

БАЛЫКЧИНОВА

Татьяна Владимировна

**ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ НЕЭФФЕКТИВНОСТЬ
АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ
ПАЦИЕНТОВ: ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОГНОЗ ВОССТАНОВЛЕНИЯ
УРОВНЯ CD4+ ЛИМФОЦИТОВ**

3.1.22 - Инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Сабитов Алебай Усманович доктор медицинских наук,
профессор

Официальные оппоненты:

Лиознов Дмитрий Анатольевич - доктор медицинских наук, профессор,
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор;

Кравченко Алексей Викторович - доктор медицинских наук, профессор,
Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, ведущий научный сотрудник специализированного научно-исследовательского отдела эпидемиологии и профилактики СПИД;

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования
«Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны
Российской Федерации;

Защита состоится «___» _____ 2026 г. в ___ на заседании диссертационного совета 21.2.004.03 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации www.bashgmu.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Хасанова Гузэль Миргасимовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Согласно данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, общее число людей, инфицированных ВИЧ, в Российской Федерации на 31.12.2023 г. достигло 1197410 человек (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора). Сохраняется тенденция к увеличению числа пациентов с поздним установлением диагноза в продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции. Кумулятивное число умерших с диагнозом СПИД среди граждан РФ на конец 2023 года составляло 495285 человек (Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом). Пациенты в продвинутых стадиях ВИЧ, с низким уровнем CD4+ лимфоцитов, с тяжелым течением вторичных и сопутствующих заболеваний требуют особого внимания со стороны специалистов. В ряде случаев пациентам в данной группе не удается восстановить уровень CD4+ лимфоцитов до состояния умеренного иммунодефицита (350–499 клеток/мкл), или оптимальных значений (более 500 клеток/мкл), согласно классификации ВОЗ (WHO, 2007), несмотря на полное подавление репликации ВИЧ. На сегодняшний день нет четких критериев определения случая иммунологической неэффективности АРТ, не ясны ее причины (Yang X., Su B., Zhang X., 2020), а также отсутствуют конкретные рекомендации по ведению таких пациентов (Massanella M., Negro E., 2020). В рутинной клинической практике возможности терапевтической коррекции ограничены ресурсами и малым количеством доказательств эффективности.

В связи с вышеизложенным, представляется актуальным вопрос изучения факторов, влияющих на восстановление иммунного статуса и прогноз роста CD4+ лимфоцитов на АРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов. Определение предикторов позволит оценить состояние пациента, обосновать

назначение определенных схем терапии или скорректировать лечение; рассчитать индивидуальные риски развития иммунологической неэффективности АРТ.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время проведён ряд исследований, посвящённых проблеме иммунологической неэффективности АРТ. Так, исследование Олейник А.Ф. и Фазылова В.Х. выявило независимые факторы риска: длительность инфицирования ВИЧ свыше 8 лет до начала АРТ и высокий индекс коморбидности. Также был продемонстрирован эффект замены зидовудина на абакавир в схеме АРТ - отмечался более выраженный прирост CD4+лимфоцитов через 1–2 года, особенно у пациентов с лейкопенией (Олейник, А.Ф. и др., 2017).

Многие исследования расширили понимание проблемы: подтверждена эффективность схем с дарунавиром/ритонавиром в группе пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ (Ганкина Н.Ю., 2010), установлена связь хронической иммунной активации с уменьшением плотности экспрессии IL-7R и снижением количества CD4+CD127+ Т-клеток (Сайдакова Е. В. и др., 2020), а также показано ограниченное влияние эрадикации вируса гепатита С на системное воспаление и прирост CD4+ лимфоцитов (Сайдакова Е. В. и др., 2023). Настоящее исследование отличается выделением группы пациентов с ВИЧ, ранее не получавших АРТ и имеющих уровень CD4+ <200 клеток/мкл. Был проведен анализ с построением математической модели для прогнозирования восстановления CD4+лимфоцитов, а также изучены новые подходы к коррекции иммунологической неэффективности АРТ.

Цель исследования

Определить прогностически значимые клиничко-лабораторные предикторы иммунологической неэффективности АРТ с последующей ее терапевтической коррекцией у ВИЧ-инфицированных пациентов в стадии тяжелого иммунодефицита.

Задачи исследования:

1) Проанализировать эпидемиологические, клинико-лабораторные показатели у когорты ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелой иммуносупрессией (CD4+ менее 200 клеток/мкл) в Свердловской области за период 2019-2022 гг..

2) Установить долю ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых подавление репликации ВИЧ не привело к подъему уровня CD4+ лимфоцитов до 350 клеток/мкл в течение непрерывной 3х-летней этиотропной терапии.

3) Определить значимые факторы иммунологической неэффективности АРТ, с последующей разработкой математической модели для прогнозирования восстановления CD4+ лимфоцитов до уровня 350 клеток/мкл у ВИЧ-инфицированных пациентов в стадии тяжелого иммунодефицита.

