

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

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Каминский Григорий Дмитриевич

Кудлай Дмитрий Анатольевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

Мазус Алексей Израилевич

(Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы», Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИДом, руководитель центра)

доктор медицинских наук, профессор

Тихонова Елена Петровна

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2022 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 4; тел. 8 (383) 222-68-35; <http://ngmu.ru/dissertation/532>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

И. В. Куимова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы. Несмотря на снижение числа новых случаев, Российская Федерация остается страной с высоким бременем ВИЧ-инфекции. По данным Росстата (форма ФГСН № 61), в 2019 году показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией составил 54,6 на 100 тыс. населения. Впервые зарегистрировано 80 124 пациента с ВИЧ-инфекцией (в 2018 году 85 995 пациентов), что ниже, чем годом ранее, однако число новых случаев заболевания по-прежнему остается высоким (Нечаева О. Б., 2021).

Для дальнейшего снижения заболеваемости в популяции, увеличения продолжительности жизни больных ВИЧ-инфекцией, повышения качества их жизни, стойкого уменьшения смертности от состояний, связанных с ВИЧ-инфекцией, 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, прежде всего сердечно-сосудистой и почечной (Perdomo-Celis F., Taborda N. A., Rugeles M. T., 2019).

Стандартной является схема АРТ, в которую включают два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (НИОТ) и один препарат из другого класса: ненуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (ННИОТ) или ингибитора протеазы (ИП) или ингибитора интегразы (ИИ). При постоянном применении таких схем со временем может наблюдаться развитие нежелательных явлений за счет длительного побочного воздействия препарата на различные органы и системы. Для минимизации подобных рисков в последнее время для лечения ВИЧ-инфекции стали применяться новые схемы с другими сочетаниями компонентов: одним препаратом из класса НИОТ или вообще без препаратов этого класса, схемы с меньшим числом препаратов, схемы, включающие два препарата из классов ННИОТ, ИП, ИИ (Каминский Г. Д., Веселова Е. И., Самойлова А. Г. и др., 2021; Baril J. G., Angel J. B., Gill M.J. et al., 2016; Pasquau J., de Jesus S. E., Arazo P. et al., 2019). 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 СПИДа, обеспечивающих быстрый рост количества CD4+ Т-лимфоцитов на фоне подавления

ВН (Baril J. G., Angel J. B., Gill M.J. et al. 2016; Pasquau J., de Jesus S. E., Arazo P. et al., 2019). 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 (Каминский Г. Д., Веселова Е. И., Самойлова А. Г. и др., 2021). 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 (Yang X., Su B., Zhang X. et al., 2020). Для выявления причин иммунологической неэффективности АРТ изучение маркеров Т-клеточного неогенеза (Козлов В. А., Тихонова Е. П., Савченко А. А. и др., 2021) 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.

Продemonстрировано 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 TRESC в качестве количественного маркера CD4+ Т-лимфоцитов, определена роль показателя в прогнозе восстановления CD4+ Т-лимфоцитов.

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработан алгоритм обследования пациентов с ВИЧ-инфекцией, 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 со своевременным и несвоевременным начатым лечением.

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 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), непараметрических критериев (критерий Уилкоксона, Манна – Уитни (U-тест) и 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 демонстрируют высокую иммунологическую и вирусологическую эффективность.

2. Определено, что дополнительные маркеры течения ВИЧ-инфекции (резервуар ВИЧ, количество TREC) являются факторами прогноза эффективности антиретровирусной терапии, оценка которых позволит назначать пациентам с ВИЧ-инфекцией 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 научно-практических конференциях: на межрегиональной научно-практической конференции с Международным участием «Профилактика ВИЧ-инфекции. Наука. Практика. Гражданское общество» (Москва, 2018), на 11-м съезде фтизиатров России (Владикавказ, 2019), на 29-м Международном конгрессе Европейского Респираторного Общества (Барселона, 2019), на 30-м Международном конгрессе Европейского Респираторного Общества (Вена, 2020), на Всероссийской научно-практической онлайн-конференции с международным участием «Перспективы развития отечественной

фтизиатрии» (Москва, 2020), на 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), на 13-м Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского (Москва, 2021), на 10-м конгрессе Национальной Ассоциации Фтизиатров «Современные направления развития фтизиатрии: научные разработки, междисциплинарная интеграция, итоги и перспективы» (Санкт-Петербург, 2021), на 9-й Ежегодной конференции московских фтизиатров с Международным участием «95 лет борьбы с туберкулезом на благо здоровья москвичей» (Москва, 2021), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Новые технологии в развитии фтизиатрии и инфекционных заболеваний», посвященной памяти академика РАМН М. И. Перельмана (Москва, 2021), на ученых советах Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний (2020, 2021).

Диссертационная работа апробирована на заседании Апробационной комиссии Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний (Москва, 2022).

