

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Балыкчинова Татьяна Владимировна

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

3.1.22 - Инфекционные болезни

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Сабитов Алебай Усманович

Екатеринбург – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Общая характеристика эпидемии ВИЧ-инфекции и людей, живущих с ВИЧ с тяжелым иммунодефицитом в Российской Федерации.....	12
1.2 Современные представления о критериях и определении феномена «иммунологическая неэффективность АРТ»	15
1.3 Детерминанты восстановления CD4+ лимфоцитов и патогенетические аспекты развития иммунологической неэффективности АРТ	19
1.4 Терапевтические подходы к восстановлению популяции CD4+ лимфоцитов у пациентов с ВИЧ-инфекцией.....	26
1.5. Степень научной разработанности темы	32
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1 Материалы и дизайн исследования	37
2.2 Методы обследования пациентов	46
2.3 Клинические методы обследования пациентов	47
2.4 Методы статистического анализа данных	48
ГЛАВА 3 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ С НИЗКИМ УРОВНЕМ CD4+ ЛИМФОЦИТОВ НА НАЧАЛО АРТ.....	50
3.1 Анализ клинико-эпидемиологических факторов.....	50
3.2 Клинико-лабораторная характеристика пациентов исследуемых групп на начало АРТ.....	52
3.3 Анализ динамики CD4+ лимфоцитов в группах на фоне непрерывной АРТ	55

3.4 Анализ компонентов назначенной схемы АРТ	58
3.5 Структура и анализ коморбидной патологии у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом	61
ГЛАВА 4 АНАЛИЗ ПРЕДИКТОРОВ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ АРТ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ НА ФОНЕ ТЯЖЕЛОГО ИММУНОДЕФИЦИТА	66
4.1 Роль исходного уровня CD4+ лимфоцитов на начало лечения в развитии иммунологической неэффективности АРТ	66
4.2 Анализ клинико-эпидемиологических факторов-предикторов иммунологической неэффективности АРТ	70
4.3 Анализ клинико-лабораторных предикторов иммунологической неэффективности АРТ	73
4.4 Оценка влияния коморбидной патологии на развитие иммунологической неэффективности АРТ у пациентов с тяжелым иммунодефицитом	80
4.5 Прогнозирование развития иммунологической неэффективности АРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом	86
ГЛАВА 5. ПОИСК ПОДХОДОВ К ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ АРТ В ОБЩЕКЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ИНФЕКЦИОНИСТА	99
5.1 Эрадикация вируса хронического гепатита С курсом противовирусных препаратов прямого действия.	99
5.2. Коррекция схемы АРТ путем замены компонентов ингибиторов протеазы и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы на ингибитор интегразы долутегравир	103
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	121
ВЫВОДЫ	131

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	132
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	133
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	135

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы 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 [21]. 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 [9]. 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), не говоря об оптимальных целевых значениях (более 500 клеток/мкл), согласно классификации ВОЗ [177], несмотря на полное подавление репликации ВИЧ. На сегодняшний день не существует четких и полных критериев для определения случая иммунологической неэффективности АРТ у пациента. Причины иммунологической неэффективности АРТ также недостаточно ясны [17, 23, 107].

Отсутствуют конкретные рекомендации ведения пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ [7, 43]. В рутинной клинической практике возможности терапевтической коррекции недостаточного восстановления CD4+лимфоцитов ограничены как ресурсами, так и малым количеством доказательств эффективности каких-либо вмешательств.

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 с тяжелым иммунодефицитом. Определение предикторов позволит оценить состояние пациента, обосновать назначение определенных схем терапии;

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. (2017) выявило независимые факторы риска: длительность инфицирования ВИЧ свыше 8 лет до начала АРТ и высокий индекс коморбидности (по Charlson). 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 [16].

Многие исследования расширили понимание проблемы: подтверждена эффективность схем с дарунавиром/ритонавиром в группе пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ (Ганкина Н.Ю., 2010) [10], установлена связь хронической иммунной активации с уменьшением плотности экспрессии IL-7R и снижением количества CD4+CD127+ Т-клеток (Сайдакова Е.В. и соавт., 2020) [19], а также показано ограниченное влияние эрадикации вируса гепатита С на системное воспаление и прирост CD4+лимфоцитов (Сайдакова Е.В. и соавт., 2023) [20]. 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 - долутегавира 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 (ХГС, 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 корректирующее 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.

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 проводили следующие лабораторные исследования: общий 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. Дополнительно использовали 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 клинико-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».

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 C1 «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.).

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автор принимала непосредственное участие в лечебно-диагностическом процессе, осуществляла диспансерное наблюдение пациентов с ВИЧ-инфекцией в клинко-диагностическом отделении №3 ГАУЗ СО «ОЦ СПИД». В рамках диссертационного исследования автором был произведен сбор и систематизация актуальных научных данных по тематике работы, формулировка цели и задач исследования, разработка дизайна, анализ медицинской документации, создание электронной базы данных, статистическая обработка данных, подготовка и публикация научных публикаций, отражающих ключевые положения и выводы исследования.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы о материалах и методах исследования, клинко-лабораторной характеристики включенных пациентов, глав с результатами собственных исследований, заключения, 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.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Общая характеристика эпидемии ВИЧ-инфекции и людей, живущих с ВИЧ с тяжелым иммунодефицитом в Российской Федерации

Эпидемия ВИЧ-инфекции является глобальной проблемой общественного здравоохранения. Согласно данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора за 2023 год в Российской Федерации было зарегистрировано 58740 новых случаях выявления ВИЧ-инфекции. Общее число людей, инфицированных ВИЧ, в Российской Федерации на 31.12.2023 г. достигло 1197410 человек, исключая 495385 больных, умерших за весь период наблюдения [21]. Свердловская область относится к наиболее пораженным ВИЧ-инфекцией субъектам Российской Федерации. Показатель заболеваемости (число новых выявленных случаев в пересчете на численность населения) в 2023 г. превышал среднероссийский (40,04 на 100 тыс. населения) и составлял 64,73 на 100 тыс. населения [21].

На сегодняшний день формируется тенденция к увеличению числа пациентов с поздним установлением диагноза в продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции (как вновь выявленные, так и находящиеся на диспансерном учете) [12, 15]. На 31.12.2021 кумулятивное число диагностированных случаев СПИД среди граждан РФ составляло 122259 человек (в сравнении, в 2019 г. показатель составлял 120617 человек). Кумулятивное число умерших с диагнозом СПИД среди граждан РФ на конец 2023 года составляло 495285 человек [9].

На распространенность тяжёлых форм ВИЧ инфекции и поздние обращения за специализированной медицинской помощью влияет комплекс факторов - вид населённого пункта, уровень доступности медицинской помощи, грамотность населения и т.д. Структура ведущих причин демонстрирует динамический характер, трансформируясь в соответствии с

эволюцией эпидемического процесса. В связи с этим, систематический мониторинг и анализ данных факторов представляются принципиально важными для разработки эффективных профилактических мероприятий развития и распространенности тяжелых форм ВИЧ-инфекции.

Согласно исследованиям Н. А. Белякова, В. В. Рассохина и соавторов (2016), к развитию тяжёлых форм ВИЧ-инфекции приводят три группы взаимосвязанных факторов [12]:

1) Факторы, ассоциированные с поздним диагностированием заболевания:

- недостаточный уровень санитарно-просветительской работы среди населения;
- нормативно правовые ограничения в проведении скрининговых обследований на ВИЧ без обязательного уведомления;
- ограниченное применение экспресс-методов диагностики;
- дефицит диагностического оборудования и реагентов в лечебно-профилактических учреждениях;
- недостаточное финансирование программ массового скрининга на ВИЧ.

2) Факторы, обусловленные несовершенством системы диспансерного наблюдения:

- разрыв контакта между пациентом и ЛПУ вследствие сознательного уклонения от наблюдения;
- юридические барьеры при получении медицинской помощи (проблемы с миграционным статусом, отсутствием регистрации или гражданства);
- влияние деструктивных общественных движений, отрицающих существование ВИЧ;
- злоупотребление психоактивными веществами (наркотиками, алкоголем);

- территориальная недоступность медицинских учреждений для отдалённых населённых пунктов;
- кадровый дефицит профильных специалистов по ВИЧ-инфекции в ЛПУ;
- отсутствие социальной поддержки и сопровождения лиц без определённого места жительства.

3) Факторы, связанные с дефектами антиретровирусной терапии:

- назначение неоптимальных схем АРТ;
- низкая приверженность пациентов к регулярному приёму препаратов;
- необоснованная коррекция терапевтического режима без клинических показаний;
- развитие лекарственной устойчивости вируса к применяемым препаратам;
- задержка с заменой неэффективных лекарственных средств;
- использование устаревших антиретровирусных препаратов, требующих многократного приёма таблеток;
- нежелательные лекарственные взаимодействия или индивидуальная непереносимость препаратов при сопутствующих заболеваниях;
- перебои в поставках антиретровирусных препаратов, ведущие к прерыванию терапии.

По мере увеличения длительности инфицирования ВИЧ и старения ЛЖВ, все чаще тяжёлый иммунодефицит сопровождается коморбидной патологией и сопутствующими соматическими заболеваниями, также оказывающими негативное влияние на продолжительность жизни и трудовую деятельность пациентов [12, 15]. Данная группа пациентов требует новых и более индивидуализированных подходов к диспансерному наблюдению, лечению, а также вовлечения в терапевтический процесс помимо врачей-инфекционистов, других специалистов [12].

Эпидемия ВИЧ-инфекции с высоким процентом тяжелых и коморбидных форм сопровождается высокой летальностью, несмотря на широкое применение и доступность АРТ. Тем самым, в Российской Федерации все более актуальной представляется проблема особенностей диспансерного ведения и лечения данной группы пациентов, а также вопрос профилактики выявления ВИЧ-инфекции на поздних стадиях заболевания.

1.2 Современные представления о критериях и определении феномена «иммунологическая неэффективность АРТ»

В течении последних трех десятилетий наблюдался устойчивый рост доступности, эффективности и безопасности антиретровирусных препаратов, что позволило добиться существенных успехов в борьбе с ВИЧ-инфекцией. Современные протоколы антиретровирусной терапии позволяют добиться устойчивого подавления вирусной репликации, что способствует постепенной нормализации уровня CD4+ лимфоцитов и восстановлению иммунного статуса пациента [132, 141, 156].

Восстановление иммунного статуса на фоне АРТ у пациентов происходит в три фазы. В первые 3-4 месяца после старта терапии происходит первичный, чаще всего, максимально быстрый подъем CD4+лимфоцитов (20–30 элементов в 1 мкл. крови за 30 дней) [23, 89]. На данном этапе рост CD4+лимфоцитов обусловлен процессом их перераспределения. Изменение распределения Т-клеток объясняется подавлением репликации ВИЧ на фоне АРТ и значительным снижением концентрации вируса в лимфатических узлах. Сокращение продукции вирионов приводит к уменьшению уровня иммунной активации, в результате чего на CD4+лимфоцитах подавляется экспрессия адгезивных молекул ICAM-1 и VCAM-1. Тем самым, Т-клетки получают возможность покинуть лимфоидные органы и поступить в циркуляцию [23].

Вторая фаза (длится до 2-х лет непрерывной АРТ) характеризуется снижением темпов прироста CD4+ (5–10 единиц в 1 мкл. крови в месяц). На данном этапе восстановления иммунитета происходит истинная регенерация лимфоцитов. В третьей фазе (до 7 лет терапии) рост CD4+лимфоцитов происходит еще медленнее: 2–5 клеток в 1 мкл. в месяц [23]. Вопрос о том, происходит ли при длительном подавлении репликации вируса непрерывное восстановление иммунной системы, или через 3-7 лет достигается фаза плато, является спорным и активно обсуждается. Согласно наблюдениям С. Hoffmann и J. K. Rockstroh (2015), клиническая практика демонстрирует оба варианта развития событий: у части пациентов отмечается пролонгированное, медленное увеличение количества CD4+ лимфоцитов даже спустя 5–6 лет с момента начала АРТ; у других пациентов уровень CD4+ лимфоцитов достигает определённого значения и остаётся стабильным уже через относительно короткий промежуток времени после старта терапии [89].

Согласно актуальным клиническим наблюдениям, у 10–40 % пациентов, начинающих прием антиретровирусных препаратов при критически низком уровне CD4+ лимфоцитов (менее 200 клеток/мкл), отмечается диссоциация между вирусологическим и иммунологическим ответом: несмотря на подавление репликации вируса, не происходит достаточного прироста популяции CD4+ лимфоцитов [58, 133]. В научной литературе это клиническое явление описывается несколькими терминами: «discordant immune response» (англ.) [23, 62] - дискордантный иммунный ответ, неполное или субоптимальное восстановление иммунитета [111, 134], иммунологическая неэффективность АРТ [16], а также «immunological non-responders» (англ.) [58] – «иммунологические неответчики».

Результаты исследований, посвящённых иммунологической неэффективности АРТ, демонстрируют тесную взаимосвязь между этим состоянием и повышенным риском развития оппортунистических заболеваний, а также вероятностью краткосрочного летального исхода [50, 126]. При этом особую клиническую значимость имеет то, что у пациентов с

недостаточным иммунным ответом на АРТ существенно возрастает вероятность развития заболеваний, не связанных с ВИЧ-инфекцией. Результаты метаанализа объективно подтверждают, что такие пациенты демонстрируют достоверно более высокие показатели неблагоприятных исходов и смертности от иных причин. В частности, по сравнению с контрольной группой, у них в 2–3 раза чаще регистрируются сердечно-сосудистые заболевания, метаболические расстройства костной ткани (включая остеопороз и связанные с ним патологические переломы), а также различные формы злокачественных новообразований [95].

На сегодняшний момент, во всем мире отсутствует унифицированный подход к определению критериев иммунологической неэффективности АРТ. Некоторые исследователи ориентируются на достижение определенного порогового уровня CD4+, в то время как другие акцентируют внимание на динамике изменения CD4+ относительно исходного уровня, в процентном соотношении лимфоцитов, либо в абсолютных числовых значениях.

Согласно актуальным нормативным документам, в частности, Клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ «ВИЧ-инфекция у взрослых» 2024 года, иммунологическая неудача АРТ определяется как снижение CD4 до исходного уровня и ниже или стойкое количество CD4+ <100 клеток/мкл. [8]. Согласно Национальному руководству «ВИЧ-инфекция и СПИД» (2020 год), иммунологическими критериями неэффективности АРТ считается: отсутствие прироста CD4+-лимфоцитов более, чем на 50 клеток/мкл. в течении года лечения; снижение количества CD4+ лимфоцитов ниже уровня, отмеченного до начала АРТ; снижение количества CD4+ лимфоцитов более, чем на 50% ниже пикового уровня, достигнутого в ходе лечения [7]. Тем не менее, в существующих рекомендациях нет четких временных критериев и алгоритмов ведения таких пациентов.

В научной литературе для обозначения случаев иммунологической неэффективности АРТ чаще всего применяются критерии, изложенные в Таблице 1.2.1.

Таблица 1.2.1 – Критерии иммунологической неэффективности АРТ, используемые в литературе

Критерии иммунологической неэффективности АРТ	Ссылки
Уровень CD4+ лимфоцитов <500 клеток/мкл через 2–12 лет после начала АРТ, при РНК ВИЧ в плазме крови <50 копий/мл.	48, 63, 115
Увеличение CD4+ лимфоцитов менее 20% от исходного уровня и/или количество CD4+ лимфоцитов менее 200 клеток/мкл через 1–3 года после начала АРТ, при РНК ВИЧ в плазме крови <50 копий/мл.	118, 153
Уровень CD4+ менее 350 клеток/мкл/или увеличение количества CD4+ менее 30% от исходных показателей через 1–10 лет после начала АРТ, при РНК ВИЧ в плазме крови <50 копий/мл.	55, 104, 106, 108, 139
Уровень CD4+ менее 250 клеток/мкл через 2–3 года после начала АРТ, при РНК ВИЧ в плазме крови <50 копий/мл.	25, 26, 88

Несмотря на расхождение мнений, достаточно большое число исследователей считает «ключевым» преодоление порога CD4+ выше 350 клеток/мкл, как переход в стадию «умеренного иммунодефицита» или восстановление показателей до нормальных значений. Это связано с большим количеством накопленных данных о значительно более низкой заболеваемости оппортунистическими инфекциями, а также иной коморбидной патологией [127, 151]. Также в когортах пациентов, достигших уровень CD4+ выше 350 клеток/мкл существенно снижался показатель смертности от всех причин [127].

Стоит подчеркнуть, что сравнение динамики иммунного статуса между когортами пациентов сильно различающихся по исходному уровню CD4+ лимфоцитов не в полной мере корректно, так как восстановление иммунных клеток у больных с критически низкими показателями CD4+ (менее 50 клеток/мкл) существенно отличается от пациентов с уровнем CD4+ в диапазоне 200–350 клеток/мкл. Аналогичная ситуация возникает при существенных различиях в исходных относительных значениях (%) CD4+лимфоцитов. Продолжительность АРТ у ВИЧ-инфицированных в проведенных исследованиях также различается и составляет от 6 месяцев до 12 лет. Длительность АРТ существенно влияет на степень восстановления иммунной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов, что затрудняет корректное сопоставление и систематизацию полученных данных.

Имеются сведения об использовании соотношения CD4/ CD8, как дополнительного фактора для оценки восстановления иммунитета [41, 128]. У пациентов с исходным количеством CD4+лимфоцитов более 350 клеток/мкл нормализация ИРИ является результатом сочетания увеличения CD4+ с одновременным уменьшением количества CD8+. При уровне CD4+ менее 350 клеток/мкл наблюдается сохранение повышенного уровня CD8+, что может быть обусловлено иммунной активацией, остаточной репликацией ВИЧ, нарушением кишечной микробиоты и ко-инфекциями [128]. Несмотря на то, что определение соотношения CD4+/CD8+ не является рутинным диагностическим методом, его значение может быть полезным при оценке прогноза восстановления количества CD4+ лимфоцитов.

1.3 Детерминанты восстановления CD4+ лимфоцитов и патогенетические аспекты развития иммунологической неэффективности АРТ

Исходный уровень CD4+ лимфоцитов на старте антиретровирусной терапии служит важнейшим прогностическим маркером, определяющим

потенциал восстановления иммунной системы [48, 96, 115]. Чем ниже количество CD4+, тем меньше вероятность достижения нормальных показателей существенно уменьшается, что обусловлено ограниченными возможностями иммунной системы к регенерации и восстановлению клеточного пула [48, 58, 115].

Тем не менее, исследователями продолжается работа по изучению и выявлению факторов, имеющих влияние на прирост CD4+ с целью поиска потенциальных мишеней для коррекции количественных показателей CD4+лимфоцитов. Анализ имеющихся данных свидетельствует о многофакторности патогенетических механизмов, обуславливающих развитие иммунологической неэффективности у пациентов с ВИЧ-инфекцией [43, 63, 96].

Уровень CD4+лимфоцитов у людей, живущих с ВИЧ, определяется взаимодействием трех ключевых факторов: образование новых клеток, их миграция и разрушение. У пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ, наблюдается как снижение продукции CD4+лимфоцитов, так и их чрезмерная гибель [107].

Генетические факторы

Генетические детерминанты, в частности, вариации генов, кодирующих рецептор интерлейкина 7 (IL7R), способны влиять на динамику восстановления популяции CD4+ лимфоцитов у пациентов с ВИЧ-инфекцией на фоне антиретровирусной терапии. Предполагается, что разнонаправленное влияние генетических вариантов IL7R опосредовано изменением чувствительности клеток к сигнальным молекулам интерлейкина 7, который выполняет важную роль в процессах пролиферации и дифференцировки CD4+ лимфоцитов [92, 135]. Аналогичный механизм прослеживается для генетических вариаций рецепторов TLR4 — они также оказывают значимое воздействие на темпы и полноту восстановления уровня CD4+ клеток в ходе лечения [136].

Нарушение функции тимуса и гемопоэза

Источником Т лимфоцитов служат CD34⁺ гемопоэтические клетки предшественники и стволовые клетки костного мозга, которые на последующих этапах дифференцировки мигрируют в тимус — ключевой орган лимфопоэза. Снижение численности CD4⁺ клеток может быть обусловлено двумя взаимосвязанными механизмами - угнетением гемопоэтической активности и уменьшением пролиферативного потенциала клеток костного мозга, а также дисфункцией тимуса [84, 165]. Объем тимуса рассматривается, как прогностически значимый параметр, позволяющий оценивать перспективы восстановления CD4⁺ лимфоцитов на фоне АРТ [166, 167].

Патологические изменения лимфоидной ткани

Развитие ВИЧ-инфекции характеризуется комплексом патологических процессов, включающих иммунную гиперактивацию и хроническое воспаление, что приводит к нарушению структуры вторичных лимфоидных органов. В результате данных изменений происходит избыточное накопление коллагеновых волокон и развитие фиброзных изменений в лимфоидной ткани [70]. Ряд научных исследований продемонстрировал статистически значимую корреляцию между степенью фиброза в лимфоидной ткани и абсолютным содержанием CD4⁺ лимфоцитов в периферическом кровотоке. Была выявлена обратная зависимость: чем более выражены структурные изменения лимфоидной ткани, тем ниже уровень CD4⁺ лимфоцитов. Данный параметр может выступать в качестве прогностического маркера, позволяющего оценить перспективы восстановления иммунного статуса у пациентов спустя полгода от начала АРТ [71, 123].

Хроническое воспаление и гиперактивация иммунной системы

Хроническое воспаление и гиперактивация иммунной системы при ВИЧ инфекции формируются под влиянием комплекса взаимосвязанных патогенетических механизмов. Среди ведущих факторов выделяют остаточную репликацию ВИЧ, ко-инфекции, феномен микробной транслокации из просвета кишечника в системный кровоток и дисрегуляцию

липидного обмена [21, 34]. Исследования указывают на то, что чрезмерная активация иммунной системы может способствовать снижению количества CD4+ лимфоцитов. У ВИЧ-инфицированных больных с иммунологической неэффективностью АРТ наблюдается усиленная пролиферация CD4+ Т-клеток, сопровождающаяся повышенным уровнем их спонтанного апоптоза [40, 115].

Остаточная репликация и резервуары ВИЧ

На текущий момент не получено исчерпывающих данных об остаточной репликации ВИЧ и его анатомических резервуаров на течение заболевания и эффективность проводимых лечебных вмешательств, включая восстановление популяции CD4+лимфоцитов. По мере углубления знаний о механизмах гиперактивации иммунной системы при ВИЧ-инфекции стало очевидно, что невозможно установить чёткий порог вирусной нагрузки, ниже которого полностью исключалось бы патогенное влияние вируса на иммунную систему [6].

Микробная транслокация

Современные исследования демонстрируют существенные изменения микробиоценоза кишечника у пациентов с низким уровнем CD4+лимфоцитов и иммунологической неэффективностью АРТ [33, 46, 61, 122]. Установлено, что ВИЧ-инфекция вызывает существенное уменьшение популяции клеток, критически важных для сохранения целостности кишечной стенки – таких, как Т-хелперов 22 и Т-хелперов 17 типов. Их дефицит ведёт к нарушению барьерной функции кишечника, инициируя последовательность патологических реакций, включающих дисбиотические изменения микробиоты и транслокацию бактериальных компонентов в системный кровоток. Данные процессы приводят к усилению системного воспаления и иммунной гиперактивации, что существенно ограничивает возможности восстановления иммунной системы на фоне АРТ [33, 35, 61].

Демографические факторы

Результаты многочисленных исследований убедительно демонстрируют влияние возраста пациента на процессе восстановления иммунного статуса пациентов, получающих АРТ. Наличие хронических соматических заболеваний и процессы возрастной инволюции тимуса замедляют динамику прироста и уровень CD4+ лимфоцитов у более пожилых пациентов [47, 160].

Изучается влияние пола пациента на темпы восстановления CD4+ лимфоцитов. По результатам проведённых исследований, мужчины демонстрируют более высокую вероятность формирования иммунологической неэффективности АРТ, в сравнении с пациентками женского пола [43, 62, 146].

Сопутствующие хронические заболевания

В современных научных публикациях обсуждается роль коморбидных состояний в динамике восстановления популяции CD4+ лимфоцитов у пациентов с ВИЧ инфекцией [54, 89]. Например, злокачественные новообразования, а также проведение химио- и лучевой терапии способны существенно ограничивать прирост CD4+ лимфоцитов на фоне АРТ [91, 94, 148]. Длительный прием гормональных препаратов (глюкокортикостероиды) в высоких дозировках, иммуносупрессантов, а также генно-инженерных биологических препаратов в рамках терапии аутоиммунных расстройств может усугублять течение ВИЧ инфекции и способствовать снижению уровня CD4+ лимфоцитов [29, 110, 152].

При этом, само по себе прогрессирование ВИЧ инфекции, сопряжённое с глубоким иммунодефицитом и назначением отдельных антиретровирусных препаратов, создаёт предпосылки для манифестации и отягощения ряда сопутствующих патологий (сердечно-сосудистые заболевания [36, 75], сахарный диабет [36, 72], аутоиммунные расстройства [37, 178]). Подобная полиморбидность нередко формирует патологический «замкнутый круг», при котором взаимное отягощение заболеваний приводит к ухудшению прогноза для пациента.

Ко-инфекции

На текущий день продолжается активное обсуждение проблемы воздействия ко-инфекций — хронического вирусного гепатита В (ХГВ), гепатита С (ХГС) и цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) — на темпы восстановления популяции CD4⁺ лимфоцитов у пациентов с ВИЧ инфекцией. Предполагается, что замедление прироста CD4⁺ клеток обусловлено комплексом патогенетических механизмов, в основе которых лежит усиление иммунной активации и разрушение Т-клеточного лимфоцитарного пула в результате апоптоза [78, 149].

Вопрос о влиянии сочетанной инфекции ХГС и ВИЧ на прирост CD4⁺ лимфоцитов остается предметом научных дискуссий: ряд научных работ подтверждает связь между ко-инфекцией и снижением прироста CD4⁺ лимфоцитов на АРТ [60, 78, 103, 150]. Другие исследования не выявили значимого влияния ХГС на иммунологический ответ [79, 81]. Причины расхождений могут быть обусловлены различиями демографических характеристик выборок, исходным количеством CD4⁺, длительностью наблюдения и приема АРТ. Существует мнение, что у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ХГС прирост CD4⁺ лимфоцитов на фоне АРТ нередко носит затяжной характер, особенно в течение первого года терапии, по сравнению с лицами, инфицированными только ВИЧ [101].

Имеющиеся данные по влиянию хронического гепатита В на иммунный ответ также неоднозначны. Часть исследователей выявили, что у больных ВИЧ, имеющих ХГВ, наблюдается существенное снижение темпов восстановления CD4⁺ лимфоцитов [80, 102]. Другие работы демонстрируют негативное воздействие ХГВ на течение ВИЧ-инфекции, но при этом не обнаружено существенной взаимосвязи между ХГВ и вирусологической или иммунологической эффективностью АРТ [49, 80].

Изучается потенциальная роль латентной цитомегаловирусной инфекции в развитии иммунологической неэффективности АРТ. Ряд публикаций убедительно демонстрируют, что ЦМВ-инфекция оказывает существенное негативное воздействие на функциональную активность Т-

лимфоцитов и замедляет скорость увеличения популяции CD4+ лимфоцитов у пациентов с ВИЧ-инфекцией [51, 68, 93].

Роль туберкулёза в развитии иммунологической неэффективности АРТ остаётся дискуссионной. Часть научных работ указывают, что наличие туберкулеза у пациента снижает темпы восстановления иммунного статуса [39, 105]. Другие исследования указывают на снижение темпов прироста иммунных клеток лишь в первые 1–2 года терапии, при этом в долгосрочной перспективе достоверных различий в восстановлении пула CD4+лимфоцитов между пациентами с туберкулёзом и без него не выявлено [42, 119, 157].

Употребление психоактивных веществ

Употребление наркотических веществ оказывает выраженное негативное влияние на иммунный статус, провоцируя ряд патологических изменений: нарушение репарации ДНК лимфоцитов, подавление функциональной активности мононуклеарных клеток, усиление микробной транслокации и иммунной гиперактивации [64, 131, 158]. Данный иммуносупрессивный эффект зачастую отягощается сопутствующими состояниями — в частности, ко-инфекцией гепатита С, злоупотреблением алкоголем и нейрокогнитивным дефицитом. Последний проявляется снижением критики к собственному состоянию, ухудшением когнитивных функций и, как следствие, низкой приверженностью к наблюдению и лечению [102].

Злоупотребление алкоголем

Чрезмерное употребление алкоголя неблагоприятно воздействует на патогенез ВИЧ-инфекции и увеличивает вероятность возникновения сопутствующих заболеваний у людей, живущих с ВИЧ [100]. В многочисленных клинических исследованиях анализировалось влияние алкоголя на численность CD4+ лимфоцитов и вирусную нагрузку (РНК ВИЧ). В проспективном исследовании М. К. Ваум и соавт. (2010) зафиксированы пониженные показатели CD4+ лимфоцитов у пациентов с ВИЧ при регулярной алкоголизации [31]. В работе J. H. Samet и соавт. (2007) отмечено

отрицательное воздействие алкоголя на иммунный статус лишь у пациентов, не получающих антиретровирусную терапию [30]. В ряде других исследований авторы не выявили статистически значимой связи между злоупотреблением алкоголем и сниженным количеством CD4+лимфоцитов. Тем не менее, избыточное потребление спиртных напитков существенно снижает приверженность к АРТ, что, в свою очередь, негативно сказывается на эффективности проводимого лечения [77].