4) Оценить эффективность схемы АРТ с включением ингибитора интегразы ВИЧ - долутегравира у пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ по динамике показателей CD4+-лимфоцитов

Научная новизна

1) Впервые в Свердловской области определена доля пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ на фоне полного подавления репликации ВИЧ (59,8%).

2) Обоснована многофакторность иммунологической неэффективности АРТ с учетом следующих показателей: мужской пол, возраст старше 37 лет, установленный парентеральный инъекционный путь заражения, исходный абсолютный уровень CD4+ лимфоцитов до начала лечения менее 123 клеток/мкл, исходный относительный показатель CD4+ лимфоцитов до начала лечения менее 10%, абсолютный прирост CD4+ лимфоцитов менее 132 клеток/мкл за первый год непрерывной АРТ, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс более 1,85; наличие сочетанных заболеваний (хронический гепатит С, туберкулез).

3) Разработана математическая модель прогнозирования риска развития иммунологической неэффективности АРТ, учитывающая общедоступные клинико-лабораторные показатели (пол, возраст, установленный путь заражения ВИЧ, исходный абсолютный уровень CD4+ лимфоцитов до начала лечения, абсолютный прирост CD4+ лимфоцитов за первый год непрерывной АРТ), имеющая чувствительность 86,5% и специфичность 82,3%.

4) Выявлено корригирующее влияние на динамику CD4+ лимфоцитов коррекции схемы АРТ путем замены ингибиторов протеаз/нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы на ингибитор интегразы долутегравир в первые 3 месяца приема при иммунологической неэффективности традиционной АРТ.

Теоретическая и практическая значимость работы

1) Предложен аргументированный подход в определении иммунологической неэффективности АРТ, включающий прирост CD4+ лимфоцитов (менее, чем 50 клеток/мкл в год) и достижение уровня их абсолютных и относительных показателей (350 клеток/мкл и 20% соответственно) в течении диспансерного наблюдения после начала АРТ.

2) Определение предикторов иммунологической неэффективности АРТ и использование разработанной математической модели для ее прогнозирования способствует индивидуализации диспансерного наблюдения и эффективности медицинской помощи.

3) Эффективность коррекции схемы АРТ путем замены ингибиторов протеазы или нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы на ингибитор интегразы долутегравир позволит получить прирост CD4+ лимфоцитов в первые 3 месяца приема препарата в группе пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ.

Методология и методы исследования

При выполнении диссертационного исследования применялись общенаучные методы исследования. В ходе научной работы были использованы данные, полученные в процессе обследования пациентов. Обследование включало сбор анамнеза, физикальный осмотр (измерение массы тела, роста, артериального давления, пульсоксиметрия). В рамках стандартов диагностики и лечения ВИЧ-инфекции применялся комплекс лабораторных методов: клинический и биохимический анализы крови, иммунологические исследования (оценка количества CD4+ и CD8+ лимфоцитов, расчет иммунорегуляторного индекса), молекулярно-генетические тесты (ПЦР РНК ВИЧ) и иммуноферментный анализ, в частности, для определения антител к вирусам гепатита В и С. Использовались методы инструментальной диагностики, включающие фиброэластометрию печени с оценкой степени фиброза по METAVIR.

При анализе результатов исследования использовались современные методы статистической обработки данных.

Положения, выносимые на защиту

1. Феномен иммунологической неэффективности встречается более чем в половине случаев (59,8%) среди ВИЧ-инфицированных пациентов, впервые начинающих АРТ с уровнем CD4+-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл.

2. Наиболее значимыми и статистически достоверными предикторами развития иммунологической неэффективности АРТ в когорте пациентов с тяжелым иммунодефицитом по результатам анализа являются: мужской пол, возраст старше 37 лет, установленный парентеральный инъекционный путь заражения, исходный абсолютный/относительный уровни CD4+-лимфоцитов менее 123 клеток/мкл /10% перед началом лечения, абсолютный прирост CD4+ лимфоцитов менее 132 клеток/мкл за первый год

непрерывной АРТ, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс более 1,85; наличие сочетанных инфекций (хронический гепатит С, туберкулез).

3. Коррекция АРТ путем замены ингибиторов протеазы или нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы на ингибитор интегразы долутегравир может быть использована в качестве меры, способствующей повышению числа CD4+ лимфоцитов при иммунологической недостаточности.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу клиничко-диагностических отделений ГАУЗ СО «Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД». Материалы работы включены в учебный процесс на кафедре инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Степень достоверности и апробация результатов

Сформулированные в диссертационной работе научные положения и практические рекомендации базируются на результатах анализа репрезентативной выборки данных. Методологический подход соответствует цели работы и поставленным задачам. Полнота и глубина собранного материала в достаточной мере обосновывает выводы и рекомендации, вытекающие из полученных результатов.