Диссертация выполнена в рамках текущей научной тематики Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний 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 Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний (г. Москва).

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 международные реферативные базы 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.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение диссертационного исследования одобрено комитетом по этике научных исследований Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний (протокол № 42 от 04.09 2019).

Материалом исследования послужили данные 251 больного ВИЧ-инфекцией, ранее не получавшего АРТ, наблюдавшегося в Национальном медицинском исследовательском центре фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний с 2018 по 2021 год. Длительность наблюдения больных составила 72 недели.

Для решения поставленных задач все пациенты поделены на 4 группы. В группы 1 и 2 включены пациенты с ВИЧ-инфекцией без клинических проявлений заболевания ($n = 141$). Пациенты группы 1 ($n = 73$) на старте лечения получали схему АРТ из трех препаратов (ИИ и нуклеозидная основа, состоящая из тенофовира и эмтрицитабина), а через 6 месяцев лечения на фоне достижения неопределяемого уровня ВН при количестве CD4⁺ Т-лимфоцитов более 350 кл/мкл переводились на схему из двух препаратов без тенофовира. Пациенты группы 2 ($n = 68$) получали схему АРТ из трех препаратов: ННИОТ, нуклеозидная основа, состоящая из эмтрицитабина и тенофовира. 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 (ИИ, ННИОТ, НИОТ). Пациенты группы 4 ($n = 45$) получали лечение тремя препаратами из двух классов (базовый препарат из группы ННИОТ или ИП или ИИ и нуклеозидная основа,

состоящая из 2 препаратов из группы НИОТ). Все пациенты получали препараты в стандартных дозировках. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

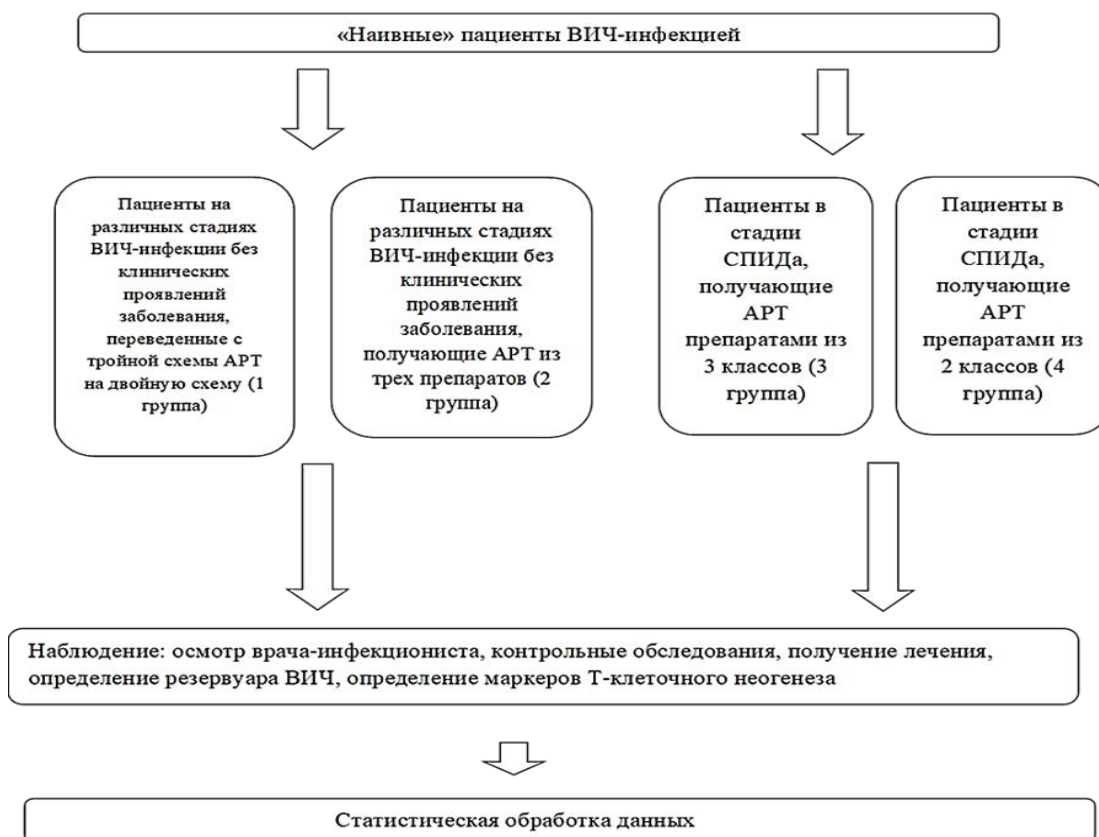


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Автор самостоятельно наблюдал 75 % (188 из 251) больных.

