Эффективность и безопасность лечения ВИЧ-инфекции с переходом на битерапию после 24 нед тритерапии

Веселова Е.И.¹,
Каминский Г.Д.¹,
Карамов Э.В.¹,
Кудлай Д.А.^{2,3},
Орлова-Морозова Е.А.¹,
Ловачева О.В.¹,
Самойлова А.Г.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства, 115522, г. Москва, Российская Федерация

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

Пожизненное применение антиретровирусной терапии (АРТ) может приводить к развитию кумулятивных нежелательных явлений со стороны различных органов и систем. Потенциальные недостатки схемы АРТ из 3 препаратов (тритерапия) послужили стимулом для исследования новых схем АРТ из 2 препаратов (битерапия). В исследовании определены эффективность и безопасность лечения при плановой смене АРТ с тритерапии на битерапию.

Цель исследования – определение эффективности и безопасности лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией при плановой смене АРТ с тритерапии на битерапию.

Материал и методы. Ранее не получавшие лечение пациенты с ВИЧ-инфекцией без клинических проявлений заболевания ($n=141$) были разделены на 2 группы: пациенты 1-й группы ($n=73$) в течение первых 24 нед получали схему АРТ из 3 препаратов (долутегравир, эмтрицитабин, тенофовир), затем при достижении неопределяемой вирусной нагрузки и количества CD4-Т-лимфоцитов >350 кл/мкл они были планово переведены на схему из 2 препаратов (долутегравир, эмтрицитабин). Пациенты 2-й группы ($n=68$) постоянно получали схему АРТ рилпивирин/эмтрицитабин/тенофовир. У пациентов каждые 24 нед оценивали уровень вирусной нагрузки, субпопуляции Т-лимфоцитов. Дополнительно определяли размер резервуара ВИЧ и количество ДНК TREC, биохимические показатели (уровни аланин- и аспартатаминотрансферазы, холестерина и креатинина).

Результаты и обсуждение. Через 48 нед АРТ (24 нед битерапии в 1-й группе) доля пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой составила в 1-й группе 87,2%, во 2-й – 93,8% ($p=0,464$); через 72 нед АРТ (48 нед битерапии в 1-й группе) – 94,1 и 94,4% соответственно ($p=0,833$). Через 48 нед АРТ уровень CD4-Т-лимфоцитов >500 кл/мкл имели 68 (93,2%) пациентов 1-й группы и 63 (92,6%) пациента 2-й группы ($p=0,833$), через 72 нед АРТ – 71 (97,3%) и 66 (97,1%) соответственно ($p=0,664$). При переводе пациентов с тритерапии на битерапию значимой разницы в среднем размере резервуара ВИЧ и количестве ДНК TREC не выявлено. Уровень креатинина и трансаминаз в обеих группах значимо не изменялся на фоне терапии.

Заключение. Плановый переход с тритерапии на битерапию у ранее не леченных пациентов, не имеющих клинических проявлений заболевания и достигших неопределяемой вирусной нагрузки за период тритерапии, является эффективным и безопасным.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова:
ВИЧ-инфекция,
битерапия,
переключение,
эффективность,
безопасность

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования – Веселова Е.И., Каминский Г.Д., Самойлова А.Г.; сбор и обработка материала – Веселова Е.И., Орлова-Морозова Е.А.; статистическая обработка – Веселова Е.И.; написание статьи – Веселова Е.И.; редактирование – Карамов Э.В., Кудлай Д.А., Каминский Г.Д., Ловачева О.В.; утверждение окончательного варианта статьи – Карамов Э.В., Кудлай Д.А., Каминский Г.Д., Самойлова А.Г.; ответственность за целостность всех частей статьи – Веселова Е.И., Каминский Г.Д., Самойлова А.Г.

Для цитирования: Веселова Е.И., Каминский Г.Д., Карамов Э.В., Кудлай Д.А., Орлова-Морозова Е.А., Ловачева О.В., Самойлова А.Г. Эффективность и безопасность лечения ВИЧ-инфекции с переходом на битерапию после 24 нед тритерапии // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 4. С. 66–75. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-4-66-75>

Статья поступила в редакцию 28.10.2021. Принята в печать 22.11.2021.

Switching to dual therapy after 24 weeks of the triple therapy of HIV infection: efficacy and safety

Veselova E.I.¹,
Kaminskiy G.D.¹,
Karamov E.V.¹,
Kudlay D.A.^{2,3},
Orlova-Morozova E.A.¹,
Lovacheva O.V.¹,
Samoilova A.G.¹

¹ National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases under the Ministry of Health of the Russian Federation, 127473, Moscow, Russian Federation

² National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, 115522, Moscow, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

The use of antiretroviral therapy (ART) can lead to the development of cumulative adverse events on the part of various organs and systems. The potential drawbacks of the three-drug ART regimen (triple therapy) served as an incentive for the study of new two-drug ART regimens (dual therapy).

The aim of the study was to determine the efficacy and safety of HIV infection treatment during switching from triple to dual therapy.

Material and methods. Naïve HIV patients had no clinical manifestations of the disease ($n=141$) were divided into two groups. Group 1 ($n=73$) received triple therapy (dolutegravir, emtricitabine, tenofovir) during the first 24 weeks, then patients with an undetectable viral load and CD4-T-lymphocyte count of more than 350 cells/ml were switched to dual therapy (dolutegravir, emtricitabine). Group 2 ($n=68$) received triple therapy (rilpivirine/emtricitabine/tenofovir). Viral load and subpopulations of T-lymphocytes assessed in patients every 24 weeks. In addition, the size of the HIV reservoir and TREC count, biochemical parameters evaluated.