Результаты диссертационного исследования были доложены на VII Санкт-Петербургском форуме по ВИЧ-инфекции с международным участием 6-7 октября 2022 г.; Научно-практической конференции по вопросам профилактики и лечения ВИЧ-инфекции 9 декабря 2022 г. (г. Екатеринбург); Конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского 27-29.03.2023, IX Конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням 23-25.05.2023; Гомельском международном конгрессе

«Инфекционные болезни, микробиология и иммунология» 13-14.09.2023; Всероссийской научно-практической конференции «ВИЧ и другие социально-значимые инфекции» 26-27.09.2025 (г. Уфа).

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых журналах, входящих в перечень рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций. Получен патент на изобретение RU 2849242 С1 «Способ прогнозирования риска развития неполного иммунологического ответа на антиретровирусную терапию у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом», заявка № 2025108077 от 31.03.2025.

Апробация работы проведена 30 сентября 2025 г. на заседании проблемной комиссии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (протокол № 1 от 30.09.2025 г.).

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, глав о материалах и методах исследования, клинико-лабораторной характеристики исследуемых групп пациентов, глав с результатами собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Материалы диссертации изложены на 155 страницах печатного текста, содержат 33 таблицы, 13 рисунков. Библиографический указатель включает 178 источников, из них 24 отечественной и 154 зарубежной литературы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Диссертационная работа была выполнена на базе ГАУЗ СО «ОЦ СПИД» и ФГБОУ ВО «УГМУ» в период 2020-2024 гг. и включала в себя два раздела:

проспективно-ретроспективное обсервационное когортное исследование и открытое рандомизированное контролируемое исследование с применением параллельных групп.

Необходимый размер выборки рассчитан по формуле M.Bland для средних величин (при заданной мощности исследования 90%, уровень значимости – 0,05):

$$n = \frac{(A + B)^2 \times 2 \times \sigma^2}{\delta^2}, n=435$$

В обсервационное когортное исследование всего было включено 475 пациентов. В исследование включались пациенты с установленным диагнозом «ВИЧ-инфекция», состоявшие на диспансерном учете и проживающие на территории Свердловской области, которым впервые была назначена антиретровирусная терапия в период 01.01.2019-31.12.2019гг.. Пациенты наблюдались в течении 3-х лет от момента начала АРТ.

Критерии включения в исследование:

- 1) Пациенту ранее не назначалась АРТ
- 2) Непрерывное применение АРТ в течение всего периода наблюдения не менее 36 месяцев
- 3) Исходный уровень CD4+ лимфоцитов (зафиксированный не более чем за 12 недель до начала АРТ) — менее 200 клеток/мкл.
- 4) Через 24 недели после назначения АРТ и далее на протяжении всего периода наблюдения у пациента уровень РНК ВИЧ в плазме крови <50 копий/мл.

Критерии невключения в исследование:

- 1) Возраст до 18 лет
- 2) Беременность
- 3) Летальный исход

По результатам анализа эпидемиологических данных, когорта «наивных» ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом отличается от общей популяции ВИЧ-инфицированных пациентов в

Свердловской области, так как в ней преобладает парентеральный инъекционный путь заражения инфекцией (274 чел., 57,6%). Выявлено, что в данной когорте преобладают мужчины (58,3%). Медиана возраста пациентов составила 38,0 [34,0; 43,0] лет.

При проведении обсервационного когортного исследования использовались следующие критерии иммунологической неэффективности АРТ:

1) Отсутствие увеличения количества CD4+ лимфоцитов более, чем на 50 клеток/мкл в год.

2) Показатель CD4+ лимфоцитов и/или процентное соотношение не превышает 350 клеток/мкл и/или 20% соответственно, и на протяжении всего последующего периода наблюдения. Однократное достижение указанных пороговых значений не рассматривалось, как случай иммунологической эффективности АРТ.

По результатам наблюдения, были выделены следующие группы пациентов:

3) Основная группа (284 чел.), в которую вошли пациенты с развившейся иммунологической неэффективностью АРТ.

4) Группа сравнения (191 чел.), в которую вошли пациенты с оптимальным иммунным ответом на АРТ.

В рамках второго раздела диссертационной работы было проведено открытое рандомизированное контролируемое исследование с применением параллельных групп для оценки влияния долутегавира на динамику количества CD4+-лимфоцитов у пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ.

Необходимый размер выборки рассчитан по формуле Лера (определяет размер каждой сравниваемой группы):

$$N = \frac{21}{(\delta/\sigma)^2}, n=63$$

Пациентам основной группы (70 человек) была произведена замена компонентов групп ингибиторов протеазы (ИП) или ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) на долутегравир (50 мг/сут) в течении 48 недель наблюдения в рамках исследования. Пациенты контрольной группы (70 человек) продолжали прием прежней схемы АРТ (ННИОТ/ИП + 2 НИОТ в стандартных дозировках).

