



## 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, Г. Д. КАМИНСКИЙ, А. Г. САМОЙЛОВА, И. А. ВАСИЛЬЕВА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** у больных ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечения, изучить эффективность и безопасность метаболически благоприятных схем антиретровирусной терапии (АРТ), их влияние на уровень РНК ВИЧ, количество CD4, CD8 Т-лимфоцитов, соотношение CD4/CD8.

**Материалы и методы.** В исследование включено 80 пациентов с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших АРТ, из них 67 – без клинических проявлений ВИЧ-инфекции, 13 – с ВИЧ-ассоциированными заболеваниями. Оценивалась вирусологическая и иммунологическая эффективность трех схем АРТ: рилпивирин + эмтрицитабин + тенофовир (RPV + FTC + TDF); долутеграви́р, эмтрицитабин, тенофовир (DTG, FTC, TDF); ралтеграви́р, этравирин, ламивудин (RAL, ETR, 3TC) в течение первых 6 мес. лечения.

**Результаты.** К концу 6-го мес. АРТ скорость снижения вирусной нагрузки относительно начального показателя повышалась в ряду RPV + FTC + TDF < RAL, ETR, 3TC < DTG, FTC, TDF. Количество CD4 Т-лимфоцитов и соотношение CD4/CD8 повышались при всех трех схемах АРТ, количество CD8 Т-лимфоцитов изменялось в зависимости от схемы лечения, наличия или отсутствия клинических проявлений. Оценка эффективности АРТ должна проводиться с учетом клинической картины ВИЧ-инфекции. Для оценки эффективности лечения необходимо контролировать вирусную нагрузку и три иммунологических показателя: количество CD4, CD8 Т-лимфоцитов и соотношение CD4/CD8.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, схемы АРТ, вирусная нагрузка, CD4, CD8 Т-лимфоциты, CD4/CD8

**Для цитирования:** Веселова Е. И., Кочарян К. А., Ловачева О. В., Каминский Г. Д., Самойлова А. Г., Васильева И. А. Вирусологическая и иммунологическая эффективность метаболически благоприятных схем антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечения // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 5. – С. 24-31. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-5-24-31>

## Virological and immunological efficacy of metabolically favorable antiretroviral therapy regimens in HIV patients who had no previous treatment

E. I. VESELOVA, K. A. KOCHARYAN, O. V. LOVACHEVA, G. D. KAMINSKIY, A. G. SAMOYLOVA, I. A. VASILYEVA

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to study efficacy and safety of metabolically favorable antiretroviral therapy regimens (ART), their effect on HIV RNA levels, levels of CD4, CD8 T lymphocytes, and the ratio of CD4/CD8 in HIV patients who had no previous treatment.

**Subjects and methods.** The study included 80 patients with HIV infection who no received ART previously, 67 of them – without clinical manifestations of HIV infection, 13 – with HIV associated diseases. The virological and immunological efficacy of three ART regimens was evaluated: rilpivirine + emtricitabine + tenofovir (RPV + FTC + TDF); dolutegravir, emtricitabine, tenofovir (DTG, FTC, TDF); raltegravir, etravirine, lamivudine (RAL, ETR, 3TC) during the first 6 months of treatment.

**Results.** By the end of the 6th month of ART, the rate of decrease of viral load compared to the initial level increased in the series RPV + FTS + TDF < RAL, ETR, 3TC < DTG, FTC, TDF. The number of CD4 T-lymphocytes and the ratio of CD4/CD8 increased in all three ART regimens; the number of CD8 T-lymphocytes varied depending on the treatment regimen, the presence or absence of clinical manifestations. The assessment of ART efficacy should be based on the clinical signs of HIV infection. To assess treatment efficacy, it is necessary to control the viral load and three immunological parameters: the number of CD4, CD8 T-lymphocytes, and the ratio of CD4/CD8.

**Key words:** HIV infection, ART regimens, viral load, CD4, CD8 T-lymphocytes, CD4/CD8

**For citations:** Veselova E.I., Kocharyan K.A., Lovacheva O.V., Kaminskiy G.D., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. Virological and immunological efficacy of metabolically favorable antiretroviral therapy regimens in HIV patients who had no previous treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 5, P. 24-31. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-5-24-31>

Для корреспонденции:

Веселова Елена Игоревна  
E-mail: drveselovae@mail.ru

Correspondence:

Elena I. Veselova  
Email: drveselovae@mail.ru

В Российской Федерации (РФ) около 900 тыс. человек живут с ВИЧ-инфекцией. Число новых случаев ВИЧ-инфекции в нашей стране в 2018 г. составило порядка 85 тыс. В соответствии с клиническими рекомендациями [2] лечение ВИЧ-инфекции начинают после установления диагноза вне зависимости от иммунологических показателей

пациента. Терапия ВИЧ-инфекции предполагает пожизненный прием препаратов, а своевременно начатое лечение пациента позволяет не только предотвратить развитие иммунодефицита и ВИЧ-ассоциированных заболеваний, но является средством профилактики распространения заболевания: при снижении уровня РНК ВИЧ (вирусной нагруз-

ки – ВН) в крови менее 50 копий/мл риск заражения минимален [3].

Вирус иммунодефицита человека – РНК-содержащий вирус, обладает высокой изменчивостью с риском развития лекарственной устойчивости. В связи с этим важно принимать антиретровирусные препараты пожизненно и строго придерживаясь временного режима. В перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств в РФ входят метаболически благоприятные антиретровирусные препараты, не повышающие риски развития сердечно-сосудистых и почечных заболеваний, обладающие высокой эффективностью и хорошей переносимостью [5]. При этом особенности применения схем из метаболически благоприятных препаратов изучены недостаточно.