Всем пациентам проведены обследования: клиническое, лабораторное и инструментальное. Уровень ВН, размер резервуара ВИЧ, уровень маркеров Т-клеточного неогенеза исследовались методом ПЦР в «реальном времени», количество CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов – методом проточной цитометрии, общий анализ крови, биохимический анализ крови с использованием рутинных методик.

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

Для определения количества субпопуляций Т-лимфоцитов использовался МалтиТест ИМК Набор четырехцветных реагентов с пробирками Трукаунт (MULTITest ИМК KIT+TRU) (CD3/8/45/4MULT.TRU) («Бектон Культер», США).

Для определения резервуара ВИЧ использовали набор реагентов АмплиСенс® ДНК-ВИЧ-FL (ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия). 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, где ВН и резервуар ВИЧ до начала лечения имели значительный разброс показателей, в связи с этим для повышения точности анализа их уровень оценивался в lg копий/мл.

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).

Обработка результатов проводилась с помощью пакета статистических программ Excel, SPSS 23.0, MedCalc 5.0. Статистически значимыми различиями между показателями считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Конструирование высокоэффективных схем антиретровирусной терапии

Оптимизация терапии у пациентов с субклиническими стадиями ВИЧ-инфекции. Анализ вирусологической и иммунологической эффективности у пациентов, планово 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 недель от начала лечения. На втором этапе было проведено сравнение динамики показателей между пациентами, переведенными на битерапию (группа 1), и пациентами, получавшими одну из эффективных схем тритерапии на постоянной основе (группа 2). Основные демографические, клинические, вирусологические и иммунологические показатели групп на старте лечения представлены в таблице 1.

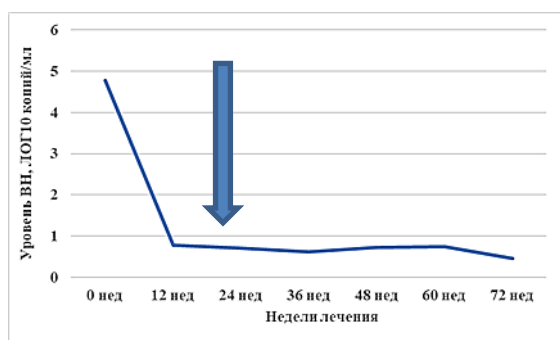
Таблица 1 – Характеристика групп 1 и 2 на старте лечения

Характеристики	Группа 1	Группа 2
Число пациентов	73	68
Пол	М – 62, Ж – 11	М – 57, Ж – 11
Средний возраст, лет	$34,1 \pm 9,5$	$32,1 \pm 7,7$
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 CD4+, кл/мкл	$523,0 \pm 220,6$	$713,4 \pm 344,4$
Средний уровень CD8+, кл/мкл	$1358,4 \pm 771,1$	$1274,4 \pm 507,2$
Среднее соотношение CD4/CD8	$0,46 \pm 0,23$	$0,60 \pm 0,28$
Средний уровень ВН, lg копий/мл	$4,75 \pm 0,75$	$3,93 \pm 0,63$

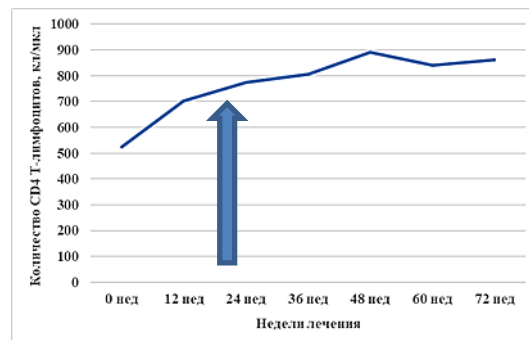
Группы были сопоставимы по возрасту ($p = 0,181$), полу ($p = 0,960$) и стадии ВИЧ-инфекции ($p = 0,110$). В группе 1 на старте лечения количество CD4+ Т-лимфоцитов, ИРИ (CD4/CD8) и уровень ВН значительно отличались от группы 2 ($p \leq 0,001$): первые два показателя были ниже, а уровень ВН выше в группе 1.

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

Среднее количество CD4+ Т-лимфоцитов к концу 24 недель тритерапии составило 821,0 кл/мкл, к концу 48 недель лечения (продолжительность битерапии 24 недели) – 890,9 кл/мкл ($p = 0,081$), к концу 72 недель лечения (продолжительность битерапии 48 недель) – 861,0 кл/мкл (0,132) (Рисунок 2). Рост CD4+ Т-лимфоцитов (иммунная реституция) продолжался и после перехода на битерапию.



