – 2016. – Vol. 3 (11). – P. e510–e520. DOI: 10.1016/S2352-3018(16)30091-1.

42. Comparative efficacy, tolerability and safety of dolutegravir and efavirenz 400mg among antiretroviral therapies for first-line HIV treatment: a systematic literature review and network meta-analysis / S. Kanters, M. Vitoria, M. Zoratti [et al.] // *EClinicalMedicine*. – 2020. – Vol. 28. – P. 100573.

43. Concurrent measures of total and integrated HIV DNA monitor reservoirs and ongoing replication in eradication trials / A. M. Mexas, E. H. Graf, M. J. Pace [et al.] // *AIDS*. – 2012. – Vol. 26. – P. 2295–2306.

44. Conway, J. M. Residual Viremia in Treated HIV+ Individuals / J. M. Conway, A. S. Perelson // *PLoS Comput Biol*. – 2016. – Vol. 12 (1). – P. e1004677.

45. Corado, K. C. Emtricitabine + tenofovir alafenamide for the treatment of HIV / K. C. Corado, E. S. Daar // *Expert Opin Pharmacother*. – 2017. – Vol. 18 (4). – P. 427–432. DOI: 10.1080/14656566.2017.1288720.

46. Correlation between the Distribution of Chinese Medicine Syndromes and CD4 + T Lymphocyte Count in AIDS Patients in Xinjiang Region / Y. Zhang, J. P. Ma, X. L. Ma [et al.] // *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. – 2016. – Vol. 36 (10). – P. 1180–1183. PMID: 30641003.

47. Curaxin CBL0100 Blocks HIV-1 Replication and Reactivation through Inhibition of Viral Transcriptional Elongation / M. J. Jean, T. Hayashi, H. Huang [et al.] // *Front Microbiol*. – 2017. – Vol. 8. – P. 2007.

48. Cytomegalovirus (CMV) infection in HIV/AIDS patients and diagnostic values of CMV-DNA detection across different sample types / M. Zhao, C. Zhuo, Q. Li,

L. Liu // *Ann Palliat Med.* – 2020. – Vol. 9 (5). – P. 2710–2715. DOI: 10.21037/apm-20-1352.

49. Deeks S. G. HIV: shock and kill / S. G. Deeks // *Nature.* – 2012. – Vol. 487. – P. 439–440. DOI: 10.1038/487439a.

50. Defective HIV-1 proviruses produce novel protein-coding RNA species in HIV-infected patients on combination antiretroviral therapy / H. Imamchia, R. L. Dewarb, J. W. Adelsbergerb [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2016. – Vol. 113 (31). – P. 8783–8788.

51. Detectability of HIV Residual Viremia despite Therapy Is Highly Associated with Treatment with a Protease Inhibitor-Based Combination Antiretroviral Therapy / G. Darcis, N. Maes, A. O. Pasternak [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2020. – Vol. 64 (3). – P. e01902–01919. DOI: 10.1128/AAC.01902-19.

52. Determining the antiviral activity of tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve chronically HIV-1-infected individuals / M. Louie, C. Hogan, A. Hurley [et al.] // *AIDS.* – 2003. – Vol. 17 (8). – P. 1151–1156. DOI: 10.1097/00002030-200305230-00006.

53. Djimeu, E. W. Treatment of HIV among tuberculosis patients: A replication study of timing of antiretroviral therapy for HIV-1-associated tuberculosis / E. W. Djimeu, A. C. Heard // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 14 (2). – P. e0210327. DOI: 10.1371/journal.pone.0210327.

54. Dolutegravir lamivudine as initial therapy in HIV-1 infected, ARV-naïve patients, 48-week results of the PADDLE (Pilot Antiretroviral Design with Dolutegravir LamivudinE) study / P. Cahn, M. J. Rolon, M. I. Figueroa [et al.] // *J Int AIDS Soc.* – 2017. – Vol. 20 (1). – P. 21678.

55. Dolutegravir plus lamivudine for maintenance of HIV viral suppression in adults with and without historical resistance to lamivudine: 48-week results of a non-randomized, pilot clinical trial (ART-PRO) / R. De Miguel, D. Rial-Crestelo, L. Dominguez-Dominguez [et al.] // *EBioMedicine.* – 2020. – Vol. 55. – P. 102779. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102779.

56. Dolutegravir plus lamivudine for the treatment of HIV-1 infection /

A. Ciccullo, G. Baldin, A. Borghetti, S. Di Giambenedetto // *Expert Rev Anti Infect Ther.* – 2020. – Vol. 18 (4). – P. 279–292.

