

СТРУКТУРА ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ И ПОКАЗАТЕЛИ ВЫЖИВАЕМОСТИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ НЕЭФФЕКТИВНОСТЬЮ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Татьяна Владимировна Балыкчинова¹, Вячеслав Владимирович Жуков²

^{1,2} Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД, Екатеринбург, Россия

² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

¹ spilnik.tatyana@yandex.ru

² slavaic@list.ru

Аннотация

Введение. Ввиду отсутствия критериев для определения случая иммунологической неэффективности антиретровирусной терапии, данные по анализу летальных исходов неоднородны. Необходим анализ выживаемости, структуры летальных исходов, клинико-лабораторных показателей. **Цель работы** – выявить особенности структуры летальных исходов и провести анализ выживаемости у ВИЧ-инфицированных пациентов с иммунологической неэффективностью антиретровирусной терапии в Свердловской области. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное исследование пациентов с ВИЧ-инфекцией с CD4+ Т-лимфоцитами < 350 кл/мкл на начало лечения и при дальнейшем наблюдении. Сформированы две группы: основная – умершие пациенты (357 человек), контрольная – выжившие пациенты (1846 человек). **Результаты.** В основной группе пациентов преобладали мужчины и пациенты возраста 39 лет (Q1–Q3: 35–44 лет). У пациентов с инъекционным путем передачи ВИЧ чаще случался летальный исход. При сравнении средних показателей CD4+ Т-лимфоцитов и вирусной нагрузки на момент начала АРВТ статистически значимых различий не выявлено. При оценке частоты летальных исходов у пациентов с CD4 < 50 кл/мкл на начало АРВТ шансы наступления смерти выше (ОШ 1,523; 95 % ДИ 1,236–1,785). Вероятность летального исхода быстро увеличивалась к 5-летнему сроку (60 мес.) от начала АРВТ до 26,9 % ± 1,5, а к 120-месячному сроку (10 лет) достигала 43,6 ± 6,8 %. Средний срок развития летального случая от момента начала лечения составил 82 мес. (95 % ДИ: 78,87–85,56 мес.). **Обсуждение.** Поднимается вопрос о предикторах неблагоприятных клинических исходов у пациентов с иммунологической неэффективностью АРВТ, а также в выявлении отличий в прогнозе течения заболевания с общей когортой пациентов с ВИЧ на АРВТ. Проведение проспективного исследования позволит получить полную картину течения заболевания у данной группы пациентов. **Заключение.** Высокая вероятность летального исхода у пациентов с иммунологической неэффективностью АРВТ в первые пять лет наблюдения от начала АРВТ требует повышенного внимания от специалистов с точки зрения лечения и диспансерного ведения.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, АРВТ, иммунологическая неэффективность, анализ выживаемости, летальный исход

Для цитирования: Балыкчинова Т.В., Жуков В.В. Структура летальных исходов и показатели выживаемости у ВИЧ-инфицированных пациентов с иммунологической неэффективностью антиретровирусной терапии // Уральский медицинский журнал. 2022;21(5):67-73. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-67-73>.

@ Балыкчинова Т.В., Жуков В.В.

@ Balykchinova T.V., Zhukov V.V.

MORTALITY PATTERNS AND SURVIVAL RATES IN HIV-INFECTED PATIENTS WITH IMMUNOLOGICAL INEFFECTIVENESS OF ANTIRETROVIRAL THERAPYTat'jana V. Balykchinova¹, Vjacheslav V. Zhukov²^{1,2} Sverdlovsk Regional Center for the Prevention and Control of AIDS, Ekaterinburg, Russia² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia¹ indira2172@yandex.ru² zasyadkin.is@bashkortostan.ru¹ spilnik.tatyana@yandex.ru² slavaic@list.ru**Abstract**