Results. After 48 weeks of ART (24 weeks of dual therapy in group 1), the proportion of patients with undetectable viral load was 87.2% in-group 1, 93.8% in group 2 ($p=0.464$), after 72 weeks of ART (48 weeks of dual therapy in-group 1) – 94.1 and 94.4%, respectively ($p=0.833$). After 48 weeks of ART, 68 (93.2%) patients of group 1 and 63 (92.6%) patients of group 2 ($p=0.833$) had CD4-T-lymphocyte count of more than 500 cl/mcl, and after 72 weeks of ART – 71 (97.3%) and 66 (97.1%), respectively ($p=0.664$). There was no significant difference in the average size of the HIV reservoir and average TREC count in patients who switched to dual therapy compared to patients who received triple therapy. Creatinine, ALT and AST levels did not significantly change during therapy in both groups.

Conclusion. The switching from triple therapy to dual therapy in naïve HIV patients who have no clinical manifestations and who have achieved an undetectable viral load during triple therapy is effective and safe.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Contribution. Concept and design of the study – Veselova E.I., Kaminsky G.D., Samoilova A.G.; collection and processing of material – Veselova E.I., Orlova-Morozova E.A.; statistical processing – Veselova E.I.; article writing – Veselova E.I.; editing – Karamov E.V., Kudlay D.A., Kaminsky G.D., Lovacheva O.V.; approval of the final version of the article – Karamov E.V., Kudlay D.A., Kaminsky G.D., Samoilova A.G.; responsibility for the integrity of all parts of the article – Veselova E.I., Kaminsky G.D., Samoilova A.G.

For citation: Veselova E.I., Kaminskiy G.D., Karamov E.V., Kudlay D.A., Orlova-Morozova E.A., Lovacheva O.V., Samoilova A.G. Switching to dual therapy after 24 weeks of the triple therapy of HIV infection: efficacy and safety. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2021; 10 (4): 66–75. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-4-66-75> (in Russian)

Received 28.10.2021. Accepted 22.11.2021.

Keywords:

HIV infection, dual therapy, switching, efficacy, safety

ВИЧ-инфекция – хроническая вирусная инфекционная болезнь. Постоянная антиретровирусная терапия (АРТ) позволяет контролировать течение заболевания и значительно увеличивает продолжительность жизни больных. Эффективность АРТ оценивают по показателям динамики уровня вирусной нагрузки (ВН; РНК ВИЧ в плазме) и количества CD4-Т-лимфоцитов крови [1]. В качестве дополнительных прогностических маркеров течения ВИЧ-инфекции учитывают размер резервуара ВИЧ и количество ДНК TREC¹. Резервуар ВИЧ представляет собой совокупность ДНК ВИЧ в клетках-мишенях в организме больного ВИЧ-инфекцией, величину которого наиболее часто оценивают по количеству общей ДНК ВИЧ в пораженных клетках-мишенях [2, 3].

Известно, что пожизненное применение АРТ может приводить к развитию кумулятивных нежелательных явлений со стороны различных органов и систем пациента [4, 5]. Потенциальные недостатки трехкомпонентной терапии послужили стимулом для исследования новых режимов АРТ с меньшим количеством назначаемых препаратов. Симплификация (ограничение) режима АРТ за счет исключения препарата с наибольшей токсичностью при условии сохранения ее эффективности может уменьшить негативные воздействия.

Стандартной является схема АРТ из 3 препаратов (тритерапия). Препаратом, наиболее часто включаемым в схемы лечения ВИЧ-инфекции у взрослых, является тенофовир. Однако длительный прием тенофовира может оказывать негативное влияние на функцию почек и состояние костной ткани, что требует его замены или исключения из схемы [6, 7].

Для уменьшения риска развития нежелательных явлений предложены стратегии лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией двумя препаратами (битерапия), с исключением тенофовира. Проведены исследования битерапии как стартовой схемы, так и схемы продолжения АРТ, на которую переключают пациентов с нежелательными явлениями на стандартной терапии (1-й и 2-й линий) [8]. Наиболее распространенная схема битерапии – долутегавир, ламивудин, в том числе при фиксированной комбинации доз [9]. Есть исследования по применению комбинаций: долутегавир, рилпивирин [10] и долутегавир, эмтрицитабин [8, 11]. Окончательный протокол стратегии битерапии до сих пор не разработан.

Несмотря на то что в сравнительных исследованиях у ранее не леченных пациентов с ВИЧ-инфекцией режимы би- и тритерапии показали сопоставимую эффективность [3–5], при детальном анализе были выявлены пациенты с более слабым ответом на терапию, у которых уровень CD4-Т-лимфоцитов был <200 кл/мкл [12]. В связи с этим необходимо дальнейшее изучение эффективности двух- и трехкомпонентных режимов АРТ у различных групп пациентов и выделение дополнительных маркеров и предикторов эффективности лечения. Также недостаточно ясно, как использовать битерапию у конкретного пациента: со старта или в ходе планового перевода [13, 14].

Для снижения риска вирусологической и иммунологической неэффективности было предложено плановое переключение с режима тритерапии на битерапию после достижения определенных вирусологических и иммунологических показателей. Теоретической основой переключения является усиление собственного ответа на ВИЧ после начала АРТ и «нормализация» соотношения между величиной вирусной нагрузки (ВН) и количеством коммитированных CD8-Т-лимфоцитов, в том числе антител-зависимого Т-клеточного иммунного ответа [15–17]. Эффективность и безопасность планового перехода с три- на битерапии до сих пор не изучены.

Цель исследования – определение эффективности и безопасности лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией при плановой смене АРТ с тритерапии на битерапию.