1а



1б

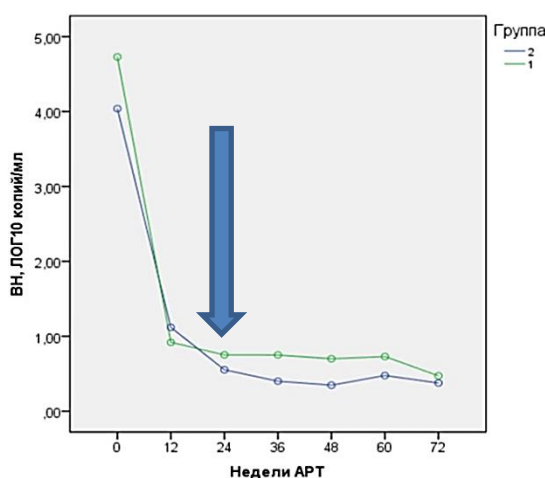
Примечание. Стрелкой указан переход с тритерапии на битерапию.

Рисунок 2 – Динамика уровня ВН (1а) и количества CD4 Т-лимфоцитов (1б)

Переход на лечение двумя препаратами не приводит к повышению среднего уровня ВН, не снижает количество CD4+ Т-лимфоцитов.

Динамика вирусной нагрузки. После начала АРТ уровень ВН быстро снижался у пациентов в обеих группах. 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 ($p = 0,005$); доля пациентов, у которых отмечалась неопределяемая ВН, в группе 1 составила 87,2 %, в группе 2 – 93,8 % ($p = 0,464$; RR 0,932; 95 % ДИ 0,839–1,034). 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 % ($p = 0,649$) (Рисунок 3).



Примечание. Стрелкой показан срок перехода на битерапию в группе 1.

Рисунок 3 – Сравнение динамики уровня ВН при переходе на битерапию и при тритерапии

Динамика иммунологических показателей. Среднее количество CD4+ Т-лимфоцитов через 48 недель лечения в группе 1 составило $(890,9 \pm 402,6)$ 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 $(1037,8 \pm 418,4)$ кл/мкл соответственно ($p = 0,089$), средний прирост – 338,0 кл/мкл и 324,4 кл/мкл соответственно (Рисунок 4).

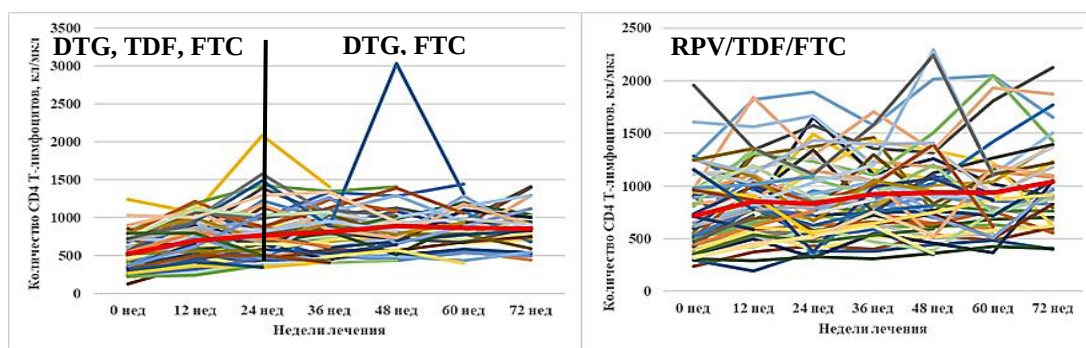


Рисунок 4 – Количество CD4+ Т-лимфоцитов при переходе на битерапию и при тритерапии

Переносимость битерапии по сравнению с тритерапией. Была изучена динамика биохимических показателей при переходе на битерапию (группа 1) по сравнению с тритерапией (группа 2) на момент начала лечения и через 72 недели АРТ (Таблица 2).

Таблица 2 – Биохимические показатели на старте и через 72 недели антиретровирусной терапии 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

Средние уровни АЛТ, креатинина, калия, кальция через 72 недели АРТ были сопоставимы между группами. Средний уровень холестерина был выше в группе 1, референтных значений не превышал. Средний уровень АСТ через 72 недели АРТ был выше в группе 2, оставался в пределах референтных значений. Переход на битерапию был безопасным, не приводил к росту печеночных трансаминаз, креатинина, уровень холестерина колебался в пределах референтных значений.

Оптимизация терапии у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции. У пациентов с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции анализ вирусологической и иммунологической эффективности оценивался через 24 недели от начала лечения. Основные демографические, клинические, вирусологические и иммунологические показатели групп 3 и 4 на старте лечения представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Характеристика групп 3 и 4 на старте лечения

Характеристики	Группа 3	Группа 4
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
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, lg копий/мл	5,01 ± 0,88	5,14 ± 0,90

Пациенты в группах 3 и 4 имели следующие клинические проявления ВИЧ-инфекции (Рисунок 5).

Группы были сопоставимы по возрасту ($p = 0,134$), полу ($p = 0,381$), по стадии ВИЧ-инфекции (все пациенты имели стадию 4В), по количеству CD4+ Т-лимфоцитов ($p = 0,471$), CD8+ Т-лимфоцитов ($p = 0,988$), по соотношению CD4/CD8 ($p = 0,502$) и уровню ВН ($p = 0,487$).