Цель исследования: у больных ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечения, изучить эффективность и безопасность метаболически благоприятных схем антиретровирусной терапии (АРТ), их влияние на уровень РНК ВИЧ, количество CD4, CD8 Т-лимфоцитов, соотношение CD4/CD8.

Материалы и методы

В исследование включено 80 больных ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших этиотропную терапию. Эффект АРТ у них изучался первые 6 мес. лечения. В зависимости от клинической картины заболевания, выраженности иммунодефицита, уровня ВН в крови на момент включения в исследование пациентам назначались разные стартовые схемы АРТ. При отсутствии клинических проявлений ВИЧ-инфекции, уровне ВН менее 100 000 копий/мл, количестве CD4 Т-лимфоцитов более 250 кл/мкл была назначена схема рилпиви-

рин + эмтрицитабин + тенофовир (RPV + FTC + TDF комбинированный препарат); при отсутствии клинических проявлений ВИЧ-инфекции, уровне ВН более 5 000 копий/мл независимо от количества CD4 Т-лимфоцитов – схема долутеграви- р, эмтрицитабин, тенофовир (DTG, FTC, TDF); при наличии клинических проявлений ВИЧ-инфекции независимо от уровня РНК ВИЧ и количества CD4 Т-лимфоцитов – схема ралтегравир, этравирин, ламивудин (RAL, ETR, 3TC).

Описание когорты представлено в табл. 1.

Препараты для лечения ВИЧ-инфекции, входящие в схемы, относились к трем классам: нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы – FTC, TDF, 3TC, ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы – RPV, ETR, ингибиторы интегразы – DTG, RAL. Искользованные препараты относятся к метаболически благоприятным [4, 6, 9, 15].

Все препараты для лечения ВИЧ-инфекции в фазе клинических исследований изучаются в качестве монотерапии. Скорость снижения ВН оценивается как число log10, на которое падает ВН за определенный промежуток времени (7-14 дней). Результаты таких испытаний показывают, что скорость снижения ВН у каждого препарата индивидуальна. Скорость снижения ВН у препаратов, которые получали пациенты в нашей когорте, приведена в перечне.

Схемы RAL, ETR, 3TC и DTG, FTC, TDF имели суммарную величину подавления репликации ВИЧ более 5 log10, а схема RPV + FTC + TDF – менее 5 log10.

Схему RPV + FTC + TDF получали 33 пациента: 5 женщин, 28 мужчин, средний возраст 32,8 ± 5,8 года (от 24 до 49 лет), у 3 пациентов был хронический гепатит В, у 2 – хронический гепа-

Таблица 1. Характеристика когорты

Table 1. Description of the cohort

Параметры	RPV + FTC + TDF (n = 33)	DTG, FTC, TDF (n = 34)	RAL, ETR, 3TC (n = 13)
Средний возраст	32,8 ± 5,8 года	35,6 ± 10,6 года	33,8 ± 7,2 года
Мужчины, абс.	28	29	7
Женщины, абс.	5	5	6
Наличие ХГС, абс.*	2	4	2
Наличие ХГВ, абс.**	3	0	0
Наличие АТ к <i>Treponema pallidum</i> , абс.***	2	7	2

Примечание: \* ХГС – число пациентов с хроническим гепатитом С, \*\* ХГВ – число пациентов с хроническим гепатитом В, \*\*\* АТ к *Treponema pallidum* – число пациентов с анамнестическими антителами к *Treponema pallidum*, пройденным курсом лечения сифилиса, без клинических проявлений заболевания на момент старта АРТ

Перечень. Величина подавления репликации ВИЧ при монотерапии препаратом в log10 [7, 8, 11-14, 16]

List. The suppression of HIV replication during monotherapy with the drug in log10 [7, 8, 11-14, 16]

Величина снижения уровня ВН (log10)						
3TC	TDF	FTC	RPV	ETR	DTG	RAL
1,19	1,5	1,7	1,2	1,99	2,46	2,2

тит С. Схему DTG, FTC, TDF получали 34 пациента: 5 женщин, 29 мужчин, средний возраст  $35,6 \pm 10,6$  года (от 21 до 71 года), у 4 пациентов был хронический гепатит С. Схему RAL, ETR, 3ТС получали 13 пациентов: 6 женщин, 7 мужчин, средний возраст  $33,8 \pm 7,2$  года (от 23 до 42 лет), у 2 пациентов был хронический гепатит С. У пациентов, получавших схему RAL, ETR, 3ТС, было одно вторичное заболевание в 7 случаях (5 – опоясывающий герпес, 1 – генерализованный туберкулез, 1 – саркома Капоши), два вторичных заболевания – в 3 случаях (1 – генерализованная МАК-инфекция, рак шейки матки; 1 – манифестная ЦМВ-инфекция, генерализованный туберкулез; 1 – пневмоцистная пневмония, кандидоз ротовой полости), три вторичных заболевания – в 3 случаях (1 – манифестная ЦМВ, опоясывающий герпес, стафилококковая инфекция; 1 – манифестная ЦМВ, опоясывающий герпес, кандидоз пищевода; 1 – генерализованный туберкулез, манифестная ЦМВ, кандидоз ротовой полости).

Уровень ВН и иммунологические показатели (количество CD4, CD8 Т-лимфоцитов, соотношение CD4/CD8) определялись на старте лечения, в дальнейшем ежемесячно.

Для определения количества CD4, CD8 Т-лимфоцитов использовался метод проточной цитофлуориметрии, уровня ВН – ультрачувствительный метод ПЦР в реальном времени (детекция единичных копий РНК ВИЧ).