Метаболические факторы

Данные многочисленных научных работ свидетельствуют о том, что повышенный исходный индекс массы тела ассоциирован с лучшей динамикой прироста Т-лимфоцитов иммунного статуса у пациентов с ВИЧ-инфекцией [82, 132, 138]. Это обусловлено тесной взаимосвязью метаболизма жиров и углеводов, влияющих на показатели CD4+. Глюкоза обеспечивает рост, пролиферацию и полноценное функционирование Т-лимфоцитов. Чрезмерная активация гликолиза приводит к метаболическому истощению, что патогенетически может приводить к уменьшению популяции CD4+ клеток [109, 154].

Важно подчеркнуть, что существенный дефицит массы тела, в том числе кахексия, может выступать не столько причиной иммунологической неэффективности АРТ, сколько следствием тяжёлого течения ВИЧ-инфекции в продвинутых стадиях, что обусловлено крайне низким уровнем CD4+ лимфоцитов.

1.4 Терапевтические подходы к восстановлению популяции CD4+ лимфоцитов у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Несмотря на многочисленные усилия, направленные на улучшение иммунологических показателей у пациентов с ВИЧ-инфекцией, эффективный и доказанный метод увеличить количество CD4+ лимфоцитов на текущий момент не разработан [23, 43, 63].

Изменение схемы антиретровирусной терапии

Анализ результатов исследований в когорте пациентов с недостаточным иммунологическим ответом демонстрирует существенную роль конкретных режимов антиретровирусной терапии в отношении темпов и уровня восстановления иммунного статуса у лиц с ВИЧ-инфекцией.

Установлено, что применение схем, включающих зидовудин или ставудин, сопряжено с двукратным увеличением риска развития иммунологической неэффективности по сравнению с терапией на основе тенофовира [162]. Аналогично, использование невирапина чаще ассоциировалось с нарушением процессов иммунного восстановления, в отличие от схем с эфавирензом [121]. При сопоставлении динамики и уровня прироста CD4⁺ лимфоцитов между режимами с эфавирензом и схемами, содержащими ингибиторы интегразы (долутегравир, ралтегравир), последние продемонстрировали более высокие показатели [38, 172].

Обсуждается потенциальная польза модификации АРТ за счет замены препаратов, влияющих на липидный обмен, на альтернативные схемы с нейтральным метаболическим профилем. Переход с ингибиторов протеаз и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы на схемы с ингибиторами интегразы сопровождается одновременным снижением маркеров иммунной гиперактивации и увеличением количества CD4⁺ клеток [45, 98, 151]. Несмотря на это, исследования имели разные дизайны и ограничения, проводились с участием сравнительно небольших групп пациентов и анализировали разные показатели воспаления и иммунологического ответа на АРТ. В связи с этим, на текущий момент отсутствуют достаточные основания для однозначной рекомендации модификации АРТ исключительно в целях повышения уровня CD4⁺ у пациентов с ВИЧ-инфекцией [126].

Усиление стандартной схемы АРТ

В ряде научных работ предпринимались попытки оценить способность отдельных антиретровирусных препаратов стимулировать прирост популяции CD4+ лимфоцитов.

Ключевым обоснованием для разработки стратегии интенсификации стандартной схемы АРТ путём включения четвёртого компонента (преимущественно маравирока или ралтегравира) послужила предполагаемая связь между остаточной репликацией ВИЧ и неполным иммунологическим ответом на терапию. Проведённые исследования по усилению антиретровирусной терапии характеризовались ограниченной численностью исследуемых когорт и непродолжительным периодом мониторинга (менее 12 месяцев) [28, 86, 124, 142]. Основные результаты продемонстрировали отсутствие статистически значимого прироста CD4+ лимфоцитов, хотя наблюдалось снижение маркеров гиперактивации иммунной системы и апоптоза CD4+ и CD8+ Т-клеток [86, 142]. При интенсификации АРТ ралтегравиром наблюдался кратковременный, но крайне ограниченный прирост CD4+, не показавший клинически значимого эффекта. Двойная интенсификация схемы (комбинация ралтегравира с маравироком) так же не привела к существенным улучшениям иммунологических показателей [73]. Аналогично, интенсификация базовой схемы АРТ энфувиртидом не продемонстрировало достоверное повышение иммунного статуса [112].

Применение цитокинов

Применение регуляторных цитокинов, влияющих на процессы пролиферации и дифференцировки CD4+ лимфоцитов, продемонстрировало неоднозначные клинические результаты. Применение интерлейкина-2 приводило к статистически значимому увеличению численности CD4+ лимфоцитов, но не сопровождалось клинически значимыми эффектами. Более того, его использование сопровождалось высокой частотой нежелательных явлений [130].

Добавление интерлейкина-7 к базовым компонентам АРТ демонстрировало более значительные иммунологические эффекты:

устойчивое увеличение популяции CD4+ и CD8+ лимфоцитов, усиление функции тимуса и снижение маркеров гиперактивации иммунной системы и хронического воспаления [145]. Вместе с тем, применение интерлейкина-7 имело существенные ограничения. Его введение нередко провоцировало реактивацию ВИЧ-инфекции, амплификацию вируса в резервуарах [169].

Лечение ко-инфекций

В современной клинической практике активно изучается воздействие терапии ко-инфекций на динамику иммунного статуса у пациентов с ВИЧ-инфекцией. В работах А. Vandra (2021) и А. Marino (2021) не зафиксировано статистически значимого прироста CD4+ лимфоцитов на фоне терапии ХГС. При этом, у пациентов, получавших препараты прямого противовирусного действия, отмечено существенное снижение уровня CD8+ лимфоцитов, что является косвенным показателем снижения иммунной гиперактивации [97, 159]. Исследование L. F. López-Cortés и соавт. (2018) также не выявило достоверного увеличения CD4+ лимфоцитов после полной элиминации вируса ХГС. Однако авторы зафиксировали значительное снижение маркеров микробной транслокации [69]. Важно подчеркнуть, что вышеуказанные исследования проводились на общей когорте пациентов с ВИЧ-инфекцией, без специального отбора пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ.

Схожая картина наблюдается при лечении латентной цитомегаловирусной инфекции. В частности, результаты применения курса валганцикловира в течении 8 недель продемонстрировали отсутствие увеличения показателей CD4+ лимфоцитов, несмотря на снижение уровня маркеров иммунной гиперактивации [75].

Восполнение дефицита витамина D

Много работ посвящено изучению влияния дефицита витамина D на течение ВИЧ-инфекции. Обсуждаются такие последствия, как снижение уровня CD4+ лимфоцитов в крови, повышенный риск нейрокогнитивных нарушений и ускоренное прогрессирование заболевания [173, 174].

Исследование L. Coelho и соавт. (2015) продемонстрировало, что курс витамина D₃ в течении шести месяцев повышает уровень CD4⁺ лимфоцитов. Была установлена прямая зависимость: на каждые 1,0 нг/мл повышения уровня 25(OH)D наблюдался прирост CD4⁺ лимфоцитов на 3,3 клеток/мкл [176]. В то же время, некоторые авторы отмечают, что терапевтические дозы витамина D, хотя и могут влиять на уровень иммунной активации, но не оказывают существенного влияния на восстановление популяции CD4⁺ лимфоцитов [57, 175].

Восстановление микробиоценоза кишечника

На текущий момент продолжается обсуждение методотерапии микробной транслокации у пациентов с низким уровнем CD4⁺ лимфоцитов. Поскольку изменение кишечного микробиоценоза при ВИЧ-инфекции патогенетически взаимосвязано с дисфункцией иммунной системы, антиретровирусная терапия зачастую не может существенно повлиять на ее восстановление [44, 120]. Попытки модулировать состав кишечной микрофлоры с помощью пробиотиков и пребиотиков демонстрируют неоднозначные клинические результаты. В отдельных исследованиях было отмечено, что прием пробиотиков может способствовать росту количества CD4⁺ лимфоцитов, что опосредовано восстановлением целостности кишечного эпителиального барьера [67, 144]. Однако, мета-анализ A. Kazemi и соавт. (2020), не выявил существенного влияния пробиотиков, пребиотиков или синбиотиков, на увеличение уровня CD4⁺ лимфоцитов у людей с ВИЧ [66].

В последние годы растет интерес к терапевтическому потенциалу процедуры трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ). Суть метода заключается во введении фекального биоматериала от здорового донора в желудочно-кишечный тракт реципиента для восстановления качественного состава и функциональной активности кишечного микробиома [74]. На сегодняшний день доказана эффективность ТФМ в терапии инфекций, вызванных *Clostridium difficile*, включая случаи у пациентов с ВИЧ инфекцией

[74, 168]. Предварительные клинические наблюдения на ограниченной группе пациентов продемонстрировали потенциал ТФМ для коррекции микробной транслокации при ВИЧ: отмечалось значимое повышение численности Т хелперов 17 го (Th17) и 22 го (Th22) типов, а также снижение уровней активации и апоптоза CD4⁺ лимфоцитов в тканях желудочно-кишечного тракта. Важно отметить, что у реципиентов не отмечались серьезные нежелательные явления [117]. Однако, многие авторы рекомендуют учитывать потенциальный риск передачи патогенных микроорганизмов при ТФМ и связанные с этим осложнения [74, 113, 168]. Таким образом, целесообразность и эффективность ТМФ для пациентов с ВИЧ-инфекцией требуют дальнейшего изучения и комплексной оценки.

Применение стволовых клеток

Одним из новых направлений в коррекции иммунологической неэффективности АРТ стало использование стволовых клеток. В 2021 году М. Trujillo-Rodríguez и соавт. начали рандомизированное, плацебо-контролируемое клиническое исследование для оценки безопасности и эффективности аллогенных мезенхимальных стволовых клеток (Ad-MSC) жировой ткани (фаза I-II). Введение производилось посредством внутривенных инфузий на 0,4,8,20 неделе исследования. По истечению года независимый комитет рекомендовал приостановить данное исследование, так как у испытуемых не отмечалось значимого роста количества CD4⁺ лимфоцитов или соотношения CD4⁺/CD8⁺. Не было зарегистрировано никаких существенных изменений в фенотипе различных иммунологических подмножеств лимфоцитов, процентах НК-клеток, регуляторных Т-клеток и дендритных клеток, в также в проанализированных маркерах воспаления [125].

Аналогично, в 2021 году команда исследователей L. Wang и соавт. начали рандомизированное, двойное слепое, многоцентровое, плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности инфузии мезенхимальных стволовых клеток пуповины человека (HUC-MSC) в целях

коррекции иммунологической неэффективности АРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом. По результатам исследования не было выявлено статистически достоверной разницы в восстановлении соотношения CD4 и CD4/CD8 между группами лечения HUC-MSC и группой контроля, однако в основных группах наблюдались значительные тенденции к увеличению количества CD4+ и соотношения CD4+/CD8+. Авторы указывают на то, что рост CD4+ в группах, получавших HUC-MSC, может указывать на то, что данный метод все же может способствовать восстановлению иммунитета при иммунологической неэффективности АРТ, и полноценно лечебный эффект переливания HUC-MSC следует проанализировать в более крупной выборке [173].

1.5. Степень научной разработанности темы

Феномену иммунологической неэффективности АРТ, а также факторам, влияющим на прирост CD4+ лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне непрерывного лечения в Российской Федерации было посвящено несколько научных трудов. Многие работы внесли существенный вклад в изучение данной темы (Таблица 1.5.1).

Таблица 1.5.1 - Исследования, посвященные проблеме иммунологической неэффективности АРТ в Российской Федерации

№	Авторы	Название	Год	Предмет изучения	Результаты
1	Олейник А.Ф, Фазылов В.Х	Иммунологическая неэффективность антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции	2017	Установить роль отдельных факторов прогрессирования болезни при естественном течении инфекционного процесса и риска формирования иммунологической неэффективности антиретровирусной терапии с поиском рациональных подходов ее терапевтической коррекции при ВИЧ-инфекции	1) Доказано, что длительность инфицирования ВИЧ более 8 лет до начала АРВТ является независимым фактором риска развития иммунологической неэффективности лечения среди пациентов, начавших прием антиретровирусных препаратов с уровня CD4+-лимфоцитов более 200 клеток/мкл. 2) продемонстрирована зависимость между величиной индекса коморбидности пациента (по Charlson) и риском развития иммунологической неэффективности АРВТ. 3) Разработан способ коррекции иммунологической неэффективности АРВТ; показано, что замена зидовудина на абакавир в составе схемы АРВТ на любом сроке иммунологически неэффективного лечения приводит к более выраженному приросту CD4+-лимфоцитов через 1-2 года, оказывая протективный эффект в отношении развития иммунологической неэффективности АРВТ, особенно у пациентов с лейкопенией. [16]
2	Ганкина Н.Ю.	Эффективность и безопасность схем антиретровирусной терапии, включающих дарунавир/ритонавир у пациентов с иммунологической неэффективностью предыдущих схем лечения ВИЧ-инфекции	2010	Определение безопасности и эффективности дарунавир/ритонавир в схемах АРВТ у ВИЧ-инфицированных пациентов с иммунологической неэффективностью предыдущих схем терапии	Продемонстрирована иммунологическая эффективность в отношении повышения как абсолютного, так и относительного числа CD4-лимфоцитов при использовании схемы АРВТ, включающей DRV/RTV у 20 пациентов, ранее более трех лет получавших различные схемы АРВТ без существенной динамики CD4-клеток. [10]

Продолжение Таблицы 1.5.1

№	Авторы	Название	Год	Предмет изучения	Результаты
3	Сайдакова Е.В., Королевская Л.Б., Шмагель К.В.	Хроническая иммунная активация снижает восприимчивость CD4+ лимфоцитов к IL-7 у ВИЧ-инфицированных пациентов с неэффективным ответом иммунной системы на антиретровирусную терапию	2020	Установление связи между хронической иммунной активацией и экспрессией CD127 на CD4+-клетках ВИЧ-инфицированных иммунологических неответчиков на АРТ	Неэффективное восстановление числа CD4+ лимфоцитов в ответ на антиретровирусную терапию ассоциировано со снижением количества CD4+CD127+Т-клеток. Увеличение уровня хронической иммунной активации связано с уменьшением плотности экспрессии IL-7R на CD4+-лимфоцитах. [19]
4	Сайдакова Е.В., Королевская Л.Б., Шмагель К.В.	Эрадикация вируса гепатита С у ВИЧ-инфицированных иммунологических неответчиков способствует частичной нормализации показателей системного воспаления, но не приводит к быстрому восстановлению численности CD4-лимфоцитов.	2023	Оценка эффекта эрадикационной терапии гепатита С на показатели системного воспаления и результативность регенерации CD4+-клеток у ВИЧ-инфицированных иммунологических неответчиков	Эрадикация ВГС противовирусными препаратами прямого действия у иммунологических неответчиков частично снижает уровень системного воспаления, однако его показатели остаются повышенными по сравнению с таковыми у лиц без ВИЧ- и ВГС инфекций. На этом фоне у ВИЧ-позитивных иммунологических неответчиков происходит лишь незначительный прирост абсолютного количества CD4+-лимфоцитов в периферической крови. [20]

Наиболее близкой к настоящему исследованию следует считать работу А.Ф. Олейник и В.Х. Фазылова (2017), так как авторами были проанализированы рутинные клиничко-лабораторные характеристики пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ. В результате одномерного анализа были выделены факторы риска развития неполного восстановления CD4+ лимфоцитов. Так же исследовалось влияние коррекции АРТ на динамику CD4+ лимфоцитов путем замены зидовудина на абакавир.

Текущая работа отличается выделением группы пациентов с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших АРТ, имеющих показатели CD4+ лимфоцитов менее 200 клеток/мкл.; проведением многомерного статистического анализа с построением математической модели для прогнозирования восстановления уровня CD4+ лимфоцитов, а также изучением иных подходов терапевтической коррекции иммунологической неэффективности АРТ.

Резюме

Несмотря на усилия по своевременному скринингу населения на ВИЧ-инфекцию и раннее назначение терапии, существенная доля новых случаев по-прежнему приходится на лиц с исходно низким уровнем CD4+ лимфоцитов и недостаточным иммунологическим ответом на проводимое лечение. На текущий момент по-прежнему стоит вопрос о разработке унифицированных критериев для определения случая иммунологической неэффективности АРТ, что позволит выделять соответствующую группу пациентов, проводить анализ факторов риска и делать более точные прогнозы в отношении течения ВИЧ-инфекции. Важно учитывать исходные показатели CD4+ лимфоцитов — как абсолютные, так и относительные значения — а также продолжительность проводимого лечения.

Кроме того, значительная часть научных работ, посвященных патогенезу феномена иммунологической неэффективности АРТ, ограничивается изучением отдельных процессов, не принимая во внимание их

комплексность и многофакторность. Важно подчеркнуть, что у разных пациентов могут преобладать различные факторы, провоцирующие развитие иммунологической неэффективности АРТ. При этом, ряд выявляемых параметров может являться не первопричиной, а следствием уже имеющихся нарушений (например, снижение функциональной активности тимуса, гиперактивация иммунной системы, остаточная репликация ВИЧ и т.д.) [38, 63].

На текущий момент в клинической практике отсутствует универсальный, доступный и эффективный метод, позволяющий достоверно увеличить количество CD4+ клеток у пациентов, имеющих подавленную вирусную нагрузку на фоне непрерывной АРТ. Разнообразие факторов риска неполного иммунологического ответа у разных пациентов может быть причиной неэффективности тех или иных стратегий по восстановлению популяции CD4+ лимфоцитов. Понимание и анализ совокупности индивидуальных характеристик пациента, а также поиск новых подходов к лечению ВИЧ-инфекции, изучение резервуаров вируса, вероятно, будет способствовать повышению эффективности проводимых вмешательств.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы и дизайн исследования

Диссертационная работа выполнена в период 2020-2024 гг. на кафедре инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Государственном автономном учреждении здравоохранения Свердловской области "Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД".

Информация для исследования была получена из электронного реестра «Клиника», объединяющего компьютеры различных медицинских подразделений Свердловской области, специализирующихся на оказании помощи пациентам с ВИЧ инфекцией. Данная сетевая платформа обеспечивает защищённый доступ к клиническим данным из лечебно-диагностических подразделений — включая кабинеты и лаборатории, размещённые в 68 муниципальных районах, а также в филиалах ГАУЗ СО «ОЦ СПИД». В реестре «Клиника» консолидирована полная информация о всех пациентах с ВИЧ инфекцией, состоящих на диспансерном учёте в пределах Свердловской области.

Дизайн исследования включает в себя два раздела диссертационной работы (Рисунок 2.1.1).



Рисунок 2.1.1 - Схема дизайна диссертационного исследования

Первый раздел — проспективно-ретроспективное когортное обсервационное исследование, в ходе которого был проведен анализ 475 амбулаторных карт. В исследование включались пациенты с установленным диагнозом «ВИЧ-инфекция», состоявшие на диспансерном учете и проживающие в Свердловской области, которым впервые была назначена АРТ в период 01.01.2019-31.12.2019 гг.. Период наблюдения за участниками составлял 3 года с 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. Допускался однократный подъем вирусной нагрузки до 200 копий/мл. с дальнейшим отсутствием детекции.

Критерии невключения в исследование:

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

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 – искомая численность выборки

δ – минимальная клинически значимая разность показателей= 11

Δ - предельно допустимая ошибка = 5

A = 1,96

B= 1,28

Чтобы обеспечить достаточную достоверность выборочных данных, расчет показал необходимый размер выборки в 435 человек. В исследовании приняли участие 475 человек, что превышает необходимый размер, чтобы компенсировать потенциальное выбытие участников в процессе наблюдения.

Средний возраст у пациентов на начало АРТ составил 38,0 [34,0; 43,0] лет. Женщин было включено 204 чел. (42,7%), мужчин — 272 чел. (58,3%). По итогам эпидемиологического расследования были установлены основные пути заражения ВИЧ инфекцией; распределение представлено на Рисунке 2.1.2.



Рисунок 2.1.2 - Распределение включенных в исследование пациентов по установленным путям заражения ВИЧ-инфекцией

Среди включенных в исследование пациентов преобладал инъекционный путь заражения ВИЧ-инфекцией — 274 человека (57,6%), реже регистрировался половой гетеросексуальный путь заражения ВИЧ — 172 человека (36,2%).

Стоит отметить, что в общей когорте пациентов Свердловской области преобладает половой гетеросексуальный путь передачи ВИЧ-инфекции – по данным справки «О ситуации по ВИЧ-инфекции и итогах реализации Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Свердловской области» в 2019 году в структуре он занимает 75,1% случаев, в свою очередь парентеральный инъекционный путь передачи составил 23,7%.

По установленной стадии ВИЧ-инфекции (в соответствии с Российской клинической классификацией ВИЧ-инфекции, 2006г.) на начало АРТ распределение пациентов было следующим: латентная 3 стадия была установлена у 23 человек (4,8%), 4А — у 112 человек (23,6%), 4Б — у 207 человек (43,6%), 4В — 133 у человек (28%).

На основе анализа научной литературы, клинических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ, а также с учётом рисков неблагоприятного течения ВИЧ инфекции при определённых значениях CD4+ лимфоцитов были разработаны критерии иммунологической

неэффективности антиретровирусной терапии, применявшиеся в рамках исследования:

- 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.

АРТ считалась иммунологически неэффективной при наличии у пациента, как минимум, одного критерия.

По результатам наблюдения, были выделены следующие группы пациентов:

- 1) Основная группа (284 чел.), в которую вошли пациенты с развившейся иммунологической неэффективностью АРТ.
- 2) Группа сравнения (191 чел.), в которую вошли пациенты с оптимальным иммунным ответом на АРТ.

В ходе исследования производился анализ предикторов развития иммунологической неэффективности АРТ. На основании полученных данных была разработана математическая модель для прогнозирования развития иммунологической неэффективности АРТ.

В рамках проспективно-рестроспективного наблюдения была произведена оценка динамики показателей количества CD4+-лимфоцитов у пациентов, получавших курс противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С препаратами прямого противовирусного действия.

Второй раздел диссертационной работы - открытое рандомизированное контролируемое исследование с применением параллельных групп по оценке влияния долутегавира в схеме лечения на динамику количества CD4+-лимфоцитов у больных ВИЧ-инфекцией с иммунологической неэффективностью АРТ.

Первичная конечная точка:

- Достижение иммунологической эффективности АРТ (прирост CD4+ более 50 клеток/мкл в год) после замены компонентов групп ингибиторов протеазы или ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы первого поколения на ингибитор интегразы долутегравир у пациентов с установленной иммунологической неэффективностью АРТ.

Вторичные конечные точки:

- Оценить динамику количества CD4+-лимфоцитов после замены компонентов АРТ групп ингибиторов протеазы или ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы первого поколения на ингибитор интегразы долутегравир
- Оценить влияние долутегравира на липидный профиль пациентов
- Оценить частоту развития нежелательных явлений на долутегравир
- Оценить частоту вирусологической неудачи АРТ на фоне приема долутегравира

Критерии включения в рандомизированное исследование:

- Возраст старше 18 лет
- Подписанное информированное согласие на участие в данном исследовании
- Пациент получает АРТ не менее 36 месяцев по схеме: 2 НИОТ + ННИОТ ИЛИ 2 НИОТ +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.

- Пациентки женского пола могли быть включены в исследование, если они:
 - 1) находятся в периоде менопаузы на протяжении, по крайней мере, одного года либо хирургически стерилизованы (гистероэктомия или двухстороннее лигирование маточных труб);
 - 2) ИЛИ имеют физиологическую возможность забеременеть с отрицательным тестом на беременность в период скрининга и рандомизации и, если они согласны применять надежные методы контрацепции и не будут предпринимать попыток забеременеть на протяжении исследования.

Критерии невключения:

- Беременность, период лактации, активные попытки женщины забеременеть
- Пациент прерывал АРТ, в анамнезе отмечалась низкая приверженность к лечению
- Получение иммуносупрессивной терапии
- Получение миелотоксичных компонентов АРТ (зидовудин)
- Получение препаратов ингибиторов интеграз в анамнезе
- Туберкулез любой локализации в анамнезе или на скрининге по данным рентгенографии органов грудной клетки
- Любое отклонение лабораторных показателей в период скрининга, которое, по мнению врача-специалиста, исключает возможность пациента участвовать в исследовании.
- Одновременное применение с лекарственными средствами (ЛС), которые могут изменить действие долутегравира, или ЛС, действие которых может измениться под действием долутегравира
- Значимая алкогольная или наркотическая зависимость, которая может повлиять на эффективность проводимого лечения;
- Невозможность получения информированного согласия пациента

Критерии исключения из исследования:

- Наступление беременности у пациентки;
- Нежелательные явления, возникшие на фоне приема исследуемого препарата, препарата сравнения или стандартной базисной АРТ, которые могут отрицательно повлиять на безопасность и благополучие пациента;
- Подтвержденная неэффективность лечения и/или развившаяся резистентность ВИЧ к АРТ;
- Потеряна связь с пациентом (после как минимум трех документированных безуспешных попыток связаться с пациентом и/или его родственниками).
- Пациент не соблюдает прием предписанных дозировок препаратов или процедур, связанных с исследованием;
- Прогрессирование ВИЧ-инфекции: появление новых вторичных инфекций или новообразований;
- Смерть

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

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

N – искомая численность выборки

δ - минимальная клинически значимая разность показателей = 29

δ / σ (значение стандартизированной разницы) = 0,58

Чтобы обеспечить достаточную достоверность выборочных данных, расчет показал необходимый размер выборки в 63 человека. В исследовании приняли участие 70 человек в основную группу и 70 человек в группу контроля, что превышает необходимый размер, чтобы компенсировать потенциальное выбытие участников в процессе наблюдения.

После подписания формы информированного согласия и проведения скрининга в исследование было отобрано 140 больных, полностью отвечающих критериям включения/невключения. Выбранные пациенты были рандомизированы методом закрытых конвертов в соотношении 1:1 в основную группу или в группу сравнения.

Пациентам основной группы (70 человек) была произведена замена компонентов групп ИП или ННИОТ на Долутегравир– 50 мг внутрь 1 раз в сутки +2 НИОТ в стандартных дозировках в течении 48 недель наблюдения в рамках исследования и далее в фазе продолжения лечения.

Пациенты группы сравнения продолжали прием прежней схемы АРТ (ННИОТ/ИП + 2 НИОТ в стандартных дозировках) в рамках визитов исследования.

По завершению исследования пациенты продолжили прием АРТ в соответствии с назначенной схемой и общими рекомендациями по лечению ВИЧ-инфекции. Обратный перевод пациентов с долутегравира на предыдущую схему не производился.

Диссертационное исследование одобрено локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 9 от 25 ноября 2022 г.). В соответствии с требованиями Федерального закона № 317 ФЗ от 25.11.2013 все пациенты при постановке на диспансерный учёт в ГАУЗ СО «ОЦ СПИД» оформляли информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство, а также отдельно подтверждали согласие на проведение антиретровирусной терапии перед ее началом и в процессе подбора схемы лечения. Участниками открытого рандомизированного исследования было подписано информированное согласие на участие в исследовании, изменение схемы АРТ.

Диссертационное исследование проводилось в соответствии с действующей версией Хельсинской декларации, положениями Национального стандарта РФ ГОСТ Р52379-2005 о Надлежащей клинической практике от 01 апреля 2006, Приказом Министерства здравоохранения РФ от

1 апреля 2016 г. № 200н “Об утверждении правил надлежащей клинической практики” и положениями Качественной Клинической Практики (GCP).

2.2 Методы обследования пациентов

Диспансерное наблюдение ВИЧ-инфицированных пациентов осуществлялось инфекционистами ГАУЗ СО «ОЦ СПИД». Использовался мультидисциплинарный подход с привлечением психолога, социального работника при необходимости, других консультантов, а также узких специалистов (дерматовенеролог, фтизиатр, акушер-гинеколог и т.д.). Диспансерное наблюдение и обследование осуществлялось в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по ВИЧ-инфекции у взрослых и стандарту первичной медико-социальной помощи взрослым при ВИЧ-инфекции Минздрава Российской Федерации. На момент исследования, использовались клинические рекомендации МЗ РФ 2020 года: «ВИЧ-инфекция у взрослых» [8].

Для проведения диссертационного исследования были систематизированы данные клинико-эпидемиологического обследования (установленный путь заражения ВИЧ, установленная стадия заболевания, анамнез по оппортунистическим и сопутствующим заболеваниям); лабораторные данные - параметры общего анализа крови (уровень гемоглобина, количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и подсчет лейкоцитарной формулы), биохимические маркеры – аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), глюкоза, креатинин, общий билирубин и его фракции, гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП).

Для дополнительной оценки дисбаланса врожденного и адаптивного иммунитета был проведен расчет следующих соотношений (по результатам общего клинического анализа крови на разных этапах наблюдения):

нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ)— отношение общего числа нейтрофилов к числу лимфоцитов крови (нормальное значение данного индекса — 1,7-1,9) и тромбоцитарно-лимфоцитарного индекса (ТЛИ) — отношение абсолютного числа тромбоцитов к абсолютному числу лимфоцитов периферической крови (норма составляет 106-150).

Иммунофенотипирование Т-лимфоцитов проводилось методом прямой реакции иммунофлуоресценции с использованием реагентов «Tritest™ CD3/CD4/CD45 with BD Trucount™ Tubes» (BectonDickinson, США) на проточном цитофлуориметре BD FACS Calibur™ System (BectonDickinson, США).

Определение вирусной нагрузки — количества копий РНК ВИЧ в плазме крови — выполнялось методом полимеразной цепной реакции. В работе использовались диагностические тесты «Alinity m HIV-1 Kit» (AbbottMolecular Inc, США) на амплификаторе BioRad CFX-96 (Bio-Rad Laboratories США) с порогом чувствительности 50 копий/мл.