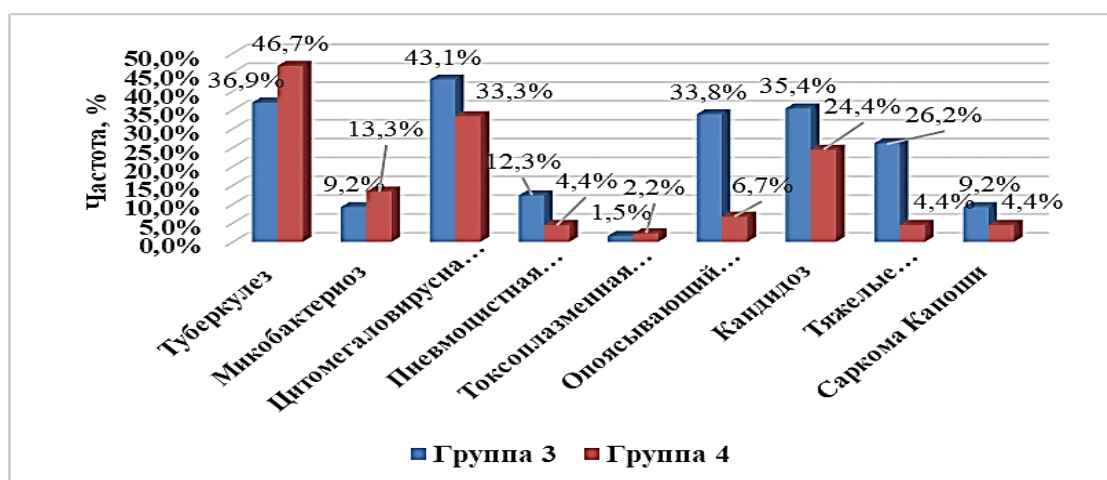


Рисунок 5 – Вторичные заболевания пациентов в 3 и 4 группах

Динамика клинических проявлений ВИЧ-инфекции. 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).

Динамика вирусологических показателей. 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 ($p = 0,049$), неопределяемый уровень ВН отмечался у 55 пациентов (84,6 %) в группе 3 и у 30 пациентов (66,7%) в группе 4 ($p = 0,028$; RR 1,269; 95 % ДИ 1,007–1,599) (Рисунок 6).

Динамика иммунологических показателей. После начала АРТ в обеих группах отмечалось повышение среднего количества CD4+ Т-лимфоцитов, более выраженный в группе 3 ($p = 0,032$) (Рисунок 7).