57. Dolutegravir-based antiretroviral therapy for patients co-infected with tuberculosis and HIV: a multicenter, noncomparative, open-label, randomized trial / K. E. Dooley, R. Kaplan, N. Mwelase [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2020. – № 70. – C. 549–556.

58. Dual therapy combining raltegravir with etravirine maintains a high level of viral suppression over 96 weeks in long-term experienced HIV-infected individuals over 45 years on a PI-based regimen: results from the Phase II ANRS 163 ETRAL study / C. Katlama, L. Assoumou, M. A. Valantin [et al.] // *J Antimicrob Chemother.* – 2019. – Vol. 74 (9). – P. 2742–2751. DOI: 10.1093/jac/dkz224.

59. Dual Therapy Treatment Strategies for the Management of Patients Infected with HIV: A Systematic Review of Current Evidence in ARV-Naive or ARV-Experienced, Virologically Suppressed Patients / J. G. Baril, J. B. Angel, M. J. Gill [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11 (2). – P. e0148231. DOI: 10.1371/journal.pone.0148231.

60. Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment-Naive Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials / P. Cahn, J. S. Madero, J. R. Arribas [et al.] // *J Acquir Immune Defic Syndr.* – 2020. – Vol. 83 (3). – P. 310–318. DOI: 10.1097/QAI.0000000000002275.

61. Dynamics of T cells and TCR excision circles differ after treatment of acute and chronic HIV infection / S. R. Lewin, R. M. Ribeiro, G. R. Kaufmann [et al.] // *J Immunol.* – 2002. – Vol. 169 (8). – P. 4657–4666. DOI: 10.4049/jimmunol.169.8.4657.

62. Early and Highly Suppressive ART are Main Factors Associated with Low Viral Reservoir in European Perinatally HIV Infected Children / A. Tagarro, M. Chan, P. Zangari [et al.] // *J Acquir Immune Defic Syndr.* – 2018. – Vol. 79 (2). – P. 269–276. DOI: 10.1097/QAI.0000000000001789.

63. Effectiveness, safety and pharmacoeconomic analysis of dual therapy with dolutegravir and lamivudine in virologically suppressed HIV-1 patients / C. Hidalgo-

Tenorio, L. L. Cortés, A. Gutiérrez [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – Vol. 98 (32). – P. 35–41.

64. Effects of combined antiretroviral therapy on B- and T-cell release from production sites in long-term treated HIV-1+ patients / E. Quiros-Roldan, F. Serana, M. Chiarini [et al.] // *J Transl Med.* – 2012. – Vol. 10. – P. 94. DOI: 10.1186/1479-5876-10-94.

65. Efficacy and safety of abacavir/lamivudine with raltegravir in treatment-experienced and treatment-naïve patients with HIV-1 infection: an observational, retrospective, multi-centre study / S. Rizzardo, M. Lanzafame, E. Lattuada [et al.] // *Int J STD AIDS.* – 2019. – Vol. 30 (5). – P. 467–471. DOI: 10.1177/0956462418817049.

66. Efficacy and safety of dolutegravir plus emtricitabine versus standard ART for the maintenance of HIV-1 suppression: 48-week results of the factorial, randomized, non-inferiority SIMPL'HIV trial / D. Sculier, G. Wandeler, S. Yerly [et al.] // *PLoS Med.* – 2020. – Vol. 17 (11). – P. e1003421.

67. Efficacy and safety of the regimens containing tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in fixed-dose single-tablet regimens for initial treatment of HIV-1 infection: A meta-analysis of randomized controlled trials / X. Tao, Y. Lu, Y. Zhou [et al.] // *Int J Infect Dis.* – 2020. – Vol. 93. – P. 108–117. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.01.035.

68. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies / J. M. Libre, C. C. Hung, C Brinson [et al.] // *Lancet.* – 2018. – Vol. 391. – P. 839–849.

69. Enhanced prophylaxis plus antiretroviral therapy for advanced HIV infection in Africa / J. Hakim, V. Musiime, A. J. Szubert [et al.] // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 377. – P. 233–245.

70. Establishing Simultaneous T Cell Receptor Excision Circles (TREC) and K-Deleting Recombination Excision Circles (KREC) Quantification Assays and Laboratory Reference Intervals in Healthy Individuals of Different Age Groups in Hong

Kong / J. S. Y. Kwok, S. K. F. Cheung, J. C. Y. Ho [et al.] // *Front Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 1411. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01411.