Для оценки фиброза печени у пациентов с установленным диагнозом ХГС и/или ХГВ применялся метод непрямой ультразвуковой эластометрии печени (Fibroscan) с оценкой результатов по шкале METAVIR.

Все стандартные лабораторные и инструментальные обследования проводились на базе лаборатории и клинико-диагностических отделений ГАУЗ СО «ОЦ СПИД».

2.3 Клинические методы обследования пациентов

Клинический диагноз ВИЧ-инфекции у детей, как и у взрослых, определяли согласно Российской классификации ВИЧ-инфекции В.И. Покровского, 2006 г. [7].

Коморбидность пациентов оценивалась с использованием индекса Charlson, который складывается из баллов, соответствующих заболеваниям, а также прибавляется балл за прожитые 10 лет жизни после 40-летнего возраста

[27]. К категории «лёгкое поражение печени» были отнесены случаи хронических вирусных гепатитов В и С, не осложнённых развитием цирроза. К категории «умеренное и тяжёлое поражение печени» относились случаи вирусных гепатитов, осложнённых циррозом печени — вне зависимости от класса тяжести по общепринятым классификационным критериям. К категории "СПИД" были отнесены все заболевания, определенные Приказом Минздравсоцразвития России от 17 марта 2006 г. №166, а также действующими клиническими рекомендациями по ВИЧ-инфекции у взрослых Минздрава Российской Федерации [8].

2.4 Методы статистического анализа данных

Расчет статистических показателей проводился с помощью программ Microsoft Excel, StatTech v. 4.6.3 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

Нормальность распределения количественных признаков в вариационном ряду оценивалась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса.

Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [$Q1 - Q3$].

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t-критерия Уэлча.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок.

Достоверность различий средних значений определялась с использованием U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Анализ связанных выборок («до-после») производился с использованием критерия Фридмана.

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение категориальных данных при анализе четырехпольных и многопольных таблиц выполнялось с использованием критериев χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера с последующим post-hoc анализом. Апостериорные сравнения выполнялись с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма. При помощи четырехпольных таблиц рассчитаны показатели отношения шансов и 95% доверительные интервалы (ДИ).

Выявление зависимости бинарного показателя (вероятности исхода) от количественных и качественных показателей проведено с помощью метода бинарной логистической регрессии. Оптимальные дискриминационные характеристики и взаимосвязь бинарного и количественного показателей оценивались с помощью ROC-анализа с определением порогового значения с оценкой его чувствительности и специфичности. Интерпретация диагностической значимости кривой проводилась с помощью оценки AUC (англ. Area under ROC curve, площадь под ROC-кривой), которая для теста с нулевой степенью прогнозирования равна 0.5, а для случая с максимальной степенью прогнозирования 1. Различия для всех видов анализа считались достоверными при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ С НИЗКИМ УРОВНЕМ CD4+ ЛИМФОЦИТОВ НА НАЧАЛО АРТ

3.1 Анализ клинико-эпидемиологических факторов

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:

- 1) Группа А – имели уровень CD4+-лимфоцитов на начало АРТ в диапазоне 0-99 клеток/мкл. В нее вошли 231 человек.
- 2) Группа В - имели уровень CD4+-лимфоцитов на начало АРТ в диапазоне 100-199 клеток/мкл. В данную группу вошли 244 человека.

В таблице 3.1.1 представлены данные по клинико-эпидемиологическим факторам исследуемых групп.

Таблица 3.1.1 - Характеристика исследуемых групп по клинико-эпидемиологическим факторам

Показатель	Группа «А» n=231	Группа «В» n=244	p
Пол, абс. (%):	мужской	132 (57,1%)	0,95
	женский	99 (42,9%)	
Возраст (в годах), Ме [Q1; Q3]	39,00 [35,00; 43,00]	38,00 [34,00; 43,00]	0,31
Длительность диспансерного наблюдения до начала АРТ (в месяцах), Ме [Q1; Q3]	3,00 [0,00; 80,50]	7,50 [0,00; 71,50]	0,65

Продолжение Таблицы 3.1.1

Показатель	Группа «А» n=231	Группа «В» n=244	p
Длительность заболевания от момента диагностики ВИЧ-инфекции методом иммуноблота до начала АРТ (в месяцах), Ме [Q1; Q3]	38,00 [1,00; 108,50]	40,50 [2,00; 84,25]	0,48
Установленный путь заражения ВИЧ-инфекцией, абс. (%):			
Половой гомосексуальный	4 (1,7%)	2 (0,8%)	0,43
Половой гетеросексуальный	91 (39,4%)	81 (33,2%)	
Парентеральный инъекционный (употребление внутривенных наркотических веществ)	126 (54,5%)	148 (60,7%)	
Не установлен	11 (4,3%)	12 (4,9%)	

По исследуемым параметрам обе группы оказались сопоставимы друг с другом. Различия всех указанных в Таблице 3.1.1 показателей в обеих группах были статистически не значимы ($p > 0,05$).

По результатам анализа, в обеих группах преобладают мужчины – в группе «А» - 132 чел. (57,1%), в группе «В» - 140 чел. (57,4%).

Средний возраст соответствует общей когорте ВИЧ-инфицированных пациентов в Свердловской области и составляет в группе «А» - 39 лет [35,00; 43,00], в группе «В» - 38 лет [34,00; 43,00].

Медиана длительности диспансерного наблюдения до начала АРТ в обеих группах характеризуется невысокими показателями (в группе «А» - 3,0 месяца [0,00; 80,50], в группе «В» - 7,5 месяцев [0,00; 71,50]), что отражает качество работы специалистов ГАУЗ СО «ОЦ СПИД» в направлении повышения приверженности к наблюдению у ВИЧ-инфицированных пациентов, а также в подготовке и назначении им АРТ.

Тем не менее, медиана длительности заболевания от момента диагностики ВИЧ-инфекции методом иммуноблота до начала АРТ составляет в группе «А» - 38,0 месяцев [1,00; 108,50], в группе «В» - 40,50 месяцев [2,00; 84,25], что свидетельствует о поздней постановке пациентов на диспансерный учет.

При анализе установленного пути заражения ВИЧ-инфекцией в обеих группах полученные данные отличаются от общей когорты ВИЧ-инфицированных пациентов в Свердловской области. В обеих группах умеренно преобладал парентеральный инъекционный путь заражения ВИЧ - в группе «А» - 126 чел. (54,5%), в группе «В» - 148 чел. (60,7%). Половой гетеросексуальный путь регистрировался реже - в группе «А» - 91 чел. (39,4%), в группе «В» - 81 чел. (33,2%)

3.2 Клинико-лабораторная характеристика пациентов исследуемых групп на начало АРТ

При анализе исходных клинико-лабораторных данных пациентов с ВИЧ на момент начала АРТ, по нескольким параметрам были выявлены статистически значимые различия в исследуемых когортах. Полученные результаты представлены в Таблице 3.2.1.

Таблица 3.2.1 - Характеристика исследуемых групп по клинико-лабораторным показателям

Показатель	Группа «А» n=231	Группа «В» n=244	p
Стадия ВИЧ-инфекции на момент начала АРТ, абс. (%):			
3	8 (3,5%)	15 (6,1%)	0,17
4А	43 (18,6%)	69 (28,3%)	0,01
4Б	97 (42,0%)	110 (45,0%)	0,49
4В	83 (35,9%)	50 (20,5%)	< 0,001

Продолжение Таблицы 3.2.1

Показатель	Группа «А» n=231	Группа «В» n=244	p
Показатель CD4+ лимфоцитов перед началом АРТ (клеток/мкл.), Ме [Q1; Q3]	48,00 [21,50; 73,50]	151,50 [122,75; 174,00]	< 0,001
CD4+ лимфоциты перед началом АРТ (%), Ме [Q1; Q3]	5,00 [2,00; 8,00]	11,00 [9,00; 15,00]	< 0,001
Показатель вирусной нагрузки (РНК ВИЧ) перед началом АРТ (копий/мл), Ме [Q1; Q3]	133403,00 [44884,75; 376791,00]	58900,00 [13536,50; 212670,50]	< 0,001
Индекс массы тела, Ме [Q1; Q3]	21,90 [19,80; 24,75]	22,25 [20,30; 25,07]	0,06
Уровень лейкоцитов перед началом АРТ ($10^9/л$), Ме [Q1; Q3]	4,50 [3,41; 5,68]	4,72 [3,74; 5,96]	0,11
Уровень лимфоцитов перед началом АРТ ($10^9/л$), Ме [Q1; Q3]	1,06 [0,73; 1,49]	1,40 [1,00; 1,81]	< 0,001
Уровень гемоглобина перед началом АРТ (г/л), М ± SD[95% ДИ]	127,02 ± 22,85 [124,05 – 130,00]	134,09 ± 21,31 [131,36 – 136,82]	< 0,001
Уровень тромбоцитов перед началом АРТ ($10^9/л$), Ме [Q1; Q3]	175,00 [138,00; 243,00]	181,00 [136,00; 239,00]	0,77
Тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс (ТЛИ), Ме [Q1; Q3]	172,73 [108,72; 264,81]	121,11 [78,08; 188,51]	< 0,001
Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ), Ме [Q1; Q3]	2,63 [1,69; 3,93]	1,85 [1,28; 2,98]	< 0,001

При анализе установленных стадий ВИЧ-инфекции в исследуемых группах были выявлены статистически значимые различия. В группе «А» преобладала 4Б стадия (97 человек; 42,0%) и 4В стадия заболевания (83 человека; 35,9%), реже были установлены 4А стадия (43 человека; 18,6%) и 3 стадия (8 человек; 3,5%). В группе «В» преобладала 4Б стадия (110 человек;

45,0%) и 4А стадия заболевания (69 человека; 28,3%), реже были установлены 4В стадия (50 человек; 20,5%) и 3 стадия (15 человек; 6,1%). Данные различия объяснимы обратной связью уровня CD4+ лимфоцитов и вероятностью развития оппортунистических заболеваний, в т.ч. их тяжелых генерализованных форм.

Медианы абсолютного и относительного показателей CD4+ лимфоцитов перед началом АРТ в группе «А» статистически достоверно были ниже и составили 48,00 клеток/мкл. [21,50; 73,50 клеток/мкл.] и 5,00% [2,00; 8,00%] соответственно. В группе «В» медианы абсолютного количества и относительного показателя CD4+ лимфоцитов перед началом АРТ составили 151,50 клеток/мкл [122,75; 174,00 клеток/мкл] и 11,00% [9,00; 15,00%] соответственно.

Медиана показателя вирусной нагрузки (РНК ВИЧ) на начало АРТ в группе «А» составила 133403,00 копий/мл. [44884,75; 376791,00 копий/мл] и была статистически достоверно выше показателя в группе «В» - 58900,00 копий/мл [13536,50; 212670,50 копий/мл].

Средние показатели индекса массы тела в группах статистически не различались. В группе «А» медиана составила 21,90 [19,80; 24,75], в группе «В» - 22,65 [20,30; 25,27].

Медианы общего числа лейкоцитов в группах статистически не различались. В группе «А» медиана составила $21,90 \cdot 10^9/\text{л}$ [19,80; 24,75], в группе «В» - $22,65 \cdot 10^9/\text{л}$ [20,30; 25,27].

При анализе абсолютного количества лимфоцитов у пациентов на начало АРТ в исследуемых группах были выявлены статистически значимые различия. В группе «А» показатели были достоверно ниже, и составили $1,06 \cdot 10^9/\text{л}$ [0,73; 1,49]. В группе «В» медиана показателей лимфоцитов составила $1,40 \cdot 10^9/\text{л}$ [1,00; 1,81].

Средние значения показателей клинического анализа крови, такие, как уровень гемоглобина и тромбоцитов на начало АРТ в группе «А» составили

127,02 ± 22,85 г/л [95% ДИ 124,05 – 130,00] и 175,00*10⁹/л [138,00; 243,00] соответственно. В группе «В» средние показатели составили 134,09 ± 21,31 г/л [95% ДИ 131,36 – 136,82] и 181,00*10⁹/л [136,00; 239,00] соответственно.

При сравнении ТЛИ и НЛИ были выявлены достоверные различия между группами. Медиана ТЛИ в группе «А» характеризовалась более высокими значениями, чем в группе «В» и составила 172,73 [108,72; 264,81] и 121,11 [78,08; 188,51] соответственно. Показатели НЛИ, аналогично, 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.

3.3 Анализ динамики CD4+ лимфоцитов в группах на фоне непрерывной АРТ

Был проведен анализ динамики CD4+ лимфоцитов у пациентов на фоне непрерывной АРТ в течении трех лет (Таблица 3.3.1). Были рассчитаны следующие показатели:

- 1) Абсолютный прирост CD4+ лимфоцитов, клеток/мкл - разность между последующим и предыдущим уровнями.
- 2) Показатель наглядности, % – отношение каждого уровня ряда к исходному (2019 год), принятому за 100%.
- 3) Показатель роста, % - отношение каждого последующего уровня ряда к предыдущему, принятому за 100%.
- 4) Темп роста, % - отношение абсолютного прироста каждого последующего уровня к предыдущему уровню, принятому за 100.

Таблица 3.3.1 – Динамика абсолютного количества CD4+ лимфоцитов в исследуемых группах на фоне АРТ (анализ динамических рядов)

Годы	Показатель CD4+, кл/мкл		Абсолютный прирост, кл/мкл		Показатель наглядности, %		Показатель роста, %		Темп роста, %	
	«А»	«В»	«А»	«В»	«А»	«В»	«А»	«В»	«А»	«В»
2019	47.6	149.6	нет	нет	100.0	100.0	нет	нет	нет	нет
2020	198.2	317.5	150.6	167.9	416.4	212.2	416.4	212.2	316.4	112.2
2021	256.5	363.5	58.3	46.0	538.9	243.0	129.4	114.5	29.4	14.5
2022	324.2	403.3	67.7	39.8	681.1	269.6	126.4	110.9	26.4	10.9

Средние показатели абсолютного количества CD4+ лимфоцитов в группе «100-199» во всех наблюдаемых периодах ожидаемо были выше. По результатам анализа, наибольший прирост иммунных клеток в обеих группах происходил в первый год приема АРТ. Во второй и третий год темпы восстановления CD4+ лимфоцитов значительно снижались (Рисунок 3.3.1), о чем в обеих когортах наглядно свидетельствуют показатели динамики абсолютного прироста (Рисунок 3.3.2), показатель роста и темп роста CD4+ лимфоцитов.

Стоит отметить, что при анализе абсолютного прироста CD4+ лимфоцитов за второй и третий год приема АРТ, средние показатели группы «А» выше показателей группы «В». Также средние показатели роста и темпы роста CD4+ лимфоцитов значительно выше в группе «А», в сравнении с группой «В», особенно в первый год приема АРТ, несмотря на то, что средний абсолютный прирост в 2020 году в когортах составил 150,6 клеток/мкл и 167,9 клеток/мкл соответственно.

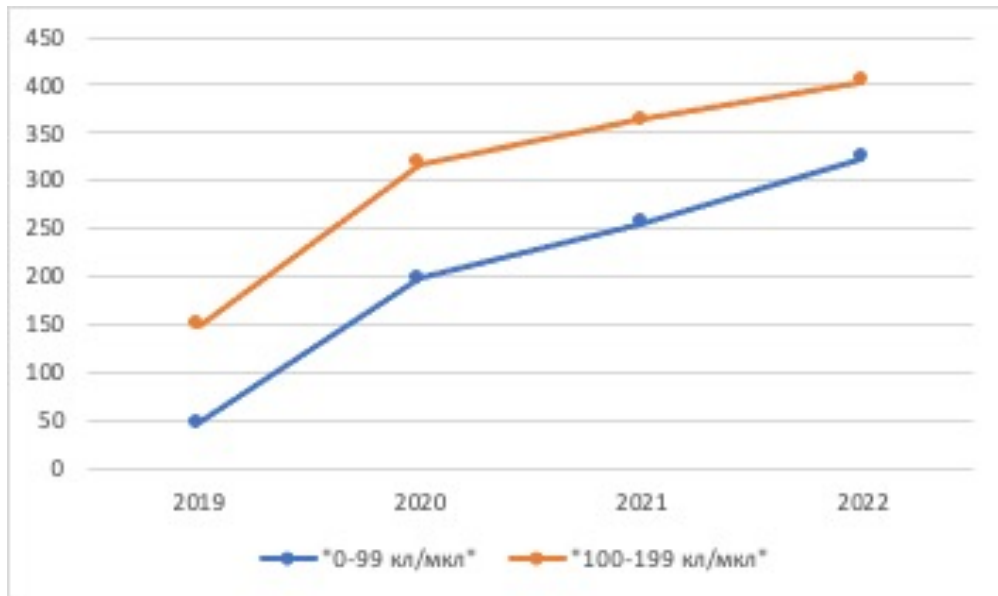


Рисунок 3.3.1 - Динамика прироста CD4+ лимфоцитов на фоне АРТ в исследуемых группах

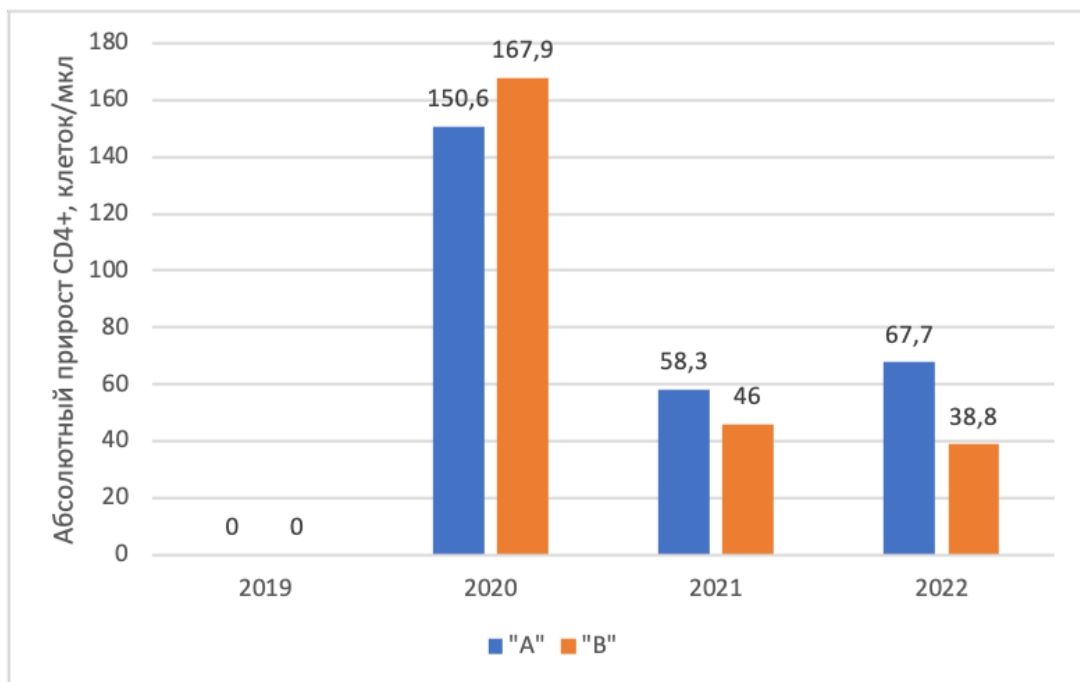


Рисунок 3.3.2 - Динамика абсолютного прироста CD4+ лимфоцитов на фоне АРТ в исследуемых группах

Аналогичные показатели были рассчитаны для оценки динамики относительного уровня CD4+ лимфоцитов на фоне АРТ (Таблица 3.3.2).

Таблица 3.3.2 - Динамика CD4+ лимфоцитов (%) в исследуемых группах на фоне АРТ (анализ динамических рядов)

Годы	Показатель CD4+, кл/мкл		Абсолютный прирост, кл/мкл		Показатель наглядности, %		Показатель роста, %		Темп роста, %	
	«А»	«В»	«А»	«В»	«А»	«В»	«А»	«В»	«А»	«В»
2019	5.4	12.3	нет	нет	100.0	100.0	нет	нет	нет	нет
2020	12.7	19.2	7.3	6.9	235.2	156.1	235.2	156.1	135.2	56.1
2021	15.7	22.4	3.0	3.2	290.7	182.1	123.6	116.7	23.6	16.7
2022	18.3	25.8	2.6	3.4	338.9	209.8	116.6	115.2	16.6	15.2

Выявлена схожая с абсолютными показателями закономерность наибольшего роста показателей в первый год приема АРТ в обеих группах.

Таким образом, темпы восстановления иммунного статуса у пациентов с ВИЧ-инфекцией с тяжелым иммунодефицитом на фоне непрерывной АРТ неравномерны на протяжении трехлетнего периода наблюдения. Скорость изменений различна, но наибольший прирост в обеих группах отмечается в первый год приема терапии (т.е. в 2020 году). Тем самым, наиболее активное восстановление иммунного статуса у пациентов происходит в течении первого года приема АРТ.

3.4 Анализ компонентов назначенной схемы АРТ

Ниже представлена структура и анализ назначенных включенным в исследование пациентам компонентов АРТ (Таблица 3.4.1).

Таблица 3.4.1 - Компоненты АРТ, назначенные пациентам в исследуемых группах

Компоненты схемы АРТ	Группа «А» n=231	Группа «В» n=244	p
НИОТ			0,09
Тенофовир	149 (64,5%)	139 (57,0%)	
Абакавир	66 (28,6%)	87 (35,6%)	0,10
Зидовудин	16 (6,9%)	18 (7,4%)	0,85
ННИОТ (суммарно)	126 (54,5%)	169 (69,3%)	0,001
Эфавиренз	112 (48,5%)	151 (61,9%)	0,003
Элсульфавирин	5 (2,2%)	2 (0,8%)	0,27
Рилпивирин	3 (1,3%)	3 (1,2%)	0,9
Невирапин	6 (2,6%)	10 (4,1%)	0,29
Этравирин	0 (0,0%)	3 (1,2%)	0,25
Ингибиторы протеазы (суммарно)	65 (28,1%)	48 (19,7%)	0,03
Лопинавир	22 (9,5%)	12 (4,9%)	0,05
Дарунавир	29 (12,5%)	22 (9,0%)	0,21
Атазанавир	12 (5,2%)	13 (5,3%)	0,88
Фосампренавир	2 (0,8%)	1 (0,4%)	0,61
Ингибиторы интегразы(суммарно)	40 (17,3%)	27 (11,1%)	0,05
Долутегравир	32 (13,8%)	22 (9,0%)	0,09
Ралтегравир	8 (3,5%)	5 (2,0%)	0,41

В группе нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) а обеих группах преобладает тенофовир — в группе «А» он назначен 149 пациентам (64,5%), группе «В» - 139 пациентам (57,0%). Реже был назначен абакавир - в группе «А» его получали 66 пациента (28,6%), группе «В» - 87 пациентов (35,6%). Зидовудин, в свою очередь, крайне редко назначается пациентам с тяжелым иммунодефицитом ввиду его известных миелотоксических эффектов.

Препараты группы ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) статистически достоверно более часто назначались в группе «В» (169 человек; 69,3%), в сравнении с группой «А» (126 человек

(54,5%). Среди ННИОТ чаще других использовался эфавиренз, который в 2019 году входил в схему АРТ первого ряда (согласно Клиническим рекомендациям Министерства Здравоохранения РФ «ВИЧ-инфекция у взрослых, 2017 г.) — в группе «А» он был назначен 112 пациентам (48,5%), в группе «В» - 151 пациенту (61,9%).

Препараты группы ингибиторов протеазы ИП статистически достоверно более часто назначались в группе «А» (65 человек; 28,1%), в сравнении с группой «В» (48 человек; 19,7%). Такие различия объяснимы более частым включением в схему АРТ ингибиторов протеазы пациентам с крайне низким уровнем CD4+ лимфоцитов (менее 50 клеток/мкл), что соответствует Клиническим рекомендациям Министерства Здравоохранения РФ «ВИЧ-инфекция у взрослых, 2017 г.». В обеих когортах преобладали лопинавир (в группе в группе «А» он был назначен 22 пациентам (9,5%), в группе «В» - 12 пациентам (4,9%)) и дарунавир (в группе в группе «А» получали 29 пациентов (13,8%), в группе «В» - 22 пациента (9,0%)). Тем не менее, выявленные различия статистически не были достоверными.

Препараты группы ингибиторов интегразы более часто назначались в группе «А» (40 человек; 17,3%), в сравнении с группой «В» (27 человек; 11,1%). Среди ингибиторов интеграз абсолютное большинство составил долутегравир (в группе в группе «А» данный препарат получали 32 пациента (12,6%), в группе «В» - 22 пациента (9,0%)). Таким образом, полученные различия в назначенных компонентах АРТ в когортах можно объяснить действующими на 2019 год Клиническими рекомендациями, а также преобладанием нестандартных клинических ситуаций и тяжестью состояния на момент начала АРТ пациентов группы с более низким иммунным статусом. На текущий момент специалисты придерживаются индивидуализированного подхода к лечению ВИЧ, и, помимо оценки общей клинической картины, учитывают миелотоксические эффекты определенных антиретровирусных препаратов (таких, как зидовудин), избегая их назначения у пациентов с тяжелым иммунодефицитом.

3.5 Структура и анализ коморбидной патологии у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом

Многочисленные исследования свидетельствуют о высокой вероятности развития вторичных заболеваний и рисках неблагоприятных событий, не связанных с ВИЧ, у пациентов с низким иммунным статусом. По результатам проведенного анализа, вторичные заболевания до начала АРТ, значительно чаще регистрировались в группе «А» - 171 чел., 74,0%; в группе «В» вторичные заболевания были зарегистрированы у 115 чел., 47,1%. Полученные различия в группах были статистически достоверны. Структура зарегистрированных вторичных заболеваний в обеих группах представлена в таблице 3.5.1.

Таблица 3.5.1 - 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 лишая (<i>лат.</i> Herpes zoster)	13 (5,6%)	8 (3,3%)	0,21
Острая ЦМВ-инфекция	2 (0,9%)	2 (0,8%)	0,93
ПМЛ	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

Примечания: ВПГ — вирус простого герпеса; ЦМВ — цитомегаловирусная инфекция; ПМЛ — прогрессирующая мелкоочаговая лейкоэнцефалопатия;

В структуре вторичных заболеваний в обеих группах преобладающими были туберкулез, кандидоз кожи и слизистых и герпесвирусные инфекции. Туберкулез различной локализации в группе «А» был зарегистрирован у 47 пациентов (20,3%), в группе «В» - у 34 пациентов (13,9%); различия были статистически не достоверны ($p>0,05$). Кандидоз кожи и слизистых регистрировался достоверно чаще в группе «А» (124 пациентов; 53,7%), в сравнении с группой «В» (86 пациентов; 35,2%), $p<0,001$. Пневмоцистная пневмония достоверно чаще регистрировалась в группе «А» (7 пациентов; 3,0%), в сравнении с группой «В» (1 пациент; 0,4%), $p<0,05$. Герпетическая инфекция, вызванная ВПГ 1/2 типа, в группе «А» была зарегистрирована у 13 человек (5,6%), в группе «В» - у 8 человек (3,3%); различия были статистически не достоверны ($p>0,05$).

Также был проведен анализ структуры иной коморбидной патологии у пациентов, включенных в исследование (Таблица 3.5.2)

Таблица 3.5.2 - Структура коморбидной патологии у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала АРТ, абс. (%)

Коморбидная патология	Группа «А» n=231	Группа «В» n=244	<i>P</i>
Хронический гепатит С (ХВГС), абс. (%)	116 (50,2%)	98 (40,2%)	0,03
Хронический гепатит В (ХВГВ), абс. (%)	5 (2,2%)	4 (1,6%)	0,9
Цирроз печени, абс. (%)	7 (3,0%)	6 (2,4%)	0,9
Вторичная тромбоцитопения, абс. (%)	111 (48,5%)	123 (51,9%)	0,46
Железодефицитная анемия, абс. (%)	48 (20,8%)	32 (13,6%)	0,04
Заболевания сердечно-сосудистой системы, абс. (%) ¹	16 (6,9%)	14 (5,7%)	0,59
Сахарный диабет, абс. (%)	5 (2,2%)	1 (0,4%)	0,11
Заболевания ЖКТ, абс. (%) ²	9 (3,9%)	8 (3,3%)	0,81
Заболевания почек, абс. (%) ³	8 (3,5%)	4 (1,6%)	0,25
Заболевания нервно-психической сферы, абс. (%) ⁴	9 (3,9%)	4 (1,6%)	0,16

Продолжение Таблицы 3.5.2

Злокачественные новообразования, абс. (%)	4 (1,7%)	6 (2,4%)	0,75
Кожные заболевания, абс. (%) ⁵	6 (2,6%)	3 (1,2%)	0,33
Патология шейки матки, абс. (%) ⁶	7 (3,0%)	3 (1,2%)	0,21
Индекс коморбидности (Charlson), Me [Q1; Q3]	2,00 [1,00; 4,00]	1,00 [1,00; 3,00]	0,01

Примечания: 1 – ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, кардиомиопатия, артериальная гипертензия; 2 – хронический гастродуоденит, хронический панкреатит, желчекаменная болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; 3 – нефропатии различного генеза, хронический пиелонефрит, гломерулонефрит, хроническая болезнь почек; 4 – энцефалопатия различного генеза, острое нарушение мозгового кровообращения, эпилепсия, шизофрения, биполярное расстройство личности; 5 – псориаз, атопический дерматит, экзема; 6 – эрозия шейки матки, эндометриоз, дисплазия шейки матки.