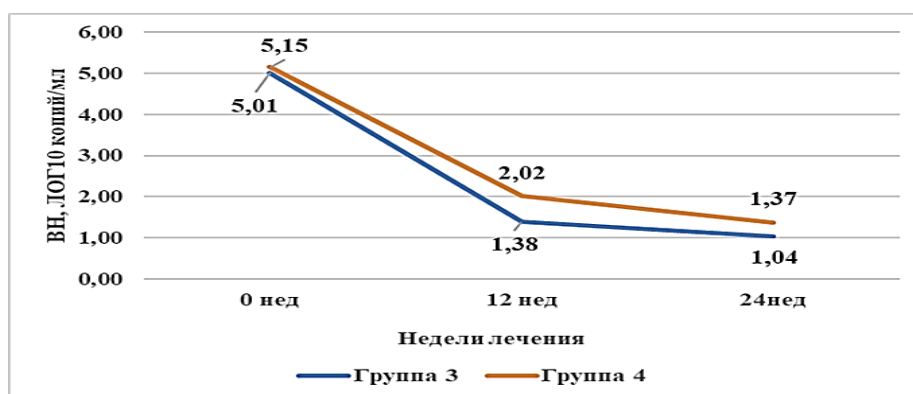


Рисунок 6 – Уровень вирусной нагрузки у пациентов групп 3 и 4

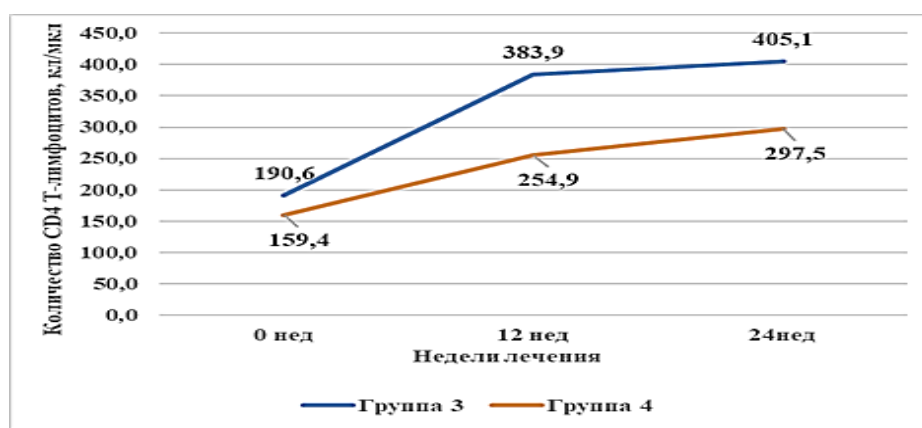


Рисунок 7 – Среднее количество CD4+ Т-лимфоцитов в группах 3 и 4

Схема с тремя препаратами из трех разных классов по сравнению со стандартной схемой АРТ обеспечивала более быстрый и интенсивный рост CD4+ Т-лимфоцитов.

Динамика метаболических показателей. Уровень АЛТ, АСТ, креатинина, холестерина, общего и прямого билирубина в группах оценивался на старте лечения и через 24 недели лечения (Таблица 4).

За 24 недели АРТ в группе 3 средние уровни АЛТ, АСТ, креатинина, общего и прямого билирубина значимо не изменялись. Отмечался прирост холестерина, средний уровень показателя за пределы нормальных значений не выходил. Возрастал средний уровень альбумина.

Применение схемы АРТ с тремя препаратами из трех разных классов продемонстрировало высокую клиническую, иммунологическую и вирусологическую эффективность, за счет быстрого снижения уровня ВН и роста количества CD4+ Т-лимфоцитов, хорошую переносимость и возможность ее применения на фоне лечения вторичных заболеваний.

Таблица 4 – Метаболические 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

Новый подход к лабораторному мониторингу у пациентов на антиретровирусной терапии

При регулярном приеме АРТ в крови у пациентов могут сохраняться колебания вирусной нагрузки ниже порога определения тест-системы («остаточная» виремия), повышающие риск низкоуровневой виремии, которая в свою очередь увеличивает риск вирусологической неэффективности. По данным исследований «остаточная» виремия и резервуар ВИЧ прямо взаимосвязаны.

Часть пациентов с ВИЧ-инфекцией на фоне лечения не достигает нормальных значений (иммунологическая неэффективность). Пациенты с иммунологической неэффективностью имеют высокие риски прогрессии заболевания и развития как инфекционных (прежде всего туберкулеза), так и неинфекционных заболеваний.

В связи с этим необходимы дополнительные маркеры, которые позволят выявить группу пациентов с высоким риском вирусологической и иммунологической неэффективности. В исследовании были изучены два маркера: резервуар ВИЧ и маркер Т-клеточного неогенеза TRESC.

Резервуар ВИЧ. У 74 ранее не леченных пациентов с ВИЧ-инфекцией (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 лечения).

До начала лечения средний размер резервуара ВИЧ составил $2,33 \lg$ копий/ 10^6 МПК. Резервуар ВИЧ до начала лечения 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 ($R_{xy} = 0,461$; $p < 0,001$). Через 24 недели АРТ средний размер резервуара ВИЧ снижался с 2,33 до $1,81 \lg$ копий/ 10^6 МПК ($p < 0,001$) (Рисунок 8) и был связан с размером резервуара ВИЧ и уровня ВН до начала лечения ($p < 0,001$ и 0,031 соответственно).

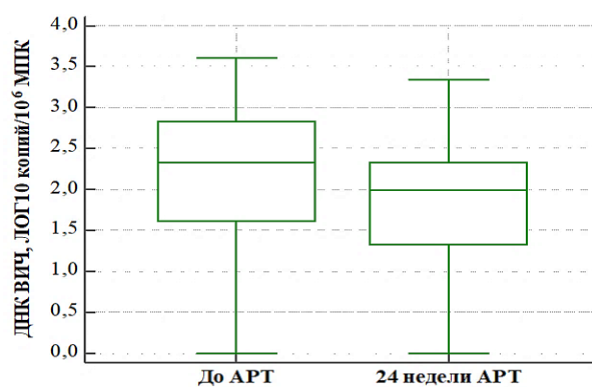


Рисунок 8 – Динамика резервуара ВИЧ за 24 недели антиретровирусной терапии

Через 48 недель АРТ средний размер резервуара значимо не менялся ($p = 0,910$). Показатель прямо зависел от размера резервуара до начала лечения ($R_{xy} = 0,812$; $p < 0,001$) и коррелировал с уровнем ВН по окончании 48 недель лечения ($R_{xy} = 0,340$; $p = 0,008$). Уровень ВН через 48 недель АРТ был связан со стартовым размером резервуара ($R_{xy} = 0,475$; $p = 0,035$).