Критерии включения в рандомизированное исследование:

- Возраст старше 18 лет
- Подписанное информированное согласие на участие в данном исследовании
- CD4+лимфоциты на момент первичного назначения АРТ <200 кл/мкл
- Пациент получает АРТ не менее 36 месяцев по схеме: 2 нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы и ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы или ингибитор протеазы.
- Достигнут полный вирусологический ответ на АРТ через 24 недели и далее на протяжении всего периода наблюдения у пациента уровень РНК ВИЧ в плазме крови <50 копий/мл. (Допускался однократный подъем вирусной нагрузки до 200 копий/мл. с дальнейшим отсутствием детекции).
- Показатель CD4+лимфоцитов и/или процентное соотношение не превышает 350 клеток/мкл и/или 20% соответственно, через три года после начала АРТ и далее в течении всего периода наблюдения.

Все стандартные лабораторные исследования проводились на базе лаборатории ГАУЗ СО «ОЦ СПИД». Весь материал собран на основании данных амбулаторных карт пациентов ГАУЗ СО «ОЦ СПИД».

Статистический анализ полученных результатов анализировался с применением программ Microsoft Excel, StatTech v. 4.6.3 (разработчик - ООО "Статтех", Россия) в соответствии с общепринятыми стандартами математической статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом

С целью анализа особенностей когорты пациентов с тяжелым иммунодефицитом, включенные в исследование пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от исходного уровня CD4⁺-лимфоцитов на начало АРТ. В группу «А» вошли 231 человек, имевших на начало АРТ CD4⁺-лимфоциты в диапазоне 0-99 клеток/мкл. В группу «В» вошли 244 пациента, имевших на начало АРТ CD4⁺-лимфоциты в диапазоне 100-199 клеток/мкл.

При сравнительном анализе было выявлено, что группа «А» характеризовалась более высокими показателями РНК ВИЧ, по сравнению с группой «В» ($p < 0,001$) - медиана на начало АРТ в группе «А» составила 133403,00 копий/мл. [44884,75; 376791,00 копий/мл], в группе «В» - 58900,00 копий/мл [13536,50; 212670,50 копий/мл].

Медиана тромбоцитарно-лимфоцитарного индекса в группе «А» характеризовалась более высокими показателями, чем в группе «В» и составила 172,73 [108,72; 264,81] и 121,11 [78,08; 188,51] соответственно. Средние показатели нейтрофильно-лимфоцитарного индекса были выше в группе «А», чем в группе «В» и составили 2,63 [1,69; 3,93] и 1,85 [1,28; 2,98] соответственно ($p < 0,001$). Данные различия свидетельствуют о более тяжелых нарушениях иммунной системы в группе с более низкими показателями CD4⁺-лимфоцитов.

Вторичные заболевания значительно чаще регистрировались в группе «А» - 171 чел., 74,0%; в группе «В» - у 115 чел., 47,1%. Структура вторичных заболеваний представлена в Таблице 1.

Таблица 1 - Структура вторичных заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов до начала АРТ, абс. (%)

Вторичные заболевания	Группа «А» n=231	Группа «В» n=244	P
Туберкулез	47 (20,3%)	34 (13,9%)	0,06
Кандидоз кожи и слизистых	124 (53,7%)	86 (35,2%)	<0,001
Герпетическая инфекция (ВПГ1, ВПГ2)	20 (8,7%)	19 (7,8%)	0,73
Инфекция опоясывающего герпеса (лат. Herpes zoster)	13 (5,6%)	8 (3,3%)	0,21
Острая цитомегаловирусная инфекция	2 (0,9%)	2 (0,8%)	0,93
Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия	1 (0,4%)	0 (0,0%)	0,99
Саркома Капоши	1(0,4%)	0 (0,0%)	0,99
Токсоплазмоз головного мозга	5 (2,2%)	2 (0,8%)	0,92
Пневмоцистная пневмония	7 (3,0%)	1 (0,4%)	0,03

В структуре вторичных заболеваний в обеих группах преобладающими были туберкулез, кандидоз кожи и слизистых и герпесвирусные инфекции. В группе «А» более часто регистрировались кандидоз кожи ($p<0,001$) и слизистых, а также пневмоцистная пневмония ($p=0,03$).

В структуре коморбидной патологии, не связанной с ВИЧ, в обеих группах преобладающими были ХГС (в группе «А» - 116 чел. (50,2%), в группе «В» - 98 чел. 40,2%, $p=0,03$), вторичная тромбоцитопения (в группе «А» - 111 чел. (48,5%), в группе «В» - 123 чел. 51,9%, $p=0,46$), железодефицитная анемия (в группе «А» - 48 чел. (20,1%), в группе «В» - 32 чел. 13,6%), $p=0,04$) и заболевания сердечно-сосудистой системы (в группе «А» -16 чел. (6,9%), в группе «В» - 14 чел. (5,7%), $p=0,59$).