Статистический анализ данных проведен в программах MSExcel, SPSS Statistic, для анализа использовались непараметрические критерии, сравнение средних для парных и непарных выборок, дисперсионный анализ с повторными измерениями.

Результаты исследования

1. Вирусологическая эффективность

Вирусологическая эффективность АРТ оценивалась по снижению в крови уровня РНК ВИЧ.

На старте лечения у пациентов на схеме RPV + FTC + TDF средний уровень ВН составил 18 716 копий/мл (от 448 до 72 700 копий/мл), у пациентов на схеме DTG, FTC, TDF – 426 932 копии/мл (от 5 470 до 10 000 000 копий/мл), у пациентов на схеме RAL, ETR, 3ТС – 727 203 копии/мл (от 4 000 до 4 600 000 копий/мл) (табл. 2).

Уровень ВН значительно снижался во всех подгруппах после начала АРТ, динамику показателя

Таблица 2. Динамика уровня вирусной нагрузки по срокам лечения у пациентов при разных схемах АРТ

Table 2. Changes of viral load by treatment periods in patients receiving different ART regimens

Параметры	Средняя ВН, копий/мл (% от средней ВН до начала АРТ)				
	до начала АРТ	3 мес.	6 мес.	$p_{0-3}$	$p_{3-6}$
АРТ по схеме RPV + FTC + TDF ( $< 5 \log 10$ )					
ВН	18 716 (100%)	34 (0,18%)	11 (0,06%)	0,000	0,016
АРТ по схеме DTG, FTC, TDF ( $> 5 \log 10$ )					
ВН	426 932 (100%)	42 (0,01%)	8 (0,002%)	0,000	0,006
АРТ по схеме RAL, ETR, 3ТС ( $> 5 \log 10$ )					
ВН	727 203 (100%)	272 (0,04%)	59 (0,008%)	0,001	0,158

анализировали при помощи непараметрических критериев, оценивая изменения как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

Динамика уровня ВН у пациентов при разных схемах лечения в течение 6 мес. АРТ представлена в табл. 2, 3 и на рис. 1.

Сравнение средних значений на старте лечения показало, что уровень ВН различался у пациентов при разных схемах терапии ( $p < 0,001$ , критерий Краскала – Уоллиса для независимых выборок), самый низкий средний уровень ВН на старте лечения отмечался у пациентов при схеме RPV + FTC + TDF. При этом средний уровень ВН на старте лечения у пациентов при схемах DTG, FTC, TDF и RAL, ETR, 3ТС был сопоставим ( $p = 0,285$ , критерий U Манна – Уитни для независимых выборок).

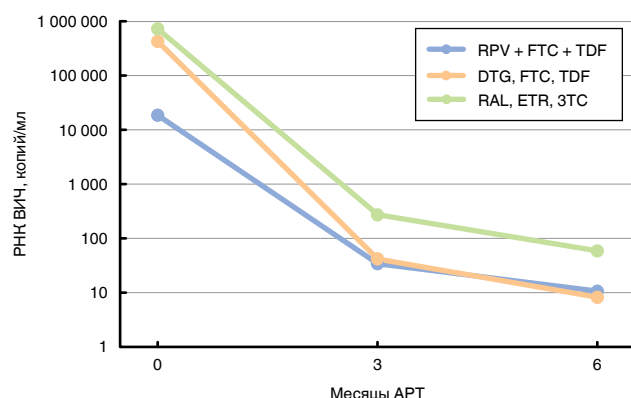
Скорость снижения ВН и уровень ее снижения к 6-му мес. АРТ относительно начального показателя повышалась в ряду  $RPV + FTC + TDF < RAL, ETR, 3ТС < DTG, FTC, TDF$ .

Таблица 3. Скорость снижения вирусной нагрузки (в % от первоначального уровня) на фоне разных схем АРТ

Table 3. The rate of viral load reduction (in % of the initial level) during treatment with different ART regimens

Схема АРТ	% снижения ВН	
	3 мес. АРТ	6 мес. АРТ
RPV + FTC + TDF	99,82	99,940
DTG, FTC, TDF	99,99	99,998
RAL, ETR, 3ТС	99,96	99,992

У пациентов без клинических проявлений ВИЧ-инфекции, получающих лечение по двум схемам АРТ: RPV + FTC + TDF и DTG, FTC, TDF, отмечалось снижение ВН в течение 6 мес. наблюдения, при этом к концу 3-го и 6-го мес. терапии при обеих схемах уровень ВН был менее 50 копий/мл и статистически значимо не отличался ( $p = 0,759$  и



**Рис. 1.** Динамика вирусной нагрузки в течение 6 мес. АРТ у пациентов при разных схемах АРТ

**Fig. 1.** Changes in viral load during 6 months of ART in the patients with different ART regimens

0,966 соответственно, Т-критерий для независимых выборок).

У пациентов, имеющих клинические проявления ВИЧ-инфекции и получающих схему RAL, ETR, 3ТС, к концу 3-го и 6-го мес. терапии средний уровень ВН был выше 50 копий/мл, значимо отличаясь от среднего уровня ВН у пациентов, получавших DTG, FTC, TDF ( $p = 0,045$  и  $0,003$  соответственно, критерий U Манна – Уитни для независимых выборок).

Значительное снижение уровня ВН отмечалось во всех случаях лечения ВИЧ-инфекции эффективными метаболически благоприятными схемами АРТ. Скорость снижения ВН зависела как от величины подавления репликации ВИЧ, определяемой свойствами препаратов, так и отсутствия/наличия клинических проявлений заболевания.