Материал и методы

Проведено открытое проспективное клиническое нерандомизированное исследование по оценке эффективности лечения при плановой смене схемы АРТ. В исследование были включены 144 ранее не леченных пациента с ВИЧ-инфекцией, не имевших клинических проявлений заболевания. Наблюдение проводили в течение 72 нед от момента начала АРТ. Сформированы 2 группы пациентов. Пациенты 1-й группы на старте лечения получали тритерапию (ингибитор интегразы и нуклеозидная основа, состоящая из эмтрицитабина и тенофовира), а после 24 нед, в случае снижения ВН до неопределяемого уровня (<50 копий/мл) и повышения CD4-Т-лимфоцитов >350 кл/мкл были планово переведены на битерапию. Пациенты 2-й группы получали стандартную тритерапию (ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы II поколения и нуклеозидная основа, состоящая из эмтрицитабина и тенофовира) в течение всего периода наблюдения.

Во 2-ю группу были включены только пациенты с уровнем ВН <5 lg копий/мл, в 1-ю – пациенты с любым уровнем ВН.

Схема АРТ в 1-й группе включала долутегавир 50 мг (DTG), тенофовир 300 мг (TDF), эмтрицитабин 200 мг (FTC), таким образом пациент принимал одновременно 3 таблетки вне зависимости от приема пищи в одно и то же время суток. Схема АРТ во 2-й группе включала комбинацию препаратов в фиксированных дозах: рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин (RPV/TDF/FTC), пациент принимал 1 таблетку после еды в одно и то же время суток.

В 1-ю группу первоначально были отобраны 76 человек, через 24 нед лечения у 3 (3,9%) пациентов ВН не достигла неопределяемого уровня, и в связи с недостижением критериев перевода они были выведены из группы наблюдения (у 1 была определяемая ВН и развитие оппортунистического заболевания, у 2 – определяемая ВН при недостаточном уровне приверженности лечению). В окончательный анализ вошел 141 пациент: 73 из 1-й группы, 68 – из 2-й.

¹ TREC (T-cell receptor excision circles) – эксцизионное кольцо Т-клеточного рецептора. TREC представляют собой небольшие кольцевые молекулы эписомальной ДНК, которые образуются во время реаранжировки генов Т-клеточного рецептора в наивных Т-клетках, являются суррогатными маркерами клеток «недавних эмигрантов» тимуса. – Прим. ред.

МагниТест

Набор реагентов для качественного
выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2
методом LAMP¹

ВНИМАНИЕ
ОБНАРУЖЕН
ВИРУС!

МЕТОД LAMP¹

Проведение реакции при постоянной температуре
60-65°С, совмещение с обратной транскрипцией
благодаря использованию фермента Bst-полимеразы

Способствуют сокращению времени
анализа²

МАГНИТНЫЕ ЧАСТИЦЫ

Лизирование вируса и осаждение
РНК на магнитных частицах³

Может способствовать снижению количества
ложноотрицательных результатов⁴

1. LAMP - Loop mediated isothermal amplification (англ.) - петлевая изотермическая амплификация. 2. Augustine, R.; Hasan, A.; Das, S.; Ahmed, R.; Mori, Y.; Notomi, T.; Kevadiya, B.D.; Thakor, A.S. Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP): A Rapid, Sensitive, Specific, and Cost-Effective Point-of-Care Test for Coronaviruses in the Context of COVID-19 Pandemic. *Biology* 2020, 9, 182. <https://doi.org/10.3390/biology9080182> (Августин, Р.; Хасан, А.; Дас, С.; Ахмед, Р.; Мори, Ю.; Нотоми, Т.; Кевадия, Б.Д.; Такор А. Петлевая изотермическая амплификация (LAMP): быстрый, чувствительный, специфический и экономичный тест для выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2 методом петлевой изотермальной амплификации «МагниТест» по ТУ 21.20.23-096-26329720-2020 4. Notomi T, Okayama H, Masubuchi H, Yonekawa T, Watanabe K, Amino N, Hase T. Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic Acids Res.* 2000 Jun 15;28(12):E63. doi: 10.1093/nar/28.12.e63. PMID: 10871386; PMCID: PMC102748. (Нотоми Т, Окаяма Х, Масубучи Х, Йонекава Т, Ватанабе К, Амино Н, Хэйз Т. Петлевая изотермическая амплификация ДНК. *Нуклеик Эйсид Ресерч.* 2000 15 июня; 28 (12): E63.)

Информация предназначена для медицинских специалистов. Перед применением ознакомиться с инструкцией по применению.

АО «ГЕНЕРИУМ», 601125, Владимирская обл., Петушинский р-н, п. Вольгинский, ул. Заводская, строение 273.

РУ №РЗН 2021/14279 от 12 мая 2021 года

Таблица 1. Характеристика 1-й и 2-й групп исследования на старте антиретровирусной терапии

Показатель		1-я группа	2-я группа
Число пациентов, абс.		73	68
Пол: М/Ж		62/11	57/11
Возраст, годы, $M \pm m$		34,1 $\pm$ 9,5	32,1 $\pm$ 7,7
Стадия ВИЧ-инфекции (число пациентов, абс.)	2	10	3
	3	54	59
	4	9	6
Среднее количество CD4-Т-лимфоцитов, кл/мкл, $M \pm m$		523,0 $\pm$ 220,6	713,4 $\pm$ 344,4
Среднее количество CD8-Т-лимфоцитов, кл/мкл, $M \pm m$		1358,4 $\pm$ 771,1	1274,4 $\pm$ 507,2
Средняя величина ИРИ, $M \pm m$		0,46 $\pm$ 0,23	0,60 $\pm$ 0,28
Средний уровень ВН, lg копий/мл, $M \pm m$		4,75 $\pm$ 0,75	3,93 $\pm$ 0,63

Здесь и в табл. 2: расшифровка аббревиатур дана в тексте.