Изучалось влияние уменьшения числа препаратов в схеме на размер резервуара ВИЧ у пациентов в группе 1 ($n = 20$) и группе 2 ($n = 20$). Средний размер резервуара на обеих схемах к концу 24 недель АРТ значимо снижался ($p = 0,017$ и $p = 0,049$ соответственно). После 48 недель лечения изменения среднего размера резервуара ВИЧ по сравнению с показателем, достигнутым к концу 24 недель АРТ, у пациентов, переведенных на битерапию, и у пациентов на тритерапии значимыми не были ($p = 0,336$).

Поскольку размер резервуара ВИЧ был связан с уровнем ВН, показатель через 48 недель АРТ был проанализирован у пациентов, получавших схемы лечения на основе разных базовых препаратов: ИИ или ИИ + ННИОТ II поколения ($n = 31$), ННИОТ I или II поколения ($n = 26$), ИП ($n = 17$) (Таблица 5). На момент начала лечения размер резервуара ВИЧ был сопоставим у пациентов на разных схемах терапии.

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. Отмечалась значительная гетерогенность показателя. Стартовый размер резервуара

был связан с уровнем ВН через 48 недель лечения. 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.

Таблица 5 – Размер резервуара ВИЧ у пациентов на разных схемах антиретровирусной терапии через 48 недель лечения

Показатель	Базовый препарат в схеме		
	ингибитор интегразы или ингибитор интегразы + ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы	ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы	ингибитор протеазы
Средний размер резервуара ВИЧ, lg копий/10 ⁶ МПК	1,46 (ДИ)	1,23	2,07

Маркер Т-клеточного неогенеза TRESC. В литературе ранее описана модель течения ВИЧ-инфекции, в которой не был учтен рост CD4+ Т лимфоцитов за счет выхода новых Т-лимфоцитов в периферическую кровь из тимуса.

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 (Рисунок 9).

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

Рисунок 9 – 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, порождаемое 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).

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.

Количество TREC до начала лечения прямо коррелировало с количеством CD4+ Т-лимфоцитов ($R_{xy} = 0,287$; $p = 0,006$), соотношением CD4/CD8 ($R_{xy} = 0,338$; $p = 0,001$) и обратно коррелировало с уровнем ВН ($R_{xy} = -0,253$; $p = 0,013$). Детальный анализ показал, что взаимосвязь TREC с CD4+ Т-лимфоцитами отмечалась только у пациентов с ИД (CD4+ Т-лимфоцитов < 500 кл/мкл) ($R_{xy} = 0,406$; $p = 0,009$), у пациентов без ИД такой связи не отмечалось ($R_{xy} = -0,063$; $p = 0,656$) (Рисунок 10).

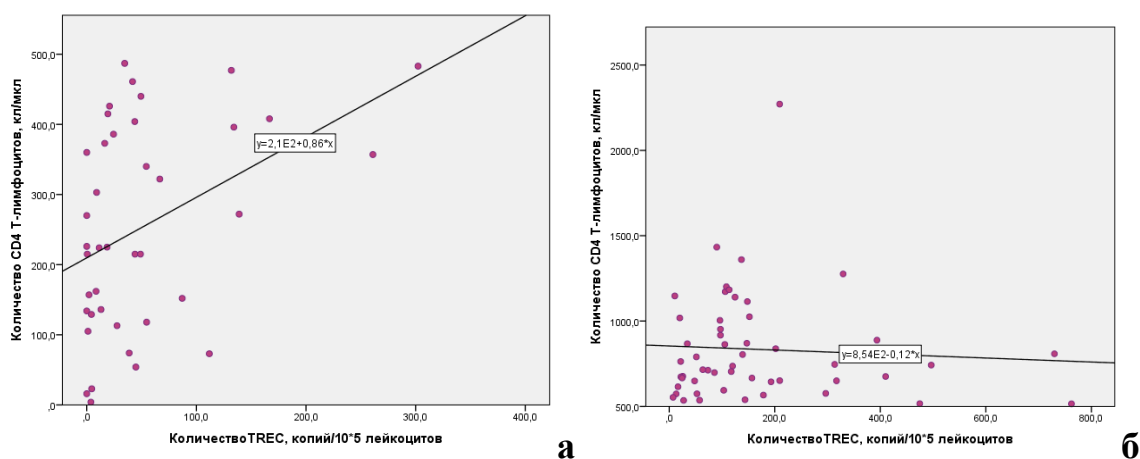


Рисунок 10 – Взаимосвязь количества CD4+ Т-лимфоцитов и количества TREC у пациентов с иммунодефицитом (а) и без иммунодефицита (б)

У пациентов с ИД стартовый уровень TREC прямо коррелировал с количеством CD4+ Т-лимфоцитов через 12 и 24 недели АРТ ($R_{xy} = 0,599$; $p = 0,002$ и $R_{xy} = 0,609$; $p = 0,036$), а также с приростом CD4+ Т-лимфоцитов через 12 недель АРТ ($R_{xy} = 0,523$; $p = 0,007$).