У пациентов без клинических проявлений ВИЧ-инфекции схема DTG, FTC, TDF имела большую скорость снижения ВН, однако к 3-му и 6-му мес. лечения уровень ВН был сопоставим у пациентов при схемах RPV + FTC + TDF и DTG, FTC, TDF. Таким образом, при выборе схемы терапии с учетом уровня ВН до лечения у пациентов без клинических проявлений ВИЧ-инфекции можно добиться схожей эффективности даже при использовании схем АРТ с разной суммарной величиной подавления репликации ВИЧ. Полученные результаты показали, что прием комбинированного препарата RPV + FTC + TDF возможен на старте лечения.

Анализ эффективности схем АРТ с суммарной величиной подавления репликации ВИЧ более  $5 \log_{10}$ , применяемых у пациентов разных категорий (с отсутствием или наличием клинических проявлений ВИЧ-инфекции), показал, что у пациентов с наличием клинических проявлений ВИЧ-инфекции через 6 мес. терапии чаще отмечается остаточная вирусемия (табл. 2, 3). Средний уровень ВН у пациентов с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции после 6 мес. лечения был более 50 копий/мл. Вероятно, это связано с давностью заболевания,

меньшим иммунным контролем ВИЧ-инфекции, большим размером «резервуара» ВИЧ: совокупности клеток-мишеней в организме человека, несущих ДНК ВИЧ [1]. В связи с этим у пациентов с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции в качестве терапии выбора должна применяться схема АРТ с высокой суммарной величиной подавления репликации ВИЧ.

## 2. Иммунологическая эффективность

Для оценки иммунологической эффективности изучали не только традиционный показатель – количество CD4 Т-лимфоцитов, снижение которого увеличивает риск развития ВИЧ-ассоциированных заболеваний (инфекционных, онкологических), но и количество CD8 Т-лимфоцитов, соотношение CD4/CD8, величина которых значимо влияет на прогноз течения заболевания, вероятность рецидивов и риск развития ВИЧ-неассоциированной патологии, прежде всего сердечно-сосудистой и почечной [10, 17]. Эффективная АРТ предполагает рост CD4 Т-лимфоцитов, снижение CD8 Т-лимфоцитов и увеличение соотношения CD4/CD8.

Изменение средних значений иммунологических показателей на фоне 6 мес. АРТ представлено в табл. 4 и 5, динамику показателей анализировали используя Т-критерий для парных выборок, оценивая изменения показателей как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

До начала лечения снижение количества CD4 Т-лимфоцитов и соотношения CD4/CD8 было наиболее выражено у пациентов с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции.

У пациентов без клинических проявлений ВИЧ-инфекции схемы RPV + FTC + TDF или DTG, FTC, TDF давали прирост среднего количества CD4 Т-лимфоцитов в течение всего срока наблюдения, более значительно при схеме DTG, FTC, TDF (+ 54%) по сравнению с 24% при схеме RPV + FTC + TDF (к концу 6-го мес. АРТ). У пациентов с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции схема RAL, ETR, 3ТС давала увеличение среднего количества CD4 Т-лимфоцитов более чем в два раза (+117%) уже через 3 мес. лечения с незначительным снижением к концу 6-го мес.

Дисперсионный анализ повторных измерений количества CD4 Т-лимфоцитов показал, что характер изменений количества CD4 Т-лимфоцитов у пациентов при разных схемах терапии статистически значимо не отличался. F-критерий составил 0,987 ( $p = 0,378$ ). На всех схемах АРТ количество CD4 Т-лимфоцитов возрастало. У пациентов с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции увеличение количества CD4 Т-лимфоцитов через 3 мес. терапии связано с восстановлением лимфоцитарного ростка, в том числе CD3 Т-лимфоцитов. Вирусологически эффективная АРТ является условием быстрого восстановления уровня CD4 Т-лимфоцитов.

Отмечалась разнонаправленная динамика количества CD8 Т-лимфоцитов у пациентов при разных



**Таблица 4.** Динамика средних значений иммунологических показателей за 6 мес. применения исследуемых схем АРТ  
**Table 4.** Changes in average values of immunological parameters during 6 months of therapy with studied ART regimens

Параметры	До лечения	3 мес.	6 мес.	Δ 0-3	t-test	p	Δ 3-6	t-test	p
АРТ по схеме RPV + FTC + TDF (< 5 log10)									
CD4, кл/мкл	670	813	832	+143	-3,623	0,001	+19	-0,339	0,737
CD8, кл/мкл	1 308	1 338	1 201	+30	-0,579	0,567	-137	1,878	0,070
CD4/CD8	0,55	0,66	0,75	+0,11	-5,110	0,000	+0,09	-3,478	0,002
АРТ по схеме DTG, FTC, TDF (> 5 log10)									
CD4, кл/мкл	534	716	821	+182	-4,872	0,000	+105	-1,974	0,057
CD8, кл/мкл	1 337	1 227	1 230	-110	0,921	0,364	+3	-0,034	0,973
CD4/CD8	0,48	0,68	0,78	+0,2	-5,568	0,000	+0,1	-3,312	0,002
АРТ по схеме RAL, ETR, 3TC (> 5 log10)									
CD4, кл/мкл	248	537	510	+289	-3,294	0,006	-27	0,670	0,515
CD8, кл/мкл	702	1 338	1 113	+636	-3,224	0,007	-225	1,736	0,108
CD4/CD8	0,3	0,4	0,47	+0,1	-2,768	0,017	+0,07	-1,866	0,087

**Таблица 5.** Динамика средних значений иммунологических показателей за 6 мес. применения исследуемых схем АРТ (в % относительно уровня до лечения, принятого за 100%)