Introduction. Due to the lack of criteria for determining the case of immunological non-response to ART, data on the analysis of deaths in this group of patients are heterogeneous. We analyzed the structure of deaths, clinical and laboratory indicators, and also conducted a survival analysis. **Materials and methods.** We conducted a retrospective study of HIV-infected patients who had a level of CD4+ T-lymphocytes at the beginning of treatment < 350 cl/mcl and further after that. Two groups were formed: the main one- deceased patients – 357 people; control one- surviving patients – 1846 people. **Results.** Men and older patients significantly prevailed in the main group of patients. Drug-addicted patients were more likely to have a fatal outcome. When comparing the average indicators of CD4+ T-lymphocytes and viral load at the time of the onset of ART, no statistically significant differences were found. When assessing the frequency of deaths in patients with extremely severe immunodeficiency (CD4 < 50 cells/ μ l.) at the beginning of ART, the chances of death were significantly higher (OR 1.523; 95 % CI 1,236–1,785). The probability of death increased rapidly by the 5-year period (60 months) from the beginning of ART to 26.9 % \pm 1.5, and by the 120-month period (10 years) it reached 43.6 \pm 6.8 %. The average development period of a fatal case from the moment of the start of treatment was 82 months (95 % CI: 78.87–85.56 months). **Discussion.** The question is raised about the predictors of adverse clinical outcomes in patients with immunological inefficiency of ART. A prospective study will provide a complete picture of the course of the disease in this group of patients. **Conclusion.** The high probability of death in patients with immunological non-response to ART in the first 5 years of follow-up from the beginning of ART requires increased attention from specialists in terms of treatment and dispensary management.

Keywords: HIV infection, ART, immunological non-response, survival analysis, lethal outcome

For citation:

Balykchinova T.V., Zhukov V.V. Mortality patterns and survival rates in hiv-infected patients with immunological ineffectiveness of antiretroviral therapy. Ural medical journal. 2022;21(5):67-73. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-67-73>

ВВЕДЕНИЕ

Благодаря широкому внедрению антиретровирусной терапии (АРВТ) резко снизилась частота развития оппортунистических заболеваний и смертность среди ВИЧ-инфицированных пациентов [1, 2, 3, 4]. Постоянный прием АРВТ приводит к стойкому подавлению репликации ВИЧ и постепенному восстановлению иммунного статуса [4, 5, 6].

По разным оценкам, у 10–40 % пациентов не удается добиться нормализации уровня CD4+ Т-лимфоцитов [7, 8, 9, 10]. Такой разброс данных обусловлен отсутствием четких критериев для определения случая иммунологической неэффективности АРВТ – часть исследователей анализируют темпы прироста CD4+ Т-лимфоцитов [11, 12, 13]; другие авторы оценивают абсолютное количество CD4+ Т-лимфоцитов через определенные промежутки времени от начала АРВТ [14, 15, 16, 17].

В научных работах, посвященных изучению пациентов с иммунологической неэффективностью АРВТ, единогласно показана значительная связь данного явления с риском развития СПИД-индикаторных заболеваний и высокой вероятностью краткосрочного летального исхода [18, 19]. Однако

ввиду отсутствия единого определения случая иммунологической неэффективности АРВТ, данные по анализу смертности в этой группе пациентов неоднородны и противоречивы [20, 21, 22].

В данной работе за случаи иммунологической неэффективности АРВТ принимались пациенты с уровнем CD4+ Т-лимфоцитов, не превышающим 350 кл/мкл с момента начала терапии и на протяжении всего периода дальнейшего наблюдения. Данные критерии были выбраны исходя из рисков неблагоприятного течения ВИЧ-инфекции у пациента, вероятности развития вторичных заболеваний и летального исхода при таком иммунном статусе [2, 22].

Нами была проанализирована структура летальных исходов, особенности демографических и клинико-лабораторных показателей, а также проведен анализ выживаемости.

Цель исследования – выявить особенности структуры летальных исходов и провести анализ выживаемости у ВИЧ-инфицированных пациентов с иммунологической неэффективностью АРВТ в Свердловской области.