В структуре коморбидной патологии, не связанной с ВИЧ, в обеих группах преобладающими были ХГС, вторичная тромбоцитопения, железодефицитная анемия и заболевания сердечно-сосудистой системы.

ХГС достоверно чаще регистрировался в группе «А» (116 чел.; 50,2%), в сравнении с группой «В» (98 чел.; 40,2%), $p < 0,05$. Вторичная тромбоцитопения в группе «А» была зарегистрирована у 111 человек (48,5%), в группе «В» - у 123 человек (51,9%); различия были статистически не достоверны ($p > 0,05$). Железодефицитная анемия статистически достоверно чаще встречалась в группе «А» (48 чел.; 20,8%), в сравнении с группой «В» (32 чел.; 13,6%), $p < 0,05$. Заболевания сердечно-сосудистой системы в структуре коморбидной патологии занимали четвертое место — в группе «А» были зарегистрированы у 16 чел. (6,9%), в группе «В» - у 14 чел. (5,7%), различия между когортами были статистически не достоверные.

Таким образом, группа с меньшим исходным количеством CD4+ лимфоцитов характеризуется более высоким уровнем коморбидности, как в структуре оппортунистических заболеваний, так и в структуре иной патологии. В группе «А» статистически достоверно чаще регистрируются

вторичные заболевания, в частности, кандидоз кожи и слизистых; а также такие заболевания, как ХГС и железодефицитная анемия.

В рамках клинического обследования пациентов проводился подсчет индекса коморбидности по шкале Charlson. Согласно полученным результатам, при сопоставлении средних показателей, были установлены существенные различия- группа «А» характеризовалась достоверно более высоким уровнем коморбидности, по сравнению с группой «В», что также продемонстрировано ниже в Таблице 3.5.3.

Таблица 3.5.3 – Уровень коморбидности (по индексу Charlson) в исследуемых группах

Уровень коморбидности (индекс Charlson)	Группа «А» n=231	Группа «В» n=244
0-1 балл	107 чел. (46,3%)	140 чел. (57,4%)
2-3 балла	61 чел. (26,4%)	57 чел. (23,4%)
4-5 баллов	13 чел. (5,6%)	9 чел. (3,7%)
6 и более баллов	50 чел. (21,6%)	38 чел. (15,5%)

Резюме

Изучаемые когорты имели схожие демографические и эпидемиологические характеристики. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. По результатам анализа эпидемиологических данных, когорта пациентов с тяжелым иммунодефицитом отличается от всей когорты ВИЧ-инфицированных пациентов в Свердловской области, так как в ней значительно преобладает парентеральный инъекционный путь заражения инфекцией.

При анализе лабораторных показателей группы имели значимые различия в исходной вирусной нагрузке перед началом АРТ — группа «А» характеризовалась более высокими показателями.

ТЛИ и НЛИ достоверно были выше в группе «А», что свидетельствует о более тяжелых нарушениях функции иммунной системы, а также более высоком уровне системного воспаления на момент начала АРТ в данной когорте.

Наибольший прирост CD4+ лимфоцитов в обеих группах регистрировался в первый год приема АРТ. Темпы восстановления иммунного статуса в группе «А» оказались выше, в сравнении с группой «В».

При назначении схемы АРТ препараты группы ННИОТ статистически достоверно более часто назначались в группе «В», в сравнении с группой «А». Препараты групп ингибиторов протеаз и ингибиторов интеграз, в свою очередь, чаще назначались пациентам в группе с меньшим исходным количеством CD4+ лимфоцитов.

При анализе коморбидной патологии, зарегистрированной до начала АРТ, оппортунистические инфекции значительно чаще регистрировались в группе «А». В структуре вторичных заболеваний в обеих группах преобладали туберкулез, кандидоз кожи и слизистых и герпетические инфекции.

В структуре заболеваний, не связанных с ВИЧ-инфекцией, в обеих группах наиболее часто встречались ХГС, вторичная тромбоцитопения, железодефицитная анемия и заболевания сердечно-сосудистой системы.

Группа «А» ожидаемо характеризовалась более высоким уровнем коморбидности по отношению к группе «В», что в большей степени, вероятно, связано с более частым проявлением СПИД-ассоциированных заболеваний (которые при подсчете индекса по Charlson дают наибольшее количество баллов), а также иной соматической патологии.

ГЛАВА 4 АНАЛИЗ ПРЕДИКТОРОВ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ АРТ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ НА ФОНЕ ТЯЖЕЛОГО ИММУНОДЕФИЦИТА

4.1 Роль исходного уровня CD4+ лимфоцитов на начало лечения в развитии иммунологической неэффективности АРТ

Исходя из полученных данных, из 475 пациентов с ВИЧ-инфекцией, которые впервые начали лечение в стадии тяжелого иммунодефицита, непрерывно принимающих АРТ в течении трех лет (в наблюдаемом периоде 2019-2022гг), иммунологическая неэффективность терапии выявлена у 284 человек (59,8%), 191 человек (40,2%) через 3 года имели стойкое достижение уровня CD4+ лимфоцитов выше 350 клеток/мкл.

Широко известно, что основным предиктором восстановления иммунного статуса является исходный уровень CD4+ лимфоцитов на момент старта АРТ.

Был проведен кумулятивный анализ показателей CD4+ лимфоцитов на начало лечения в зависимости от достижения оптимальных иммунологических показателей через 3 года непрерывной терапии (Таблица 4.1.1).

Таблица 4.1.1 - Анализ показателей 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*

Продолжение Таблицы 4.1.1

Показатель	Группа с иммунологической неэффективностью АРТ n=284	Группа с оптимальным иммунным ответом на АРТ n=191	p
CD4+ лимфоциты перед началом АРТ (%), Me [Q1; Q3]	7,00 [3,75; 10,00]	10,50 [7,00; 15,00]	< 0,001 *

В результате анализа абсолютных и относительных показателей CD4+ лимфоцитов на начало АРТ в зависимости от развития иммунологической неэффективности терапии, были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно) — группа с иммунологической неэффективностью АРТ имела значительно более низкую медиану обоих показателей.

Также была исследована взаимосвязь абсолютного показателя CD4+ лимфоцитов на момент начала АРТ и прогноза развития иммунологической неэффективности терапии с помощью ROC-анализа (определение порогового значения с оценкой его чувствительности и специфичности). Интерпретация диагностической значимости кривой проводилась с помощью оценки AUC (англ. Area under ROC curve - площадь под ROC-кривой), которая для теста с нулевой степенью прогнозирования равна 0.5, а для случая с максимальной степенью прогнозирования 1 (Рисунок 4.1.1).

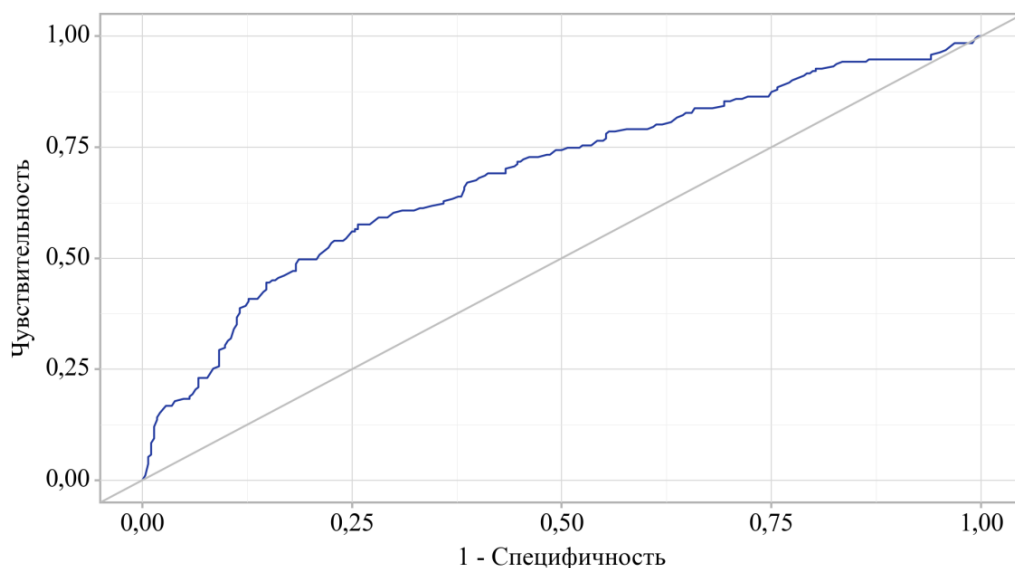


Рисунок 4.1.1 - ROC-кривая прогноза иммунологической неэффективности АРТ в зависимости от уровня CD4+ лимфоцитов на начало терапии

Площадь под ROC-кривой составила $0,689 \pm 0,025$ с 95% ДИ: 0,639 – 0,738. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Чувствительность и специфичность модели составили 57,6% и 74,3%, соответственно.

Пороговое значение абсолютного показателя CD4+-лимфоцитов в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 123,0 клеток/мкл. Показатель равный или ниже данного значения может являться прогностическим маркером для прогноза развития иммунологической неэффективности АРТ.

При оценке зависимости вероятности развития иммунологической неэффективности АРТ от относительного показателя CD4+-лимфоцитов (%) на начало приема АРТ, с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 4.1.2).

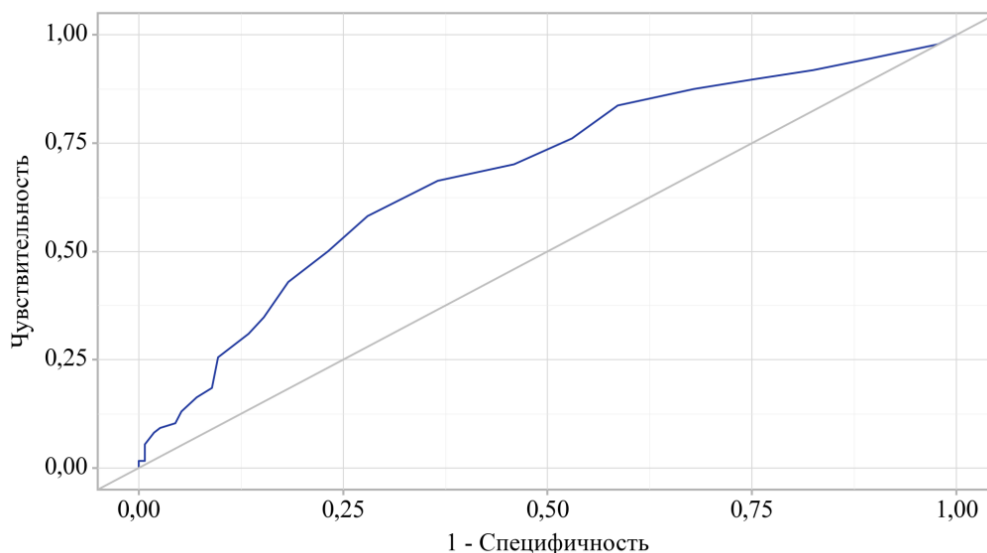


Рисунок 4.1.2 - ROC-кривая прогноза иммунологической неэффективности АРТ в зависимости от относительного показателя CD4+-лимфоцитов (%) на начало терапии

Площадь под ROC-кривой составила $0,680 \pm 0,026$ с 95% ДИ: 0,629 – 0,731. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Чувствительность и специфичность модели составили 58,2% и 72,0%, соответственно.

Пороговое значение относительного показателя CD4+ лимфоцитов в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 10,0 %. Показатель равный или ниже данного значения может являться прогностическим маркером для прогноза развития иммунологической неэффективности АРТ.

Далее был проведен анализ шансов развития иммунологической неэффективности АРТ в зависимости от групп пациентов по исходному уровню CD4+лимфоцитов (Таблица 4.1.2).

Таблица 4.1.2 - Анализ вероятности развития иммунологической неэффективности АРТ в зависимости от сформированных групп по исходному уровню CD4+-лимфоцитов

Наблюдаемая группа	Пациенты с иммунологической неэффективностью АРТ n=284	Пациенты с оптимальным иммунным ответом на АРТ n=191	p
«А» (0-99 клеток/мкл), абс (%)	170 (73,6%)	61 (26,4%)	<0,001*
«В» (100-199 клеток/мкл), абс (%)	114 (46,7%)	130 (53,3%)	<0,001*

В соответствии с представленной таблицей, при оценке вероятности развития иммунологической неэффективности АРТ в зависимости от сформированных групп по исходному уровню CD4+ лимфоцитов на начало АРТ, были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Шансы развития иммунологической неэффективности АРТ в группе «А» были выше в 3,178 раза, по сравнению с группой «В», различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 2,161 – 4,674).

4.2 Анализ клинико-эпидемиологических факторов-предикторов иммунологической неэффективности АРТ

Был проведен анализ клинико-эпидемиологических факторов исследуемых групп с целью выявить влияние данных факторов на развитие иммунологической неэффективности АРТ у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Полученные данные отражены в таблице 4.2.1.

Таблица 4.2.1 - Клинико-эпидемиологические 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
Длительность диспансерного наблюдения до начала АРТ (в месяцах), Ме [Q1; Q3]	1,00 [0,00; 81,25]	2,00 [0,00; 79,00]	0,81
Длительность заболевания от момента диагностики ВИЧ-инфекции методом иммуноблота до начала АРТ (в месяцах), Ме [Q1; Q3]	38,00 [1,00; 110,25]	32,00 [1,00; 94,00]	0,58
Установленный путь передачи ВИЧ-инфекции, абс. (%):			<0,001 * P _{гомосекс} – гетеросекс. = 0,027 P _{парат.} – гетеросекс. < 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%)	

Согласно полученным данным, при сравнении частоты развития иммунологической неэффективности АРТ в зависимости от пола были получены статистически значимые различия ($p < 0,05$). У пациентов мужского пола шансы развития иммунологической неэффективности АРТ были в 2 раза выше, чем у женщин (ОШ = 2,003; 95% ДИ: 1,345 – 3,446).

При сравнении медианы возраста на момент начала АРТ в обеих группах различия также были достоверны – группы пациентов с

иммунологической неэффективностью АРТ характеризовались более старшим возрастом на момент начала лечения.

При оценке зависимости вероятности развития иммунологической неэффективности АРТ от возраста пациента на начало лечения, с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 4.2.1).

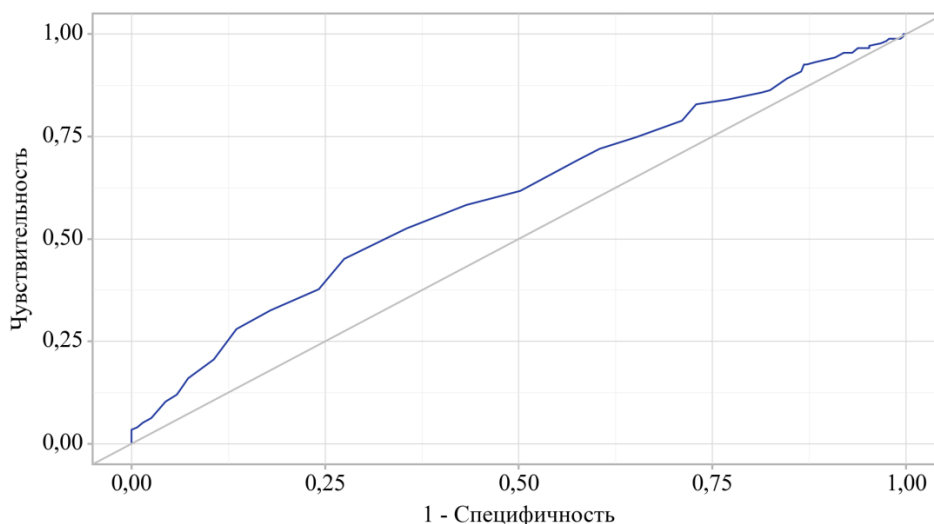


Рисунок 4.2.1 - ROC-кривая прогноза иммунологической неэффективности АРТ в зависимости от возраста пациента на начало лечения

Площадь под ROC-кривой составила 0,602 с 95% ДИ: 0,549 – 0,654. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Чувствительность и специфичность модели составили 45,1% и 72,5%, соответственно.

Пороговое значение возраста в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 37 лет. Показатель равный или выше данного значения может являться прогностическим маркером для прогноза развития иммунологической неэффективности АРТ.

При сравнении частоты иммунологической неудачи в зависимости от установленного пути заражения ВИЧ были получены статистически значимые различия ($p < 0,05$). Выявленные различия обусловлены более высокой частотой наличия иммунологической неудачи среди пациентов с

инъекционным путем заражения среди прочих и более редкой в случае полового (гомосексуального и гетеросексуального) пути заражения ВИЧ.

При оценке вероятности развития иммунологической неэффективности АРТ в зависимости от длительности диспансерного наблюдения пациентов и длительности заболевания с момента подтверждения ВИЧ методом иммуноблота до начала АРТ, не удалось выявить значимых различий ($p < 0,05$).

4.3 Анализ клинико-лабораторных предикторов иммунологической неэффективности АРТ

Был проведен анализ клинико-лабораторных показателей с целью выявить влияние данных факторов на развитие иммунологической неэффективности АРТ у пациентов с ВИЧ-инфекцией в стадии тяжелого иммунодефицита. Полученные данные представлены в таблице 4.3.1.

Таблица 4.3.1 - Клинико-лабораторные предикторы иммунологической неэффективности АРТ

Показатель	Пациенты с иммунологической неэффективностью АРТ n= 284	Пациенты с оптимальным иммунным ответом на АРТ n= 191	p
Стадия ВИЧ-инфекции на момент начала АРТ, абс. (%):			
3	11 (3,9%)	12 (6,3%)	0,28
4А	61 (21,5%)	51 (26,7%)	0,23
4Б	125 (44,0%)	82 (42,9%)	0,82
4В	87 (30,6%)	46 (24,1%)	0,12

Продолжение Таблицы 4.3.1

Показатель	Пациенты с иммунологической неэффективностью АРТ n= 284	Пациенты с оптимальным иммунным ответом на АРТ n= 191	P
Показатель вирусной нагрузки (РНК ВИЧ) перед началом АРТ (копий/мл), Ме [Q1; Q3]	99631,50 [27506,25; 271140,25]	84789,00 [21096,00; 294461,00]	0,49
Индекс массы тела, Ме [Q1; Q3]	22,30 [20,10; 24,80]	22,25 [20,20; 24,98]	0,73
Уровень лейкоцитов перед началом АРТ ($10^9/л$), Ме [Q1; Q3]	4,52 [3,46; 5,90]	4,72 [3,70; 5,93]	0,56
Уровень лимфоцитов перед началом АРТ ($10^9/л$), Ме [Q1; Q3]	1,19 [0,86; 1,60]	1,29 [0,91; 1,80]	0,07
Уровень гемоглобина перед началом АРТ (г/л), Ме [Q1; Q3]	132,50 [116,00; 148,00]	130,00 [117,00; 146,00]	0,68
Уровень тромбоцитов перед началом АРТ ($10^9/л$), Ме [Q1; Q3]	171,50 [129,75; 238,25]	180,00 [144,00; 237,00]	0,52
ТЛИ, Ме [Q1; Q3]	155,80 [94,11; 240,10]	132,76 [86,41; 203,10]	0,10
НЛИ, Ме [Q1; Q3]	2,46 [1,56; 3,54]	1,88 [1,27; 3,10]	0,015

При анализе установленных стадий ВИЧ-инфекции в исследуемых группах преобладали больные с «продвинутыми» стадиями заболевания. Однако, статистически значимых различий между пациентами с иммунологической неэффективностью и пациентами с оптимальным иммунным ответом не было выявлено.

При оценке исходного уровня вирусной нагрузки (РНК ВИЧ) перед началом АРТ, статистически значимых различий в показателях исходного уровня вирусной нагрузки ВИЧ не было выявлено.

При оценке показателей лейкоцитарных индексов были выявлены достоверные различия между группами. Пациенты с иммунологической неэффективностью АРТ имели более высокий НЛИ.

При оценке зависимости вероятности развития иммунологической неэффективности АРТ от НЛИ на начало лечения, с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 4.3.1).

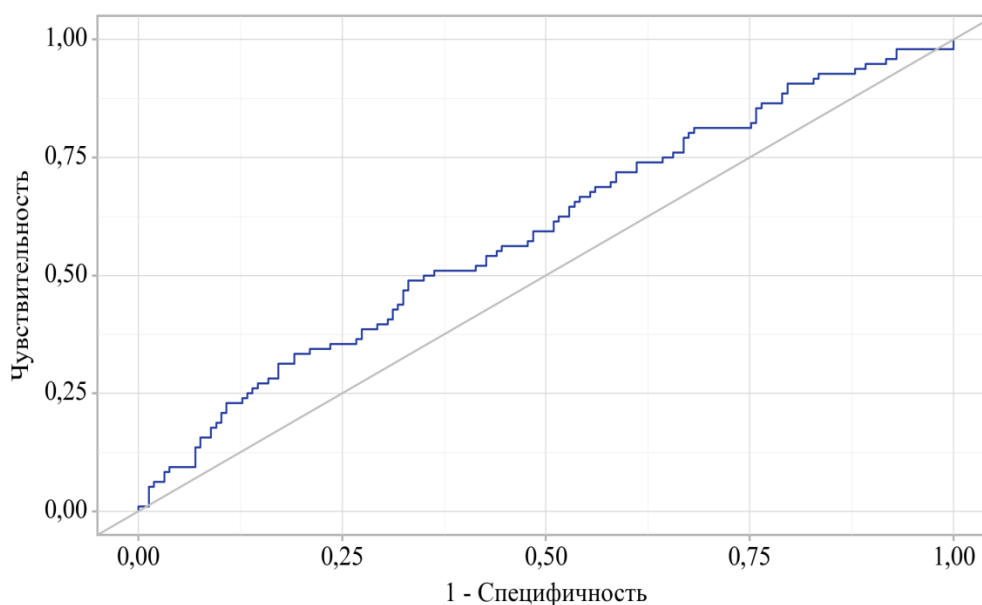


Рисунок 4.3.1 - ROC-кривая прогноза иммунологической неэффективности АРТ в зависимости от НЛИ на начало лечения

Площадь под ROC-кривой составила 0,591 с 95% ДИ: 0,520 – 0,662. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,015$). Чувствительность и специфичность модели составили 49,8% и 76,9%, соответственно.

Пороговое значение НЛИ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 1,85. Показатель равный или

выше данного значения может являться прогностическим маркером для прогноза развития иммунологической неэффективности АРТ.

При оценке иных исходных показателей общего клинического анализа крови (уровень лейкоцитов, лимфоцитов, гемоглобина, тромбоцитов), а также ТЛИ статистически значимых различий между пациентами с иммунологической неэффективностью АРТ и пациентами с оптимальным иммунным ответом на АРТ не было обнаружено.

Аналогично, средние показатели индекса массы тела в группах достоверно не различались.

Был проведен анализ динамики показателей CD4+ лимфоцитов у пациентов на фоне непрерывного приема АРТ. Полученные результаты представлены в таблице 4.3.2.

Таблица 4.3.2 - Оценка динамики показателей CD4+ лимфоцитов при развитии иммунологической неэффективности АРТ

Показатель	Пациенты с иммунологической неэффективностью АРТ n= 284	Пациенты с оптимальным иммунным ответом на АРТ n= 191	p
Абсолютный прирост CD4+ лимфоцитов за 1-й год непрерывной АРТ клеток/мкл, Me [Q1; Q3]	88,00 [44,00; 130,00]	228,50 [150,50; 304,75]	< 0,001
Прирост относительного показателя CD4+ лимфоцитов за 1-й год непрерывной АРТ %, Me [Q1; Q3]	5,00 [2,75; 8,50]	11,00 [6,75; 15,00]	< 0,001
Абсолютный прирост CD4+-лимфоцитов за 2-й год непрерывной АРТ, Me [Q1; Q3]	24,00 [-15,00; 75,00]	76,00 [-12,00; 171,00]	< 0,001
Прирост относительного показателя CD4+лимфоцитов за 2-й год непрерывной АРТ %, Me [Q1; Q3]	3,00 [0,00; 5,00]	3,00 [0,00; 6,00]	0,05

Продолжение Таблицы 4.3.2

Показатель	Пациенты с иммунологической неэффективностью АРТ n= 284	Пациенты с оптимальным иммунным ответом на АРТ n= 191	p
Абсолютный прирост CD4+ лимфоцитов за третий год непрерывной АРТ, Ме [Q1; Q3]	19,78 [4,10; 35,47]	48,15 [13,70; 82,61]	0,02
Прирост относительного показателя CD4+ лимфоцитов за третий год непрерывной АРТ %, Ме [Q1; Q3]	2,00 [0,00; 4,00]	2,00 [-1,00; 4,00]	0,50

При оценке динамики абсолютного и относительного показателей CD4+ лимфоцитов в обеих группах выявлены статистически значимые различия. В обеих когортах наиболее высокие темпы восстановления иммунного статуса наблюдаются в первый год приема АРТ. У пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ статистически достоверно выявлены значительно более низкие показатели прироста абсолютного количества CD4+ лимфоцитов за первый, второй, и третий год лечения, в сравнении с пациентами с оптимальным иммунным ответом.

При оценке зависимости вероятности развития иммунологической неэффективности АРТ от абсолютного прироста CD4+ лимфоцитов за первый год непрерывного лечения, с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 4.3.2).

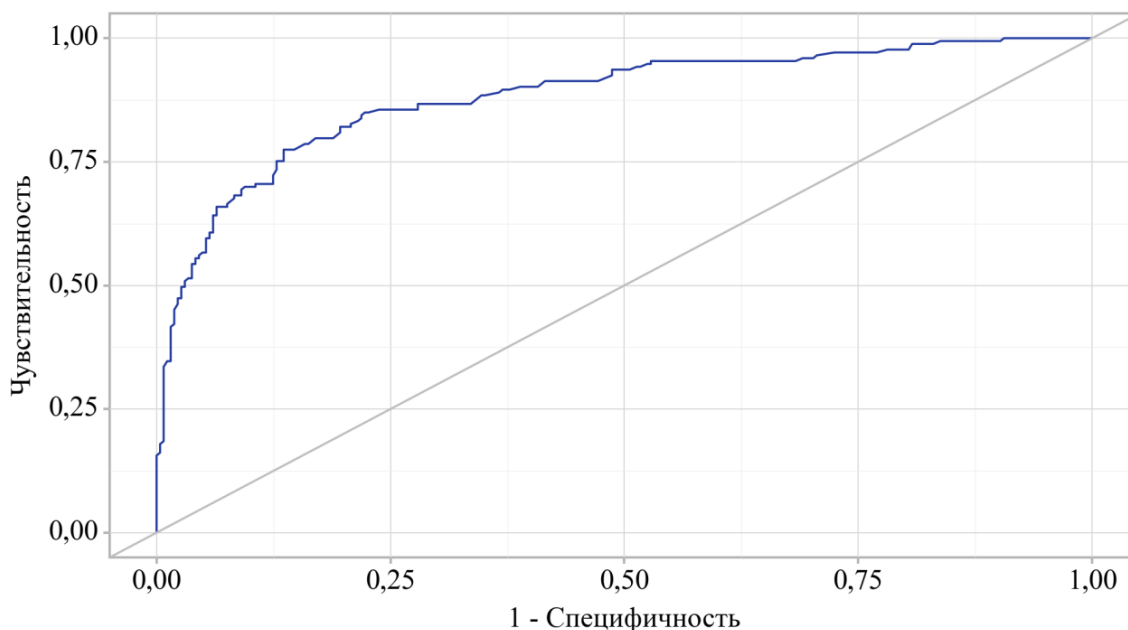


Рисунок 4.3.2- ROC-кривая прогноза иммунологической неэффективности АРТ в зависимости от абсолютного прироста CD4+ лимфоцитов (клеток/мкл) за первый год непрерывного лечения

Площадь под ROC-кривой составила 0,883 с 95% ДИ: 0,847 – 0,918. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Чувствительность и специфичность модели составили 85,5% и 77,4%, соответственно.

Пороговое значение абсолютного прироста CD4+ лимфоцитов за первый год непрерывной АРТ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 132 клетки/мкл. Показатель равный или ниже данного значения может являться прогностическим маркером для прогноза развития иммунологической неэффективности АРТ.

Прирост относительного показателя CD4+ лимфоцитов достоверно ниже был у пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ в первый года лечения. При оценке прироста за второй и третий год непрерывного лечения, достоверный различий между группами не было обнаружено.

Далее был проведен анализ назначенных схем АРТ с целью оценки влияния отдельных компонентов терапии на восстановление иммунной системы. Полученные результаты представлены в Таблице 4.3.3.

Таблица 4.3.3 - Анализ назначенных компонентов АРТ у пациентов с тяжелым иммунодефицитом

Показатель	Пациенты с иммунологической неэффективностью АРТ n= 284	Пациенты с оптимальным иммунным ответом на АРТ n= 191	p
НИОТ			
Тенофовир	176 (61,9%)	112 (58,6%)	0,53
Абакавир	88 (30,9%)	65 (34,0%)	0,55
Зидовудин	20 (7,0%)	14 (7,3%)	0,91
ННИОТ (суммарно)	171 (60,2%)	124 (64,9%)	0,30
Эфавиренз	156 (54,9%)	107 (56,0%)	0,82
Элсультфавирин	5 (1,8%)	2 (1,0%)	0,71
Рилпивирин	4 (1,4%)	3 (1,6%)	0,98
Невирапин	7 (2,5%)	9 (4,7%)	0,20
Этравирин	2 (0,7%)	1 (0,5%)	0,99
Ингибиторы протеазы(суммарно)	68 (23,9%)	45 (23,5%)	0,92
Лопинавир	24 (8,4%)	10 (5,2%)	0,11
Дарунавир	30 (10,5%)	21 (10,9%)	0,88
Атазанавир	13 (4,6%)	12 (6,3%)	0,29
Фосампренавир	1 (0,4%)	2 (1,0%)	0,57
Ингибиторы интегразы(суммарно)	47 (16,5%)	20 (10,5%)	0,06
Долутегравир	37 (13,0%)	17 (8,9%)	0,17
Ралтегравир	10(3,5%)	3 (1,6%)	0,26

Согласно полученным результатам, не обнаружено статистически значимых различий между пациентами с иммунологической неэффективностью АРТ и пациентами с оптимальным восстановлением CD4+ лимфоцитов в зависимости от назначенных им компонентов АРТ.