Анализ предикторов иммунологической неэффективности АРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне тяжелого иммунодефицита

Было установлено, что иммунологическая неэффективность АРТ развивается в 59,8% случаев среди ВИЧ-инфицированных пациентов, которые

начинают лечение в стадии тяжелого иммунодефицита, несмотря на их высокую приверженность к лечению.

Была исследована взаимосвязь абсолютного и относительного показателя CD4+ лимфоцитов на момент начала АРТ и прогноза развития иммунологической неэффективности терапии (Таблица 2).

Таблица 2 - Сравнительные показатели CD4+ лимфоцитов на начало АРТ в зависимости от развития иммунологической неэффективности терапии

Показатель	Группа с иммунологической неэффективностью АРТ n=284	Группа с оптимальным иммунным ответом на АРТ n=191	p
CD4+ лимфоциты перед началом АРТ (клеток/мкл.), Me [Q1; Q3]	82,50 [39,75; 126,25]	135,00 [80,50; 170,50]	< 0,001*
CD4+ лимфоциты перед началом АРТ (%), Me [Q1; Q3]	7,00 [3,75; 10,00]	10,50 [7,00; 15,00]	< 0,001*

Пороговое значение абсолютного показателя CD4+-лимфоцитов, полученное с помощью ROC-анализа, в точке cut-off составило 123,0 клеток/мкл. Показатель равный или ниже данного значения может являться прогностическим маркером для прогноза развития иммунологической неэффективности АРТ. Пороговое значение относительного показателя CD4+-лимфоцитов в точке cut-off составило 10,0%.

Выявленные в ходе исследования факторы риска развития иммунологической неэффективности АРТ представлены в Таблице 3. У пациентов мужского пола шансы развития иммунологической неэффективности АРТ оказались достоверно выше, чем у женщин (ОШ = 2,003; 95% ДИ: 1,345 – 3,446). Вероятность развития иммунологической неэффективности АРТ у пациентов с установленным инъекционным путем заражения ВИЧ оказалась достоверно выше, по сравнению с пациентами с иными путями передачи инфекции.

Таблица 3 - Выявленные предикторы иммунологической неэффективности АРТ в исследуемых группах

Показатель	Пациенты с иммунологической неэффективностью АРТ n= 284	Пациенты с оптимальным иммунным ответом на АРТ n= 191	P
Пол, абс. (%):			0,004
мужской	178 (62,7%)	94 (49,2%)	
женский	106 (37,3%)	97 (50,8%)	
Возраст (в годах), Ме [Q1; Q3]	39,50 [36,00; 44,50]	37,00 [33,00; 42,00]	<0,001
Установленный путь передачи ВИЧ-инфекции, абс. (%):			<0,001
Половой гомосексуальный	1 (0,4%)	5 (2,6%)	
Половой гетеросексуальный	146 (51,4%)	128 (67,0%)	
Парентеральный инъекционный (употребление внутривенных наркотических веществ)	125 (44,0%)	47 (24,6%)	
Не установлен	12 (4,2%)	11 (5,8%)	
НЛИ, Ме [Q1; Q3]	2,46 [1,56; 3,54]	1,88 [1,27; 3,10]	0,015
Абсолютный прирост CD4+ лимфоцитов за первый год непрерывной АРТ клеток/мкл, Ме [Q1; Q3]	88,00 [44,00; 130,00]	228,50 [150,50; 304,75]	<0,001
Прирост относительного показателя CD4+ лимфоцитов за первый год непрерывной АРТ %, Ме [Q1; Q3]	5,00 [2,75; 8,50]	11,00 [6,75; 15,00]	<0,001
Коморбидная патология			
Туберкулез, абс. (%)	57 (20,1%)	24 (12,6%)	0,033
Хронический вирусный гепатит С (ХГС), абс. (%)	147 (51,7%)	69 (36,1%)	0,001

Пациенты с иммунологической неэффективностью терапии имели более старший возраст по отношению к пациентам с оптимальным иммунным ответом на АРТ, $p < 0,001$. Пороговое значение возраста по результатам ROC-анализа составило 37 лет.

При оценке показателей лейкоцитарных индексов, пациенты с иммунологической неэффективностью АРТ имели более высокий уровень нейтрофильно-лимфоцитарного индекса ($p=0,015$). Пороговое значение по результатам ROC-анализа составило 1,85. Показатель равный или выше данного значения может являться прогностическим маркером для прогноза развития иммунологической неэффективности АРТ.

При оценке иных исходных показателей клинического анализа крови, статистически значимых различий между группами не было обнаружено.

При оценке динамики показателей CD4+ лимфоцитов у пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ выявлены более низкие показатели прироста абсолютного количества CD4+. Пороговое значение абсолютного прироста CD4+ лимфоцитов за первый год непрерывной АРТ в точке cut-off составило 132 клетки/мкл.