Пациентов наблюдали в кабинете амбулаторного приема ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России. Первые 24 нед АРТ пациенты посещали врача-инфекциониста с частотой 1 раз в 4 нед, после 24 нед АРТ – 1 раз в 12 нед. Пациентам проведены следующие исследования: клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, электрокардиография (ЭКГ). По показаниям – компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, IGRA тесты (Interferon Gamma Release Assay – тесты на определение интерферона- γ в крови) для диагностики туберкулезной инфекции, полимеразная цепная реакция (ПЦР) диагностика оппортунистических инфекций, серологическая и ПЦР-диагностика парентеральных вирусных гепатитов. Определяли уровень CD3-, CD4-, CD8-Т-лимфоцитов, иммунорегуляторный индекс (ИРИ), величину ВН ультрачувствительным методом, размер резервуара ВИЧ, количество ДНК TREC методом ПЦР.

Показатели оценивали до начала и через каждые 24 нед АРТ. Первичной конечной точкой была вирусологическая и иммунологическая эффективность АРТ. Вирусологическую эффективность оценивали по среднему уровню ВН и доле пациентов, имевших неопределяемую ВН. Иммунологическую эффективность – по количеству и приросту числа CD4-Т-лимфоцитов.

Вторичной конечной точкой была динамика дополнительных маркеров: размер резервуара ВИЧ в крови [общая ДНК ВИЧ на 10^6 моноклеаров периферической крови (МПК)], количество ДНК TREC (маркер активности тимуса) на 10^5 лейкоцитов, биохимические показатели (креатинин, холестерин, трансаминазы).

Анализ эффективности был проведен в 2 этапа.

На I этапе оценивали динамику показателей в 1-й группе на момент завершения 24 нед тритерапии (24 нед общей АРТ), а затем на момент завершения 24 и 48 нед битерапии (48 и 72 нед общей АРТ). Значения оцениваемых показателей на 48-й и 72-й неделях сравнивали с аналогичными на 24-й неделе.

На II этапе сравнивали показатели 1-й и 2-й групп в тех же контрольных точках.

Размер резервуара ВИЧ в крови определяли методом ПЦР в режиме реального времени. В образце определяли количество копий ДНК ВИЧ и количество копий гена

β -глобина. Размер резервуара ВИЧ рассчитывали как отношение числа копий ДНК ВИЧ к числу копий гена β -глобина, умноженное на 10^6 . Количество копий ДНК ВИЧ выражали в значениях десятичного логарифма (lg)/ 10^6 МПК, что соответствовало общепринятой практике [18]. Количество ДНК TREC в крови определяли методом ПЦР в режиме реального времени и представляли как количество копий ДНК TREC/ 10^5 лейкоцитов.

Обработка результатов проведена с помощью пакета статистических программ Excel, SPSS 23.0, использовали параметрические и непараметрические критерии. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В обеих группах на момент начала АРТ пациенты не имели клинических проявлений ВИЧ-инфекции, но у 12 (16,4%) пациентов 1-й группы был выявлен хронический гепатит С (ХГС). У 8 (11,8%) пациентов 2-й группы в 4 случаях – ХГС, в 3 случаях – хронический гепатит В (ХГВ) и в 1 случае – ХГС + ХГВ.

Основные демографические, клинические, вирусологические и иммунологические показатели на старте АРТ в 1-й и 2-й группах представлены в табл. 1.

Группы были сопоставимы по всем показателям, за исключением ВН, которая была выше в 1-й группе, среднее различие составило 0,84 lg копий/мл. До назначения АРТ число пациентов, имевших уровень ВН ≥ 5 lg копий/мл (100 000 копий/мл), достигло 28 (38,3%) в 1-й группе, у остальных 45 пациентов 1-й группы и всех пациентов 2-й группы уровень ВН был < 5 lg копий/мл. Отсутствие в группе 2 таких пациентов связано с критериями включения в исследование согласно инструкции по применению RPV/FTC/TDF.

Оценка динамики изменения уровня ВН и CD4-Т-лимфоцитов в 1-й группе выявила, что средний уровень ВН к завершению 24 нед тритерапии составлял 0,71 lg копий/мл, через 24 нед битерапии (48 нед АРТ) он остался без изменения ($p=0,951$). Через 48 нед битерапии (72 нед АРТ) отмечено снижение этого показателя до 0,45 lg копий/мл ($p=0,177$). Таким образом, переход на битерапию не сопровождался повышением уровня ВН (рис. 1А). Среднее количество CD4-Т-лимфоцитов в аналогичные сроки составило

Рис. 1. Динамика вирусной нагрузки (ВН) и количества CD4-Т-лимфоцитов по срокам антиретровирусной терапии
А – динамика ВН; Б – изменение количества CD4-Т-лимфоцитов. Стрелкой указан переход с тритерапии на битерапию.

821,0; 890,9 и 861,0 кл/мкл соответственно. Количество CD4-Т-лимфоцитов увеличивалось и после перехода на битерапию (рис. 1, Б).

II этапом исследования стало сравнение вирусологических и иммунологических показателей между группами.