Распределение пациентов по полу и возрасту на момент начала АРВТ

	Основная группа		Контрольная группа		p
	абс.	%	абс.	%	
Количество	357	100	1846	100	0,001
Мужчины	274	76,8	1237	67,0	
Женщины	83	23,2	609	33,0	
ОШ; 95 % ДИ	1,625; 1,248–2,116				
Возраст на начало АРВТ					
Me	39		34		0,003
Q1-Q3	35–44		31–40		

Таблица 2

Распределение пациентов по установленному пути передачи ВИЧ-инфекции

№	Путь передачи	Основная группа, n = 357		Контрольная группа, n = 1846		p
		абс. n	%	абс. n	%	
1	Гомосексуальный	1	0,3	9	1,3	0,001 *P ₂₋₃ < 0,05
2	Гетеросексуальный	117	32,8	894	48,4	
3	Инъекционный	196	54,9	805	43,6	
4	Не установлен	43	11,8	138	6,7	

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено ретроспективное когортное исследование, в которое включались пациенты с установленным диагнозом «ВИЧ-инфекция», состоявшие на диспансерном учете на территории Свердловской области, имеющие уровень CD4+ Т-лимфоцитов на начало лечения < 350 кл/мкл, которым впервые была назначена АРВТ в период 01.01.2011 – 31.12.2020 гг.

Критерии включения в исследование:

- возраст пациентов на момент назначения АРВТ – 18 лет и старше;
- пациент ранее не получал АРВТ;
- пациенту никогда не отменялась АРВТ на протяжении всего периода наблюдения (за исключением отмены по причине смерти пациента);

- через 6 месяцев и далее на протяжении всего периода наблюдения (или до момента смерти) у пациента уровень РНК ВИЧ в плазме крови составляет < 149 копий/мл; – показатель CD4+ Т-лимфоцитов составляет < 350 кл/мкл через год после назначения АРВТ и далее никогда не поднимался выше.

Были сформированы две группы: 1 (основная) – пациенты с установленным случаем смерти (357 человек); 2 (контрольная) – выжившие пациенты (1846 человек).

Расчет статистических показателей проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics 12. Нормальность распределения количественных признаков в вариационном ряду оценивалась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Так как все количественные признаки в данной работе имели распреде-

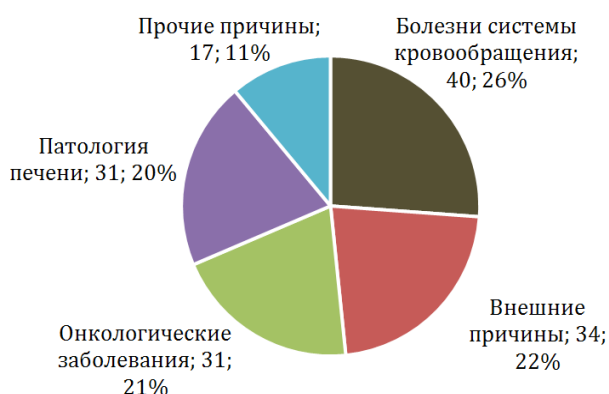


Рис. 1. Причины смерти, не связанные с ВИЧ, в основной группе

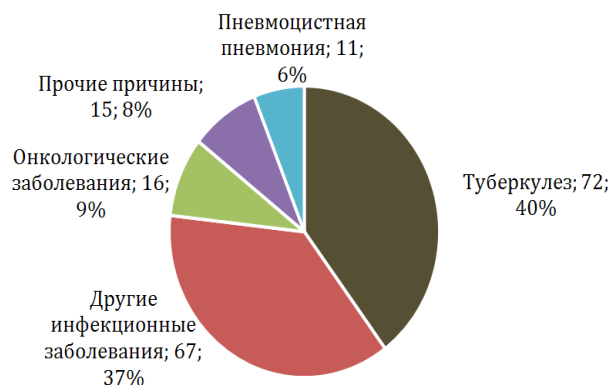


Рис. 2. Причины смерти, связанные с ВИЧ, в основной группе

Накопленная вероятность летального исхода у пациентов с иммунологической неэффективностью АРВТ