При анализе коморбидной патологии было выявлено, что в группе пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ случаи заболевания туберкулезом и ко-инфекции ВИЧ/ХГС регистрировались значительно чаще. Шансы развития иммунологической неэффективности у пациентов с туберкулезом оказались выше в 1,7 раз по сравнению с группой сравнения (ОШ — 1,7; 95 % ДИ — 1,0-2,9). У пациентов с ко-инфекцией хронического гепатита С шансы развития иммунологической неэффективности АРТ были в 1,8 раз выше, чем у пациентов с моноинфекцией ВИЧ (ОШ — 1,8; 95 % ДИ — 1,2-2,6).

Прогнозирование развития иммунологической неэффективности АРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом

На основании полученных данных, с помощью метода бинарной логистической регрессии, была разработана прогностическая модель вероятности развития иммунологической неэффективности АРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом, уравнение которой представлено ниже:

$$P = 1 / (1 + e^{-z})$$

$$z = 1,836 - 0,018 * X_{CD4} - 0,017 * X_{ПРИРОСТ1} + 0,53 * X_{ПОЛ} + 0,034 * X_{ВОЗРАСТ} + 0,59 * X_{ПП}$$

где P – вероятность развития иммунологической неэффективности АРТ в долях единицы

z – показатель степени в логистической функции,

e – число Эйлера, математическая константа (~2,718)

X_{CD4} – количество CD4+-лимфоцитов на начало лечения (абс., клеток/мкл.)

$X_{ПРИРОСТ1}$ – прирост CD4+- лимфоцитов за первый год непрерывной АРТ (абс., клеток/мкл.)

$X_{ПОЛ}$ – пол пациента (0 – женский, 1 – мужской)

$X_{ВОЗРАСТ}$ – возраст пациента на момент начала АРТ (в годах)

X_{III} – установленный путь передачи ВИЧ-инфекции (1- половой гомосексуальный, 2 – половой гетеросексуальный, парентеральный инъекционный, 3 – парентеральный инъекционный, 4 – путь передачи ВИЧ не установлен)

Исходя из полученных значений коэффициентов регрессии отмечалась прямая связь таких факторов как пол, возраст, установленный путь передачи ВИЧ-инфекции. Исходный уровень CD4+-лимфоцитов, а также прирост CD4+ лимфоцитов за первый год непрерывной АРТ, имели обратную связь с вероятностью развития иммунологической неэффективности терапии.

Предикторы «нейтрофильно-лимфоцитарный индекс перед началом АРТ», «ко-инфекция ВИЧ/ХГС», «ко-инфекция туберкулеза» были исключены из прогностической модели, так как по результатам многомерного анализа они не имели значимого влияния на формирование иммунологической неэффективности АРТ.

Пороговое значение логистической регрессионной функции в точке cut-off составляло 0,63. Значения функции, равные или превышающие данное значение соответствовали прогнозу развития иммунологической неэффективности АРТ. При выбранном пороговом значении чувствительность модели составила 86,5% (244 верных прогнозов из 284 пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ), специфичность – 82,3% (153 верных прогнозов из 189 пациентов, достигших оптимальные показатели иммунного статуса на фоне терапии).

Была проведена апробация полученной математической модели на отдельной выборке пациентов, состоящих на учете в ГАУЗ СО «ОЦ СПИД», соответствующих критериям настоящего исследования и начавших впервые АРТ в 2021 году. При оценке исследуемых параметров (пол, возраст, установленный путь заражения ВИЧ, CD4+ перед началом АРТ, абсолютный прирост CD4+ за первый год непрерывной АРТ) статистически значимых различий между пациентами основной выборки и дополнительной выборки апробации модели не было обнаружено – группы оказались однородными. По результатам анализа, в дополнительной выборке было зафиксировано 42 верных прогноза из 50 пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ (чувствительность –84,0%), 51 верных прогноз из 60 пациентов,

достигших оптимальные показатели иммунного статуса на фоне терапии (специфичность –85,0%). Отклонение от исходной модели в 2,7% в специфичности и в 2,6% в чувствительности было расценено, как незначительное.

Поиск подходов к терапевтической коррекции иммунологической неэффективности АРТ в общеклинической практике врача-инфекциониста

В рамках второго раздела диссертационной работы было проведено открытое рандомизированное контролируемое исследование с применением параллельных групп для оценки влияния долутегавира на динамику количества CD4+ лимфоцитов у пациентов с недостаточным иммунным ответом на АРТ.

Пациентам основной группы (70 человек) была произведена замена компонентов групп ингибиторов протеазы или ННИОТ первого поколения на долутегавир (50 мг/сут) в течении 48 недель наблюдения в рамках исследования. Пациенты контрольной группы продолжали прием прежней схемы АРТ (ННИОТ/ИП + 2 НИОТ в стандартных дозировках). В течении периода наблюдения (48 недель) из основной группы выбыло 6 пациентов – таким образом, количество участников составило 64 человека. Из группы контроля за 48 недель наблюдения выбыло 9 пациентов - таким образом, количество участников составило 61 человек. Общее количество пациентов составило 125 человек.