После начала лечения уровень ВН снижался у пациентов обеих групп. Через 24 нед АРТ у всех 73 пациентов 1-й группы и у 64 пациентов 2-й группы ВН была неопределяемой, у 4 пациентов 2-й группы уровень ВН был в пределах 1,78–2,20 лг копий/мл. По окончании 48 нед АРТ доля пациентов с неопределяемой ВН статистически значимо не отличалась: в 1-й группе – 87,2%, во 2-й – 93,8% ($p=0,464$). Таким образом, можно считать, что вирусологическая эффективность терапии в обеих группах сопоставима. Однако средний уровень ВН во 2-й группе (48 нед тритерапии) был ниже, чем в 1-й (24 нед тритерапии + 24 нед битерапии): 0,28 лг копий/мл (1,9 копии/мл) против 0,71 лг копий/мл (5,1 копии/мл) соответственно ($p=0,005$), но при этом уровень ВН не превышал общепринятого критерия эффективности 1,7 лг копий/мл (50 копий/мл).

К концу 72-й недели АРТ (48 нед битерапии в 1-й группе) средний уровень ВН был практически одинаков в группах наблюдения: 0,45 и 0,39 лг копий/мл в 1-й и 2-й группах соответственно ($p=0,727$). Доля пациентов с неопределяемой ВН составила 94,1 и 94,4% соответственно ($p=0,833$). На рис. 2 представлена динамика уровня ВН в 1-й и 2-й группах по срокам АРТ.

На старте лечения количество CD4-Т-лимфоцитов <350 кл/мкл в 1-й группе имели 17 (23,3%) пациентов, а во 2-й этот показатель был определен в 7 (10,3%) случаях, у остальных пациентов обеих групп содержание CD4-Т-лимфоцитов было выше 350 кл/мкл. После начала АРТ у всех пациентов количество CD4-Т-лимфоцитов увеличивалось. На рис. 3 приведена динамика количества CD4-Т-лимфоцитов в 1-й и 2-й группах с учетом сроков АРТ.

Через 24 нед АРТ уровень CD4-Т-лимфоцитов >500 кл/мкл имели 57 (78,1%) пациентов в 1-й группе и 60 (88,2%) во 2-й ($p=0,0168$). У 16 пациентов 1-й группы этот показатель колебался от 357 до 491 кл/мкл, а у 8 пациентов 2-й группы – от 324 до 470 кл/мкл.

Через 48 нед АРТ (24 нед битерапии в 1-й группе) уровень CD4-Т-лимфоцитов >500 кл/мкл был у 68 (93,2%)

пациентов 1-й группы и у 63 (92,6%) пациентов 2-й группы ($p=0,833$), через 72 нед АРТ (48 нед битерапии) показатели составили 71 (97,3%) и 66 (97,1%) соответственно ($p=0,664$). Среднее количество CD4-Т-лимфоцитов – $890,9 \pm 402,6$ кл/мкл в 1-й группе и $935,5 \pm 452,8$ кл/мкл во 2-й ($p=0,621$), средний прирост за 48 нед АРТ – 367,9 и 222,1 кл/мкл в 1-й и 2-й группах соответственно ($p=0,034$), через 72 нед АРТ (48 нед битерапии в 1-й группе) – $861,0 \pm 247,2$ и $1037,8 \pm 418,4$ кл/мкл соответственно ($p=0,089$), средний прирост – 338,0 и 324,4 кл/мкл ($p=0,378$).

Средний размер резервуара ВИЧ на старте лечения в 1-й и 2-й группах был сопоставим ($p=0,156$). За первые 24 нед АРТ в 1-й группе средний размер резервуара ВИЧ значимо снижался, а после перехода на битерапию с исключением тенофовира значимо не изменялся ($p=0,327$). Аналогичная тенденция отмечена во 2-й группе ($p=0,049$).

Рис. 2. Изменение уровня вирусной нагрузки (ВН) в группах наблюдения по срокам антиретровирусной терапии
Стрелкой показан срок перехода на битерапию в 1-й группе.

Рис. 3. Количество CD4-Т-лимфоцитов в 1-й и 2-й группах по срокам антиретровирусной терапии

Стрелкой показан срок перехода на битерапию в 1-й группе.

и 0,398 соответственно). В табл. 2 представлен материал по оценке динамики среднего размера резервуара ВИЧ в группах наблюдения.

Различий в размере резервуара ВИЧ между 1-й и 2-й группами в контрольных временных точках не было ($p_{24}=0,368$ и $p_{48}=0,396$).

Переход на битерапию не приводил к значимому увеличению среднего размера резервуара ВИЧ по сравнению с показателем, достигнутым за первые 24 нед лечения 3 препаратами. Сравнение размера резервуара ВИЧ у пациентов, переведенных на битерапию после подавления ВН, по сравнению с пациентами, постоянно получавшими тритерапию, различия также не продемонстрировало.

Оценка среднего количества ДНК ТREC через 72 нед АРТ показала, что в 1-й группе оно составило 122 копии/ 10^5 лейкоцитов, а во 2-й — 180 копий/ 10^5 лейкоцитов. Уровень ДНК ТREC был ниже соответствующих возрастных норм здоровых людей [19]. Статистически значимых различий между показателями 1-й и 2-й групп не выявлено. Таким образом, уменьшение числа препаратов в схеме не приводило к росту размера резервуара ВИЧ, активность тимуса была сопоставима при би- и тритерапии.

Показатели аланин- и аспартатаминотрансферазы, креатинина у пациентов 1-й группы за первые 24 нед лечения значимо не менялись, уровень холестерина снижался. Через 48 и 72 нед лечения все биохимические показатели также существенно не изменялись и не выходили за пределы референтных значений, уровень холестерина повышался,

но пределы референтных значений не превышал. Средние показатели аланин- и аспартатаминотрансферазы, креатинина были сопоставимыми между 1-й и 2-й группами во всех временных контрольных точках ($p>0,05$), уровень холестерина во 2-й группе имел тенденцию к снижению через 48 и 72 нед АРТ, но разница между группами не была статистически значимой.