Срок наблюдения от начала АРВТ, мес.	Число летальных случаев	Доля летальных случаев от всех пациентов с иммунологической неэффективностью АРВТ (N = 2203)	Доля выживших от всех пациентов с иммунологической неэффективностью АРВТ (N = 2203)	Накопленная вероятность летального исхода, %
12	110	0,05	0,95	5,2 ± 0,5
24	141	0,09	0,91	13,4 ± 0,8
36	51	0,06	0,94	18,3 ± 0,9
48	32	0,06	0,94	23,3 ± 1,3
60	13	0,05	0,95	26,9 ± 1,5
72	3	0,02	0,98	28,3 ± 1,7
84	1	0,01	0,99	29,1 ± 1,9
96	4	0,08	0,92	34,8 ± 3,2
108	1	0,04	0,96	37,7 ± 4,1
120	1	0,10	0,90	43,6 ± 6,8

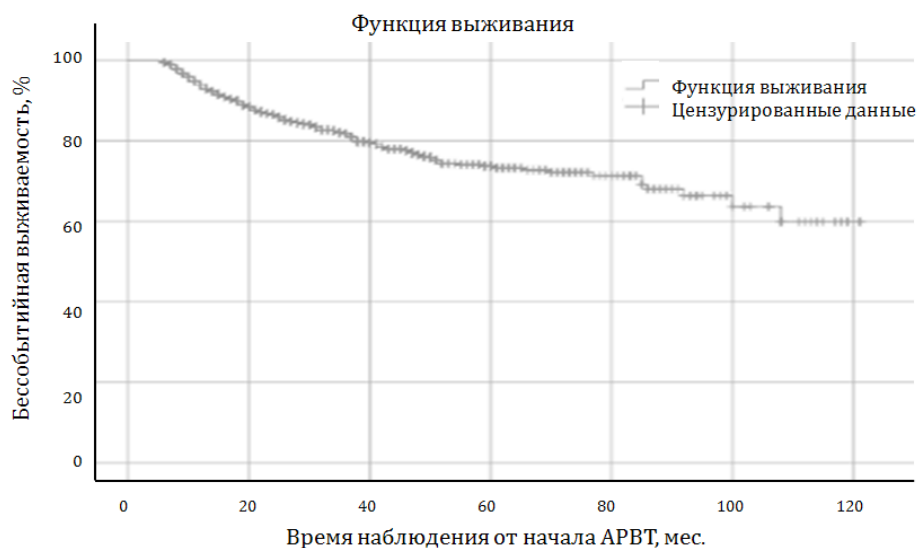


Рис. 3. Кривая дожития Каплана-Мейера, характеризующая выживаемость пациентов с иммунологической неэффективностью АРВТ

ление, отличное от нормального, использовались непараметрические методы статистического анализа. Количественные данные были представлены медианой и межквартильным размахом (Ме [Q1-Q3]). Достоверность различий средних значений определялась с использованием U-критерия Манна – Уитни для независимых выборок. Сравнение категориальных данных при анализе четырехпольных и многопольных таблиц выполнялось с использованием критериев χ^2 Пирсона (для четырехпольных таблиц – если ожидаемое число наблюдений в любой из ячеек > 10; для многопольных таблиц – если предполагаемое число наблюдений > 5 более чем в 20 % ячеек) и точного критерия Фишера (для четырехпольных таблиц – если ожидаемое число наблюдений в любой из ячеек < 10; для многопольных таблиц – если предполагаемое число наблюдений < 5 более чем в 20 % ячеек) с последующим post-hoc анализом. Анализ выживаемости проводился с помощью таблицы дожития и метода Каплана – Мейера. Различия для всех видов

анализа считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами был проведен анализ демографических показателей пациентов (табл. 1). При сравнении частоты летальных исходов в зависимости от пола были получены статистически значимые различия ($p = 0,001$). У пациентов мужского пола шансы смерти в 1,6 раза выше, чем у женщин. При сравнении медианы возраста на момент начала АРВТ в обеих группах различия также достоверны – группа пациентов с летальными исходами характеризуется более старшим возрастом при назначении терапии.