4.4 Оценка влияния коморбидной патологии на развитие иммунологической неэффективности АРТ у пациентов с тяжелым иммунодефицитом

Структура зарегистрированных вторичных заболеваний в исследуемых группах представлена в Таблице 4.4.1.

Таблица 4.4.1 - Структура вторичных заболеваний, зарегистрированных до начала АРТ

Показатель	Пациенты с иммунологической неэффективностью АРТ n= 284	Пациенты с оптимальным иммунным ответом на АРТ n= 191	p
Туберкулез, абс. (%)	57 (20,1%)	24 (12,6%)	0,03
Кандидоз кожи и слизистых, абс. (%)	134 (47,2%)	76 (39,8%)	0,11
Герпетическая инфекция (ВПГ1, ВПГ2), абс. (%)	24 (8,5%)	15 (7,9%)	0,82
Инфекция опоясывающего герпеса (<i>лат. herpeszoster</i>), абс. (%)	12 (4,2%)	9(4,1%)	0,82
ЦМВ-инфекция, абс. (%)	3 (1,1%)	1 (0,5%)	0,65
Токсоплазмоз головного мозга, абс. (%)	5 (1,7%)	2 (1,0%)	0,71
Пневмоцистная пневмония, абс. (%)	4 (1,4%)	4 (2,0%)	0,72

Примечания: ВПГ — вирус простого герпеса; ЦМВ — цитомегаловирусная инфекция.

В группе пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ случаи заболевания туберкулезом 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).

В отношении иных зарегистрированных на начало лечения оппортунистических инфекций, согласно полученным результатам, в наблюдаемых когортах не обнаружено статистически значимых различий между группами.

Также был проведен анализ влияния коморбидной патологии, зарегистрированной у пациентов на момент начала АРТ, на восстановление CD4+ лимфоцитов. Полученные результаты представлены в таблице 4.4.2.

Таблица 4.4.2 - Структура коморбидной патологии у ВИЧ-инфицированных пациентов до начала АРТ

Показатель	Пациенты с иммунологической неэффективностью АРТ n= 284	Пациенты с оптимальным иммунным ответом на АРТ n= 191	p
Железодефицитная анемия, абс. (%)	53 (18,9%)	25 (13,5%)	0,11
Хронический гепатит С (ХГС), абс. (%)	147 (51,7%)	69 (36,1%)	0,001
Хронический гепатит В (ХГВ), абс. (%)	4 (1,4%)	5 (2,6%)	0,49
Цирроз печени, абс. (%)	8(2,8%)	5(2,6%)	0,99
Степень фиброза печени по METAVIR, Ме [Q1; Q3]	6,15 [4,57; 10,43]	5,40 [4,43; 5,90]	0,07
Вторичная тромбоцитопения, абс. (%)	144 (50,7%)	90 (47,1%)	0,58
Заболевания сердечно-сосудистой системы, абс. (%)	23 (8,1%)	7 (3,6%)	0,05
Сахарный диабет, абс. (%)	5 (1,7%)	1 (0,5%)	0,41
Заболевания ЖКТ, абс. (%)	13 (4,6%)	4 (2,1%)	0,21
Заболевания почек, абс. (%)	7 (2,5%)	5 (1,6%)	0,98

Продолжение Таблицы 4.4.2

Показатель	Пациенты с иммунологической неэффективностью АРТ n= 284	Пациенты с оптимальным иммунным ответом на АРТ n= 191	p
Заболевания нервно-психической сферы, абс. (%)	9 (3,1%)	4(2,1%)	0,58
Злокачественные новообразования, абс. (%)	6(2,1%)	4 (2,1%)	0,99
Кожные заболевания, абс. (%)	6 (2,1%)	3 (1,6%)	0,75
Патология шейки матки, абс. (%)	4 (1,4%)	6 (3,1%)	0,21
Индекс коморбидности (Charlson), Me [Q1; Q3]	2,00 [1,00; 4,00]	1,00 [0,00; 2,00]	0,06

Примечания: 1 – ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, кардиомиопатия, артериальная гипертензия; 2 – хронический гастродуоденит, хронический панкреатит, желчекаменная болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; 3 – нефропатии различного генеза, хронический пиелонефрит, гломерулонефрит, хроническая болезнь почек; 4 – энцефалопатия различного генеза, острое нарушение мозгового кровообращения, эпилепсия, шизофрения, биполярное расстройство личности; 5 – псориаз, атопический дерматит, экзема; 6 – эрозия шейки матки, эндометриоз, дисплазия шейки матки.

При сравнении частоты развития иммунологической неэффективности АРТ в зависимости от ко-инфекции ХГС, были установлены статистически значимые различия в обеих группах ($p < 0,05$). Шансы развития иммунологической неэффективности у пациентов с ХГС оказались выше в 1,8 раз по сравнению с пациентами с моноинфекцией ВИЧ (ОШ — 1,8; 95 % ДИ — 1,2-2,6). При этом, при оценке показателей степени фиброза печени (по шкале METAVIR), у пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ и у пациентов с оптимальным иммунным ответом, нам не удалось выявить значимых различий ($p > 0,05$).

Также, при оценке вероятности развития иммунологической неэффективности АРТ в зависимости от наличия прочей коморбидной патологии, не было обнаружено статистически достоверных результатов.

При оценке индекса коморбидности Charlson, не удалось установить статистически значимых различий между группами.

Резюме

Таким образом, по результатам исследования, иммунологическая неэффективность АРТ является довольно распространенным состоянием, и развивается в 59,8% случаев среди ВИЧ-инфицированных пациентов, которые начинают лечение в стадии тяжелого иммунодефицита, несмотря на подавленную репликацию вируса.

Причины иммунологической неэффективности АРТ у ЛЖВ подразумевают под собой влияние множества факторов, о чем свидетельствуют данные литературы и, в том числе, данное исследование.

Одну из ключевых ролей в формировании иммунного ответа на АРТ играет исходный уровень CD4⁺-лимфоцитов у пациентов, что и показало проведенное исследование. Пациенты с иммунологической неэффективностью АРТ имели достоверно значительно более низкие уровни CD4⁺-лимфоцитов перед началом АРТ, по отношению к группе сравнения. Шансы развития иммунологической неэффективности АРТ в группе «А» оказались выше в 3 раза, по сравнению с группой «В». Полученные пороговые значения исходного абсолютного количества CD4⁺ менее 123 клеток/мкл и относительного показателя менее 10% могут использоваться в качестве прогноза восстановления CD4⁺ выше 350 клеток/мкл.

Было выявлено статистически значимое различие в возрасте пациентов в зависимости от развития у них иммунологической неэффективности АРТ. Пациенты с иммунологической неэффективностью терапии имели более старший возраст по отношению к пациентам с оптимальным иммунным ответом на АРТ. Полученное пороговое значение возраста старше 37 лет может использоваться в качестве предиктора развития иммунологической неэффективности АРТ.

Также по результатам исследования, у пациентов мужского пола шансы развития иммунологической неэффективности АРТ достоверно выше, чем у женщин. Полученные данные косвенно объясняются тем, что среди пациентов мужского пола чаще встречается инъекционный путь передачи ВИЧ-инфекции.

Вероятность развития иммунологической неэффективности АРТ у пациентов с установленным инъекционным путем заражения ВИЧ оказалась достоверно выше, по сравнению с пациентами с половым гомо- и гетеросексуальным путем передачи инфекции. В доступных литературных источниках также описано негативное влияние употребления внутривенных наркотиков на краткосрочное и долгосрочное восстановление CD4+-лимфоцитов посредством множества механизмов (изменение процесса репарации ДНК лимфоцитов, увеличение генетического повреждения иммунных клеток, подавление функциональной активности моноклеарных клеток и пр.). Также у данной группы пациентов отмечается низкая критика к состоянию своего здоровья, вследствие чего они позже встают на диспансерный учет и начинают прием АРТ.

По результатам исследования, у пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ достоверно выше показатель НЛИ, чем у группы сравнения. Полученное пороговое значение НЛИ более 1,85 может использоваться в качестве предиктора развития иммунологической неэффективности АРТ.

По результатам проведенного анализа такие факторы, как исходный уровень вирусной нагрузки (РНК ВИЧ) перед началом лечения, показатели общего клинического анализа крови, а также ТЛИ - не являются достоверными предикторами развития иммунологической неэффективности АРТ.

Наиболее высокие темпы восстановления иммунного статуса наблюдались в первый год приема АРТ. У пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ статистически достоверно выявлены значительно более низкие показатели прироста CD4+ лимфоцитов за первый, второй, и

третий год лечения, в сравнении с пациентами с оптимальным иммунным ответом. Полученное пороговое значение абсолютного прироста CD4+ лимфоцитов менее 132 клеток/мкл за первый год непрерывного лечения может использоваться в качестве предиктора развития иммунологической неэффективности АРТ.

По результатам проведенного исследования не было выявлено влияния назначенных компонентов АРТ на развитие иммунологической неэффективности АРТ.

Из всех вторичных заболеваний достоверно чаще в основной группе пациентов регистрировался туберкулез. По результатам проведенного исследования шансы развития иммунологической неэффективности у пациентов с туберкулезом оказались выше в 1,7 раз.

Было выявлено, что у пациентов с ко-инфекцией ХГС шансы развития иммунологической неэффективности АРТ были достоверно выше практически в 2 раза, чем у пациентов с моноинфекцией ВИЧ. При оценке вероятности развития иммунологической неэффективности АРТ в зависимости от наличия прочей коморбидной патологии, не было выявлено достоверных различий.

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

Прогнозирование развития той или иной патологии имеет большое значение в профилактике и ранней диагностике заболевания, а также существенным образом влияет на его исход. Знание основных предикторов, влияющих на развитие осложнений, может использоваться для их предупреждения путем воздействия на факторы риска. В том случае, когда повлиять на факторы риска не представляется возможным, прогнозирование развития неблагоприятного события или состояния позволяет своевременно предпринять необходимые меры для предотвращения неблагоприятных исходов заболевания и повышения качества жизни пациента.

Одним из наиболее доступных в повседневной практике врача методов прогнозирования развития какого-либо события или состояния является выявление предикторов у пациента при первичном контакте с ним, а также при анализе данных клинико-лабораторных методов исследования.

По результатам проведенного одномерного анализа были выявлены факторы-предикторы развития иммунологической неэффективности АРТ. Ниже представлена сводная таблица по проанализированным факторам развития иммунологической неэффективности АРТ (Таблица 4.5.1).

Таблица 4.5.1 — Выявленные предикторы иммунологической неэффективности АРТ

Показатель	Пациенты с иммунологической неэффективностью АРТ n= 284	Пациенты с оптимальным иммунным ответом на АРТ n= 191	p
Клинико-эпидемиологические факторы			
Пол, абс. (%):	мужской	178 (62,7%)	0,004
	женский	106 (37,3%)	
Возраст (в годах), Me [Q1; Q3]	39,50 [36,00; 44,50]	37,00 [33,00; 42,00]	<0,001
Установленный путь заражения ВИЧ-инфекцией, абс. (%):	Половой гомосексуальный	1 (0,4%)	<0,001
	Половой гетеросексуальный	146 (51,4%)	
	Парентеральный инъекционный (употребление внутривенных наркотических веществ)	125 (44,0%)	
	Не установлен	12 (4,2%)	
		5 (2,6%)	
		128 (67,0%)	
		47 (24,6%)	
		11 (5,8%)	

Продолжение Таблицы 4.5.1

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

Для построения прогностической модели, в качестве независимых предикторов развития иммунологической неэффективности АРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом, были выбраны переменные, статистически достоверно отличавшихся в группах: «пол пациента», «возраст пациента на момент начала АРТ», «установленный путь заражения ВИЧ-инфекцией», «количество CD4+ лимфоцитов на начало лечения (абс., клеток/мкл.)», «НЛИ перед началом АРТ», «прирост CD4+ лимфоцитов за первый год непрерывной АРТ (абс., клеток/мкл.)», «наличие ко-инфекции ХГС», «наличие ко-инфекции туберкулеза». Показатели относительного уровня CD4 не были включены ввиду наличия сильной связи с показателем абсолютных значений.

С помощью метода бинарной логистической регрессии, путем пошагового исключения предикторов, была разработана прогностическая модель вероятности развития иммунологической неэффективности АРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом, уравнение которой представлено ниже:

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

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

где P – вероятность развития иммунологической неэффективности АРТ в долях единицы

z – показатель степени в логистической функции,

e – число Эйлера, математическая константа ($\approx 2,718$)

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

$X_{ПРИРОСТ1}$ – прирост CD4+ Т- 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 заражения ВИЧ-инфекцией (1- половой гомосексуальный, 2 – половой гетеросексуальный, 3 – парентеральный инъекционный, 4 – путь заражения ВИЧ не установлен)

Исходя из полученных значений коэффициентов регрессии отмечалась прямая связь таких факторов как пол, возраст, установленный путь заражения ВИЧ-инфекцией. Исходный уровень CD4+-лимфоцитов, а также прирост CD4+ лимфоцитов за первый год непрерывной АРТ, имели обратную связь с вероятностью развития иммунологической неэффективности терапии. В таблице 4.5.2 представлены основные характеристики каждого из предикторов.

Таблица 4.5.2 - Характеристики предикторов, вошедших в прогностическую модель

Предиктор	Характеристики				
	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	Вальд	ОШ; 95% ДИ (при увеличении предиктора на 1)	p
Показатель CD4+ лимфоцитов на начало лечения, клеток/мкл	-0,018	0,003	48,183	0,982; 0,978-0,987	<0,001
Прирост CD4+ лимфоцитов за первый год непрерывной АРТ, клеток/мкл	-0,017	0,002	96,500	0,983; 0,980-0,986	<0,001
Пол	0,536	0,282	3,609	1,709; 0,983-2,970	0,047
Возраст	0,034	0,016	4,298	1,034; 1,002-1,068	0,038
Установленный путь заражения ВИЧ-инфекцией	0,590	0,243	5,886	1,804; 1,120-2,905	0,015

Интерпретация полученных данных:

- 1) При увеличении показателя CD4+ лимфоцитов на начало лечения на 1 измеряемую единицу(клеток/мкл) - шансы развития иммунологической неэффективности АРТ уменьшаются в 1,02 раза.
- 2) При увеличении прироста CD4+ лимфоцитов за первый год непрерывной АРТ на 1 измеряемую единицу(клеток/мкл) - шансы развития иммунологической неэффективности АРТ уменьшаются в 1,03 раз.
- 3) При наличии фактора «мужской пол» шансы развития иммунологической неэффективности АРТ возрастают в 1,7 раз.
- 4) При увеличении возраста на 1 единицу (в годах) – шансы развития иммунологической неэффективности АРТ возрастают в 1,03 раза
- 5) При увеличении фактора «установленный путь заражения ВИЧ» на 1– шансы развития иммунологической неэффективности АРТ возрастают в 1,8 раза

Предикторы «относительный показатель CD4+ лимфоцитов на начало АРТ (%)», «прирост относительного показателя CD4+ лимфоцитов за первый год непрерывной АРТ (%)», «НЛИ перед началом АРТ», «наличие ко-инфекции ХГС», «наличие ко-инфекции туберкулеза» были исключены из прогностической модели, так как по результатам многомерного анализа они не имели значимого влияния на формирование иммунологической неэффективности АРТ.

Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из коэффициента детерминации R^2 Найджелкерка, в модели учтено 60,6% факторов, оказывающих влияние на вероятность развития иммунологической неэффективности АРТ.

Пороговое значение логистической регрессионной функции было определено с помощью ROC-анализа. Полученная кривая представлена на рисунке 4.5.1.

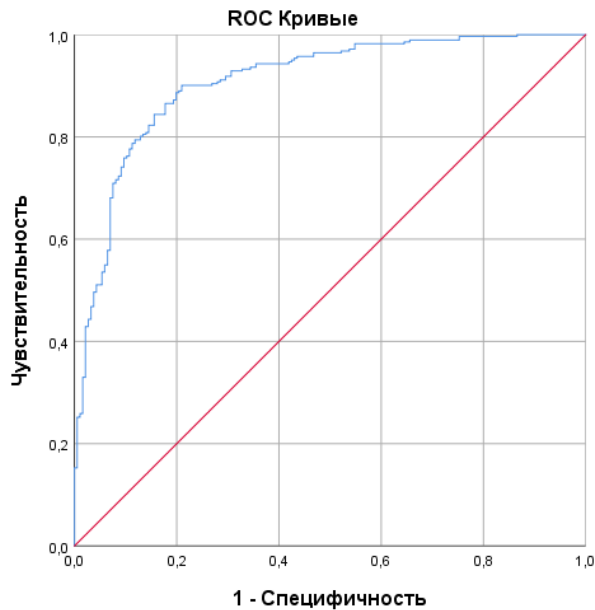


Рисунок 4.5.1 - ROC-кривая, характеризующая взаимосвязь прогноза развития иммунологической неэффективности АРТ и значения логистической регрессионной функции

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза развития иммунологической неэффективности АРТ и значения логистической регрессионной функции, составила $0,90 \pm 0,14$ с 95% ДИ: 0,88-0,93.

Пороговое значение функции Р в точке cut-off составляло 0,63. Значения функции, равные или превышающие данное значение соответствовали прогнозу развития иммунологической неэффективности АРТ. Соответственно, при значениях Р выше 0,63 вероятность недостаточного иммунного ответа на АРТ считалась высокой, а при значениях меньше 0,63 вероятность недостаточного иммунного ответа на АРТ считалась низкой.

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.

Сравнительная характеристика по исследуемым параметрам приведена в таблице 4.5.3.

Таблица 4.5.3 - Сравнительная характеристика основной и дополнительной выборок пациентов (апробация прогностической модели)

Показатель	Пациенты основной выборки исследования n= 475	Пациенты дополнительной выборки (апробация модели) n= 110	P	
Клинико-эпидемиологические факторы				
Пол, абс. (%):	мужской	272 (57,3%)	0,86	
	женский	203 (42,7%)		48 (44,7%)
Возраст (в годах), Me [Q1; Q3]	39,50 [35,00; 43,00]	38,00 [34,00; 42,00]	0,67	
Установленный путь заражения ВИЧ-инфекцией, абс. (%):	Половой гомосексуальный	6 (1,3%)	0,54	
	Половой гетеросексуальный	172 (36,2%)		33 (30,0%)
	Парентеральный инъекционный (употребление внутривенных наркотических веществ)	274 (57,7%)		72 (65,4%)
	Не установлен	23 (4,8%)		3 (2,7%)
Лабораторные показатели на начало АРТ				
CD4+лимфоциты перед началом АРТ (клеток/мкл.), Me [Q1; Q3]	102,00 [49,00; 152,00]	93,00 [41,25; 153,75]	0,81	
Абсолютный прирост CD4+лимфоцитов за первый год непрерывной АРТ клеток/мкл, Me [Q1; Q3]	125,50 [63,00; 218,00]	124,50 [78,25; 201,00]	0,94	

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.

Клинические примеры практического применения полученной прогностической модели вероятности развития иммунологической неэффективности АРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом

Клинический пример №1

Пациент Р.Я.А, мужчина, 1987 года рождения, состоит на диспансерном учете в ГАУЗ СО «ОЦ СПИД» с 03.05.2019. Диагноз «ВИЧ-инфекция» подтвержден 18.11.2018 методом иммуноблота. На первичном приеме врача-инфекциониста пациент активных жалоб не предъявляет. При физикальном осмотре выявлены признаки орофарингеального кандидоза. Из анамнеза известно, что в случае данного пациента вероятный путь заражения ВИЧ-инфекцией – половой гетеросексуальный. В ходе эпидемиологического расследования выявлен вероятный источник инфицирования – бывшая супруга. Употребление наркотических веществ, гомосексуальные связи пациент категорически отрицает.

Лабораторные показатели на момент постановки на диспансерный учет:

Клинический анализ крови: гемоглобин – 138 г/л, эритроциты – 4,89 x 10¹²/л, тромбоциты - 175 x 10⁹/л, лейкоциты – 4,0 x 10⁹/л.

Биохимический анализ крови – без патологических отклонений

ПЦР РНК ВИЧ – 185738 копий/мл.

Иммунограмма: CD4+-лимфоциты – 151 клеток/мкл (12%)

ИФА анти-HCV, HbsAg – не обнаружено, АТ к *Treponema pallidum* -не обнаружено

ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки– без патологии

Пациенту выставлен диагноз «ВИЧ-инфекция, 4А стадия», назначена АРТ по схеме: эфавиренз 600мг + тенофовир 300 мг + ламивудин 300мг.

При контроле ПЦР РНК ВИЧ через 24 недели – уровень вирусной нагрузки был неопределяемым (менее 50 копий/мл).

Приверженность к лечению у пациента высокая, что подтверждалось плановыми контролями ПЦР РНК ВИЧ каждые 3-4 месяца.

Через 12 месяцев после начала АРТ показатели иммунограммы у пациента были следующие: CD4+ лимфоциты – 256 клеток/мкл (13%). ПЦР РНК ВИЧ – менее 50 копий/мл.

Для прогноза развития у данного пациента иммунологической неэффективности АРТ определены его характеристики:

- 1) $X_{CD4} = 151$
- 2) $X_{ПРИРОСТ1} = 105$
- 3) $X_{ПОЛ} = 1$
- 4) $X_{ВОЗРАСТ} = 32$
- 5) $X_{ПП} = 2$

Далее подставляем данные в уравнение логистической регрессии:

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

$$z = 1,836 - 0,018*151 - 0,017*75 + 0,53*1 + 0,034*32 + 0,59*2$$

$$P = 0,53$$

Таким образом, вероятность развития иммунологической неэффективности АРТ у данного пациента равна 53%.

R ниже 0,63 - риск развития неполного иммунологического ответа на антиретровирусную терапию у ВИЧ-инфицированного пациента считается низким. Продолжено диспансерное наблюдение пациента, регулярный прием АРТ по прежней схеме.

Через следующие 12 месяцев лечения было проведено два исследования иммунограммы с разницей в 4 месяца, уровень CD4 лимфоцитов составил 367 клеток/мкл и 405 клеток/мкл, тем самым устойчиво превысив порог 350 клеток/мкл.

Клинический пример №2

Пациентка М.А.Н., женщина, 1985 года рождения, состоит на диспансерном учете в ГАУЗ СО «ОЦ СПИД» с 16.07.2021. Диагноз «ВИЧ-инфекция» подтвержден 11.09.2020 методом иммуноблота. На первичном приеме врача-инфекциониста пациентка предъявляет жалобы на слабость, рецидивирующий генитальный герпес (более 5 рецидивов в год), снижение массы тела на 6 кг за последние 3-4 месяца. При физикальном осмотре выявлены признаки генерализованной лимфаденопатии. Из анамнеза известно, что в случае данного пациента вероятный путь заражения ВИЧ-инфекцией – искусственный инъекционный. В ходе эпидемиологического расследования выявлено, что пациентка с 2010 года употребляет наркотические вещества, в том числе внутривенные (около 8-10 эпизодов в год), часто использовался один шприц в компании из нескольких человек.

Лабораторные показатели на момент постановки на диспансерный учет:

Клинический анализ крови: гемоглобин – 103 г/л, эритроциты – $3,49 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты - 168×10^9 /л, лейкоциты – $3,5 \times 10^9$ /л.

Биохимический анализ крови:

Иммунограмма: CD4+ лимфоциты – 85 клеток/мкл (6%)

ПЦР РНК ВИЧ – 1876300 копий/мл

ИФА анти-HCV - обнаружено, HbsAg – не обнаружено, АТ к *Treponema pallidum* -не обнаружено

ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки – без патологии

Пациентке выставлен диагноз «ВИЧ-инфекция, 4А стадия», назначена АРТ по схеме: лопинавир 800мг + ритонавир 200 мг + тенофовир 300 мг + ламивудин 300мг.

При контроле ПЦР РНК ВИЧ через 24 недели – уровень вирусной нагрузки был неопределяемым (менее 50 копий/мл).

Приверженность к лечению у пациентки высокая, что подтверждалось плановыми контролями ПЦР РНК ВИЧ каждые 3-4 месяца.

Через 12 месяцев показатели иммунограммы у пациента были следующие: CD4+ лимфоциты – 193 клеток/мкл (13%). ПЦР РНК ВИЧ – менее 50 копий/мл.

Для прогноза развития у данного пациента иммунологической неэффективности АРТ определены его характеристики:

- 1) $X_{CD4} = 85$
- 2) $X_{ПРИРОСТ1} = 108$
- 3) $X_{ПОЛ} = 0$
- 4) $X_{ВОЗРАСТ} = 36$
- 5) $X_{ПП} = 3$

Далее подставляем данные в уравнение логистической регрессии:

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

$$z = 1,836 - 0,018*85 - 0,017*108 + 0,53*0 + 0,034*36 + 0,59*3$$

$$P = 0,81$$

Таким образом, вероятность развития иммунологической неэффективности АРТ у данного пациента равна 81%.

Р выше 0,63 -риск развития неполного иммунологического ответа на антиретровирусную терапию у ВИЧ-инфицированного пациента считается высоким.

Были приняты следующие меры для улучшения качества жизни пациентки и предотвращения неблагоприятных исходов заболевания:

1) пациентка направлена к наркологу по вопросу лечения наркотической зависимости.

2) эрадикация вируса хронического гепатита С курсом препаратов прямого противовирусного действия (глекапревир 300 мг+пибрентасвир 120 мг в сутки в течении 8 недель).

3) оптимизация схемы АРТ на однократный прием — долутегравир 50мг+тенофовир 300 мг+ламивудин 300 мг

Продолжено диспансерное наблюдение пациента, регулярный прием АРТ.

Через следующие 12 месяцев диспансерного наблюдения было проведено два исследования иммунограммы с разницей в 4 месяца, уровень CD4+ лимфоцитов составил 298 клеток/мкл и 367 клеток/мкл, тем самым превысив порог 350 клеток/мкл.

ГЛАВА 5 ПОИСК ПОДХОДОВ К ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ АРТ В ОБЩЕКЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ИНФЕКЦИОНИСТА

5.1 Эрадикация вируса хронического гепатита С курсом противовирусных препаратов прямого действия

В рамках проспективно-ретроспективного анализа пациентов с тяжелым иммунодефицитом, было проведено обсервационное исследование по оценке влияния лечения ХГС курсом противовирусных препаратов прямого действия на динамику CD4+ лимфоцитов.

В период с 2019 по 2023 год от ХГС всего было успешно пролечено 26 пациентов из когорт «А» и «В». Эффективность лечения оценивалась посредством определения РНК ВГС методом ПЦР через 12 недель после окончания приема препаратов (определение 12-недельного устойчивого вирусологического ответа (УВО)), согласно Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению хронического вирусного гепатита С 2022 года.

В нашем исследовании пациенты получали следующие схемы противовирусной терапии ХГС:

- 1) Софосбувир 400 мг + даклатасвир 60 мг в сутки 12 недель
- 2) Софосбувир 400 мг + велпатасвир 100 мг в сутки 12 недель
- 3) Глекапревир 300 мг + пибрентасвир 120 мг в сутки 8 недель
- 4) Софосбувир 400 мг + нарлапревир 200 мг + ритонавир 100 мг 12 недель
- 5) Даклатасвир 400 мг + нарлапревир 200 мг + ритонавир 100 мг 12 недель
- 6) Гразопревир 100 мг + элбасвир 50 мг 8/12 недель

Все пациенты, включенные в исследование и имеющие диагноз «Хронический гепатит С» (214 чел.), были разделены на 2 группы:

- 1) Получившие курс ПВТ ХГС и достигшие 12-недельного УВО (основная группа) — 26 человек.

2) Не получившие курс ПВТ ХГС (группа контроля) —188 человек.

Общая характеристика групп представлена в таблице 5.1.1.

Таблица 5.1.1 — Характеристика исследуемых групп пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ХГС

Показатель	Основная группа n=26	Группа контроля n=188	p
Пол, абс. (%):	17 (65,4%)	126 (67,0%)	0,87
	9 (34,6%)	62 (33,0%)	
Возраст (в годах), Ме [Q1; Q3]	37,00 [35,00; 40,00]	38,00 [34,00; 41,00]	0,79
Установленный путь заражения ВИЧ-инфекцией, абс. (%):	1 (3,8%)	2 (1,0%)	0,08
	14 (53,8%)	59 (31,4%)	
	13 (50,0%)	124 (65,9%)	
	0 (0%)	3 (1,6%)	
Стадия ВИЧ-инфекции на момент начала АРТ, абс. (%):	1 (3,8%)	3 (1,6%)	0,41
	5 (19,2%)	48 (25,5%)	0,63
	12 (46,1%)	103 (54,7%)	0,41
	8 (30,7%)	34 (18,1%)	0,18
Показатель CD4+ лимфоцитов перед началом АРТ (клеток/мкл.), Ме [Q1; Q3]	84,00 [49,00; 99,50]	93,50 [43,00; 143,50]	0,14
CD4+ лимфоциты перед началом АРТ (%), Ме [Q1; Q3]	6,00 [5,00; 10,00]	8,00 [4,00; 11,00]	0,29

Как следует из таблицы 5.1.1, группы статистически значимо не различались ни по одному признаку.