За время наблюдения у пациентов обеих групп перерывов в лечении не было. В 1-й группе не отмечено серьезных нежелательных явлений, в периоды три- и битерапии отмен и замен препаратов не было. Во 2-й группе во время «follow-up» визита (по окончании 72 нед АРТ) у 2 пациентов (1 женщина 27 лет и 1 мужчина 38 лет) была выявлена остеопения по результатам DEXA-сканирования, в связи с чем изменена схема лечения: тенофовир исключен.

Необходимость пожизненного приема противовирусных препаратов у пациентов с ВИЧ-инфекцией требует совершенствования схем АРТ. В исследовании проведено изучение битерапии без использования тенофовира. Битерапия на старте лечения может повышать риск иммунологической неэффективности у отдельных пациентов. В связи с этим был реализован следующий подход к лечению: пациенты сначала получали тритерапию до подавления виремии, а затем их планомерно переводили на битерапию.

Тритерапия в течение первых 24 нед АРТ у пациентов с ВИЧ-инфекцией без клинических проявлений в 96,1% случаев позволила достичь неопределяемой ВН, и эти пациенты были переведены на битерапию.

После перевода пациентов на битерапию в течение 48 нед более чем у 94% пациентов сохранялась неопределяемая ВН, происходил дальнейший рост количества CD4-Т-лимфоцитов. Сравнение результатов битерапии с лечением 3 препаратами не выявило статистически значимых различий по оцениваемым показателям, что сопоставимо с результатами клинических исследований, проведенных ранее: вирусологическая эффективность 92,7% через 48 нед битерапии у ранее не леченных пациентов [20, 21].

В проведенном исследовании средний уровень ВН и средний прирост количества CD4-Т-лимфоцитов отличались через 48 нед от старта АРТ у пациентов группы с переключением на битерапию и пациентов группы с тритерапией, но стали сопоставимыми через 72 нед. Следует учитывать, что изначально эти группы статистически значимо различались по уровню ВН (в группе с переключением на битерапию средний уровень ВН был выше, а 38,3% пациентов имели ВН ≥ 5 lg копий/мл). В связи с этим время для достижения вирусологической эффективности, сопоставимой со 2-й группой, может быть более длительным.

Таблица 2. Динамика среднего размера резервуара ВИЧ у пациентов в 1-й и 2-й группах с учетом длительности различных схем антиретровирусной терапии

Группа	Величина резервуара ВИЧ, lg копий/ 10^6 МПК			p_{0-24}	p_{24-48}
	до лечения	24 нед АРТ	48 нед АРТ		
1-я	2,08	1,45	1,7	0,017	0,327
2-я	1,86	1,5	1,3	0,049	0,398

В группе переключения на битерапию средний прирост CD4-Т-лимфоцитов через 48 нед был значимо выше, чем в группе тритерапии. Хотя исходные уровни CD4-Т-лимфоцитов на старте лечения между группами статистически значимо не отличались, средний уровень CD4-Т-лимфоцитов был на 190,4 кл/мкл меньше в группе переключения на битерапию по сравнению с группой тритерапии. Это и могло определить больший уровень иммунной реституции у пациентов с более выраженным угнетением Т-клеточного роста. Другим объяснением может быть большая иммунологическая эффективность ингибиторов интегразы по сравнению с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ.

Не выявлено значимой разницы в среднем размере резервуара ВИЧ и количестве ДНК ТREC у пациентов с переключением на битерапию по сравнению с тритерапией.

Значимых различий в размере резервуара ВИЧ в 1-й и 2-й группах не было, однако обе когорты оказались гетерогенными по этому показателю. У пациентов с переключением на битерапию максимальный размер резервуара ВИЧ при уровне ВН <50 копий/мл составил 263 копии/10⁶ МПК, а у пациентов на тритерапии – 199 копий/10⁶ МПК. Требуется дополнительные исследования по изучению резер-

вуара ВИЧ у пациентов, получающих битерапию. Имеются сведения, что у пациентов с большими резервуарами ВИЧ чаще выявляется остаточная вирусная нагрузка, а это может ухудшать их состояние [22].

Переход на битерапию не влиял на уровень печеночных трансаминаз и креатинина, повышение уровня холестерина через 72 нед лечения, что, вероятнее всего, связано с исключением из схемы тенофовира, который на первых этапах лечения может влиять на липидный обмен, снижая уровень холестерина [23]. На фоне нивелирования влияния тенофовира в группе переключения на битерапию увеличивались показатели холестерина.

Заключение

Стратегия АРТ с плановым переходом с тритерапии на битерапию на основе ингибитора интегразы у ВИЧ-инфицированных, ранее не леченных пациентов, не имеющих клинических проявлений заболевания и достигших неопределяемой вирусной нагрузки за период тритерапии, эффективна и безопасна. Ограничения применения битерапии требуют дальнейшего изучения.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Веселова Елена Игоревна (Elena I. Veselova) – научный сотрудник научного отдела инфекционной патологии ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: drveselovae@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4339-126X>

Каминский Григорий Дмитриевич (Grigory A. Kaminskiy) – доктор медицинских наук, руководитель научного отдела инфекционной патологии ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: gregkaminski.gk@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-3016-6920>

Карамов Эдуард Владимирович (Eduard V. Karamov) – доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник научного отдела инфекционной патологии ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: karamov2004@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1162-118X>

Кудлай Дмитрий Анатольевич (Dmitry D. Kudlay) – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии Института Фармации ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71 ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация

E-mail: D624254@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

Орлова-Морозова Елена Александровна (Elena A. Orlova-Morozova) – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научного отдела инфекционной патологии ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: orlovamorozova@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-2495-6501>