По результатам анализа «до-после» связанных выборок, в основной группе значимые различия появились уже на 3-м месяце наблюдения, и наблюдались далее, в то время как в группе контроля значимые изменения иммунного статуса появились только на 9-м и 12-м месяце наблюдения. При анализе несвязанных выборок средних значений, достоверные различия были обнаружены также на 3-м месяце наблюдения — основная группа характеризовалась более высоким уровнем CD4+-лимфоцитов (Таблица 4).

Таблица 4 – Динамика показателей CD4+лимфоцитов в исследуемых группах

Группы наблюдения	Этапы наблюдения					Р (анализ «до-после» - критерий Фридмана)
	Скрининг	3-й месяц	6-й месяц	9-й месяц	12-й месяц	
Основная группа, n=64 CD4+, клеток/мкл Me [Q1; Q3]	253,00 [223,00; 314,00]	302,00 [243,00; 343,00]	298,00 [229,00; 350,00]	310,00 [253,00; 357,00]	320,00 [237,00; 365,00]	0,006* Рскрининг – 3-й месяц = 0,027 Рскрининг – 6-й месяц = 0,032 Рскрининг – 9-й месяц = 0,013
Группа контроля, n=61 CD4+, клеток/мкл Me [Q1; Q3]	268,00 [244,00; 298,00]	270,00 [238,00; 310,00]	287,00 [252,00; 314,00]	290,00 [242,00; 315,00]	295,00 [256,00; 324,00]	0,002* Рскрининг – 9-й месяц = 0,036 Рскрининг – 12-й месяц = 0,001
Р (различия между несвязанными выборками — критерий Манна-Уитни)	0,76	0,035	0,23	0,08	0,60	

При анализе не удалось выявить статистически значимых различий и изменений относительного показателя CD4+ лимфоцитов (%), CD8+-лимфоцитов (клеток/мкл), а также ИРИ.

Был проведен анализ группы пациентов, в ходе исследования ответивших критериям иммунологической эффективности АРТ (увеличение CD4+ лимфоцитов более, чем на 50 клеток/мкл в год). В основной группе критерию иммунологической эффективности АРТ соответствовали 26 человек (45,6%), из них у 10 человек был отмечен рост более 100 клеток/мкл в год. В группе контроля рост CD4+ лимфоцитов более, чем на 50 кл/год показали 16 человек (26,2%), из них у 3-х человек был отмечен рост более 100 клеток/мкл в год. Сравнительный анализ характеристик пациентов основной группы, показавших прирост CD4+ лимфоцитов и пациентов, не имеющих значительной динамики показателей, не выявил достоверно значимых различий.

ВЫВОДЫ

1. Анализ демографических и клинико-лабораторных данных выявил, что среди ЛЖВ, впервые инициирующих антиретровирусную терапию при уровне CD4+ ниже 200 клеток/мкл, преобладают лица мужского пола (58,3 %) и искусственный инъекционный путь заражения инфекцией (57,6%). В подгруппе с более глубокой иммуносупрессией (CD4+ 0-99 клеток/мкл) выявлены более высокие показатели вирусной нагрузки перед началом АРТ, а также нейтрофильно-лимфоцитарного и тромбоцитарно-лимфоцитарного индексов; более частая регистрация оппортунистических инфекций (в группе «CD4+ 0-99 клеток/мкл» - 171 чел., 74,0%; в группе «CD4+ 100-199 клеток/мкл» - 115 чел., 47,1%) и фоновых заболеваний.
2. На фоне непрерывной 3-х летней АРТ, начатой в стадии тяжелого иммунодефицита (CD4+лимфоциты менее 200 клеток/мкл), иммунологическая неэффективность по уровню CD4+ лимфоцитов в Свердловской области регистрировалась в 59,8% случаев.
3. На основании разработанной математической формулы прогноза иммунологической неэффективности АРТ определены факторы с высокой степенью чувствительности (86,5%) и специфичности (83,2%), обуславливающие возможности использования этой модели в клинической практике.
4. Коррекция схемы АРТ путем замены ингибиторов протеаз или нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы первого поколения на долутегравир способствовала значительному приросту CD4+лимфоцитов у пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ в первые 3 месяца приема. Включение в схему лечения долутегравира у 45,6% в основной группе способствовало приросту показателей CD4+лимфоцитов более 50 клеток/мкл в год.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Врачам-инфекционистам, специалистам ВИЧ/СПИД-центров, врачам-терапевтам общей медицинской сети, подготовленным и ответственным по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции рекомендуется:

1. При первичном обследовании с постановкой на диспансерный учёт пациентов с исходно низким уровнем CD4+ лимфоцитов (менее 200 клеток/мкл) определить предикторы иммунологической эффективности/неэффективности АРТ (длительность и пути инфицирования с учётом сроков первичного обращения за медицинской помощью, возраст, наличие ВИЧ/СПИД-индикаторных и других коморбидных заболеваний) для назначения адекватной противовирусной терапии с подбором рациональных схем лечения, индивидуального мониторинга для дальнейшего обоснованного прогноза течения инфекционного процесса.