71. GEMINI Study Team. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials / P. Cahn, J. S. Madero, J. R. Arribas [et al.] // *Lancet.* – 2019. – Vol. 393 (10167). – P. 143–155. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32462-0.

72. Goulder, P. J. Paediatric HIV infection: the potential for cure / P. J. Goulder, S. R. Lewin, E. M. Leitman // *Nat Rev Immunol.* – 2016. – Vol. 16 (4). – P. 259–271. DOI: 10.1038/nri.2016.19.

73. Graves' disease as immune reconstitution disease in HIV-positive patients is associated with naïve and primary thymic emigrant CD4(+) T-cell recovery / V. Sheikh, R. Dersimonian, A. G. Richterman [et al.] // *AIDS.* – 2014. – Vol. 28 (1). – P. 31–39. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000006.

74. Guidelines «Updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring» WHO, march 2021. – URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340190/9789240022232-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. – Текст : электронный.

75. HIV DNA set point is rapidly established in acute HIV infection and dramatically reduced by early ART / J. Ananworanich, N. Chomont, L. A. Eller [et al.] // *EBioMedicine.* – 2016. – Vol. 11. – P. 68–72.

76. HIV reservoir size and decay in 114 individuals with suppressed plasma virus for at least seven years: correlation with age and not ARV regimen / J. Golob, J. Stern, S. Holte [и др.] // *IDWeek*, 2016; October 26–30 2016. – New Orleans, 2016. – 953 p.

77. HIV-1 DNA in peripheral blood mononuclear cells is strongly associated with HIV-1 disease progression in recently infected West African adults / A. K. Minga, X. Anglaret, T. d' Aquin Toni [et al.] // *J Acquir Immune Defic Syndr.* – 2008. – Vol. 48. – P. 350–354. DOI: 10.1097/QAI.0b013e3181775e55.

78. HIV-1 DNA predicts disease progression and post-treatment virological control / J. P. Williams, J. Hurst, W. Stöhr [et al.] // *Elife*. 2014. – Vol. 3. – P. e03821. DOI: 10.7554/eLife.03821.

79. Hosoda, T. An HIV-infected Patient with No Serious Adverse Events after Overdosing on Raltegravir / T. Hosoda, Y. Uehara, T. Naito // *Intern Med.* – 2020. – Vol. 59 (2). – P. 285–287. DOI: 10.2169/internalmedicine.3498-19.

80. Impact of multi-targeted antiretroviral treatment on gut T cell depletion and HIV reservoir seeding during acute HIV infection / J. Ananworanich, A. Schuetz, C. Vandergeeten [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7. – P. e33948.

81. Impaired Thymic Output Can Be Related to the Low Immune Reconstitution and T Cell Repertoire Disturbances in Relapsing Visceral Leishmaniasis Associated HIV/AIDS Patients / M. L. Silva-Freitas, G. Corrêa-Castro, G. F. Cota [et al.] // *Front Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 953. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00953.

82. Impairment of B-cell functions during HIV-1 infection / S. Amu, N. Ruffin, B. Rethi, F. Chiodi // *AIDS*. – 2013. – Vol. 27 (15). – P. 2323–2334. DOI: 10.1097/QAD.0b013e328361a427.

83. In Vitro Exposure to Prostratin but Not Bryostatin-1 Improves Natural Killer Cell Functions Including Killing of CD4+ T Cells Harboring Reactivated Human Immunodeficiency Virus / M. G. Desimio, E. Giuliani, A. S. Ferraro [et al.] // *Front Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1514.

84. Incomplete immune reconstitution in HIV/AIDS patients on antiretroviral therapy: Challenges of immunological non-responders / X. Yang, B. Su, X. Zhang [et al.] // *J Leukoc Biol.* – 2020. – Vol. 107 (4). – P. 597–612. DOI: 10.1002/JLB.4MR1019-189R.

85. Insufficient tuberculosis treatment leads to earlier and higher mortality in individuals co-infected with HIV in southern China: a cohort study / Z. Zheng, E. J. Nehl, C. Zhou [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2020. – Vol. 20 (1). – P. 873. DOI: 10.1186/s12879-020-05527-0.

86. Intermittent two-drug antiretroviral therapies maintain long-term viral suppression in real life in highly experienced HIV-infected patients / R. Palich, B. Abdi,

M. Wirden [et al.] // *J Antimicrob Chemother.* – 2021. – Vol. 76 (7). – P. 1893–1897. DOI: 10.1093/jac/dkab108.

87. Intermittent viremia after treatment interruption increased risk of ART resumption in post-treatment HIV-1 controllers. ANRS VISCONTI study. AIDS Conference / L. Hocqueloux, V. Monceaux, V. Avettand-Fènoël [et al.]. – Amsterdam, 2018.