С учетом прямой взаимосвязи TREC с CD4+ Т-лимфоцитами у пациентов с ИД как на старте лечения, так и через 24 недели антиретровирусной терапии TREC является ранним маркером прогноза восстановления CD4+ Т-лимфоцитов и может использоваться для своевременного выявления круга пациентов с высоким риском развития иммунологической неэффективности.

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 %, 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 ингибитора интегразы и/или ненуклеозидного ингибитора 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 количества ТРЕС 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 ТРЕС ниже среднего рекомендуется тщательный мониторинг вторичных инфекций в связи с высоким риском сохранения имеющегося иммунодефицитного состояния.

7. Пациентам с количеством ТРЕС ниже среднего не рекомендуется переход на схемы АРТ с уменьшенным числом препаратов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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.

2. Вирусологическая и иммунологическая эффективность метаболически благоприятных схем антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечения / **Е. И. Веселова**, К. А. Кочарян, О. В. Ловачева [и др.] // **Туберкулез и болезни легких**. – 2020. – Т. 98, № 5. – С. 24–31.

3. Клинико-лабораторные различия у больных с локализованной и генерализованной формами саркомы Капоши / В. Д. Ренев, Э. В. Карамов, **Е. И. Веселова** [и др.] // **Туберкулез и болезни легких**. – 2020. – Т. 98, № 8. – С. 39–45.

4. 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. SK

5. 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.

6. ТРЕС и КРЕС как маркеры прогноза ВИЧ-инфекции и COVID-19 / **Веселова Е. И.**, Ловачева О. В., Самойлова А. Г., Кудлай Д. А., Каминский Г. Д. // **Туберкулез и болезни легких**. – 2022. – Т. 100 (4). – С. 6–13.

7. Патент № 2751164 Российская Федерация, (51) МПК А61К 31/5365 (2006.01), А61К 31/506 (2006.01), А61К 31/52 (2006.01), А61Р 31/18 (2006.01). Динамическая антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции : 2020116546: заявл. 20.05.2020 : опубл. 08.07.2021 / Каминский Г. Д., Васильева И. А., **Веселова Е. И.**, Карамов Э. В., Пименов Н. Н.,

Самойлова А. Г. ; заявитель и патентообладатель Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний. – 3 с. : ил.

8. **Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021622548** Российская Федерация. Динамическая антиретровирусная терапия у больных ВИЧ-инфекцией : № 2021622364: заявл. 29.10.2021 : опубл. 18.11.2021 / Каминский Г. Д., Васильева И. А., **Веселова Е. И.**, Карамов Э. В., Пименов Н. Н., Самойлова А.Г.; заявитель и правообладатель Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний. – 2756 Мб.

9. **Веселова, Е. И.** Динамика скорости клубочковой фильтрации и метаболических показателей при переходе на двойную терапию ВИЧ-инфекции без тенофовира дизопроксила фумарата / **Е. И. Веселова**, К. А. Кочарян, Г. Д. Каминский // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : материалы 13-го Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского. – Москва, 2021. – С. 38–39.

10. Вирусологическая эффективность лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией, переведенных с тройной терапии на двойную / **Е. И. Веселова**, А. Б. Перегудова, О. В. Ловачева, Г. Д. Каминский // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : материалы 13-го Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского. – Москва, 2021. – С. 39.

11. Каминский, Г. Д. Построение эффективных схем антиретровирусной терапии / Г. Д. Каминский, **Е. И. Веселова** // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : материалы 13-го Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского. – Москва, 2021. – С. 68.

12. Формула эпидемического процесса ВИЧ-инфекции / **Е. И. Веселова**, Э. В. Карамов, Ю. И. Простов [и др.] // Забабахинские научные чтения : тезисы Международной конференции. – Снежинск, Челябинская область, 2021. – С. 226–228.

13. Управление эпидемическим процессом ВИЧ-инфекции / Г. Д. Каминский, **Е. И. Веселова**, Э. В. Карамов [и др.]. // Забабахинские научные чтения : тезисы Международной конференции. – Снежинск, Челябинская область, 2021. – С. 234–236.

14. Модель инфекционного процесса, вызванного ВИЧ / **Е. И. Веселова**, М. Ю. Простов, Э. В. Карамов [и др.] // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : материалы 14-го Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского. – Москва, 2022. – С. 37.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АРТ	– антиретровирусная терапия
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
ВН	– вирусная нагрузка
ДИ	– доверительный интервал
ИД	– иммунодефицит
ИП	– ингибитор протеазы
ИИ	– ингибитор интегразы
ИРИ	– иммунорегуляторный индекс
МПК	– мононуклеары периферической крови
НИОТ	– нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
ННИОТ	– ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
СПИД	– синдром приобретенного иммунодефицита
RR	– относительный риск
R_{xy}	– коэффициент корреляции Пирсона
TREC	– эксцизионное кольцо рецептора Т-лимфоцитов