**Table 5.** Changes in average values of immunological parameters during 6 months of therapy with studied ART regimens (in % from the value before treatment which is taken as 100%)

Показатели	До лечения	3 мес.	6 мес.
АРТ по схеме RPV + FTC + TDF (< 5 log10)			
CD4, %	100	121	124
CD8, %	100	102	92
CD4/CD8, %	100	120	136
АРТ по схеме DTG, FTC, TDF (> 5 log10)			
CD4, %	100	134	154
CD8, %	100	92	92
CD4/CD8, %	100	142	163
АРТ по схеме RAL, ETR, 3TC (> 5 log10)			
CD4, %	100	217	206
CD8, %	100	191	159
CD4/CD8, %	100	133	157

схемах терапии. У пациентов при схеме RPV + FTC + TDF среднее количество CD8 Т-лимфоцитов незначимо повышалось к концу 3 мес. АРТ ( $p = 0,567$ ), к концу 6 мес. АРТ – отмечалось значительное, но статистически не значимое снижение ( $p = 0,070$ ). У пациентов при схеме DTG, FTC, TDF среднее количество CD8 Т-лимфоцитов значительно снизилось через 3 мес. АРТ ( $p = 0,364$ ), затем оставалось практически без изменений к концу 6 мес. лечения ( $p = 0,973$ ). У пациентов при схеме RAL, ETR, 3TC и клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции отмечалось более низкое среднее количество CD8 Т-лимфоцитов до лечения, значительный рост этого показателя произошел через 3 мес. АРТ ( $p = 0,007$ ), через 6 мес. АРТ зафиксировано незначимое снижение ( $p = 0,108$ ).

Дисперсионный анализ повторных измерений CD8 Т-лимфоцитов у пациентов показал, что характер изменений при разных схемах терапии статистически значимо отличался. F-критерий составил 4,107 ( $p = 0,020$ ). Значительный прирост количества CD8 Т-лимфоцитов у пациентов с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции может быть связан с тремя факторами: 1) восстановлением (после продуктивной вирусной инфекции) лимфоцитарного роста кроветворения, в том числе CD3 Т-лимфоцитов, 2) избыточной активацией иммунной системы на фоне большого размера «резервуара» ВИЧ, 3) активностью вторичных инфекционных/онкологических заболеваний, способных приводить к росту этого показателя. Тенденция же к снижению количества CD8 Т-лимфоцитов к концу 6 мес. АРТ у этих пациентов обусловлена как влиянием АРТ, так и стиханием вторичных заболеваний на фоне их активной терапии.

Соотношение CD4/CD8, так же как и количество CD4 Т-лимфоцитов, повышалось вне зависимости от применяемой схемы АРТ и клинических проявлений ВИЧ-инфекции. Рост от начального показателя к концу 3 и 6 мес. АРТ составил (табл. 5): при схеме RPV + FTC + TDF составил + 20% ( $p < 0,001$ ) и + 36% ( $p = 0,002$ ), при схеме DTG, FTC, TDF + 42% ( $p < 0,001$ ) и + 63% ( $p = 0,002$ ), при схеме RAL, ETR, 3TC + 33% ( $p = 0,017$ ) и + 57% ( $p = 0,087$ ) соответственно. Максимальное увеличение соотношения CD4/CD8 отмечалось при лечении схемой DTG, FTC, TDF – на 0,3 (+ 63% от показателя до лечения) за 6 мес. терапии, что коррелировало с максимальной вирусологической эффективностью данной схемы лечения у больных данной категории.

Дисперсионный анализ повторных измерений соотношения CD4/CD8 показал, что характер изменений у пациентов при разных схемах терапии статистически значимо не отличался. F-критерий составил 1,555 ( $p = 0,218$ ). При всех схемах АРТ отмечался прирост этого показателя.

Рост количества CD4 Т-лимфоцитов на фоне проводимого лечения отражает нивелирование иммунодефицита и снижение рисков развития вторичных заболеваний.

Снижение количества CD8 Т-лимфоцитов и повышение соотношения CD4/CD8 свидетельствуют о достаточном иммунологическом контроле за инфекцией у пациентов, получающих лечение. Контроль всех трех показателей важен для подбора стартовой схемы терапии и полноты оценки иммунологической эффективности проводимого лечения и прогноза течения заболевания. В этом состоит новая парадигма лечения ВИЧ-инфекции.

Анализ иммунологических показателей по отдельности дополняется их совокупной оценкой. Одновременное изменение количества CD4 Т-лимфоцитов, CD8 Т-лимфоцитов, соотношения CD4/CD8 в процентах относительно стартового уровня при разных схемах АРТ представлены на рис. 2.

Максимальная иммунологическая эффективность терапии заключается в наибольшем повышении уровня CD4 Т-лимфоцитов, снижении уровня CD8 Т-лимфоцитов, выраженном снижении соотношения CD4/CD8. На основании анализа совокупных изменений трех показателей лучшая иммунологическая эффективность у пациентов без клинических проявлений отмечалась при схеме лечения DTG, FTC, TDF.

Закключение

У пациентов с высоким стартовым уровнем ВН и/или клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции должны быть использованы схемы АРТ с максимальной суммарной величиной подавления репликации ВИЧ. Использование препарата эмтрицитабин в схемах лечения позволяет достичь необходимой суммарной величины подавления. При стартовой ВН до 100 000 копий/мл в качестве выбора может быть использована терапия комбинированным препаратом, включающим RPV + FTC + TDF. Оценка эффективности проводимой АРТ должна проводиться с учетом наличия/отсутствия клинических проявлений ВИЧ-инфекции. Для оценки эффективности лечения необходимо контролировать ВН и три иммунологических показателя: количество CD4, CD8 Т-лимфоцитов, соотношение CD4/CD8. Наилучшего восстановления иммунологических показателей удастся достичь при наиболее высокой скорости снижения ВН.