Ловачева Ольга Викторовна (Olga V. Lovacheva) – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сопутствующих заболеваний ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: olga.lovacheva@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3091-4677>

Самойлова Анастасия Геннадьевна (Anastasia G. Samoilova) – доктор медицинских наук, первый заместитель директора ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6596-9777>

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации: ВИЧ-инфекция у взрослых. 79/1, 2020. [Интернет-ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/79_1
2. Assoumou L., Weiss L., Piketty C., Burgard M., et al. A low HIV-DNA level in peripheral blood mononuclear cells at antiretroviral treatment interruption predicts a higher probability of maintaining viral control // *Aids*. 2015. Vol. 29, N 15. P. 2003–2007. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000734>
3. Rb-Silva R., Nobrega C., Azevedo C., Athayde E. et al. Thymic function as a predictor of immune recovery in chronically HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy // *Front. Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 25. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00025>
4. Dorjee K., Baxi S.M., Reingold A.L., Hubbard A. 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 // *BMC Infect. Dis.* 2017. Vol. 17, N 1. P. 708. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2808-8>
5. 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, N 10. P. 2889–2893. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkv195>
6. Alvarez E., Belloso W.H., Boyd M.A., Inkaya A.Ç., et al. Which HIV patients should be screened for osteoporosis: an international perspective // *Curr. Opin. HIV AIDS*. 2016. Vol. 11, N 3. P. 268–276. DOI: <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000269>
7. Mizushima D., Nguyen D.T.H., Nguyen D.T., Matsumoto S. et al. Tenofovir disoproxil fumarate co-administered with lopinavir/ritonavir is strongly associated with tubular damage and chronic kidney disease // *J. Infect. Chemother.* 2018. Vol. 24, N 7. P. 549–554. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.03.002>
8. Sculier D., Wandeler G., Yerly S. et al. 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 // *PLoS Med.* 2020. Vol. 17, N 11. P. e1003421. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003421>
9. Ciccullo A., Baldin G., Borghetti A., Di Giambenedetto S. Dolutegravir plus lamivudine for the treatment of HIV-1 infection // *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2020. Vol. 18, N 4. P. 279–292. DOI: <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1729742>
10. Cento V., Perno C.F. 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 // *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2020. Vol. 20. P. 228–237. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.08.010>
11. Diaco N.D., Strickler C., Giezendanner S., Wirz S.A., Tarr P.E. Systematic de-escalation of successful triple antiretroviral therapy to dual therapy with dolutegravir plus emtricitabine or lamivudine in Swiss HIV-positive persons // *EClinicalMedicine*. 2018. Vol. 6. P. 21–25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2018.11.005>
12. Moreno S., Perno C.F., Mallon P.W., Behrens G. et al. Two-drug vs. three-drug combinations for HIV-1: Do we have enough data to make the switch? // *HIV Med.* 2019. Vol. 20, Suppl 4. P. 2–12. DOI: <https://doi.org/10.1111/hiv.12716>
13. Cahn P., Rolon M.J., Figueroa M.I. et al. 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 // *J. Int. AIDS Soc.* 2017. Vol. 20, N 1. P. 21678. DOI: <https://doi.org/10.7448/IAS.20.01.21678>
14. Taiwo B.O., Zheng L., Stefanescu A. et al. 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 // *Clin. Infect. Dis.* 2018. Vol. 66. P. 1689–1697. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cix1083>
15. Pauza C.D., Poonia B., Li H., Cairo C., Chaudhry S. γδ T cells in HIV disease: Past, present, and future // *Front. Immunol.* 2015. Vol. 5. P. 687. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00687>
16. Murday A.S., Chaudhry S., Pauza C.D. Interleukin-18 activates Vγ9Vδ2+ T cells from HIV-positive individuals: recovering the response to phosphoantigen // *Immunology*. 2017. Vol. 151, N 4. P. 385–394. DOI: <https://doi.org/10.1111/imm.12735>
17. Poccia F., Gougeon M.L., Agrati C., Montesano C. et al. Innate T-cell immunity in HIV infection: the role of Vγ9Vδ2 T lymphocytes // *Curr. Mol. Med.* 2002. Vol. 2, N 8. P. 769–781. DOI: <https://doi.org/10.2174/1566524023361880>
18. Avettand-Fènoël V., Hocqueloux L., Ghosn J., Cheret A. et al. Total HIV-1 DNA, a marker of viral reservoir dynamics with clinical implications // *Clin. Microbiol. Rev.* 2016. Vol. 29, N 4. P. 859–880. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00015-16>
19. Давыдова Н.В., Продеус А.П., Образцов И.В., Кудлай Д.А., Корсунский И.А.. Референсные значения концентрации TREC и KREC у взрослых // *Врач*. 2021. № 6. С. 21–28. DOI: <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-06-05>
20. Cahn P., Madero J.S., Arribas J.R., Antinori A. et al.; 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 // *Lancet*. 2019. Vol. 393, N 10167. P. 143–155. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32462-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32462-0)
21. Cahn P., Madero J.S., Arribas J.R. et al. Durable efficacy of dolutegravir plus lamivudine in antiretroviral treatment-naïve adults with HIV-1 infection: 96-week results from the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials [published correction appears in *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2020; Vol. 84, N 3. P. e21] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2020. Vol. 83, N 3. P. 310–318. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002275>
22. Parisi S.G., Sarmati L., Andreis S., Scaggiante R. et al. Strong and persistent correlation between baseline and follow-up HIV-DNA levels and residual viremia in a population of naïve patients with more than 4 years of effective antiretroviral therapy // *Clin. Microbiol. Infect.* 2015. Vol. 21, N 3. P. 288.e5–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2014.10.009>
23. Ewald H., Santini-Oliveira M., Bühler J.E., Vuichard D. et al. Comparative effectiveness of tenofovir in HIV-infected treatment-experienced patients: systematic review and meta-analysis // *HIV Clin. Trials*. 2017. Vol. 18, N 1. P. 17–27. DOI: <https://doi.org/10.1080/15284336.2016.1261073>