2. По завершению 1-го года непрерывной АРТ определить вероятность развития иммунологической неэффективности у конкретного пациента (мониторинг количества CD4+ лимфоцитов), используя разработанную формулу, представленную в виде калькулятора;

3. При выявлении иммунологической неэффективности АРТ у пациентов с исходным иммунодефицитом рекомендуется коррекция компонентов АРТ, таких как ингибиторы протеазы и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы первого поколения, на ингибитор интегразы долутегравир при отсутствии клинических противопоказаний.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Жуков, В. В. Анализ рисков смерти от различных причин в зависимости от уровня CD4 лимфоцитов при постановке на диспансерный учет пациентов с ВИЧ-инфекцией / В. В. Жуков, Т. В. Спильник // Уральский медицинский журнал. – 2020. –Т. 20, №. 4. – С. 42-47.

2. Анализ эффективности лечения ХВГС препаратами прямого противовирусного действия у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ХВГС / Т. В. Балыкчинова, С. Б. Волкова, Ю. А. Агафонова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2022. — Т. 14, № 5 (Прил. 1). — С. 117.

3. Балыкчинова, Т. В. Анализ показателей абсолютного прироста CD4+ Т-лимфоцитов у пациентов с тяжелым иммунодефицитом на антиретровирусной терапии / Т.В. Балыкчинова, В.В. Жуков // Материалы II Интернет-конференции по инфекционным болезням «Покровские чтения» (Москва, 1–3 ноября 2022 года). — Москва: Медицинское Маркетинговое Агентство, 2022. — С. 7–8.

4. Балыкчинова, Т. В. Анализ шансов смерти у ВИЧ-инфицированных пациентов с иммунологической неэффективностью АРВТ / Т.В. Балыкчинова, В.В. Жуков, А.У. Сабитов // Журнал инфектологии. – 2022 – Т. 14, №2 (Прил. 1). – С. 16.

5. Балыкчинова, Т. В. Клинико-эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфицированных пациентов с дискордантным иммунным ответом на АРВТ в Свердловской области / Т.В. Балыкчинова, В.В. Жуков // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2022. –Т. 19, № 1. – С. 32-41.

6. Балыкчинова, Т. В. Структура летальных исходов и показатели выживаемости у ВИЧ-инфицированных пациентов с иммунологической неэффективностью антиретровирусной терапии / Т. В. Балыкчинова, В. В. Жуков // Уральский медицинский журнал. — 2022. — Т. 21, № 5. — С. 67–73.

7. Балыкчинова, Т. В. Частота встречаемости ко-инфекций хронического вирусного гепатита С и туберкулёза у ВИЧ-инфицированных пациентов с иммунологической неэффективностью АРВТ / Т. В. Балыкчинова, В. В. Жуков // Материалы II Интернет-конференции по инфекционным болезням «Покровские чтения» (Москва, 1–3 ноября 2022 года). — Москва: Медицинское Маркетинговое Агентство, 2022. — С. 7–8.

8. Динамика лабораторных показателей у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ХВГС после лечения ХВГС препаратами прямого противовирусного действия / Т.В. Балыкчинова, С.Б. Волкова, Ю.А. Агафонова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2022. — Т. 14, № 5 (Прил. 1). — С. 117.

9. Балыкчинова, Т.В. Влияние схемы АРТ на восстановление CD4+ лимфоцитов у пациентов с ВИЧ в стадии тяжелого иммунодефицита / Т.В. Балыкчинова, А.У. Сабитов // Журнал инфектологии. – 2023. – Т. 15, №3 (Прил. 1). – С.22-23

10. Иммунологическая неэффективность антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов: современное состояние проблемы, механизмы, терапевтические стратегии / Т.В. Балыкчинова, В.В. Жуков, С.Б. Волкова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2023. – Т. 15, №2.– С. 32-41.

11. Балыкчинова, Т.В. Анализ коморбидной патологии у ВИЧ-инфицированных пациентов с иммунологической неэффективностью антиретровирусной терапии / Т.В. Балыкчинова, А.У. Сабитов, В.В. Жуков // Уральский медицинский журнал. – 2024. – Т. 23, №3.– С. 7-15.

12. Способ прогнозирования риска развития неполного иммунологического ответа на антиретровирусную терапию у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом: пат. 2849242 Российская Федерация / Балыкчинова Т.В., Сабитов А.У., Жуков В.В.; заявитель ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. – № 2025108077; заявл. 31.03.2025; опубл. 23.10. 2025.