88. Jablonowski, H. Studies of zidovudine in combination with didanosine and zalcitabine / H. Jablonowski // *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* – 1995. – Vol. 10, Suppl 1. – P. S52–56.

89. Justiz Vaillant, A. A. HIV-1 Associated Opportunistic Infections / A. A. Justiz Vaillant, R. Naik. – PMID: 30969609. – Текст : электронный // In: StatPearls Publishing; 2021 Jan. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30969609>.

90. Lack of a Clinically Significant Pharmacokinetic Interaction between Etravirine and Raltegravir Using an Original Approach Based on Drug Metabolism, Protein Binding, and Penetration in Seminal Fluid: A Pharmacokinetic Substudy of the ANRS-163 ETRAL Study / M. P. Lê, M. A. Valantin, L. Assoumou [et al.] // *Pharmacotherapy.* – 2019. – Vol. 39 (4). – P. 514–520. DOI: 10.1002/phar.2242.

91. Lawn, S. D. Optimum time to start antiretroviral therapy during HIV-associated opportunistic infections / S. D. Lawn, M. E. Török, R. Wood // *Curr Opin Infect Dis.* – 2011. – Vol. 24 (1). – P. 34–42. DOI: 10.1097/QCO.0b013e3283420f76.

92. Lymphocyte homeostasis is maintained in perinatally HIV-infected patients after three decades of life / S. Paghera, E. Quiros-Roldan, A. Sottini [et al.] // *Immun Ageing.* – 2019. – Vol. 16. – P. 26. DOI: 10.1186/s12979-019-0166-7.

93. Measuring replication competent HIV-1: advances and challenges in defining the latent reservoir / Z. Wang, F. R. Simonetti, R. F. Siliciano, G. M. Laird // *Retrovirology.* – 2018. – Vol. 15. – P. 21.

94. Moir, S. B-cell responses to HIV infection / S. Moir, A. S. Fauci // *Immunol Rev.* – 2017. – Vol. 275 (1). – P. 33–48. DOI: 10.1111/imr.12502.

95. Monitoring integration over time supports a role for CTL and ongoing replication as determinants of reservoir size / M. R. Pinzone, E. Graf, L. Lynch [et al.] //

J Virol. – 2016. – Vol. 90 (23). – P. 10436–10445. DOI: 10.1128/JVI.00242-16.

96. Naive B Cell Output in HIV-Infected and HIV-Uninfected Children / H. Payne, G. Chain, S. Adams [et al.] // AIDS Res Hum Retroviruses. – 2019. – Vol. 35 (1). – P. 33–39. DOI: 10.1089/AID. 2018.0170.

97. No Significant Changes to Residual Viremia After Switch to Dolutegravir and Lamivudine in a Randomized Trial / J. Z. Li, P. E. Sax, V. C. Marconi [et al.] // Open Forum Infect Dis. – 2019. – Vol. 6 (3). – P. ofz056. DOI: 10.1093/ofid/ofz056.

98. Ogba, O. M. The relationship between opportunistic pulmonary fungal infections and CD4 count levels among HIV-seropositive patients in Calabar, Nigeria / O. M. Ogba, L. N. Abia-Basse, J. Epoke // Trans R Soc Trop Med Hyg. – 2013. – Vol. 107 (3). – P. 170–175. DOI: 10.1093/trstmh/trs025.

99. Pankau, M. D. Decay of HIV DNA in the Reservoir and the Impact of Short Treatment Interruption in Kenyan Infants / M. D. Pankau // Open Forum Infect Dis. – 2018. – Vol. 5 (1). – P. ofx268. DOI: 10.1093/ofid/ofx268.

100. Panobinostat, a histone deacetylase inhibitor, for latent-virus reactivation in HIV-infected patients on suppressive antiretroviral therapy: a phase 1/2, single group, clinical trial / T. A. Rasmussen, M. Tolstrup, C. R. Brinkmann [et al.] // Lancet HIV. – 2014. – Vol. 1. – P. e13–e21.

101. Perdomo-Celis, F. CD8+ T-Cell Response to HIV Infection in the Era of Antiretroviral Therapy / F. Perdomo-Celis, N. A. Taborda, M. T. Rugeles // Front Immunol. – 2019. – Vol. 10. – P. 1896. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01896.