REFERENCES

1. Clinical guidelines: HIV infection in adults. 79/1, 2020. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/79_1 (in Russian)
2. Assoumou L., Weiss L., Piketty C., Burgard M., et al. A low HIV-DNA level in peripheral blood mononuclear cells at antiretroviral treatment interruption predicts a higher probability of maintaining viral control. *Aids*. 2015; 29(15): 2003–7. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000734>
3. Rb-Silva R., Nobrega C., Azevedo C., Athayde E., et al. Thymic function as a predictor of immune recovery in chronically HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy. *Front Immunol.* 2019; 10: 25. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00025>
4. Dorjee K., Baxi S.M., Reingold A.L., Hubbard A. 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. *BMC Infect Dis.* 2017; 17(1): 708. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2808-8>
5. 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; 70(10): 2889–93. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkv195>
6. Alvarez E., Belloso W.H., Boyd M.A., Inkaya A.Ç., et al. Which HIV patients should be screened for osteoporosis: an international perspective. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016; 11(3): 268–76. DOI: <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000269>
7. Mizushima D., Nguyen D.T.H., Nguyen D.T., Matsumoto S., et al. Tenofovir disoproxil fumarate co-administered with lopinavir/ritonavir is strongly associated with tubular damage and chronic kidney disease. *J Infect Chemother.* 2018; 24(7): 549–54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.03.002>
8. Sculier D., Wandeler G., Yerly S., et al. 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 SIMPLHIV trial. *PLoS Med.* 2020; 17 (11): e1003421. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003421>

9. Ciccullo A., Baldin G., Borghetti A., Di Giambenedetto S. Dolutegravir plus lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020; 18 (4): 279–92. DOI: <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1729742>

10. Cento V., Perno C.F. 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. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020; 20: 228–37. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.08.010>

11. Diaco N.D., Strickler C., Giezendanner S., Wirz S.A., Tarr P.E. Systematic de-escalation of successful triple antiretroviral therapy to dual therapy with dolutegravir plus emtricitabine or lamivudine in Swiss HIV-positive persons. *EClinicalMedicine.* 2018; 6: 21–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2018.11.005>

12. Moreno S., Perno C.F., Mallon P.W., Behrens G., et al. Two-drug vs. three-drug combinations for HIV-1: Do we have enough data to make the switch? *HIV Med.* 2019; 20, Suppl 4: 2–12. DOI: <https://doi.org/10.1111/hiv.12716>

13. Cahn P., Rolon M.J., Figueroa M.I., et al. 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. *J Int AIDS Soc.* 2017; 20 (1): 21678. DOI: <https://doi.org/10.7448/IAS.20.01.21678>

14. Taiwo B.O., Zheng L., Stefanescu A., et al. 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. *Clin Infect Dis* 2018; 66: 1689–97. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cix1083>

15. Pauza C.D., Poonia B., Li H., Cairo C., Chaudhry S. γδ T cells in HIV disease: Past, present, and future. *Front Immunol.* 2015; 5: 687. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00687>

16. Murday A.S., Chaudhry S., Pauza C.D. Interleukin-18 activates Vγ9Vδ2+ T cells from HIV-positive individuals: recovering the response to

phosphoantigen. *Immunology.* 2017; 151 (4): 385–94. DOI: <https://doi.org/10.1111/imm.12735>

17. Poccia F., Gougeon M.L., Agrati C., Montesano C., et al. Innate T-cell immunity in HIV infection: the role of Vγ9Vδ2 T lymphocytes. *Curr Mol Med.* 2002; 2 (8): 769–81. DOI: <https://doi.org/10.2174/1566524023361880>

18. Avettand-Fènoël V., Hocqueloux L., Ghosn J., Cheret A., et al. Total HIV-1 DNA, a marker of viral reservoir dynamics with clinical implications. *Clin Microbiol Rev.* 2016; 29 (4): 859–80. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00015-16>

19. Davydova N.V., Prodeus A.P., Obratsov I.V., Kudlay D.A., Korsunsky I.A. Reference values for TREC and KREC concentrations in adults. *Vrach [Doctor].* 2021; 32 (6): 21–8. DOI: <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-06-05> (in Russian)

20. Cahn P., Madero J.S., Arribas J.R., Antinori A., et al.; 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. *Lancet.* 2019; 393 (10167): 143–55. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32462-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32462-0)

21. Cahn P., Madero J.S., Arribas J.R., et al. Durable efficacy of dolutegravir plus lamivudine in antiretroviral treatment-naïve adults with HIV-1 infection: 96-week results from the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials [published correction appears in *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2020 Jul 1;84(3):e21]. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2020; 83 (3): 310–8. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002275>

22. Parisi S.G., Sarmati L., Andreis S., Scaggiante R., et al. Strong and persistent correlation between baseline and follow-up HIV-DNA levels and residual viremia in a population of naïve patients with more than 4 years of effective antiretroviral therapy. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21 (3): 288. e5-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2014.10.009>

23. Ewald H, Santini-Oliveira M, Bühler JE, Vuichard D, Schandelmaier S, Stöckle M, Briel M, Bucher HC, Hemkens LG. Comparative effectiveness of tenofovir in HIV-infected treatment-experienced patients: systematic review and meta-analysis. *HIV Clin Trials.* 2017; 18 (1): 17–27. DOI: <https://doi.org/10.1080/15284336.2016.1261073>