Была проведена оценка динамики показателей CD4+ лимфоцитов в обеих группах. Результаты продемонстрированы на рисунке 5.1.1.

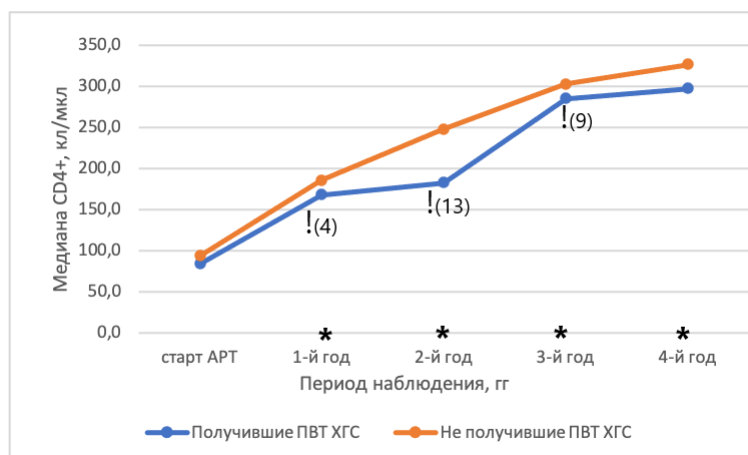


Рисунок 5.1.1 - Динамика абсолютного количества CD4+ лимфоцитов в группах

* - $p > 0,05$

!- эрадикация вируса ХГС, в скобках – абсолютное число пациентов

Согласно полученным результатам, исследуемые группы значимо не различались по динамике и приросту CD4+ лимфоцитов. Также не было выявлено значимых различий в динамике относительного количества CD4+ лимфоцитов в группах, что продемонстрировано на рисунке 5.1.2

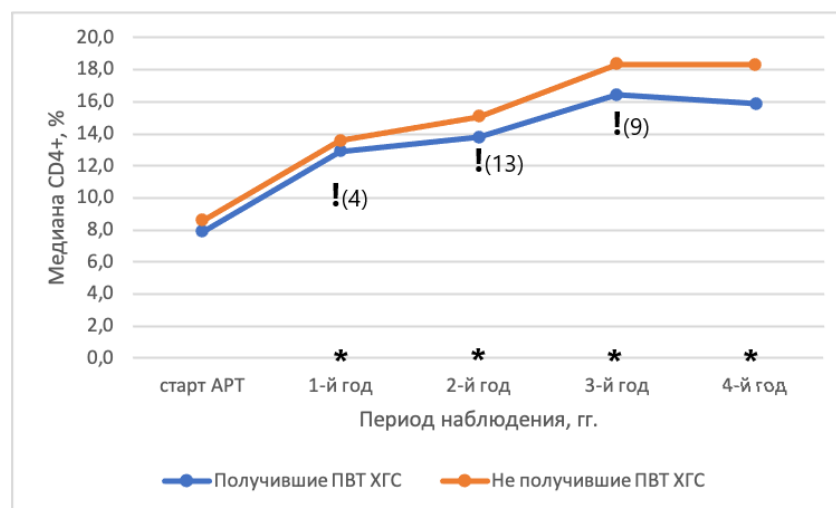


Рисунок 5.1.2 - Динамика относительного количества CD4+ лимфоцитов в группах

* - $p > 0,05$

!- эрадикация вируса ХГС, в скобках – абсолютное число пациентов

После эрадикации вируса ХГС препаратами прямого противовирусного действия риск развития иммунологической неэффективности АРТ составил

73,1%, а в случае отсутствия терапии ХГС – 65,6% (ОШ= 1,02; 95%ДИ=0,86-1,8), т.е. в обеих группах риск развития иммунологической неэффективности АРТ в результате лечения ко-инфекции ХГС не уменьшался, что свидетельствует об отсутствии значимого влияния этого вмешательства на коррекцию данного феномена.

Была проведена оценка динамики данных лабораторно-инструментальных методов обследования пациентов, успешно закончивших курс ПВТ ХГС. Результаты представлены в таблице 5.1.2.

Таблица 5.1.2 - Динамика показателей лабораторно-инструментальных методов обследования пациентов, прошедших курс ПВТ ХГС (n=26 чел.)

Показатель	До начала курса ПВТ ХГС	12 недель после окончания курса ПВТ ХГС	P
Аланинаминотрансфераза (АЛТ) (ЕД/л), Ме [Q1; Q3]	68,19 [34,75; 82,92]	23,25 [16,20; 45,00]	0,001
Аспартатаминотрансфераза (АСТ) (ЕД/л), Ме [Q1; Q3]	50,00 [32,50; 80,00]	23,10 [22,10; 35,15]	0,001
Уровень тромбоцитов ($10^9/л$), М ± SD[95% ДИ]	179,53±57,70 [149,86; 209,20]	198,65±61,92 [166,81; 230,48]	0,213
Показатель эластичности ткани печени по данным фиброэластометрии (кПа), Ме [Q1; Q3]	6,90 [5,40; 12,55]	5,40 [4,70; 8,95]	0,004

По результатам анализа данных, через 12 недель после окончания лечения ХГС курсом ПППД ожидаемо выявлено достоверное снижение уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ) в биохимическом анализе крови, а также снижение уровня фиброза тканей печени по данным фиброэластометрии. Было отмечено отсутствие динамики уровня тромбоцитов до и после лечения ХГС.

5.2. Коррекция схемы АРТ путем замены компонентов ингибиторов протеазы и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы на ингибитор интегразы долутегравир

Было проведено открытое рандомизированное контролируемое исследование с применением параллельных групп для оценки влияния долутегравира на динамику количества CD4⁺-лимфоцитов у пациентов с недостаточным иммунным ответом на АРТ.

Долутегравир стал препаратом выбора в группе ингибиторов интегразы по совокупности нескольких причин [14]:

- 1) Высокая вирусологическая эффективность препарата
- 2) Лучший профиль переносимости и редкое развитие нежелательных явлений, по сравнению с ингибиторами протеазы и ННИОТ первого поколения
- 3) Однократный прием схемы АРТ (повышение приверженности к лечению, улучшение качества жизни пациента путем снижения лекарственной нагрузки)

За иммунологическую эффективность коррекции АРТ принимали прирост количества CD4⁺ лимфоцитов на 50 клеток/мкл в год. Соответственно, прирост менее 50 клеток/мкл в год принимали за иммунологическую неэффективность вмешательства.

Схема дизайна исследования представлена на рисунке 5.2.1.

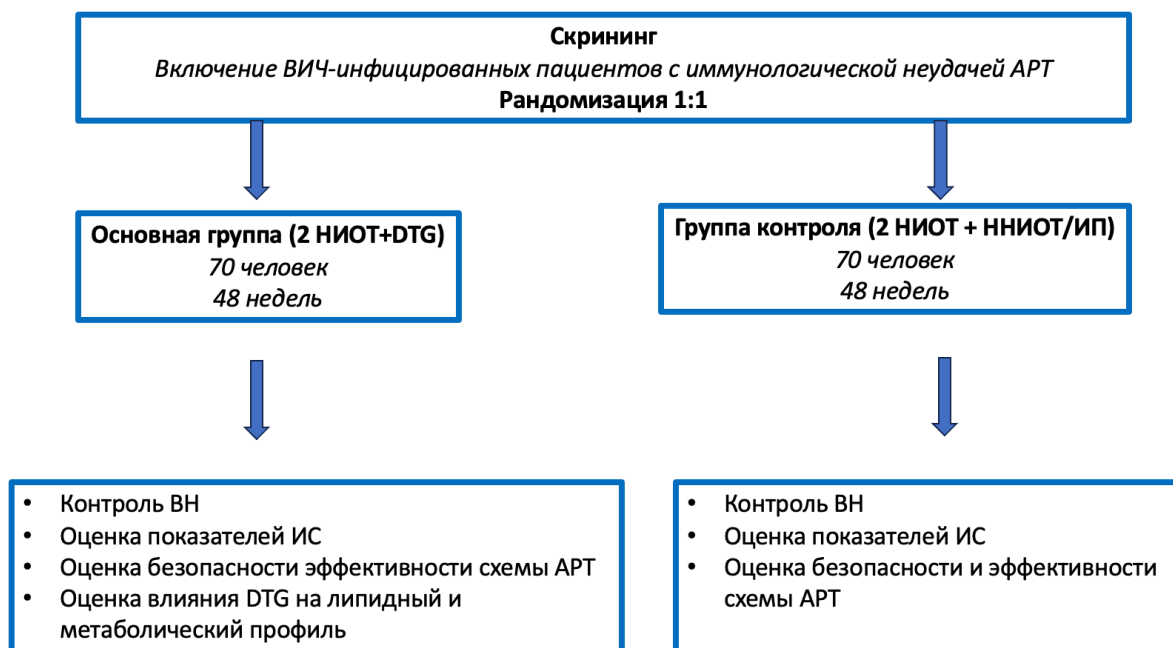


Рисунок 5.2.1 - Схема дизайна открытого рандомизированного исследования

В течении периода наблюдения (48 недель) из основной группы было 6 пациентов:

1. Зарегистрирован один случай нежелательного явления - у пациента развилось нарушение сна (бессонница), был произведен возврат на ранее принимаемую схему АРТ.
2. Зарегистрировано два случая набора веса за 6 месяцев более 10% от исходного, что пациенты напрямую связали с началом приема долутегравира. В обоих случаях был произведен возврат на ранее принимаемую схему АРТ.
3. С одним из пациентов был потерян контакт - пациент не являлся на визиты, был снят с АРТ после трех неудачных попыток связаться с промежутком в несколько дней.
4. Был зарегистрирован один случай беременности. Пациентка была переведена с долутегравира на ралтегравир на 4-5 неделе вынашивания.
5. Один пациент вышел из-под наблюдения ввиду перевода в другое отделение по территориальному принципу.

Из группы контроля за 48 недель наблюдения выбыло 9 пациентов:

1. Одному пациенту была произведена замена эфавиренза на ралтегравир ввиду назначенных антидепрессантов и межлекарственных взаимодействий.

2. Одному пациенту была произведена замена лопинавира на ралтегравир ввиду диагностированного сахарного диабета II типа.

3. Зарегистрировано два случая роста вирусной нагрузки (РНК ВИЧ) до 3120 и 9540 копий/мл соответственно, ввиду низкой приверженности к лечению.

4. Зарегистрировано два выбытия в другие регионы страны.

5. Был зарегистрирован один случай беременности.

6. С двумя пациентами был потерян контакт - пациенты не являлись на визиты, были сняты с АРТ после трех неудачных попыток связаться с промежутком в несколько дней.

Общая характеристика исследуемых групп представлена в таблице 5.2.1.

Таблица 5.2.1 - Описательная статистика переменных в группах наблюдения

Показатель	Основная группа n=64	Группа контроля n=61	p
Пол, абс. (%):	мужской	40 (62,5%)	0,58
	женский	24 (37,5%)	
Возраст (в годах), Ме [Q1; Q3]	39,00 [37,00; 42,00]	38,00 [35,00; 41,00]	0,05
Длительность диспансерного наблюдения до начала АРТ (в годах), Ме [Q1; Q3]	3,00 [0,00; 7,00]	4,00 [0,00; 8,50]	0,69
Длительность заболевания от момента диагностики ВИЧ-инфекции методом иммуноблота до начала АРТ (в годах), Ме [Q1; Q3]	1,00 [0,00; 8,50]	1,00 [0,00; 7,00]	0,24
Длительность получения АРТ до включения в исследование (в годах), Ме [Q1; Q3]	3,00 [2,00; 5,00]	3,50 [2,50; 5,00]	0,88

Продолжение Таблицы 5.2.1

Показатель	Основная группа n=64	Группа контроля n=61	p
Установленный путь заражения ВИЧ-инфекцией, абс. (%):			
Половой гомосексуальный	4 (6,2%)	2 (3,2%)	0,38
Половой гетеросексуальный	26 (40,6%)	22 (36,1%)	
Парентеральный инъекционный (употребление внутривенных наркотических веществ)	34 (53,1%)	37 (60,7%)	
Не установлен	0 (0%)	0 (0%)	
Стадия ВИЧ-инфекции на момент начала АРТ, абс. (%):			
3	1 (1,6%)	2 (3,2%)	0,79
4А	14 (21,8%)	16 (26,2%)	
4Б	25 (39,0%)	22 (36,1%)	
4В	24 (37,5%)	21 (34,4%)	
Показатель CD4+ лимфоцитов перед началом АРТ (клеток/мкл.), Ме [Q1; Q3]	78,00 [29,00; 128,50]	83,50 [46,75; 136,00]	0,75
CD4+-лимфоциты перед началом АРТ (%), Ме [Q1; Q3]	6,00 [3,00; 12,25]	7,00 [3,75; 10,00]	0,69
Показатель CD4+-лимфоцитов на скрининге, 1-й визит (клеток/мкл.), Ме [Q1; Q3]	275,00 [224,00; 321,00]	268,00 [237,50; 299,00]	0,76
CD4+-лимфоциты на скрининге, 1-й визит (%), М ± SD [95%ДИ]	19,35 ± 7,23 [17,43 – 21,27]	18,85 ± 6,72 [17,04 – 20,67]	0,71
Показатель CD8+-лимфоцитов на скрининге, 1-й визит (клеток/мкл.), Ме [Q1; Q3]	783,00 [540,00; 960,00]	712,00 [584,25; 835,75]	0,80
Показатель ИРИ (CD4+/CD8+) на скрининге, 1-й визит, Ме [Q1; Q3]	0,33 [0,23; 0,50]	0,35 [0,28; 0,43]	0,98
Индекс массы тела, Ме [Q1; Q3]	23,31 [21,98; 26,22]	24,15 [20,81; 25,83]	0,72
Показатель общего холестерина на скрининге, 1-й визит (ммоль/л), Ме [Q1; Q3]	4,57 [4,10; 5,34]	5,09 [4,20; 5,95]	0,06
Показатель ЛПНП на скрининге, 1-й визит (ммоль/л), М ± SD [95%ДИ]	2,98 ± 1,03 [2,63 – 3,34]	3,12 ± 1,08 [2,81 – 3,43]	0,55
Показатель ЛПВП на скрининге, 1-й визит (ммоль/л), Ме [Q1; Q3]	1,20 [1,00; 1,52]	1,27 [1,08; 1,62]	0,22

Продолжение Таблицы 5.2.1

Показатель	Основная группа n=64	Группа контроля n=61	p
Показатель триглицеридов на скрининге, 1-й визит (ммоль/л), Ме [Q1; Q3]	1,50 [0,90; 1,88]	1,33 [1,00; 2,07]	0,60
Коморбидная патология:			0,98
Органов дыхания	0	1 (1,6%)	
Нервно-психической сферы	1 (1,6%)	2 (3,3%)	0,96
Сердечно-сосудистой системы	5 (7,8%)	4 (6,5%)	0,94
Пищеварительного тракта	8 (12,5%)	9 (14,7%)	0,92
Мочеполовой системы	4 (6,25%)	6 (9,8%)	0,68
Кожных покровов	6 (9,3%)	4 (6,5%)	0,68
Опорно-двигательного аппарата	1 (1,6%)	2 (3,3%)	0,96
Ко-инфекция ВГС	41 (65,1%)	25 (45,5%)	0,02
Ко-инфекция ВГВ	3 (4,6%)	1 (1,6%)	0,64

Согласно полученным данным, группы статистически значимо отличались только по частоте ко-инфицирования ВГС — в основной группе пациентов с хроническим гепатитом С оказалось значимо больше — 65,1%, в то время как в группе контроля ко-инфицированы были 45,5% пациентов.

При анализе всех прочих показателей статистически значимых различий между группами не было обнаружено. Мужчин было больше, чем женщин в обеих группах (62,5% в основной группе, и 68,8% в контрольной), как и пациентов, инфицированных парентеральным путем (53,1% и 60,7% в основной и контрольной группах соответственно). Средняя длительность наблюдения в ГАУЗ СО «ОЦ СПИД» в основной группе составила 3 года, в группе контроля — 4 года. Средний период непрерывного получения АРТ в основной группе составил 3 года, в группе контроля — 3,5 года. Возраст участников исследования был преимущественно молодым. Показатели иммунного статуса на момент визита скрининга в обеих группах были схожие: медиана CD4+ лимфоцитов составила 275 клеток/мкл в основной группе и 268 клеток/мкл в группе контроля; медиана относительного показателя CD4+ лимфоцитов была 19% в основной группе и 17% в группе контроля; медиана

иммунорегуляторного индекса в основной группе составила 0,33, в группе контроля 0,35.

Ниже представлена структура компонентов схем АРТ в исследуемых группах пациентов (Таблица 5.2.2).

Таблица 5.2.2 - Компоненты АРТ, назначенные пациентам до визита скрининга

Компоненты схемы АРТ	Основная группа n=64	Группа контроля n=61	p
НИОТ			
Тенофовир	51 (79,7%)	40 (65,5%)	0,08
Абакавир	13 (20,3%)	21 (35,5%)	0,08
ННИОТ (суммарно)	39 (60,9%)	38 (62,3%)	0,87
Эфавиренз	38 (59,4%)	36 (59,0%)	0,97
Невирапин	1 (1,5%)	2 (3,3%)	0,53
Ингибиторы протеазы (суммарно)	25 (39,1%)	23 (37,7%)	0,88
Лопинавир	16 (25,0%)	11 (18,0%)	0,35
Дарунавир	6 (9,3%)	6 (9,8%)	0,93
Атазанавир	3 (4,7%)	6 (9,8%)	0,27

В обеих группах вторым компонентом НИОТ был ламивудин (100%), третьим — более, чем в половине случаев использовался тенофовир (79,7% в основной группе, и 65,5% в контрольной). По назначенным компонентам ИП и ННИОТ исследуемые группы статистически не различались.

По окончании наблюдения в 48 недель был проведен анализ показателей иммунного статуса у пациентов обеих групп с использованием критерия Фридмана для оценки связанных выборок (анализ «до-после») (Таблица 5.2.3).

Таблица 5.2.3 – Анализ динамики показателей CD4+лимфоцитов

Группы наблюдения	Этапы наблюдения					Р (анализ «до-после» - критерий Фридмана)
	Скрининг (1-й визит)	3-й месяц наблюдения	6-й месяц наблюдения	9-й месяц наблюдения	12-й месяц наблюдения	
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	

По результатам проведенного сравнения «до-после» связанных выборок, изменения по показателю CD4+-лимфоцитов были статистически значимы в обеих группах. 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 средних показателей CD4+-лимфоцитов в наблюдаемых группах (анализ несвязанных выборок), значимые различия были обнаружены только на 3-м месяце наблюдения — основная группа характеризовалась более

высоким уровнем CD4+-лимфоцитов. На 6-м, 9-м и 12-м месяцах наблюдения значимых различий не было выявлено.

Далее был проведен анализ динамики показателей иммунного статуса у пациентов обеих групп (динамические ряды) (Таблица 5.2.4).

Таблица 5.2.4 - Динамика CD4+ лимфоцитов в исследуемых группах (анализ динамических рядов)

Период	Показатель CD4+, кл/мкл		Абсолютный прирост, кл/мкл		Показатель наглядности, %		Показатель роста, %		Темп роста, %	
	Основная группа	Группа контроля	Основная группа	Группа контроля	Основная группа	Группа контроля	Основная группа	Группа контроля	Основная группа	Группа контроля
Скрининг (1-й визит)	263,7	263.9	нет	нет	100.0	100.0	нет	нет	нет	нет
3-й месяц наблюдения	300,6	271.6	36.9	7.7	114.0	102.9	114.0	102.9	14.0	2.9
6-й месяц наблюдения	296.2	278.3	-4.4	6.7	112.3	105.5	98.5	102.5	-1.5	2.5
9-й месяц наблюдения	312.3	285.2	16.1	6.9	118.4	108.1	105.4	102.5	5.4	2.5
12-й месяц наблюдения	315.5	290.1	3,2	4.9	119.6	109.9	101,0	101.7	1,0	1.7

Значительные различия между группами определяются на 3й месяц исследования — прирост в основной группе более высокий. Не было обнаружено различий в другие периоды, несмотря на тенденцию в основной группе к росту CD4+-лимфоцитов (Рисунок 5.2.2).



Рисунок 5.2.2- Динамика CD4+-лимфоцитов на различных этапах исследования

При анализе как связанных выборок (критерий Фридмана), так и несвязанных выборок (критерий Манна-Уитни), нам не удалось выявить статистически значимых различий и изменений относительного показателя CD4+ лимфоцитов (%), CD8+ лимфоцитов (клеток/мкл), а также ИРИ (Таблица 5.2.5).

Таблица 5.2.5 - Динамика показателей иммунного статуса в исследуемых группах

Группы наблюдения	Этапы наблюдения					Р (анализ «до-после» - критерий Фридмана)
	Скрининг (1-й визит)	3-й месяц наблюдения	6-й месяц наблюдения	9-й месяц наблюдения	12-й месяц наблюдения	
	Относительное количество CD4+-лимфоцитов (%)					
Основная группа, n=64 CD4+ (%) Me [Q1; Q3]	19,00 [13,00; 22,00]	19,00 [14,00; 23,00]	19,00 [14,00; 23,00]	20,00 [15,00; 25,00]	20,00 [15,00; 24,00]	0,43
Группа контроля, n=61 CD4+ (%) Me [Q1; Q3]	17,00 [14,00; 23,00]	18,00 [14,00; 23,00]	18,00 [15,00; 23,00]	18,00 [15,00; 23,00]	20,00 [15,00; 23,00]	0,61
Р (различия между несвязанными выборками — критерий Манна-Уитни)	0,71	0,79	0,71	0,26	0,98	
	Абсолютное количество CD8+ лимфоцитов (клеток/мкл)					
Основная группа, n=64 CD8+, клеток/мкл Me [Q1; Q3]	761,50 [545,75; 946,00]	762,00 [596,25; 1017,50]	741,00 [596,75; 1028,00]	782,00 [588,50; 1045,50]	792,00 [577,00; 1028,00]	0,96
Группа контроля, n=61 CD8+, клеток/мкл Me [Q1; Q3]	712,00 [578,75; 839,25]	687,50 [598,50; 888,25]	712,00 [609,00; 854,00]	685,00 [653,50; 902,50]	698,00 [600,00; 855,00]	0,93
Р (различия между несвязанными выборками — критерий Манна-Уитни)	0,80	0,54	0,95	0,62	0,45	

Продолжение Таблицы 5.2.5

Группы наблюдения	Этапы наблюдения					Р (анализ «до-после» - критерий Фридмана)
	Скрининг (1-й визит)	3-й месяц наблюдения	6-й месяц наблюдения	9-й месяц наблюдения	12-й месяц наблюдения	
Динамика ИРИ						
Основная группа, n=64 ИРИ, Me [Q1;Q3]	0,31 [0,19; 0,52]	0,37 [0,25;0,54]	0,33 [0,25; 0,51]	0,36 [0,24; 0,51]	0,39 [0,23; 0,56]	0,30
Группа контроля, n=61 ИРИ Me [Q1;Q3]	0,35 [0,28; 0,43]	0,36 [0,31; 0,47]	0,39 (0,27; 0,49)	0,37 [0,29; 0,46]	0,42 [0,28; 0,46]	0,17
Р (различия между несвязанными выборками — критерий Манна-Уитни)	0,98	0,88	0,60	0,73	0,55	

В рамках оценки безопасности и влияния долутегавира на липидный профиль пациентов, была проведена оценка динамики показателей липидограммы, а также изменения индекса массы тела. Результаты представлены ниже в таблицах 5.2.6, 5.2.7, 5.2.8.

Таблица 5.2.6 - Динамика уровня триглицеридов в исследуемых группах

Группы наблюдения	Этапы наблюдения			
	Скрининг (1-й визит)	6-й месяц наблюдения	12-й месяц наблюдения	Р (анализ «до-после» - критерий Фридмана)
Основная группа, n=64 Триглицериды, ммоль/л Me [Q1; Q3]	1,30 [0,90; 1,98]	1,1 [0,83; 1,54]	0,88 [0,69; 1,41]	*0,01 Рскрининг – 6й месяц = 0,037 Рскрининг– 12-й месяц = 0,001
Группа контроля, n=61 Триглицериды, ммоль/л Me [Q1; Q3]	1,23 [1,00; 2,07]	1,28 [1,05; 1,95]	1,30 [1,09; 2,00]	0,18
Р (критерий Манна-Уитни)	0,60	0,001	0,001	

Было выявлено статистически достоверное снижение уровня триглицеридов в основной группе пациентов на фоне начала приема долутегавира. В группе контроля значительной динамики в показателях триглицеридов не наблюдалось. Также были выявлены значимые различия между группами в динамике на 6-й и на 12-й месяц наблюдения (анализ несвязанных выборок).

Ниже представлены результаты анализа динамики показателей общего холестерина в исследуемых группах (Таблица 5.2.7).

Таблица 5.2.7 - Динамика уровня общего холестерина в исследуемых группах

Группы наблюдения	Этапы наблюдения			
	Скрининг (1-й визит)	6-й месяц наблюдения	12-й месяц наблюдения	P (анализ «до-после» - критерий Фридмана)
Основная группа, n=64 общий холестерин, ммоль/л Me [Q1; Q3]	4,57 [4,10; 5,34]	4,36 [3,89; 4,98]	4,40 [3,94; 4,88]	0,63
Группа контроля, n=61 общий холестерин, ммоль/л Me [Q1; Q3]	5,09 [4,20; 5,95]	4,89 [4,32; 5,73]	5,01 [4,50; 5,78]	0,28
P (критерий Манна-Уитни)	0,07	0,12	0,09	

Было отмечено отсутствие динамики общего холестерина в процессе наблюдения в обеих группах. Стоит отметить, что исходно среди пациентов основной группы, включенных в исследование, повышенный уровень холестерина отмечался у единичных участников.

Ниже представлены результаты анализа динамики показателей ЛПНП в исследуемых группах (Таблица 5.2.8).

Таблица 5.2.8 - Динамика уровня ЛПНП в исследуемых группах

Группы наблюдения	Этапы наблюдения			
	Скрининг (1-й визит)	6-й месяц наблюдения	12-й месяц наблюдения	Р (анализ «до-после» - критерий Фридмана)
Основная группа, n=64 ЛПНП, ммоль/л Ме [Q1; Q3]	3,05 [2,25; 3,69]	2,59 [2,10; 3,15]	2,50 [2,08; 3,08]	0,01 Рскрининг – 6й месяц = 0,024 Рскрининг– 12-й месяц = 0,001
Группа контроля, n=61 ЛПНП, ммоль/л Ме [Q1; Q3]	3,09 [2,35; 3,87]	3,23 [2,12; 3,98]	3,49 [2,96; 4,1]	0,08
Р (различия между несвязанными выборками — критерий Манна-Уитни)	0,55	0,01*	0,02*	

Было выявлено статистически достоверное снижение уровня ЛПНП в основной группе пациентов на фоне коррекции АРТ. В группе контроля значимой динамики в показателях ЛПНП не наблюдалось. Также были выявлены значимые различия между группами в динамике на 6-й и на 12-й месяц наблюдения (анализ несвязанных выборок).

Ниже представлены результаты анализа динамики показателей ЛПВП в исследуемых группах (Таблица 5.2.9).

Таблица 5.2.9 - Динамика уровня ЛПВП в исследуемых группах

Группы наблюдения	Этапы наблюдения			
	Скрининг (1-й визит)	6-й месяц наблюдения	12-й месяц наблюдения	Р (анализ «до-после» - критерий Фридмана)
Основная группа n=64 ЛПВП, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	1,20 [1,00; 1,52]	1,15 [1,00; 1,46]	1,17 [1,02; 1,61]	0,43
Группа контроля n=61 ЛПВП, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	1,27 [1,08; 1,62]	1,15 [1,12; 1,58]	1,30 [1,11; 1,67]	0,15
Р (критерий Манна-Уитни)	0,22	0,67	0,10	

По результатам анализа было отмечено отсутствие динамики показателей ЛПВП в процессе наблюдения в обеих группах.

Таким образом, по результатам проведенного анализа, в основной группе выявлено достоверное снижение уровня триглицеридов и ЛПНП в динамике с начала исследования до 48-й недели наблюдения. Было отмечено отсутствие динамики ЛПВП и общего холестерина в процессе исследования. В группе контроля значительной динамики в показателях липидограммы за 48 недель наблюдения не наблюдалось.

Известно, что одним из эффектов начала приема долутегравира может стать увеличение массы тела. Была проведена оценка динамики ИМТ пациентов обеих групп в процессе наблюдения (Таблица 5.2.10).

Таблица 5.2.10 - Динамика ИМТ в исследуемых группах

	Этапы наблюдения					Р (анализ «до-после» - критерий Фридмана)
	Скрининг	3-й месяц наблюдения	6-й месяц наблюдения	9-й месяц наблюдения	12-й месяц наблюдения	
Основная группа, n=64 ИМТ Me [Q1; Q3]	23,31 [21,98; 26,22]	23,89 [22,28; 26,67]	24,14 [22,34; 26,79]	24,01 [21,97; 26,31]	23,29 [21,63; 26,51]	0,28
Группа контроля, n=61 ИМТ Me [Q1; Q3]	24,15 [20,81; 25,83]	24,11 [21,20; 26,38]	24,15 [21,42; 27,11]	24,12 [20,28; 25,82]	24,0 [20,15; 25,75]	>0,79
Р (различия между несвязанными выборками — критерий Манна-Уитни)	0,72	0,57	0,47	0,66	0,84	

Проведенный анализ не выявил достоверного изменения ИМТ у пациентов обеих исследуемых групп в ходе исследования.