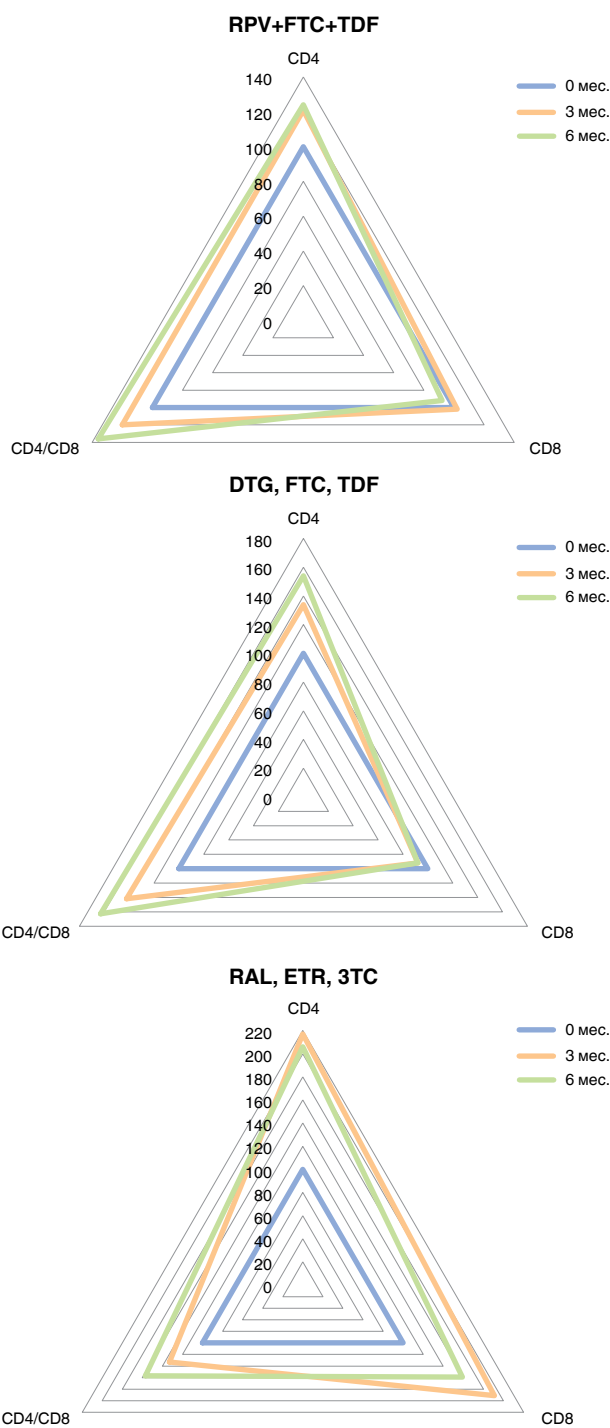


Рис. 2. Динамика при разных схемах АРТ трех иммунологических показателей через 3 и 6 мес. лечения

Fig. 2. Changes in three immunological parameters after 3 and 6 months of treatment with different ART regimens