102. Perelson, A. S. Modeling the within-host dynamics of HIV infection / A. S. Perelson, R. M. Ribeiro // BMC Biol. – 2013. – Vol. 11. – P. 96. DOI: 10.1186/1741-7007-11-96\$.

103. Persistent low-level viraemia in antiretroviral treatment-experienced patients is not linked to viral resistance or inadequate drug concentrations / R. Palich, M. Wirden, G. Peytavin [et al.] // J Antimicrob Chemother. – 2020. – Vol. 75 (10). – P. 2981–2985. DOI: 10.1093/jac/dkaa273.

104. Pierson, T. Reservoirs for HIV-1: mechanisms for viral persistence in the presence of antiviral immune responses and antiretroviral therapy / T. Pierson,

J. McArthur, R. F. Siliciano // *Annu Rev Immunol.* – 2000. – Vol. 18. – P. 665–708.

105. Pinzone, M. R. Measuring integrated HIV DNA ex vivo and in vitro provides insights about how reservoirs are formed and maintained / M. R. Pinzone, U. O'Doherty // *Retrovirology.* – 2018. – Vol. 15 (1). – P. 22. DOI: 10.1186/s12977-018-0396-3.

106. Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy / A. Saez-Cirion, C. Bacchus, L. Hocqueloux [et al.] // *PLoS Pathog.* – 2013. – Vol. 9. – P. e1003211.

107. Prospective randomized trial of emtricitabine versus lamivudine short-term monotherapy in human immunodeficiency virus-infected patients / F. S. Rousseau, C. Wakeford, H. Mommeja-Marin [et al.] // *J Infect Dis.* – 2003. – Vol. 188 (11). – P. 1652–1658. DOI: 10.1086/379667.

108. Quan, Y. Defective HIV-1 quasispecies in the form of multiply drug-resistant proviral DNA within cells can be rescued by superinfection with different subtype variants of HIV-1 and by HIV-2 and SIV / Y. Quan, H. Xu, M. A. Wainberg // *J Antimicrob Chemother.* – 2014. – Vol. 69 (1). – P. 21–27.

109. Residual viral replication during antiretroviral therapy boosts human immunodeficiency virus type 1-specific CD8⁺ T-cell responses in subjects treated early after infection / G. M. Ortiz, J. Hu, J. A. Goldwitz [et al.] // *J Virol.* – 2002. – Vol. 76 (1). – P. 411–415. DOI: 10.1128/jvi.76.1.411-415.2002.

110. Residual Viremia Is Linked to a Specific Immune Activation Profile in HIV-1-Infected Adults Under Efficient Antiretroviral Therapy / M. Younas, C. Psomas, C. Reynes [et al.] // *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 663843. DOI: 10.3389/fimmu.2021.663843.

111. Residual viremia is preceding viral blips and persistent low-level viremia in treated HIV-1 patients / L. M. Hofstra, T. Mudrikova, A. J. Stam [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9 (10). – P. e110749. DOI: 10.1371/journal.pone.0110749.

112. Ribera, E. New Dual Combination of Dolutegravir-Rilpivirine for Switching to Maintenance Antiretroviral Therapy / E. Ribera // *AIDS Rev.* – 2018. – Vol. 20 (4). – P. 179–186. DOI: 10.24875/AIDSRev.M18000026.

113. RIDAR Study Group. Effectiveness and safety of dual therapy with rilpivirine and boosted darunavir in treatment-experienced patients with advanced HIV infection: a preliminary 24-week analysis (RIDAR study) / J. Pasquau, S. E. de Jesus, P. Arazo [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2019. – Vol. 19 (1). – P. 207. DOI: 10.1186/s12879-019-3817-6.

114. Risk of cardiovascular events from current, recent, and cumulative exposure to abacavir among persons living with HIV who were receiving antiretroviral therapy in the United States: a cohort study / K. Dorjee, S. M. Baxi, A. L. Reingold, A. Hubbard // *BMC Infect Dis.* – 2017. – Vol. 17 (1). – P. 708.

115. Risk of virological failure in HIV-1-infected patients experiencing low-level viraemia under active antiretroviral therapy (ANRS C03 cohort study) / M. A. Vandenhende, A. Perrier, F. Bonnet [et al.] // *Antivir Ther.* – 2015. – Vol. 20 (6). – P. 655–660. DOI: 10.3851/IMP2949.

116. Sahu, G. K. Potential implication of residual viremia in patients on effective antiretroviral therapy / G. K. Sahu // *AIDS Res Hum Retroviruses.* – 2015. – Vol. 31 (1). – P. 25–35. DOI: 10.1089/AID.2014.0194.