Также 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

Продолжение Таблицы 5.2.11

Показатель	Группа пациентов с приростом CD4+ лимфоцитов >50 кл/мкл в год n=26	Группа пациентов с приростом CD4+ лимфоцитов <50 кл/мкл в год n=38	p
CD4+ лимфоциты перед началом АРТ (%), Ме [Q1; Q3]	6,00 [3,25; 10,00]	7,50 [3,25; 11,75]	0,64
Показатель CD4+ лимфоцитов на скрининге, 1-й визит (клеток/мкл.), Ме [Q1; Q3]	251,00 [228,00; 315,00]	280,00 [211,00; 322,00]	0,93
CD4+ лимфоциты на скрининге, 1-й визит (%), М ± SD [95% ДИ]	20,15 ± 9,09 [16,48 – 23,83]	18,68 ± 5,28 [16,74 – 20,61]	0,47
Показатель ИРИ (CD4+/CD8+) на скрининге, 1-й визит, Ме [Q1; Q3]	0,39 [0,22; 0,50] ¹	0,31 [0,25; 0,42]	0,66
Компоненты схемы АРТ перед заменой на DTG ННИОТ	16 (61,5%)	23 (60,5%)	0,94
Ингибиторы протеазы	10 (38,5%)	15 (39,5%)	0,94
Длительность получения АРТ до включения в исследование (в годах), Ме [Q1; Q3]	3,00 [2,00; 4,50]	3,50 [2,50; 5,00]	0,55
Показатель ЛПНП на скрининге, 1-й визит (ммоль/л), М ± SD [95% ДИ]	2,90 ± 1,23 [2,21 – 3,58]	3,04 ± 0,88 [2,63 – 3,45]	0,69
Показатель триглицеридов на скрининге, 1-й визит (ммоль/л), Ме [Q1; Q3]	1,30 [0,81; 1,96]	1,30 [0,97; 1,64]	0,75

Проведенный сравнительный анализ характеристик пациентов основной группы, показавших прирост CD4+ лимфоцитов и пациентов, не имеющих значительной динамики показателей, не выявил достоверно значимых различий.

Резюме

Таким образом, по результатам исследования влияния лечения ХГС препаратами прямого противовирусного действия на восстановление CD4+ лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов в стадии тяжелого иммунодефицита, нам не удалось выявить значимого влияния эрадикации ВГС на динамику показателей иммунного статуса. Тем не менее, нормализация биохимических показателей, снижение уровня фиброза печени, а также доказанное в иных исследованиях снижение уровня хронического воспаления, оказывают явное положительное влияние на прогноз и качество жизни пациентов с тяжелым иммунодефицитом и иммунологической неэффективностью АРТ.

По результатам проведенного рандомизированного исследования по оценке результатов коррекции схемы АРТ путем замены ИП и ННИОТ на долутегравир, был отмечен значительный прирост CD4+ лимфоцитов в основной группе в первые 3 месяца наблюдения, а также большее количество пациентов, попавших в группу «иммунологических ответчиков», по сравнению с группой контроля. Это может быть косвенно объяснено несколькими причинами:

- 1) Снижение лекарственной нагрузки, переход на однократный прием АРТ, и, как следствие улучшение приверженности к лечению у пациента — уменьшение частоты случаев «случайных» пропусков приема терапии, что может пациентом не озвучиваться и не отражаться на показателях вирусной нагрузки, но, тем не менее влиять на показатели иммунного статуса.

- 2) Улучшение приверженности к лечению также за счет исчезновения нежелательных явлений при переходе на долутегравир с ингибиторов протеазы и ННИОТ первого поколения (эфавиренз, невирапин).

- 3) Улучшение липидного профиля за счет снижения триглицеридов, ЛПНП, что может влиять на снижение уровня хронического воспаления.

Отсутствие значительной статистически достоверной разницы в итоговых показателях иммунного статуса между исследуемыми группами – свидетельствует о нецелесообразности изменения схемы АРТ путем замены ИП или ННИОТ на долутегравир всех пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ, и может быть использован при данном состоянии в качестве вспомогательного, при индивидуальной оценке для пациента риска и пользы данных действий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день сохраняется тенденция к увеличению числа ВИЧ-инфицированных пациентов в стадии тяжелого иммунодефицита, ранее не получавших АРТ, которые требуют особого внимания от врачей-специалистов. У значительной части таких пациентов не удастся восстановить уровень CD4+ клеток до оптимальных значений, несмотря на полное подавление репликации ВИЧ с помощью АРТ. В настоящее время отсутствуют рекомендации по ведению пациентов с недостаточным восстановлением CD4+ лимфоцитов на фоне АРТ. В связи с этим, изучение феномена иммунологической неэффективности АРТ представило актуальную проблему. Целью настоящего исследования стало выявить предикторы, в совокупности влияющие на развитие иммунологической неэффективности АРТ, а также поиск подходов к ее терапевтической коррекции в условиях клинической практики врача-инфекциониста.

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.

В обсервационное когортное исследование всего было включено 475 пациентов. Были выделены эпидемиологические и клинико-лабораторные особенности группы «наивных» ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом. По результатам анализа эпидемиологических данных, данная когорта пациентов отличается от общей когорты ВИЧ-инфицированных пациентов в Свердловской области, так как в ней преобладает парентеральный инъекционный путь заражения инфекцией (57,6%). Выявлено, что в данной когорте преобладают мужчины (58,3%). Средний возраст пациентов составил 38,0 [34,0; 43,0] лет.

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» - 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]. Медианы абсолютного и относительного показателей CD4+-лимфоцитов перед началом АРТ в группе «А» статистически достоверно были ниже и составили 48,00 клеток/мкл. [21,50; 73,50 клеток/мкл.] и 5,00% [2,00; 8,00%] соответственно. В группе «В» медианы абсолютного количества и относительного показателя CD4+-лимфоцитов перед началом АРТ составили 151,50 клеток/мкл [122,75; 174,00 клеток/мкл] и 11,00% [9,00; 15,00%] соответственно. Медиана ТЛИ 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. Показатели НЛИ 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. Данные различия свидетельствуют о более тяжелых нарушениях иммунной системы в группе с более низкими показателями CD4+ лимфоцитов.

Установлено, что наибольший прирост CD4+ лимфоцитов в обеих группах происходил в первый год приема АРТ. Во второй и третий год темпы восстановления CD4+-лимфоцитов значительно снижались.

При анализе зарегистрированных оппортунистических инфекций до начала АРТ в изучаемых когортах, вторичные заболевания значительно чаще регистрировались в группе «А» - 171 чел., 74,0%; в группе «В» вторичные заболевания были зарегистрированы у 115 чел., 47,1%. В структуре

коморбидной патологии, не связанной с ВИЧ, в обеих группах преобладающими были ХГС, вторичная тромбоцитопения, железодефицитная анемия и заболевания сердечно-сосудистой системы. Группа «А» ожидаемо характеризовалась более высоким уровнем коморбидности по отношению к группе «В», что в большей степени, вероятно, связано с более частым проявлением СПИД-ассоциированных заболеваний (которые при подсчете индекса по Charlson дают наибольшее количество баллов), а также иной соматической патологии.

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

Однократное повышение показателей выше установленного порога не расценивалось, как иммунологическая эффективность 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.

Было установлено, что иммунологическая неэффективность АРТ является распространенным феноменом, и развивается в 59,8% случаев среди ВИЧ-инфицированных пациентов, которые начинают лечение в стадии тяжелого иммунодефицита, несмотря на подавленную репликацию вируса

согласно лабораторным данным.

Шансы развития иммунологической неэффективности АРТ в группе «А» были выше в 3,178 раза, по сравнению с группой «В», различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 2,161 – 4,674).

Была исследована взаимосвязь абсолютного и относительного показателя CD4+-лимфоцитов на момент начала АРТ и прогноза развития иммунологической неэффективности терапии с помощью ROC-анализа. Пороговое значение абсолютного показателя CD4+-лимфоцитов 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%.

Было выявлено статистически значимое различие в возрасте пациентов в зависимости от развития у них иммунологической неэффективности АРТ. Пациенты с иммунологической неэффективностью терапии имели более старший возраст по отношению к пациентам с оптимальным иммунным ответом на АРТ. Пороговое значение возраста составило 37 лет. Показатель равный или выше данного значения может являться прогностическим маркером для прогноза развития иммунологической неэффективности АРТ.

Влияние возраста пациента на восстановление CD4+ лимфоцитов было аналогично продемонстрировано во многих исследованиях и объясняется постепенной инволюцией тимуса [22, 53].

Также по результатам исследования, у пациентов мужского пола шансы развития иммунологической неэффективности АРТ достоверно выше, чем у женщин (ОШ = 2,003; 95% ДИ: 1,345 – 3,446). Мы предполагаем, что среди пациентов мужского пола чаще встречается инъекционный путь передачи ВИЧ-инфекции, что косвенно объясняет полученные данные. Вероятность развития иммунологической неэффективности АРТ у пациентов с установленным инъекционным путем заражения ВИЧ оказалась достоверно выше, по сравнению с пациентами с половым гомо- и гетеросексуальными

путями передачи инфекции. В литературе описано негативное влияние употребления внутривенных наркотиков на краткосрочное и долгосрочное восстановление CD4-лимфоцитов посредством изменения процесса репарации ДНК лимфоцитов, увеличения генетического повреждения иммунных клеток, подавление функциональной активности мононуклеарных клеток и пр [101]. Также у данной группы пациентов отмечается низкая критика к состоянию своего здоровья, вследствие чего они позже встают на диспансерный учет и начинают прием АРТ.

При оценке показателей лейкоцитарных индексов, пациенты с иммунологической неэффективностью АРТ имели более высокий уровень НЛИ. Пороговое значение НЛИ составило 1,85. Показатель равный или выше данного значения может являться прогностическим маркером для прогноза развития иммунологической неэффективности АРТ.

Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, согласно данным литературы, является легко измеримым и простым индикатором воспалительного процесса, в т.ч. хронического воспаления, а также имеет взаимосвязь со смертностью пациентов с ВИЧ-инфекцией [72]. Можно предположить, что его уровень косвенно отражает уровень воспаления у пациентов с низкими CD4+, что так же имеет влияние на восстановление иммунного статуса.

При оценке иных исходных показателей клинического анализа крови (уровень лейкоцитов, лимфоцитов, гемоглобина, тромбоцитов), а также ТЛИ статистически значимых различий между пациентами с иммунологической неэффективностью АРТ и пациентами с оптимальным иммунным ответом на АРТ не было обнаружено.

При оценке динамики показателей CD4+лимфоцитов у пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ статистически достоверно выявлены значительно более низкие показатели прироста абсолютного количества CD4+ лимфоцитов за первый, второй, и третий год лечения, в сравнении с пациентами с оптимальным иммунным ответом.

При анализе коморбидной патологии было выявлено, что в группе пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ случаи заболевания туберкулезом 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).

При сравнении частоты развития иммунологической неэффективности АРТ в зависимости от ко-инфекции ВИЧ/ХГС, были также установлены статистически значимые различия. У пациентов с ко-инфекцией ХГС 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).

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 ($\approx 2,718$)

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)

$X_{ПП}$ – 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 «НЛИ перед началом АРТ», «наличие ко-инфекции ХГС», «наличие ко-инфекции 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 было определено с помощью ROC-анализа. Пороговое значение функции Р 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).

В рамках проспективно-ретроспективного анализа, нами было проведено обсервационное исследование по оценке влияния лечения ХГС курсом ПППД на динамику CD4+-лимфоцитов. Все пациенты, включенные в исследование и имеющие диагноз «Хронический гепатит С» (214 чел.), были разделены на 2 группы:

- 1) Получившие курс ПВТ ХГС— 26 человек.
- 2) Не получившие курс ПВТ ХГС—188 человек.

По результатам анализа, нами не было выявлено значимых различий по динамике и приросту абсолютного и относительного показателя CD4+-лимфоцитов в группах. После эрадикации ХГС препаратами прямого

противовирусного действия риск развития иммунологической неэффективности АРТ составил 73,1%, а в случае отсутствия лечения ХГС – 65,6% (ОШ=1,02; 95%ДИ=0,86-1,8), т.е. в обеих группах риск развития иммунологической неэффективности АРТ в результате эрадикации ко-инфекции ХГС не уменьшался.

Тем не менее, в группе пациентов, получивших курс ПВТ ХГС через 12 недель после окончания лечения выявлено достоверное снижение уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ) в биохимическом анализе крови, а также снижение уровня фиброза тканей печени по данным фиброэластометрии. Было отмечено отсутствие динамики уровня тромбоцитов до и после лечения ХГС.

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 ИП или ННИОТ на долутегавир (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).

По результатам проведенного сравнения «до-после» связанных выборок, изменения по показателю CD4+-лимфоцитов были статистически значимы в обеих группах. 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. Тем не менее, при анализе средних показателей CD4+-лимфоцитов в наблюдаемых группах (анализ несвязанных выборок), достоверные различия были обнаружены только на 3-м месяце наблюдения — основная группа характеризовалась более высоким уровнем CD4+-

лимфоцитов. На 6-м, 9-м и 12-м месяцах наблюдения достоверных различий не было выявлено.

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

Было отмечено достоверное снижение уровня триглицеридов и ЛПНП в динамике с начала исследования до 48-й недели наблюдения в основной группе. Было отмечено отсутствие динамики ЛПВП и общего холестерина в процессе исследования. В группе контроля значительной динамики в показателях липидограммы за 48 недель наблюдения не наблюдалось.

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.

Таким образом, полученные данные подтверждают влияние на развитие иммунологической неэффективности АРТ таких факторов, как пол, возраст, установленный путь передачи ВИЧ, исходный уровень CD4⁺-лимфоцитов и их абсолютный прирост за первый год непрерывного лечения, дополняя имеющиеся данные совокупным анализом предикторов с помощью бинарной логистической регрессии.

Помимо этого, результаты исследования расширяют представления о критериях диагностики иммунологической неэффективности АРТ, а также вновь поднимают проблему отсутствия эффективных методов ее коррекции.

На сегодняшний день практикующие специалисты имеют в арсенале средства, способные повлиять на приверженность пациентов к лечению и наблюдению, минимизировать нежелательные явления АРТ (в т.ч. долгосрочные), улучшить качество жизни и прогноз ЛЖВ с тяжелым иммунодефицитом. Такими средствами в рутинной клинической практике может являться лечение ХГС на любом сроке наблюдения, коррекция АРТ, тщательный подход к диагностике и мониторингу коморбидной патологии.

Таким образом, необходимо индивидуализировать подход к мониторингу и назначению АРТ у больных ВИЧ-инфекцией в стадии тяжелого иммунодефицита, с учетом факторов риска развития в данной группе пациентов иммунологической неэффективности проводимой терапии.

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 долутегравира при отсутствии клинических противопоказаний.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ - аланинаминотрансфераза
АРТ - антиретровирусная терапия
АСТ - аспартатаминотрансфераза
ВГВ - вирус гепатита В
ВГС - вирус гепатита С
ВН - вирусная нагрузка
ВПГ — вирус простого герпеса
ГГТП — гамма-глутамилтранспептидазы
ДИ — доверительный интервал
ЖКТ—желудочно-кишечный тракт
ИБС - ишемическая болезнь сердца
ИИ – ингибитор интегразы
ИЛ-6 - интерлейкин-6
ИМТ – индекс массы тела
ИП – ингибитор протеазы
ИФА — иммуноферментный анализ
ЛЖВ – люди, живущие с ВИЧ
ЛПВП - липопротеины высокой плотности
ЛПНП - липопротеины низкой плотности
ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение
ЛС — лекарственное средство
НЛИ — нейтрофильно-лимфоцитарный индекс
НИОТ - нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
ННИОТ - ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
НЯ – нежелательные явления
ОХ – общий холестерин
ПАВ – психоактивные вещества

ПВТ — противовирусная терапия

ПППД — препараты прямого противовирусного действия

ПМЛ — прогрессирующая мелкоочаговая лейкоэнцефалопатия

ПЦР - полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

РКИ — рандомизированное контролируемое исследование

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицериды

ТЛИ — тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс

ТМФ — трансплантация фекальной микробиоты

ФНО-α - фактор некроза опухоли-альфа

ХБП - хроническая болезнь почек

ХГВ – хронический вирусный гепатит В

ХГС – хронический вирусный гепатит С

ЦМВ - цитомегаловирус

CD4 - Т-лимфоциты с рецептором CD4+

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ основных эпидемиологических показателей ВИЧ-инфекции и результатов многолетнего применения антиретровирусной терапии (по материалам Северо-Запада России) / Н. А. Беляков, С. В. Огурцова, О. В. Азовцева [и др.] // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 9, № 1 (32). – С. 19-27.
2. 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.
3. 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. – С.16.
4. 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.
5. Беляков, Н. А. Противодействие ВИЧ-инфекции и рост заболеваемости в России / Н. А. Беляков, В. В. Рассохин, А. С. Бобрешова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2017. – Т. 9, №. 2. – С. 82-90.
6. Бобкова, М.Р. Латентность ВИЧ / М.Р. Бобкова. - Москва: Спорт, 2021. - 228 с.
7. ВИЧ-инфекция и СПИД : национальное руководство / под ред. В. В. Покровского. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 696 с.
8. ВИЧ-инфекция у взрослых. Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации / Национальная ассоциация

специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. - Москва, 2020. - 87 с.

9. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень №49 [электронный ресурс] // Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом. – URL: <http://www.hivrussia.info/elektronnye-versii-informatsionnyh-byulletenij/?ysclid=mj7ibkco59580956507/> (дата обращения – 20.09.2024).

10. Ганкина, Ю.Г. Эффективность и безопасность схем антиретровирусной терапии, включающих дарунавир/ритонавир (DRV/RTV) у пациентов с иммунологической неэффективностью предыдущих схем лечения ВИЧ-инфекции / Ю.Г. Ганкина // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2010. – Т. 2, №. 4. – С. 86-90.

11. 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.

12. Коморбидные и тяжелые формы ВИЧ-инфекции в России / Н.А. Беляков, В.В. Рассохин, Т.Н. Трофимова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 9–25.

13. Королевская, Л. Б. Состояние митохондрий CD4+ Т-лимфоцитов у ВИЧ/ВГС-коинфицированных пациентов с различной эффективностью восстановления иммунной системы при проведении антиретровирусной терапии / Л. Б. Королевская, Е. В. Сайдакова, В. В. Власова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2021. – Т. 13, №. 3. – С. 52-60.

14. Кравченко, А.В. Новый ингибитор интегразы ВИЧ долутегравир в схемах антиретровирусной терапии у пациентов, ранее не получавших лечения / А.В. Кравченко, С.Л. Максимов // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2015.– Т.13, №4.– С. 83-90.

15. Леонова, О.Н. Тяжелые и коморбидные состояния у больных с ВИЧ-инфекцией: анализ неблагоприятных исходов / О.Н. Леонова, Е.В. Степанова, Н.А. Беляков // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 55–64.
16. Олейник, А. Ф. Иммунологическая неэффективность антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции: дис. ...канд. мед. наук: 14.01.09 / Олейник Альфия Фаридовна. – СПб., 2017. – 181 с.
17. Олейник, А. Ф. Причины иммунологической неэффективности антиретровирусной терапии у пациентов с ВИЧ-инфекцией / А. Ф. Олейник, В. Х. Фазылов // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 4. – С. 581-588.
18. Продолжительность течения ВИЧ-инфекции и влияющие на нее факторы / А. В. Покровская, А. А. Попова, Н. Н. Ладная [и др.] // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 11. – С. 20-23.
19. Сайдакова, Е.В. Хроническая иммунная активация снижает восприимчивость CD4+Т-лимфоцитов к IL-7 у ВИЧ-инфицированных пациентов с неэффективным ответом иммунной системы на антиретровирусную терапию / Е.В. Сайдакова, Л.Б. Королевская, К.В. Шмагель // Российский иммунологический журнал. – 2020. – Т. 23, № 3.– С. 359-364.
20. Сайдакова, Е.В. Эрадикация вируса гепатита С у ВИЧ-инфицированных иммунологических неотвечиков способствует частичной нормализации показателей системного воспаления, но не приводит к быстрому восстановлению численности CD4+ Т-лимфоцитов / Е. В. Сайдакова, Л. Б. Королевская, Н. Г. Шмагель // Доклады Российской академии Наук. Науки о жизни. – 2023., Т. 512. – С. 454–459.
21. Справка ВИЧ в России на 31.12.2023 г. [электронный ресурс] // ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора – URL: <http://www.hivrussia.info/dannye-po-vich-infektsii-v-rossii/> (дата обращения – 20.09.2024).

22. Шмагель, К. В. Активация иммунитета при ВИЧ-инфекции / К. В. Шмагель, Н. Г. Шмагель, В. А. Черешнев // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19, №. 5. – С. 489-504.
23. Шмагель, К. В. Дискордантный ответ CD4⁺ Т-лимфоцитов на антиретровирусную терапию / К.В. Шмагель // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2019. – Т.11, №. 1. – С. 16-30.
24. Шмагель, К. В. Состояние иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов, ко-инфицированных вирусом гепатита С / К. В. Шмагель, В. А. Черешнев // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2019. – Т. 10, №. 4. – С. 25-36.
25. A baseline metabolomic signature is associated with immunological CD4⁺ T-cell recovery after 36 months of antiretroviral therapy in HIV-infected patients / E. Rodríguez-Gallego, J. Gomez, Y. M. Pacheco [et al.] // AIDS. – 2018. – Vol. 32, № 5. – P. 565.
26. A lower baseline CD4/CD8 T-cell ratio is independently associated with immunodiscordant response to antiretroviral therapy in HIV-infected subjects / I. Rosado-Sánchez, I. Herrero-Fernández, A. I. Álvarez-Ríos [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2017. – Vol. 61, № 8. – P. e00605-00617.
27. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M.E. Charlson, P. Pompei, K.L. Ales [et al.] // J. Chronic Dis. – 1987. – Vol. 40, № 5. – P. 373-383.
28. A pilot trial of adding maraviroc to suppressive antiretroviral therapy for suboptimal CD4⁺ T-cell recovery despite sustained virologic suppression: ACTG A5256 / T. J. Wilkin, C. M. Lalama, J. McKinnon [et al.] // J. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 206, № 4. – P. 534-542.
29. A review of the use of biological agents in human immunodeficiency virus positive patients with rheumatological diseases / M. A. Attallah, M. D. J. Jara, A. S. Gautam [et al.] // Cureus. – 2020. – Vol. 12, № 10 – P. e10970.

30. Alcohol consumption and HIV disease progression / J. H. Samet, D. M. Cheng, H. Libman [et al.] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2007. – Vol. 46, № 2. – P. 194.
31. Alcohol use accelerates HIV disease progression / M. K. Baum, C. Rafie, S. Lai [et al.] // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* – 2010. – Vol. 26, № 5. – P. 511-518.
32. Alcohol use and HIV disease progression in an antiretroviral naive cohort / J. A. Hahn, D. M. Cheng, N. I. Emenyonu [et al.] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2018. – Vol. 77, № 5. – P. 492.
33. Altered gut microbiota correlate with different immune responses to HAART in HIV-infected individuals / Y. Xie, J. Sun, L. Wei [et al.] // *BMC Microbiol.* – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 1-12.
34. Appay, V. Immune activation and immune aging in HIV infection / V. Appay, A. D. Kelleher // *Curr. Opin. HIV AIDS.* – 2016. – Vol.11, № 2. – P. 242-249.
35. Association between gut microbiota and CD4 recovery in HIV-1 infected patients / W. Lu, Y. Feng, F. Jing [et al.] // *Front. Microbiol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1451.
36. Association between systemic inflammation and incident diabetes in HIV-infected patients after initiation of antiretroviral therapy / T. T. Brown, K. Tassiopoulos, R. J. Bosch [et al.] // *Diabetes care.* – 2010. – Vol. 33, № 10. – P. 2244-2249.
37. Autoimmune diseases and HIV infection: a cross-sectional study / E. Viro, A. Duclos, L. Adelaide [et al.] // *Medicine.* – 2017. – Vol. 96, №. 4. – P. e5769.
38. Blanco, J. R. Impact of dolutegravir and efavirenz on immune recovery markers: results from a randomized clinical trial / J. R. Blanco, B. Alejos, S. Moreno // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2018. – Vol. 24, № 8. – P. 900-907.
39. CD4 cell levels during treatment for tuberculosis (TB) in Ethiopian adults and clinical markers associated with CD4 lymphocytopenia / S. Skogmar, T. Schön, T. T. Balcha [et al.] // *PloS one.* – 2013. – Vol. 8, № 12. – P. e83270.

40. CD4 T-cell hyperactivation and susceptibility to cell death determine poor CD4 T-cell recovery during suppressive HAART / M. Massanella, E. Negro, N. Pérez-Álvarez [et al.] // *AIDS*. – 2010. – Vol. 24, № 7. – P. 959-968.
41. CD4:CD8 ratio as a frontier marker for clinical outcome, immune dysfunction and viral reservoir size in virologically suppressed HIV-positive patients / W. Lu, V. Mehraj, K. Vyboh [et al.] // *J. Int. AIDS Soc.* – 2015. – Vol. 18, № 1. – P. 20052.
42. CD4⁺ cell count responses to antiretroviral therapy are not impaired in HIV-infected individuals with tuberculosis co-infection / R. K. Gupta, A. E. Brown, D. Zenner [et al.] // *AIDS*. – 2015. – Vol. 29, № 11. – P. 1363-1368.
43. Cenderello, G. Discordant responses to cART in HIV-1 patients in the era of high potency antiretroviral drugs: clinical evaluation, classification, management prospects / G. Cenderello, A. De Maria // *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* – 2016. – Vol. 14, № 1. – P. 29-40.
44. Challenges in the management of HIV infection: update on the role of probiotic supplementation as a possible complementary therapeutic strategy for cART treated people living with HIV/AIDS / G. Ceccarelli, M. Statzu, L. Santinelli [et al.] // *Expert Opin. Biol. Ther.* – 2019. – Vol. 19, № 9. – P. 949-965.
45. Changes in cardiovascular biomarkers in HIV-infected patients switching from ritonavir-boosted protease inhibitors to raltegravir / E. Martínez, M. D. Polyana, J. M. Llibre [et al.] // *AIDS*. – 2012. – Vol. 26, № 18. – P. 2315-2326.
46. Changes in intestinal microbiota in HIV-1-infected subjects following cART initiation: influence of CD4⁺ T cell count / Y. Ji, F. Zhang, R. Zhang [et al.] // *Emerg. Microbes Infect.* – 2018. – Vol. 7, № 1. – P. 1-4.
47. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection / D. C. Douek, R. D. McFarland, P. H. Keiser [et al.] // *Nature*. – 1998. – Vol. 396, № 6712. – P. 690-695.
48. Characteristics, Determinants, and clinical relevance of CD4 T cell recovery to <500 cells/ μ L in HIV type 1—infected individuals receiving potent antiretroviral therapy / G. R. Kaufmann, H. Furrer, B. Ledergerber [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 41, № 3. – P. 361-372.

49. Characterization of HIV-HBV co-infection in a multi-national HIV-infected cohort / L. Smeaton, C. L. Thio, M. Saulynas [et al.] // AIDS. – 2013. – Vol. 27, № 2. – P. 191.
50. Clinical outcome of HIV-infected antiretroviral-naive patients with discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy / R. Tan, A. O. Westfall, J. H. Willig [et al.] // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2008. – Vol. 47, № 5. – P. 553-558.
51. CMV+ serostatus associates negatively with CD4: CD8 ratio normalization in controlled HIV-infected patients on cART / I. Poizot-Martin, C. Allavena, C. Duvivier [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, № 11. – P. e0165774.
52. Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 \geq 500/mm³ compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration / C. Lewden, V. Bouteloup, S. De Wit [et al.] // Int. J. Epidemiol. – 2012. – Vol. 41, № 2. – P. 433-445.
53. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations [электронный ресурс] // World Health Organization[site]. – WHO, 2014. - URL: <https://arvt.ru/sites/default/files/WHO-guidelines-on-HIV-key-populations-2014-RUS.pdf> (дата обращения 20.09.2024)
54. COPD in HIV-infected patients: CD4 cell count highly correlated / K. Risso, F. Guillouet-de-Salvador, L. Valerio [et al.] // PloS one. – 2017. – Vol. 12, № 1. – P. e0169359.
55. Cycling CD4+ T cells in HIV-infected immune non-responders have mitochondrial dysfunction / S. A. Younes, A. Talla, S. P. Ribeiro [et al.] // J. Clin. Invest. – 2018. – Vol. 128, № 11. – P. 5083-5094.
56. Cyclosporin A provides no sustained immunologic benefit to persons with chronic HIV-1 infection starting suppressive antiretroviral therapy: results of a randomized, controlled trial of the AIDS Clinical Trials Group A5138 / M. M. Lederman, L. Smeaton, K. Y. Smith [et al.] // J. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 194, № 12. – P. 1677-1685.