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

1. Веселова Е. И., Каминский Г. Д., Самойлова А. Г., Васильева И. А. Резервуар ВИЧ у больных ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 50-57.
2. Воронин Е. Е., Афонина Л. Ю., Розенберг В. Я., Латышева И. Б., Каминский Г. Д., Буланьков Ю. И., Мельникова Т. Н., Радзиховская М. В., Фомин Ю. А. Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у взрослых». – 2017, 64 с.
3. Руководство о времени назначения антиретровирусной терапии и по доконтактной профилактике ВИЧ-инфекции. – ВОЗ, 2015, 78 с.
4. Casado J. L., Monsalvo M., Rojo A. M., Fontecha M., Rodriguez-Sagrado M. A. Dolutegravir and rilpivirine for the maintenance treatment of virologically suppressed HIV-1 infection // *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 11, № 6. – P. 561-570.
5. Cunha J., Maselli L. M. F., Bassi Stern A. C., Spada C., Bydlowski S. P. Impact of antiretroviral therapy on lipid metabolism of human immunodeficiency virus-infected patients: Old and new drugs // *World J. Virol.* – 2015. – Vol. 4, № 2. – P. 56-77.
6. Gianotti N., Poli A., Nozza S., Spagnuolo V., Tambussi G., Bossolasco S., Cinque P., Maillard M., Cernuschi M., Galli L., Lazzarin A., Castagna A. Efficacy and safety in clinical practice of a rilpivirine, tenofovir and emtricitabine single-tablet regimen in virologically suppressed HIV-positive patients on stable antiretroviral therapy // *J. Int. AIDS Soc.* – 2015. – Vol. 18, № 1. – P. 20037. doi: 10.7448/IAS.18.1.20037.
7. Goebel F., Yakovlev A., Pozniak A. L., Vinogradova E., Boogaerts G., Hoetelmans R., de Béthune M. P., Peeters M., Woodfall B. Short-term antiviral activity of TMC278 – a novel NNRTI – in treatment-naïve HIV-1-infected subjects // *AIDS*. – 2006. – Vol. 20, № 13. – P. 1721-1726.
8. Gruzdev B., Rakhmanova A., Doubovskaya E., Yakovlev A. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of TMC125 as 7-day monotherapy in antiretroviral naïve, HIV-1 infected subjects // *AIDS*. – 2003. – Vol. 17, № 17. – P. 2487-2494. doi: 10.1097/00002030-200311210-00011.
9. Gupta S. K., Slaven J. E., Kamendulis L. M., Liu Z. A randomized, controlled trial of the effect of rilpivirine versus efavirenz on cardiovascular risk in healthy volunteers // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2015. – Vol. 70, № 10. – P. 2889-2893.
10. Han W. M., Apornpong T., Kerr S. J., Hiransuthikul A., Gatechompol S., Do T., Ruxruntham K., Avihingsanon A. CD4/CD8 ratio normalization rates and low ratio as prognostic marker for non-AIDS defining events among long-term virologically suppressed people living with HIV // *AIDS Res. Ther.* – 2018. – Vol. 15, № 1. – P. 13. doi: 10.1186/s12981-018-0200-4.
11. Johnson M. A., Moore K. H., Yuen G. J., Bye A., Pakes G. E. Clinical pharmacokinetics of lamivudine // *Clin. Pharmacokinet.* – 1999. – Vol. 36, № 1. – P. 41-66.
12. Louie M., Hogan C., Hurley A., Simon V. et al. Determining the antiviral activity of tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve chronically HIV-1-infected individuals // *AIDS*. – 2003. – Vol. 17, № 8. – P. 1151-1156. doi: 10.1097/00002030-200305230-00006.
13. Markowitz M., Morales-Ramirez J. O., Nguyen B. Y., Kovacs C. M., Steigbigel R. T., Cooper D. A., Liporace R., Schwartz R., Isaacs R., Gilde L. R., Wenning L., Zhao J., Tepler H. Antiretroviral activity, pharmacokinetics, and tolerability of MK-0518, a novel inhibitor of HIV-1 integrase, dosed as monotherapy for 10 days in treatment-naïve HIV-1-infected individuals // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2006. – Vol. 43, № 5. – P. 509-515.
14. Min S., Sloan L., DeJesus E., Hawkins T. et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of dolutegravir as 10-day monotherapy in HIV-1-infected adults // *AIDS*. – 2011. – Vol. 25, № 14. – P. 1737-1745.
15. Mondì A., Cozzi-Lepri A., Tavelli A., Rusconi S., Vichi F., Ceccherini-Silberstein F., Calcagno A., De Luca A., Maggiolo F., Marchetti G., Antinori A., d'Arminio Monforte A. Ico Foundation Study Group. Effectiveness of dolutegravir-based regimens as either first-line or switch antiretroviral therapy: data from the Ico cohort // *J. Int. AIDS Soc.* – 2019. – Vol. 22, № 1. – P. e25227. doi: 10.1002/jia2.25227.
16. Rousseau F. S., Wakeford C., Mommeja-Marin H., Sanne I. et al. Prospective randomized trial of emtricitabine versus lamivudine short-term monotherapy in human immunodeficiency virus-infected patients // *J. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 188, № 11. – P. 1652-1658. doi: 10.1086/379667.
17. Trickey A., May M. T., Schommers P., Tate J., Ingle S. M., Guest J. L., Gill M. J., Zangerle R., Saag M., Reiss P., Monforte A. D., Johnson M., Lima V. D., Sterling T. R., Cavassini M., Wittkop L., Costagliola D., Sterne J. A. C. CD4:CD8 ratio and CD8 count as prognostic markers for mortality in human immunodeficiency virus-infected patients on antiretroviral therapy: The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC) // *Clin. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 65, № 6. – P. 959-966.
1. Veselova E.I., Kaminskiy G.D., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. HIV reservoir in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 5, pp. 50-57. (In Russ.)
2. Voronin E.E., Afonina L.Yu., Rozenberg V.Ya., Latysheva I.B., Kaminskiy G.D., Bulankov Yu.I., Melnikova T.N., Radzikhovskaya M.V., Fomin Yu.A. *VICH-infektsiya u vzroslykh: klinicheskie rekomendatsii*. [HIV infection in adults: clinical guidelines]. 2017, 64 p.
3. *Rukovodstvo o vremeni naznacheniya antiretrovirusnoy terapii i po dokontaktnoy profilaktike VICH-infektsii*. [Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV]. WHO, 2015, 78 p.
4. Casado J.L., Monsalvo M., Rojo A.M., Fontecha M., Rodriguez-Sagrado M.A. Dolutegravir and rilpivirine for the maintenance treatment of virologically suppressed HIV-1 infection. *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.*, 2018, vol. 11, no. 6, pp. 561-570.
5. Cunha J., Maselli L.M.F., Bassi Stern A.C., Spada C., Bydlowski S.P. Impact of antiretroviral therapy on lipid metabolism of human immunodeficiency virus-infected patients: Old and new drugs. *World J. Virol.*, 2015, vol. 4, no. 2, pp. 56-77.
6. Gianotti N., Poli A., Nozza S., Spagnuolo V., Tambussi G., Bossolasco S., Cinque P., Maillard M., Cernuschi M., Galli L., Lazzarin A., Castagna A. Efficacy and safety in clinical practice of a rilpivirine, tenofovir and emtricitabine single-tablet regimen in virologically suppressed HIV-positive patients on stable antiretroviral therapy. *J. Int. AIDS Soc.*, 2015, vol. 18, no. 1, pp. 20037. doi: 10.7448/IAS.18.1.20037.
7. Goebel F., Yakovlev A., Pozniak A.L., Vinogradova E., Boogaerts G., Hoetelmans R., de Béthune M.P., Peeters M., Woodfall B. Short-term antiviral activity of TMC278 – a novel NNRTI – in treatment-naïve HIV-1-infected subjects. *AIDS*, 2006, vol. 20, no. 13, pp. 1721-1726.
8. Gruzdev B., Rakhmanova A., Doubovskaya E., Yakovlev A. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of TMC125 as 7-day monotherapy in antiretroviral naïve, HIV-1 infected subjects. *AIDS*, 2003, vol. 17, no. 17, pp. 2487-2494. doi: 10.1097/00002030-200311210-00011.
9. Gupta S.K., Slaven J.E., Kamendulis L.M., Liu Z. A randomized, controlled trial of the effect of rilpivirine versus efavirenz on cardiovascular risk in healthy volunteers. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2015, vol. 70, no. 10, pp. 2889-2893.
10. Han W.M., Apornpong T., Kerr S.J., Hiransuthikul A., Gatechompol S., Do T., Ruxruntham K., Avihingsanon A. CD4/CD8 ratio normalization rates and low ratio as prognostic marker for non-AIDS defining events among long-term virologically suppressed people living with HIV. *AIDS Res. Ther.*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 13. doi: 10.1186/s12981-018-0200-4.
11. Johnson M.A., Moore K.H., Yuen G.J., Bye A., Pakes G.E. Clinical pharmacokinetics of lamivudine. *Clin. Pharmacokinet.*, 1999, vol. 36, no. 1, pp. 41-66.
12. Louie M., Hogan C., Hurley A., Simon V. et al. Determining the antiviral activity of tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve chronically HIV-1-infected individuals. *AIDS*, 2003, vol. 17, no. 8, pp. 1151-1156. doi: 10.1097/00002030-200305230-00006.
13. Markowitz M., Morales-Ramirez J.O., Nguyen B.Y., Kovacs C.M., Steigbigel R.T., Cooper D.A., Liporace R., Schwartz R., Isaacs R., Gilde L.R., Wenning L., Zhao J., Tepler H. Antiretroviral activity, pharmacokinetics, and tolerability of MK-0518, a novel inhibitor of HIV-1 integrase, dosed as monotherapy for 10 days in treatment-naïve HIV-1-infected individuals. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2006, vol. 43, no. 5, pp. 509-515.
14. Min S., Sloan L., DeJesus E., Hawkins T. et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of dolutegravir as 10-day monotherapy in HIV-1-infected adults. *AIDS*, 2011, vol. 25, no. 14, pp. 1737-1745.
15. Mondì A., Cozzi-Lepri A., Tavelli A., Rusconi S., Vichi F., Ceccherini-Silberstein F., Calcagno A., De Luca A., Maggiolo F., Marchetti G., Antinori A., d'Arminio Monforte A. Ico Foundation Study Group. Effectiveness of dolutegravir-based regimens as either first-line or switch antiretroviral therapy: data from the Ico cohort. *J. Int. AIDS Soc.*, 2019, vol. 22, no. 1, pp. e25227. doi: 10.1002/jia2.25227.
16. Rousseau F.S., Wakeford C., Mommeja-Marin H., Sanne I. et al. Prospective randomized trial of emtricitabine versus lamivudine short-term monotherapy in human immunodeficiency virus-infected patients. *J. Infect. Dis.*, 2003, vol. 188, no. 11, pp. 1652-1658. doi: 10.1086/379667.
17. Trickey A., May M.T., Schommers P., Tate J., Ingle S.M., Guest J.L., Gill M.J., Zangerle R., Saag M., Reiss P., Monforte A.D., Johnson M., Lima V.D., Sterling T.R., Cavassini M., Wittkop L., Costagliola D., Sterne J.A.C. CD4:CD8 ratio and CD8 count as prognostic markers for mortality in human immunodeficiency virus-infected patients on antiretroviral therapy: The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). *Clin. Infect. Dis.*, 2017, vol. 65, no. 6, pp. 959-966.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,  
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2.  
Тел.: 8 (495) 688-41-85.