117. Short-course raltegravir intensification does not reduce persistent low-level viremia in patients with HIV-1 suppression during receipt of combination antiretroviral therapy / D. McMahon, J. Jones, A. Wiegand [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2010. – Vol. 50 (6). – P. 912–919. DOI: 10.1086/650749.

118. Silician, J. D. Nonsuppressible HIV-1 viremia: a reflection of how the reservoir persists / J. D. Siliciano, R. F. Siliciano // *J Clin Invest.* – 2020. – Vol. 130 (11). – P. 5665–5667. DOI: 10.1172/JCI141497.

119. Sperk, M. Immune Checkpoints as the Immune System Regulators and Potential Biomarkers in HIV-1 Infection / M. Sperk, R. V. Domselaar, U. Neogi // *Int J Mol Sci.* – 2018. – Vol. 19 (7). – P. 2000.

120. Switching to dual antiretroviral regimens is associated with improvement or no changes in activation and inflammation markers in virologically suppressed HIV-1-infected patients: the TRILOBITHE pilot study / A. Vallejo, M. Molano,

M. Monsalvo-Hernando [et al.] // *HIV Med.* – 2019. – Vol. 20 (8). – P. 555–560. DOI: 10.1111/hiv.12749.

121. Switching to dual/monotherapy determines an increase in CD8+ in HIV-infected individuals: An observational cohort study / C. Mussini, P. Lorenzini, A. Cozzi-Lepri [et al.] // *BMC Medicine.* – 2018. – Vol. 16 (1). – P. 247–260.

122. Taye, S. Impact of hepatitis C virus co-infection on HIV patients before and after highly active antiretroviral therapy: an immunological and clinical chemistry observation, Addis Ababa, Ethiopia / S. Taye, M. Lakew // *BMC Immunol.* – 2013. – Vol. 14. – P. 23. DOI: 10.1186/1471-2172-14-23.

123. T-cell activation positively correlates with cell-associated HIV-DNA level in viremic patients with primary or chronic HIV-1 infection / L. Weiss, M. F. Chevalier, L. Assoumou [et al.] // *AIDS.* – 2014. – Vol. 28. – P. 1683–1687.

124. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate: is there a true difference in efficacy and safety? / A. Hill, S. L. Hughes, D. Gotham, A. L. Pozniak // *J Virus Erad.* – 2018. – Vol. 4 (2). – P. 72–79. PMID: 29682298; PMCID: PMC5892670.

125. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate: an updated meta-analysis of 14894 patients across 14 trials / V. Pilkington, S. L. Hughes, T. Pepperrell [et al.] // *AIDS.* – 2020. – Vol. 34 (15). – P. 2259–2268. DOI: 10.1097/QAD.0000000000002699.

126. Tenofovir disoproxil fumarate co-administered with lopinavir/ritonavir is strongly associated with tubular damage and chronic kidney disease / D. Mizushima, D. T. H. Nguyen, D. T. Nguyen [et al.] // *J Infect Chemother.* – 2018. – Vol. 24 (7). – P. 549–554.

127. The Latent HIV Reservoir Resides Primarily in CD32- CD4+ T Cells in Perinatally, HIV-Infected Adolescents with Long-Term Virologic Suppression / A. Dhumakupt, L. V. Siems, D. Singh [et al.] // *J Infect Dis.* – 2019. – Vol. 219 (1). – P. 80–88.

128. The role of naïve T-cells in HIV-1 pathogenesis: an emerging key player / G. Khoury, R. Rajasuriar, P. U. Cameron, S. R. Lewin // *Clin Immunol.* – 2011. – Vol. 141 (3). – P. 253–267. DOI: 10.1016/j.clim.2011.09.002.

129. Thymic Function as a Predictor of Immune Recovery in Chronically HIV-Infected Patients Initiating Antiretroviral Therapy / R. Rb-Silva, C. Nobrega, C. Azevedo [et al.] // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P 25. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00025.

130. Total HIV-1 DNA, a Marker of Viral Reservoir Dynamics with Clinical Implications / V. Avettand-Fènoël, L. Hocqueloux, J. Ghosn [et al.] // *Clin Microbiol Rev.* – 2016. – Vol. 29 (4). – P. 859–880.

131. Treatment optimization in patients co-infected with HIV and Mycobacterium tuberculosis infections: focus on drug-drug interactions with rifamycins / M. Regazzi, A. C. Carvalho, P. Villani, A. Matteelli // *Clin Pharmacokinet.* – 2014. – Vol. 53 (6). – P. 489–507. DOI: 10.1007/s40262-014-0144-3.