57. Daily nutritional supplementation with vitamin D3 and phenylbutyrate to treatment-naïve HIV patients tested in a randomized placebo-controlled trial / S. Ashenafi, W. Amogne, E. Kassa [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, № 1. – P. 133.
58. Definition of immunological nonresponse to antiretroviral therapy: a systematic review / R. Rb-Silva, A. Goios, C. Kelly [et al.] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2019. – Vol. 82, №. 5. – P. 452-461.
59. Depression and HIV disease progression: a mini-review / A. Yousuf, S. R. M. Arifin, R. Musa [et al.] // *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health*. – 2019. – Vol. 15. – P. 153.
60. Differences in response to antiretroviral therapy by sex and hepatitis C infection status / J. L. Marcus, W. A. Leyden, C. R. Chao [et al.] // *AIDS Patient Care STDS*. – 2015. – Vol. 29, № 7. – P. 370-378.
61. Dillon, S. M. The gut microbiome and HIV-1 pathogenesis: a two way street / S. M. Dillon, D. N. Frank, C. C. Wilson // *AIDS*. – 2016. – Vol. 30, № 18. – P. 2737.
62. Discordant immune response with antiretroviral therapy in HIV-1: a systematic review of clinical outcomes / C. Kelly, K. M. Gaskell, M. Richardson [et al.] // *PloS one*. – 2016. – Vol. 11, № 6. – P.e0156099.
63. Does rapid HIV disease progression prior to combination antiretroviral therapy hinder optimal CD4+ T-cell recovery once HIV-1 suppression is achieved? / I. Jarrin, N. Pantazis, J. Dalmau [et al.] // *AIDS*. – 2015. – Vol. 29, № 17. – P. 2323.
64. Drug use is associated with anti-CD4 IgG-mediated CD4+ T cell death and poor CD4+ T cell recovery in viral-suppressive HIV-infected individuals under antiretroviral therapy / W. Jiang, Z. Luo, L. Martin [et al.] // *Curr. HIV Res*. – 2018. – Vol. 16, № 2. – P. 143-150.
65. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival / M. M. Kitahata, S. J. Gange, A. G. Abraham [et al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2009. – Vol. 360, № 18. – P. 1815-1826.

66. Effect of probiotic and synbiotic supplementation on inflammatory markers in health and disease status: A systematic review and meta-analysis of clinical trials / A. Kazemi, S. Soltani, S. Ghorabi [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2020. – Vol. 39, № 3. – P. 789-819.
67. Effects of short-term probiotic ingestion on immune profiles and microbial translocation among HIV-1-infected Vietnamese children / A. Ishizaki, X. Bi, L. V. Nguyen [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18, № 10. – P. 2185.
68. Elevated humoral response to cytomegalovirus in HIV-infected individuals with poor CD4+ T-cell immune recovery / E. Gomez-Mora, M. Massanella, E. Garcia [et al.] // *PloS one.* – 2017. – Vol. 12, № 9. – P. e0184433.
69. Eradication of hepatitis C virus (HCV) reduces immune activation, microbial translocation, and the HIV DNA level in HIV/HCV-coinfected patients / L. F. López-Cortés, M. Trujillo-Rodríguez, A. Báez-Palomo [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 218, № 4. – P. 624-632.
70. Estes, J. D. Pathobiology of HIV/SIV-associated changes in secondary lymphoid tissues / J. D. Estes // *Immunol. Rev.* – 2013. – Vol. 254. – № 1. – P. 65-77.
71. Factors associated with collagen deposition in lymphoid tissue in long-term treated HIV-infected patients / A. Diaz, L. Alós, A. León [et al.] // *AIDS.* – 2010. – Vol. 24, № 13. – P. 2029-2039.
72. Factors associated with the incidence of type 2 diabetes mellitus in HIV-infected participants in the Swiss HIV Cohort Study / B. Ledergerber, H. Furrer, M. Rickenbach [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 45, № 1. – P. 111-119.
73. Failure of combined antiretroviral therapy intensification with maraviroc and raltegravir in chronically HIV-1 infected patients to reduce the viral reservoir: the IntensHIV randomized trial / A. Lafeuillade, A. Assi, C. Poggi [et al.] // *AIDS Res. Ther.* – 2014. – Vol. 11, № 1. – P. 1-6.
74. Fecal microbiota transplantation: Review and update / J. W. Wang, C. H. Kuo, F. C. Kuo [et al.] // *J. Formos. Med. Assoc.* – 2019. – Vol. 118. – P. S23-S31.

75. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people living with HIV: systematic review and meta-analysis / A. S. Shah, D. Stelzle, K. K. Lee [et al.] // *Circulation*. – 2018. – Vol. 138, № 11. – P. 1100-1112.
76. Hahn, J. A. Alcohol and HIV disease progression: weighing the evidence / J. A. Hahn, J. H. Samet // *Curr. HIV/AIDS Rep.* – 2010. – Vol. 7, № 4. – P. 226-233.
77. Hazardous alcohol consumption is not associated with CD4+ T-cell count decline among PLHIV in Kampala Uganda: A prospective cohort study / B. Wandera, N. M. Tumwesigye, J. I. Nankabirwa [et al.] // *PLoS one*. – 2017. – Vol. 12, № 6. – P. e0180015.
78. Hepatitis B and C co-infection among HIV-infected adults while on antiretroviral treatment: long-term survival, CD4 cell count recovery and antiretroviral toxicity in Cambodia / J. van Griensven, L. Phirum, K. Choun [et al.] // *PloS one*. – 2014. – Vol. 9, № 2. – P. e88552.
79. Hepatitis B and C co-infection in HIV patients from the TREAT Asia HIV observational database: analysis of risk factors and survival / M. Chen, W.W. Wong, M.G. Law [et al.] // *PloS one*. – 2014. – Vol. 9, № 2. – P. e88552.
80. Hepatitis B virus infection is associated with impaired immunological recovery during antiretroviral therapy in the Swiss HIV cohort study / G. Wandeler, T. Gsponer, F. Bihl [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 208, № 9. – P. 1454-1458.
81. Hepatitis C virus coinfection does not influence the CD4 cell recovery in HIV-1-infected patients with maximum virologic suppression / L. Peters, A. Mocroft, V. Soriano [et al.] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2009. – Vol. 50, № 5. – P. 457-463.
82. Higher time-updated body mass index: association with improved CD4+ cell recovery on HIV treatment / J. R. Koethe, C. A. Jenkins, B. Lau [et al.] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2016. – Vol. 7, № 2. – P. 197.
83. HIV and cardiovascular disease / K. So-Armah, L. A. Benjamin, G. S. Bloomfield [et al.] // *Lancet HIV*. – 2020. – Vol. 7, № 4. – P. e279-e293.

84. HIV disease progression despite suppression of viral replication is associated with exhaustion of lymphopoiesis / D. Sauce, M. Larsen, S. Fastenackels [et al.] // *Blood*. – 2011. – Vol. 117, № 19. – P. 5142-5151.
85. HIV outcomes in Hepatitis B virus coinfecting individuals on HAART / H. M. Chun, O. Mesner, C. L. Thio [et al.] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2014. – Vol. 66, № 2. – P. 197.
86. HIV-1 replication and immune dynamics are affected by raltegravir intensification of HAART-suppressed subjects / M. J. Buzón, M. Massanella, J. M. Llibreboch [et al.] // *Nat. Med.* – 2010. – Vol. 16, № 4. – P. 460-465.
87. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population / C. Lewden, G. Chêne, P. Morlat [et al.] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2007. – Vol. 46, № 1. – P. 72-77.
88. HIV-infected subjects with Poor CD4 T-cell recovery despite effective therapy express high levels of OX40 and $\alpha 4\beta 7$ on CD4 T-cells prior therapy initiation / I. Rosado-Sánchez, I. Herrero-Fernández, M. Genebat [et al.] // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1673.
89. Hoffmann, C. HIV 2014/2015 / C. Hoffmann, J. K. Rockstroh – Hamburg: MedizinFokus Verlag, 2014. — 906 p
90. Human umbilical cord mesenchymal stem cell transfusion in immune non-responders with AIDS: a multicenter randomized controlled trial / L. Wang, Z. Zhang, R. Xu [et al.] // *Signal Transduct. Target. Ther.* – 2021. – Vol. 6, № 1. – P. 217.
91. Ignacio, R. B. Untangling the Effects of Chemotherapy and HIV on CD4 Counts—Implications for Immunotherapy in HIV and Cancer / R. B. Ignacio, H. Ddungu, T. S. Uldrick // *JAMA Oncol.* – 2020. – Vol. 6, № 2. – P. 235-236.
92. IL7RA rs6897932 polymorphism is associated with better CD4⁺ T-cell recovery in HIV infected patients starting combination antiretroviral therapy / S. Resino, M. A. Navarrete-Muñoz, J. Blanco [et al.] // *Biomolecules*. – 2019. – Vol. 9, № 6. – P. 233.

93. Immune resilience in HIV-infected individuals seronegative for cytomegalovirus / L. Barrett, S. N. Stapleton, N. J. Fudge [et al.] // AIDS. – 2014. – Vol. 28, № 14. – P. 2045-2049.
94. Immune status and associated mortality after cancer treatment among individuals with HIV in the antiretroviral therapy era / K. L. Calkins, G. Chander, C. E. Joshi [et al.] // JAMA Oncol. – 2020. – Vol. 6, № 2. – P. 227-235.
95. Immuno-virological discordance and the risk of non-AIDS and AIDS events in a large observational cohort of HIV-patients in Europe / A. Zoufaly, A. Cozzi-Lepri, J. Reekie [et al.] // PloS one. – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. e87160.
96. Immunodiscordant responses to HAART—mechanisms and consequences/ M. Massanella, E. Negredo, B. Clotet [et al.] // Expert Rev. Clin. Immunol. – 2013. – Vol. 9, № 11. – P. 1135-1149.
97. Immunological and clinical impact of DAA-Mediated HCV eradication in a cohort of HIV/HCV coinfecting patients: Monocentric Italian experience / A. Marino, G. Zafarana, M. Ceccarelli [et al.] // Diagnostics. – 2021. – Vol. 11, № 12. – P. 2336.
98. Immunological and neurometabolite changes associated with switch from efavirenz to an integrase inhibitor / A. Asundi, Y. Robles, T. Starr [et al.] // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2019. – Vol. 81, № 5. – P. 585-593.
99. Immunological and virological responses to cART in HIV/HBV co-infected patients from a multicenter cohort / H. Wang, Y. Li, C. Zhang [et al.] // AIDS. – 2012. – Vol. 26, № 14. – P. 1755-1763.
100. Impact of alcohol on HIV disease pathogenesis, comorbidities and aging: integrating preclinical and clinical findings / P. E. Molina, L. Simon, A. M. Amedee [et al.] // Alcohol Alcohol. – 2018. – Vol. 53, № 4. – P. 439-447.
101. Impact of co-infection by hepatitis C virus on immunological and virological response to antiretroviral therapy in HIV-positive patients / J. A. P. Nuñez, J. Gonzalez-Garcia, J. Berenguer [et al.] // Medicine. – 2018. – Vol. 97, № 38.

102. Impact of hepatitis B virus infection on HIV response to antiretroviral therapy in a Chinese antiretroviral therapy center / R. Yang, X. Gui, Y. Xiong [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 28. – P. 29-34
103. Impact of hepatitis C viral replication on CD4⁺ T-lymphocyte progression in HIV–HCV coinfection before and after antiretroviral therapy / M. Potter, A. Oduyungbo, H. Yang [et al.] // *AIDS.* – 2010. – Vol. 24, № 12. – P. 1857-1865.
104. Impact of hepatitis C virus coinfection on HAART in HIV-infected individuals: multicentric observation cohort / G. Fuping, L.V. Wei, H. Yang [et al.] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2010. – Vol. 54. – № 2. – P. 137-142.
105. Impaired CD4 T-cell count response to combined antiretroviral therapy in antiretroviral-naive HIV-infected patients presenting with tuberculosis as AIDS-defining condition / A. Cingolani, A. CozziLepri, A. Castagna [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 54, № 6. – P. 853-861.
106. Impaired gut junctional complexes feature late-treated individuals with suboptimal CD4⁺ T-cell recovery upon virologically suppressive combination antiretroviral therapy / C. Tincati, E. Merlini, P. Braidotti [et al.] // *AIDS.* – 2016. – Vol. 30, № 7. – P. 991-1003.
107. Incomplete immune reconstitution in HIV/AIDS patients on antiretroviral therapy: Challenges of immunological non-responders / X. Yang, B. Su, X. Zhang [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 2020. – Vol. 107, № 4. – P. 597-612.
108. Increased ex vivo cell death of central memory CD4 T cells in treated HIV infected individuals with unsatisfactory immune recovery / M. Massanella, E. Gómez-Mora, J. Carrillo [et al.] // *J. Transl. Med.* – 2015. – Vol. 13, № 1. – P. 1-11.
109. Increased glucose metabolic activity is associated with CD4⁺ T-cell activation and depletion during chronic HIV infection / C. S. Palmer, M. Ostrowski, M. Gouillou [et al.] // *AIDS.* – 2014. – Vol. 28, № 3. – P. 297.
110. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents / J. Listing, A. Strangfeld, S. Kary [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52, № 11. – P. 3403-3412.

111. Initial suboptimal CD4 reconstitution with antiretroviral therapy despite full viral suppression in a cohort of HIV-infected patients in Senegal / G. Batista, A. Buve, N. Gueye [et al.] // *Med. Mal. Infect.* – 2015. – Vol. 45, № 6. – P. 199-206.
112. Intensification of antiretroviral therapy through addition of enfuvirtide in naive HIV-1-infected patients with severe immunosuppression does not improve immunological response: results of a randomized multicenter trial (ANRS 130 Apollo) / V. Joly, C. Fagard, C. Grondin [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2013. – Vol. 57, № 2. – P. 758-765.
113. Kang, Y. Altered gut microbiota in HIV infection: future perspective of fecal microbiota transplantation therapy / Y. Kang, Y. Cai // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* – 2019. – Vol. 35, № 3. – P. 229-235.
114. Khoruts, A. Understanding the mechanisms of faecal microbiota transplantation / A. Khoruts, M. J. Sadowsky // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2016. – Vol. 13, № 9. – P. 508-516.
115. Kim, K. H. The CD4 slope can be a predictor of immunologic recovery in advanced HIV patients: a case-control study / K. H. Kim, J. Yi, S. H. Lee // *Korean J. Intern. Med.* – 2015. – Vol. 30, № 5. – P. 705
116. Kołodziej, J. Effects of stress on HIV infection progression / J. Kołodziej // *HIV AIDS Rev.* – 2016. – Vol. 15, № 1. – P. 13-16.
117. Limited engraftment of donor microbiome via one-time fecal microbial transplantation in treated HIV-infected individuals / I. Vujkovic-Cvijin, R. L. Rutishauser, M. Pao [et al.] // *Gut Microbes.* – 2017. – Vol. 8, № 5. – P. 440-450.
118. Long-term mortality in HIV patients virally suppressed for more than three years with incomplete CD4 recovery: a cohort study / F. N. Engsig, J. Gerstoft, G. Kronborg [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 10, № 1. – P. 1-9.
119. Long-term outcome of antiretroviral treatment in patients with and without concomitant tuberculosis receiving health center-based care—results from a prospective cohort study / A. Reepalu, T. T. Balcha, E. Sturegård [et al.] // *Open Forum Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 4, № 4. – P. 219.

120. Long-term suppressive cART is not sufficient to restore intestinal permeability and gut microbiota compositional changes / G. Ancona, E. Merlini, C. Tincati [et al.] // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. e639291.
121. Long-term viral suppression and immune recovery during first-line antiretroviral therapy: a study of an HIV-infected adult cohort in Hanoi, Vietnam / J. Tanuma, S. Matsumoto, S. Haneuse [et al.] // *J. Int. AIDS Soc.* – 2017. – Vol. 20, № 4. – P. e25030.
122. Low nadir CD4+ T-cell counts predict gut dysbiosis in HIV-1 infection / Y. Guillén, M. Noguera-Julian, J. Rivera [et al.] // *Mucosal Immunol.* – 2019. – Vol. 12, № 1. – P. 232-246.
123. Lymphoid tissue damage in HIV-1 infection depletes naive T cells and limits T cell reconstitution after antiretroviral therapy / M. Zeng, P. J. Southern, C. S. Reilly [et al.] // *PLoS Pathog.* – 2012. – Vol. 8, № 1. – P. e1002437.
124. Maraviroc as intensification strategy in HIV-1 positive patients with deficient immunological response: an Italian randomized clinical trial / S. Rusconi, P. Vitiello, F. Adorni [et al.] // *PloS one.* – 2013. – Vol. 8, № 11. – C. e80157.
125. Mesenchymal stromal cells in human immunodeficiency virus-infected patients with discordant immune response / M. Trujillo-Rodríguez, P. Viciano, I. Rivas-Jeremías [et al.] // *Stem Cells Transl. Med.* – 2021. – Vol. 10, № 4. – P. 534-541.
126. Mortality associated with discordant responses to antiretroviral therapy in resource-constrained settings / S. H. Tuboi, A. G. Pacheco, L. H. Harrison [et al.] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2010. – Vol. 53, № 1. – P. 70.
127. Mortality of HIV-infected patients starting potent antiretroviral therapy: comparison with the general population in nine industrialized countries / M. Zwahlen, R. Harris, M. May [et al.] // *Int. J. Epidemiol.* – 2009. – Vol. 38, № 6. – P. 1624-1633.
128. Ndumbi, P. Delay in cART initiation results in persistent immune dysregulation and poor recovery of T-cell phenotype despite a decade of successful

HIV suppression / P. Ndumbi, J. Falutz, N. Pant Pai // PloS one. – 2014. – Vol. 9, № 4. – P. e94018.

129. Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios as Prognostic Inflammatory Biomarkers in Human Immunodeficiency Virus (HIV), Hepatitis C Virus (HCV), and HIV/HCV Coinfection / J.S. Hanberg, M.S. Freiberg, M.B. Goetz [et al.] // Open Forum Infect. Dis. - 2019. – Vol. 6, № 10. – P. 347.

130. Onwumeh, J. Interleukin-2 as an adjunct to antiretroviral therapy for HIV-positive adults / J. Onwumeh, C. I. Okwundu, T. Kredo // Cochrane Database Syst. Rev. – 2017. – Vol 5.

131. Opioid-induced gut microbial disruption and bile dysregulation leads to gut barrier compromise and sustained systemic inflammation / S. Banerjee, G. Sindberg, F. Wang [et al.] // Mucosal Immunol. – 2016. – Vol. 9, № 6. – P. 1418-1428.

132. Palermo, B. Body mass index and CD4+ T-lymphocyte recovery in HIV-infected men with viral suppression on antiretroviral therapy / B. Palermo, R. J. Bosch, K. Bennett // HIV Clin. Trials. – 2011. – Vol. 12, № 4. – P. 222-227.

133. Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents [электронный ресурс]. - Washington, DC: Department of Health and Human Services, 2021 – URL: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/poor-cd4-cell-recovery-and-persistent?view=full> (дата обращения 20.09.2024).

134. Patients' characteristics and clinical implications of suboptimal CD4 T-cell gains after 1 year of successful antiretroviral therapy / F. Gutiérrez, S. Padilla, M. Masiá [et al.] // Curr. HIV Res. – 2008. – Vol. 6, № 2. – P. 100-107.

135. Polymorphism in interleukin-7 receptor α gene is associated with faster CD4+ T-cell recovery after initiation of combination antiretroviral therapy / H. J. Hartling, L. W. Thorner, C. Erikstrup [et al.] // AIDS. – 2014. – Vol. 28, № 12. – P. 1739-1748.

136. Polymorphisms in the CD14 and TLR4 genes independently predict CD4+ T-cell recovery in HIV-infected individuals on antiretroviral therapy / Y. K. Yong, E. M. Shankar, A. Solomon [et al.] // *AIDS*. – 2016. – Vol. 30, № 14. – P. 2159-2168.
137. Prabhu, S. Advanced HIV: diagnosis, treatment, and prevention / S. Prabhu, J.I. Harwell, N. Kumarasamy // *Lancet HIV*. – 2019. – Vol. 6, № 8. – P. e540-e551.
138. Predictive effects of body mass index on immune reconstitution among HIV-infected HAART users in China / X. Li, H. Ding, W. Geng [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 1-9.
139. Preserved immune functionality and high CMV-specific T-cell responses in HIV-infected individuals with poor CD4+ T-cell immune recovery / E. Gómez-Mora, E. García, V. Urrea [et al.] // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 1-13.
140. Probiotic supplementation promotes a reduction in T-cell activation, an increase in Th17 frequencies, and a recovery of intestinal epithelium integrity and mitochondrial morphology in ART-treated HIV-1-positive patients / G. d'Ettorre, G. Rossi, C. Scagnolari [et al.] // *Immun. Inflamm. Dis.* – 2017. – Vol. 5, № 3. – P. 244-260.
141. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies / M. Egger, M. May, G. Chêne, A. N. Phillips [et al.] // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360, № 9327. – P. 119-129.
142. Raltegravir intensification shows differing effects on CD8 and CD4 T cells in HIV-infected HAART-suppressed individuals with poor CD4 T-cell recovery / M. Massanella, E. Negredo, J. Puig [et al.] // *AIDS*. – 2012. – Vol. 26, № 18. – P. 2285-2293.
143. Rate of comorbidities not related to HIV infection or AIDS among HIV-infected patients, by CD4 cell count and HAART use status / R. D. Moore, K. A. Gebo, G. M. Lucas [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 47, № 8. – P. 1102-1104.
144. Regulation of gut microbiota on immune reconstitution in patients with acquired immunodeficiency syndrome / S. T. Geng, Z. Y. Zhang, Y. X. Wang [et al.] // *Front. Microbiol.* – 2020. – Vol. 11. – P. e594820.

145. Repeated cycles of recombinant human interleukin 7 in HIV-infected patients with low CD4 T-cell reconstitution on antiretroviral therapy: results of 2 phase II multicenter studies / R. Thiébaud, A. Jarne, J. P. Routy [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 62, № 9. – P. 1178-1185.
146. Risk factors for low CD4+ count recovery despite viral suppression among participants initiating antiretroviral treatment with CD4+ Counts > 500 cells/mm³: findings from the strategic timing of antiretroviral treatment (START) trial / J. A. Boatman, J. V. Baker, S. Emery [et al.] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2019. – Vol. 81, № 1. – P. 10.
147. Risk of clinical progression among patients with immunological nonresponse despite virological suppression after combination antiretroviral treatment / G. Lapadula, A. Cozzi-Lepri, G. Marchetti [et al.] // *AIDS.* – 2013. – Vol. 27, № 5. – P. 769-779.
148. Rubinstein, P. G. Malignancies in HIV/AIDS: from epidemiology to therapeutic challenges / P. G. Rubinstein, D. M. Aboulaflia, A. Zloza // *AIDS.* – 2014. – Vol. 28, № 4. – P. 453.
149. Subclinical cytomegalovirus DNA is associated with CD4 T cell activation and impaired CD8 T cell CD107a expression in people living with HIV despite early antiretroviral therapy / A. Christensen-Quick, M. Massanella, A. Frick [et al.] // *J. Virol.* – 2019. – Vol. 93, № 13. – P. 10.1128/jvi.00179-19.
150. Sulkowski, M. S. Management of acute and chronic HCV infection in persons with HIV coinfection / M. S. Sulkowski // *J. Hepatol.* – 2014. – Vol. 61, № 1. – P. S108-S119.
151. Switching from a ritonavir-boosted protease inhibitor to a dolutegravir-based regimen for maintenance of HIV viral suppression in patients with high cardiovascular risk / J. M. Gatell, L. Assoumou, G. Moyle [et al.] // *AIDS.* – 2017. – Vol. 31, № 18. – P. e2503.
152. Systemic corticosteroid treatment and risk of infectious diseases / H. Dussauze, I. Bourgault, L. M. Doleris [et al.] // *Rev. Med. Interne.* – 2007. – Vol. 28, № 12. – P. 841-851.

153. T-cell homeostasis alteration in HIV-1 infected subjects with low CD4 T-cell count despite undetectable virus load during HAART / M. Marziali, W. De Santis, R. Carello [et al.] // AIDS. – 2006. – Vol. 20. – №. 16. – P. 2033-2041.
154. Taylor, H. E. CD4 T Cell Metabolism Is a Major Contributor of HIV Infectivity and Reservoir Persistence / H. E. Taylor, C. S. Palmer // Immunometabolism. – 2020. – Vol. 2, № 1. – P. e200005.
155. The association between CD-4 level, stress and depression symptoms among people living with HIV/AIDS / E. Effendy, M. M. Amin, L. de Vega [et al.] // Open Access Maced. J. Med. Sci. – 2019. – Vol. 7, № 20. – P. 3459.
156. The effect of same-day observed initiation of antiretroviral therapy on HIV viral load and treatment outcomes in a US public health setting / C. Pilcher, C. Ospina-Norvell, A. Dasgupta [et al.] // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2017. – Vol. 74, № 1. – P. 44-51.
157. The effect of tuberculosis treatment on virologic and CD4 count response to combination antiretroviral therapy: a systematic review / H.M. Soeters, S. Napravnik, M.R. Patel [et al.] // AIDS. – 2014. – Vol. 28, № 2. – P. 245.
158. The Impact of addictive drugs on HIV immunopathogenesis / X. Li, W. He, Y. Wen [et al.] // J. Drug Alcohol Res. – 2021. – Vol. 10, № 11. – P. 1-8.
159. The impact of DAA-mediated HCV eradication on CD4+ and CD8+ T lymphocyte trajectories in HIV/HCV coinfecting patients: Data from the ICONA Foundation Cohort / A. Bandera, P. Lorenzini, L. Taramasso [et al.] // J. Viral Hepat. – 2021. – Vol. 28, № 5. – P. 779-786.
160. The influence of age-associated comorbidities on responses to combination antiretroviral therapy in older people living with HIV / M. Y. Ahn, A. Jiamsakul, S. Khusuwan [et al.] // J. Int. AIDS Soc. – 2019. – Vol. 22, № 2. – P. e25228.
161. The relationship of hair glucocorticoid levels to immunological and virological outcomes in a large cohort of combination antiretroviral therapy treated people living with HIV / Q. Zhang, X. Li, S. Qiao [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 1-8.

162. The risk factors for suboptimal CD4 recovery in HIV infected population: an observational and retrospective study in Shanghai, China / F. Zhang, M. Sun, J. Sun [et al.] // *Biosci. Trends.* – 2015. – Vol. 9, № 5. – P. 335-341.
163. The use of corticosteroids does not influence CD4+ lymphocyte recovery in HIV-infected patients with advanced immunodeficiency / B. J. van Welzen, T. I. de Vries, J. E. Arends [et al.] // *AIDS Care.* – 2019. – Vol. 32, № 6. – P. 701-704.
164. The virologic and immunologic effects of cyclosporine as an adjunct to antiretroviral therapy in patients treated during acute and early HIV-1 infection / M. Markowitz, F. Vaida, C. Bradley Hare [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 201, № 9. – P. 1298-1302.
165. Thymic function as a predictor of immune recovery in chronically HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy / R. Rb-Silva, C. Nobrega, C. Azevedo [et al.] // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 25.
166. Thymic function impacts the peripheral CD4/CD8 ratio of HIV-infected subjects / I. Rosado-Sánchez, I. Herrero-Fernández, M. Genebat [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 64, № 2. – P. 152-158.
167. Thymic volume is associated independently with the magnitude of short-and long-term repopulation of CD4+ T cells in HIV-infected adults after highly active antiretroviral therapy (HAART) / E. Ruiz-Mateos, A. Rubio, A. Vallejo [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2004. – Vol. 136, № 3. – P. 501-506.
168. Treating from the inside out: relevance of fecal microbiota transplantation to counteract gut damage in GVHD and HIV infection / J. Ouyang, S. Isnard, J. Lin [et al.] // *Front. Medicine.* – 2020. – Vol. 7. – P. 421.
169. Treatment intensification followed by interleukin-7 reactivates HIV without reducing total HIV DNA: a randomized trial / C. Katlama, S. Lambert-Niclot, L. Assoumou [et al.] // *AIDS.* – 2016. – Vol. 30, № 2. – P. 221-230.
170. Treatment of primary HIV-1 infection with cyclosporin A coupled with highly active antiretroviral therapy / G. P. Rizzardì, A. Harari, B. Capiluppi [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 109, № 5. – P. 681-688.

171. Valganciclovir reduces T cell activation in HIV-infected individuals with incomplete CD4+ T cell recovery on antiretroviral therapy / P. W. Hunt, J. N. Martin, E. Sinclair [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 203, № 10. – P. 1474-1483.
172. Virologic suppression and CD4 cell count recovery after initiation of raltegravir-or efavirenz-containing HIV treatment regimens / J. K. Edwards, S. R. Cole, H. I. Hall [et al.] // *AIDS.* – 2018. – Vol. 32, № 2. – P. 261.
173. Vitamin D deficiency is associated with neurocognitive impairment in HIV-infected subjects / A. Vergori, C. Pinnetti, P. Lorenzini [et al.] // *Infection.* – 2019. – Vol. 47, № 6. – P. 929-935.
174. Vitamin D in human immunodeficiency virus infection: influence on immunity and disease / M. Á. Jiménez-Sousa, I. Martínez, L. M. Medrano [et al.] // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 458.
175. Vitamin D status and immune function reconstitution in HIV-infected men initiating therapy in the Multicenter AIDS Cohort Study / A. G. Abraham, L. Zhang, K. Calkins [et al.] // *AIDS.* – 2018. – Vol. 32, № 8. – P. 1069-1076.
176. Vitamin D3 supplementation in HIV infection: effectiveness and associations with antiretroviral therapy / L. Coelho, S. W. Cardoso, P. M. Luz [et al.] // *Nutr. J.* – 2015. – Vol. 14, № 1. – P. 1-9.
177. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children [электронный ресурс]. – Geneva: WHO, 2007. - URL: https://www.go2itech.org/HTML/CM08/toolkit/links/print/Clinical/WHO_Adult_HIV_Staging.pdf (дата обращения 20.09.2024)
178. Zandman-Goddard, G. HIV and autoimmunity / G. Zandman-Goddard, Y. Shoenfeld // *Autoimmun. Rev.* – 2002. – Vol. 1, № 6. – P. 329-337.