При сравнении групп по установленным путям передачи ВИЧ были получены статистически значимые различия (табл. 2). В основной группе наиболее распространенным был инъекционный путь передачи – 196 чел. (54,9 %), по сравнению с гетеросексуальным путем передачи – 117 чел. (32,8 %). В контрольной группе преобладающим был гетеросексуальный путь передачи ВИЧ – 894

чел. (48,4 %), по сравнению с инъекционным – 805 чел. (43,6 %).

Было проведено сравнение основной и контрольной группы пациентов по показателям CD4+ Т-лимфоцитов и вирусной нагрузки на момент начала АРВТ. Различия средних показателей в обеих группах были статистически не значимы ($p = 0,24$). В основной группе медиана CD4 составила 99 кл/мкл (Q1–Q3: 46–154 кл/мкл); в контрольной – 90 кл/мкл (Q1–Q3: 38–155 кл/мкл).

Дополнительно была проведена оценка частоты летальных исходов у пациентов с CD4<50 кл/мкл. на начало АРВТ. В группе пациентов с CD4<50 кл/мкл на начало лечения ($n = 689$ чел.) отмечено 147 летальных случаев (21,3 %); в группе пациентов с CD4= 50–349 кл/мкл ($n = 1514$ чел.) было выявлено 210 летальных случаев (13,8%). Вероятность наступления смерти повышалась в 1,5 раза, если на начало АРВТ у пациентов CD4+ Т-лимфоциты менее 50 кл/мкл (ОШ 1,523; 95% ДИ: 1,236–1,785) ($p=0,03$).

Различия средних показателей вирусной нагрузки перед началом АРВТ в обеих группах были статистически не значимы. В основной группе медиана составила 115 313 коп/мл (Q1–Q3: 30418–349738), в контрольной – Ме 135 672 коп/мл (Q1–Q3: 87197–166393), $p = 0,44$.

Проведен анализ структуры причин смерти в основной группе по двум направлениям: причины смерти, связанные с ВИЧ (посмертный диагноз в классах МКБ В20–В24) и не связанные с ВИЧ (посмертный диагноз в прочих классах МКБ) (рис. 1 и 2).

В структуре причин смерти, не связанных с ВИЧ, почти в равных долях были болезни системы кровообращения (МКБ I00–I97) – 40 чел. (26 %), онкологические заболевания (МКБ C00–C97) – 31 чел. (21 %), патология печени (МКБ K70–K77, В16–В18) – 31 чел. (20 %) и внешние причины (МКБ S00–T98, V01–Y98) – 34 чел. (22 %).

В структуре причин смерти, связанных с ВИЧ, преобладал туберкулез (МКБ В20.0) – 72 чел. (40 %), и другие инфекционные заболевания (МКБ В20.1, В20.7–В20.9) – 67 чел. (37 %). Реже причиной смерти была пневмоцистная пневмония (МКБ В20.6) – 11 чел. (6 %), онкологические заболевания, связанные с ВИЧ (МКБ В21.0–В21.9) – 16 чел. (9 %), и прочие причины – 15 чел. (8 %).

Нами была проведена оценка вероятности летального исхода у пациентов с иммунологической неэффективностью АРВТ с момента начала лечения в разрезе 12-месячных интервалов с помощью таблицы дожития (табл. 3).

Согласно полученным данным накопленная вероятность летального исхода увеличивалась к 60-месячному сроку (5 лет) от начала АРВТ до 26,9 % \pm 1,5, а к 120-месячному сроку (10 лет) достигала 43,1 \pm 6,8 %.

Была построена кривая Каплана – Мейера для описания выживаемости пациентов с иммунологической неэффективностью АРВТ в зависимости от срока наблюдения от момента начала лечения (рис. 3).