132. TREC и KREC как маркеры прогноза ВИЧ-инфекции и COVID-19 / Е. И. Веселова, О. В. Ловачева, А. Г. Самойлова [и др.] // *Туберкулез и болезни легких.* – 2022. – № 100 (4). – С. 6–13. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-4-6-13.

133. Two-drug vs. three-drug combinations for HIV-1: Do we have enough data to make the switch? / S. Moreno, C. F. Perno, P. W. Mallon [et al.] // *IV Med.* – 2019. – Vol. 20, Suppl 4. – P. 2–12. DOI: 10.1111/hiv.12716.

134. Virological and immunological characteristics of HIV-infected individuals at the earliest stage of infection / J. Ananworanich, C. P. Sacdalan, S. Pinyakorn [et al.] // *J Virus Erad.* – 2016. – Vol. 2. – P. 43–48.

135. Which HIV patients should be screened for osteoporosis: an international perspective / E. Alvarez, W. H. Belloso, M. A. Boyd [et al.] // *Curr Opin HIV AIDS.* – 2016. – Vol. 11 (3). – P. 268–276. DOI: 10.1097/COH.0000000000000269.

136. Whitney, J. B. Rapid Seeding of the Viral Reservoir Prior to SIV Viremia in Rhesus Monkeys / J. B. Whitney // *Nature.* – 2014. – Vol. 512 (7512). – P. 74–77.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1.	Рисунок 1 – Структура резервуара ВИЧ в организме человека.	С. 20
2.	Рисунок 2 – Дизайн исследования.	С. 34
3.	Рисунок 3 – Динамика уровня ВН (1а) и количества CD4+ Т-лимфоцитов (1б).	С. 43
4.	Рисунок 4 – Динамика ВН в группах 1 (а) и 2 (б) в первые 24 недели АРТ при лечении тремя препаратами.	С. 44
5.	Рисунок 5 – Сравнение динамики ВН в группе 1 и 2 (стрелкой показан срок перехода на битерапию в группе 1).	С. 46
6.	Рисунок 6 – Количество CD4+ Т-лимфоцитов в группе 1 (а) и 2 (б) при разных сроках лечения (перпендикулярная прямая обозначает срок перехода на битерапию в группе 1).	С. 48
7.	Рисунок 7 – Количество CD8+ Т-лимфоцитов в группе 1 (а) и 2 (б) при разных сроках лечения (перпендикулярная прямая обозначает срок перехода на битерапию в группе 1).	С. 48
8.	Рисунок 8 – Соотношение CD4/CD8 в группе 1 (а) и 2 (б) при разных сроках лечения (перпендикулярная прямая обозначает срок перехода на битерапию в группе 1).	С. 49
9.	Рисунок 9 – Вторичные заболевания пациентов в группах 3 и 4.	С. 55
10.	Рисунок 10 – Лекарственные препараты, назначаемые пациентам в группах 3 и 4.	С. 57
11.	Рисунок 11 – Уровень ВН у пациентов групп 3 и 4.	С. 59
12.	Рисунок 12 – Распределение пациентов в зависимости от степени выраженности иммунодефицита в группах 3 (а) и 4 (б) на старте лечения.	С. 60
13.	Рисунок 13 – Среднее количество CD4+ (а) и CD8+ (б) Т-лимфоцитов в 3 и 4 группах.	С. 61
14.	Рисунок 14 – Гетерогенность резервуара ВИЧ у пациентов до начала АРТ.	С. 65