**Веселова Елена Игоревна**

научный сотрудник отдела инфекционной патологии.  
E-mail: drveselovae@mail.ru

**Кочарян Карина Арамовна**

кандидат медицинских наук, врач-инфекционист.  
E-mail: kocharyanka@nmrc.ru

**Ловачева Ольга Викторовна**

доктор медицинских наук, профессор,  
главный научный сотрудник.  
E-mail: olga.lovacheva@yandex.ru

**Каминский Григорий Дмитриевич**

доктор медицинских наук,  
руководитель отдела инфекционной патологии.  
E-mail: gregkaminski.gk@gmail.com

**Самойлова Анастасия Геннадьевна**

доктор медицинских наук, первый заместитель директора.  
E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru

**Васильева Ирина Анатольевна**

доктор медицинских наук, профессор, директор.  
E-mail: nmrc@nmrc.ru

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,  
Build. 2, 4, Dostoevskiy St.,  
Moscow, 127473  
Phone: +7 (495) 688-41-85.

**Elena I. Veselova**

Researcher of Infectious Pathology Department.  
Email: drveselovae@mail.ru

**Karina A. Kocharyan**

Candidate of Medical Sciences, Infectious Disease Physician.  
Email: kocharyanka@nmrc.ru

**Olga V. Lovacheva**

Doctor of Medical Sciences,  
Professor, Head Researcher.  
Email: olga.lovacheva@yandex.ru

**Grigoriy D. Kaminskiy**

Doctor of Medical Sciences,  
Head of Infectious Pathology Department.  
Email: gregkaminski.gk@gmail.com

**Anastasiya G. Samoylova**

Doctor of Medical Sciences, First Deputy Director.  
Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru

**Irina A. Vasilyeva**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.  
Email: nmrc@nmrc.ru

Поступила 11.08.2019

Submitted as of 11.08.2019