Исходя из полученной кривой, отмечалось заметное снижение выживаемости в течение первых 60 месяцев после начала АРВТ, далее снижение

кривой происходило постепенно и равномерно. Средний срок развития летального случая от момента начала лечения составил 82 мес. (95 % ДИ: 78,87–85,56 мес.). Так как летальный исход случился менее чем у 50 % пациентов с иммунологической неэффективностью АРВТ, медиана для срока развития летального исхода не высчитывалась.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты во многом согласуются с аналогичными исследованиями в доступных литературных источниках. При анализе социально-демографических показателей в основной группе преобладали пациенты возраста старше 35 лет. В разных работах это объясняется инволюцией тимуса (как фактор иммунологической неэффективности АРВТ) и наличием сопутствующих заболеваний [23, 24, 25].

В группе умерших пациентов преобладали мужчины, что предположительно объясняется как их превалированием в общей когорте пациентов с иммунологической неэффективностью АРВТ [16, 21], так и наибольшей распространенностью среди мужского пола инъекционного пути заражения ВИЧ.

Преобладающий инъекционный путь заражения ВИЧ в группе умерших пациентов, согласно данным литературы, сам по себе является одним из предикторов неполного восстановления CD4+ Т-лимфоцитов и ранней смертности [26]. Это может быть связано непосредственно с употреблением наркотических веществ, ко-инфекцией гепатита С, злоупотреблением алкоголем и сниженной критикой к своему состоянию [26, 27].

В данном исследовании при сравнении исходных уровней CD4+ Т-лимфоцитов не было выявлено достоверных различий у выживших и умерших пациентов. Вероятно, это может быть связано с определенной однородностью полученной выборки пациентов, о чем говорят медианы и доверительные интервалы показателя CD4+ Т-лимфоцитов в обеих группах.

Однако при оценке частоты летального исхода у пациентов с CD4 < 50 кл/мкл были продемонстрированы значимые различия с группой пациентов с CD4 на начало терапии 50–349 кл/мкл (вероятность летального исхода в 1,5 раза выше), что подтверждает более неблагоприятный прогноз при более низком иммунном статусе.

По данным литературы, истощение иммунной системы и синдром хронического воспаления, связанного с ВИЧ, влияют на риск развития и течение многих заболеваний, не связанных с ВИЧ-инфекцией [28, 29, 30]. При анализе структуры летальных исходов от причин, не связанных с ВИЧ, почти в равных долях оказались болезни печени, болезни системы кровообращения, онкологические заболевания и внешние причины. В структуре летальных исходов, связанных с ВИЧ, преобладает туберкулез и другие инфекционные заболевания.

Известно, что у пациентов с иммунологической неэффективностью АРВТ наблюдается повышенный уровень смертности [18, 19, 20]. Согласно нашим результатам анализа выживаемости, ве-

роятность летального исхода у пациентов с иммунологической неэффективностью АРВТ особенно велика в первые 5 лет наблюдения с начала АРВТ. Средний срок развития летального случая от момента начала лечения составил 82 мес. (95 % ДИ: 78,87–85,56 мес.).

Результаты исследования поднимают вопрос о предикторах неблагоприятных клинических исходов у пациентов с иммунологической неэффективностью АРВТ (наличие сопутствующей патологии, ко-инфекции и пр.), а также в выявлении отличий в прогнозе течения заболевания с общей когортой пациентов с ВИЧ на АРВТ. Любое ретроспективное исследование имеет ограничение в сборе информации по каждому клиническому случаю в крупной выборке пациентов при проведении анализа. Дальнейшее проведение проспективного исследо-

вания с анализом большого количества факторов и показателей позволит получить наиболее полную картину течения ВИЧ-инфекции у пациентов с иммунологической неэффективностью АРВТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая вероятность летального исхода у пациентов с иммунологической неэффективностью АРВТ в первые пять лет наблюдения от начала АРВТ требует повышенного внимания от специалистов с точки зрения лечения, диспансерного ведения и скрининга сопутствующих заболеваний.