15. Рисунок 15 – Размер резервуара ВИЧ за 24 недели АРТ. С. 67
16. Рисунок 16 – Взаимосвязь размера резервуара ВИЧ и уровня ВН через 48 недель АРТ. С. 67
17. Рисунок 17 – Динамика среднего размера резервуара в зависимости от стартового значения показателя. С. 69
18. Рисунок 18 – Динамика среднего размера резервуара у пациентов, переведенных на битерапию и пациентов на тритерапии. С. 71
19. Рисунок 19 – Уравнения, описывающие простую модель течения ВИЧ-инфекции. С. 74
20. Рисунок 20 – Уравнения, описывающие исследовательскую модель течения ВИЧ-инфекции. С. 75
21. Рисунок 21 – Динамика CD4+ Т-лимфоцитов в модели ВИЧ-инфекции. С. 76
22. Рисунок 22 – Динамика инфицированных CD4+ Т-лимфоцитов в модели ВИЧ-инфекции. С. 77
23. Рисунок 23 – Динамика ВН в модели ВИЧ-инфекции. С. 78
24. Рисунок 24 – Взаимосвязь возраста и количества TREC у больных ВИЧ-инфекцией. С. 79
25. Рисунок 25 – Гетерогенность количества TREC у пациентов с ВИЧ-инфекцией (черная линия – кривая нормального распределения). С. 80
26. Рисунок 26 – Описательная статистика TREC. С. 80
27. Рисунок 27 – Взаимосвязь количества TREC и количества CD4+ Т-лимфоцитов (а), уровня ВН (б). С. 81
28. Рисунок 28 – Взаимосвязь количества CD4+ Т-лимфоцитов и количества TREC у пациентов с иммунодефицитом (а) и без иммунодефицита (б). С. 82
29. Рисунок 29 – Среднее количество TREC у пациентов с ИД и без ИД. С. 82
30. Рисунок 30 – Гетерогенность количества TREC у пациентов с

	ВИЧ-инфекцией у пациентов с ИД (а) и без ИД (б).	С. 83
31.	Рисунок 31 – Зависимость уровне ТREC на старте и количества CD4+ Т-лимфоцитов через 12 недель АРТ.	С. 84
32.	Рисунок 32 – Динамика количества CD4+ Т-лимфоцитов у пациентов с разным стартовым количеством ТREC.	С. 85
33.	Рисунок 33 – Гетерогенность КREC у пациентов с ВИЧ-инфекцией (черная линия – кривая нормального распределения).	С. 87
34.	Рисунок 34 – Взаимосвязь количества CD4+ Т-лимфоцитов и количества КREC у пациентов с ИД.	С. 88
35.	Рисунок 35 – Количество КREC у пациентов с умеренным и выраженным иммунодефицитом.	С. 89
36.	Рисунок 36 – Динамика количества CD4+ Т-лимфоцитов у пациентов с разным стартовым количеством КREC.	С. 90
37.	Таблица 1 – Методы определения размеров резервуара ВИЧ и его составляющих.	С. 21
38.	Таблица 2 – Классификация острой ВИЧ-инфекции по Fiebig.	С. 22
39.	Таблица 3 – Характеристика пациентов групп 1 и 2 на старте лечения.	С. 36
40.	Таблица 4 – Характеристика пациентов групп 3 и 4 на старте лечения.	С. 37
41.	Таблица 5 – Вирусологические и иммунологические показатели групп 1 и 2 на старте лечения.	С. 42
42.	Таблица 6 – Анализ уровня ВН при в группах 1 и 2 в разные сроки АРТ.	С. 45
43.	Таблица 7 – Колебания биохимических показателей за 72 недели лечения в группе 1.	С. 49
44.	Таблица 8 – Биохимические показатели на старте и через 72 недели АРТ в группах 1 и 2.	С. 51
45.	Таблица 9 – Затраты на одного эффективно пролеченного пациента.	С. 53

46. Таблица 10 – Вирусологические и иммунологические показатели в группах 3 и 4 на старте лечения. С. 55
47. Таблица 11 – Распределение пациентов в зависимости от степени выраженности иммунодефицита в группах 3 и 4 через 24 недели лечения. С. 60
48. Таблица 12 – Прирост среднего количества субпопуляций Т-лимфоцитов в группах 3 и 4. С. 61
49. Таблица 13 – Биохимические показатели у пациентов групп 3 и 4. . С. 62
50. Таблица 14 – Вирусологические и иммунологические маркеры у пациентов с ВИД и без ВИД. С. 66
51. Таблица 15 – Динамика среднего размера резервуара у пациентов в зависимости от стартового значения показателя. С. 68
52. Таблица 16 – Динамика среднего размера резервуара у пациентов, переведенных на битерапию и пациентов на тритерапии. С. 70
53. Таблица 17 – Размер резервуара ВИЧ у пациентов на разных схемах АРТ через 48 недель лечения. С. 72
54. Таблица 18 – Медиана уровня TREC в цельной крови у здоровых взрослых и пациентов с ВИЧ-инфекцией. С. 79
55. Таблица 19 – Количество CD4 Т-лимфоцитов у пациентов с разным количеством TREC на старте. С. 85
56. Таблица 20 – Характеристики пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ТБ и моноинфекцией ВИЧ. С. 87
57. Таблица 21 – Медиана уровня KREC в цельной крови у здоровых взрослых и пациентов с ВИЧ-инфекцией. С. 88