Изучение факторов риска неполного восстановления CD4+ Т-лимфоцитов и высокого риска летального исхода у пациентов с исходно низким иммунным статусом на начало лечения приводит к выводу о более ранней диагностике ВИЧ как основной профилактической мере.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Croxford S., Kitching A., Desai S. et al. Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: an analysis of a national observational cohort. *Lancet Public Health*. 2017;2(1):e35–e46. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(16\)30020-2](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(16)30020-2).
- May M., Vehreschild J., Trickey A. et al. Mortality according to CD4 count at start of combination antiretroviral therapy among HIV-infected patients followed for up to 15 years after start of treatment: collaborative cohort study. *Clin Inf Dis*. 2016;62(12):1571–1577. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw183>.
- Costagliola D., Lacombe J.M., Ghosn J. et al. CD4+ cell count recovery in naïve patients initiating cART, who achieved and maintained plasma HIV-RNA suppression. *J Int AIDS Soc*. 2014;17(4 Suppl 3):19481. <https://doi.org/10.7448/IAS.17.4.19481>.
- Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. 2019. URL: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines> (дата обращения: 20.06.2022).
- ВИЧ-инфекция у взрослых. Клинические рекомендации. 2020. 230 с. URL: <http://rushiv.ru/klinicheskie-rekomendatsii-vich-infektsiya-u-vzroslyh-2020> (дата обращения: 22.09.2022).
- WHO Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy. 2017. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255884/9789241550062eng.pdf;jsessionid=7B7901DF1D162BB7D16B83C444A2D417?sequence=1> (дата обращения: 22.09.2022).
- Yang X., Su B., Zhang X. et al. Incomplete immune reconstitution in HIV/AIDS patients on antiretroviral therapy: Challenges of immunological non-responders. *J Leukoc Biol*. 2020;107(4):597–612. <https://doi.org/10.1002/JLB.4MR1019-189R>.
- Шмагель К.В. Дискордантный ответ CD4+ Т-лимфоцитов на антиретровирусную терапию. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2019;11(1):Ж16–30. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-1>.
- Rb-Silva R., Goios A., Kelly C. et al. Definition of immunological nonresponse to antiretroviral therapy: a systematic review. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019;82(5):452–461. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002157>.
- Corbeau P., Reynes J. Immune reconstitution under antiretroviral therapy: the new challenge in HIV-1 infection. *Blood*. 2011;117(21):5582–5590. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-12-322453>.
- Tuboi S.H., Pzchecj A.G., Harrison L.H. et al. Mortality associated with discordant responses to antiretroviral therapy in resource-constrained settings. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;53(1):70–71. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3181c22d19>.
- Kelly C., Gaskell K.M., Richardson M. et al. Discordant immune response with antiretroviral therapy in HIV-1: a systematic review of clinical outcomes. *PloS One*. 2016;11(6):e0156099. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156099>.
- Gilson R., Man S.L., Copas A. et al. Discordant responses on starting highly active antiretroviral therapy: suboptimal CD4 increases despite early viral suppression in the UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study. *HIV Med*. 2010;11(2):152–160. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2009.00755.x>.
- Олейник А.Ф., Фазылов В.Х. Причины иммунологической неэффективности антиретровирусной терапии у пациентов с ВИЧ-инфекцией. *Казанский медицинский журнал*. 2014;95(4):581–585.
- Rajasuriar R., Gouillou M., Spelman T. et al. Clinical predictors of immune reconstitution following combination antiretroviral therapy in patients from the Australian HIV Observational Database. *PLoS One*. 2011;6(6):e20713. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020713>.
- Karo B., Krause G., Castell S. et al. Immunological recovery in tuberculosis/HIV co-infected patients on antiretroviral therapy: implication for tuberculosis preventive therapy. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):517. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2627-y>.
- Shuai Y. A method for the definition of immunological non-response to antiretroviral therapy based on review analysis and supervised classification model. 2021; preprint. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1090137/v1>.
- Engsig F.N., Zangerle R., Katsarou O. et al. Long-term mortality in HIV-positive individuals virally suppressed for > 3 years with incomplete CD4 recovery. *Clin Infect Dis*. 2014;58(9):1312–1321. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu038>.
- Tan R., Westfall A., Willig J. et al. Clinical outcome of HIV-infected antiretroviral-naïve patients with discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;47(5):553–558. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31816856c5>.
- Zoufaly A., Heidn A., Kollan C. et al. Clinical outcome of HIV-infected patients with discordant virological and immunological

- response to antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2011;203(3):364–371. <https://doi.org/10.1093/jinfdis/jiq055/>
21. Cenderello G., De Maria A. Discordant responses to cART in HIV-1 patients in the era of high potency antiretroviral drugs: clinical evaluation, classification, management prospects. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016;14(1):29–40. <https://doi.org/10.1586/14787210.2016.1106937>.
22. Trickey A., May M.T., Vehreschild J. et al. Cause-specific mortality in HIV-positive patients who survived ten years after starting antiretroviral therapy. *PLoS One.* 2016;11(8):e0160460. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160460/>
23. Viard J.P., Mocroft A., Chiesi A. et al. Influence of age on CD4 cell recovery in human immunodeficiency virus–infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: evidence from the EuroSIDA study. *J Inf Dis.* 2001;183(8):1290–1294. <https://doi.org/10.1086/319678>.
24. Douek D.C., McFarland R.D., Keiser P.H. et al. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection. *Nature.* 1998;396(6712):690–695. <https://doi.org/10.1038/25374>.
25. Zeng M., Southern P.J., Reilly C.S. et al. Lymphoid tissue damage in HIV-1 infection depletes naive T cells and limits T cell reconstitution after antiretroviral therapy. *PLoS Pathog.* 2012;8(1):e1002437. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002437>.
26. Li X., Jiang W., Huang L. et al. The impact of addictive drugs on HIV immunopathogenesis. *Journal of Drug and Alcohol Research.* 2021;10:1–8. <https://www.ashdin.com/articles/the-impact-of-addictive-drugs-on-hiv-immunopathogenesis.pdf>.
27. Jiang W., Luo Zh., Martin L. et al. 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. *Curr HIV Res.* 2018;16(2):143–150. <https://doi.org/10.2174/1570162X16666180703151208>.
28. Sereti I., Sheikh V., Shaffer D. et al. Prospective international study of incidence and predictors of immune reconstitution inflammatory syndrome and death in people living with human immunodeficiency virus and severe lymphopenia. *Clin Inf Dis.* 2020;71(3):652–660. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz877>.
29. Serrano-Villar S., Sainz T., Lee S.A. et al. HIV-infected individuals with low CD4/CD8 ratio despite effective antiretroviral therapy exhibit altered T cell subsets, heightened CD8+ T cell activation, and increased risk of non-AIDS morbidity and mortality. *PLoS Pathog.* 2014;10(5):e1004078. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004078>.
30. Aldrete S., Jang J.H., Easley K.A. et al. CD4 rate of increase is preferred to CD4 threshold for predicting outcomes among virologically suppressed HIV-infected adults on antiretroviral therapy. *PLoS One.* 2020;15(1):e0227124. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227124>.

Сведения об авторах:

Т. В. Балыкчинова – врач-инфекционист;
В. В. Жуков – кандидат медицинских наук.

Information about the authors

T. V. Balykchinova – Infectious diseases doctor;
V. V. Zhukov – Ph.D. in medicine.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflicts of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.
Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee.

Информированное согласие на медицинское вмешательство при постановке на диспансерный учет в ГАУЗ СО «ОЦ СПИД» и на проведение антиретровирусной терапии перед ее началом было подписано всеми пациентами.

Informed consent for medical intervention at registration and for antiretroviral therapy prior to initiation was signed by all patients.

Статья поступила в редакцию 20.06.2022; одобрена после рецензирования 19.07.2022; принята к публикации 26.09.2022.

The article was submitted 20.06.2022; approved after reviewing 19.07.2022; accepted for publication 26.09.2022.