

## АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

---

## ANALYTICAL REVIEWS

УДК 616.981.21/.958.7:616-08-07

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-2-7-18>

### ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ НЕЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

©<sup>1</sup>Т. В. Балычкинова\*, <sup>1,2</sup>В. В. Жуков, <sup>1</sup>С. Б. Волкова, <sup>1</sup>Е. П. Рямова<sup>1</sup>Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД, Екатеринбург, Россия<sup>2</sup>Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

Широкое внедрение и раннее назначение антиретровирусной терапии существенно улучшает прогноз у людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), — с увеличением числа CD4+ Т-лимфоцитов снижается частота развития вторичных заболеваний и уровень смертности.

У некоторых пациентов на АРТ не удается в полной степени восстановить иммунный статус, несмотря на подавление репликации ВИЧ. Известно, что данные пациенты имеют повышенные риски развития СПИД-ассоциированных болезней и заболеваний, не связанных с ВИЧ. В настоящее время не существует четких критериев для определения случая иммунологической неэффективности АРТ у пациента. Причины формирования недостаточного иммунного ответа изучены недостаточно. Представленный обзор направлен на привлечение внимания специалистов к этой проблеме — обобщены результаты последних исследований и современные данные литературы, описаны возможные механизмы и факторы риска развития иммунологической неэффективности АРТ; представлены исследуемые терапевтические стратегии, направленные на восстановление иммунного статуса у ВИЧ-инфицированных пациентов.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия (АРТ), иммунологическая неэффективность, дискордантный иммунный ответ, тяжелый иммунодефицит

\*Контакт: Балычкинова Татьяна Владимировна, [spilnik.tatyana@yandex.ru](mailto:spilnik.tatyana@yandex.ru)

### IMMUNOLOGICAL INEFFICIENCY OF ART IN HIV-INFECTED PATIENTS

©<sup>1</sup>T. V. Balykchinova\*, <sup>1,2</sup>V. V. Zhukov, <sup>1</sup>S. B. Volkova, <sup>1</sup>E. P. Ryamova<sup>1</sup>Sverdlovsk Regional Center for the Prevention and Control of AIDS, Ekaterinburg, Russia<sup>2</sup>Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

Widespread introduction and early initiation of antiretroviral therapy significantly improves the prognosis in people living with HIV — with an increase in the number of CD4+ T-lymphocytes, the incidence of HIV-related diseases and the mortality rate decreases. Despite suppression of HIV replication, a fraction of ART-treated patients fails to achieve normalization of CD4+ T-cell counts. These patients have an increased risk of clinical progression to AIDS and non-AIDS events. Currently, there are no clear criteria for determining the case of immunological inefficiency of ART. To date, mechanisms of incomplete immune reconstitution in HIV-infected patients have not been fully elucidated. Therefore, in this review, we aim to attract the attention of specialists to this problem — we summarized the results of recent studies and current literature data, described possible mechanisms and risk factors for the development of immunological inefficiency of ART; presented the studied therapeutic strategies aimed at recovering the immunity in HIV-infected patients.

**Keywords:** HIV infection, antiretroviral therapy (ART), immunological inefficiency ART, discordant immune response, severe immunodeficiency

\*Contact: Balykchinova Tatiana Vladimirovna, [spilnik.tatyana@yandex.ru](mailto:spilnik.tatyana@yandex.ru)

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Балыкчинова Т.В., Жуков В.В., Волкова С.Б., Рямова Е.П. Иммунологическая неэффективность антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Т. 15, № 2. С. 7–18, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-2-7-18>.

**Conflict of interest:** the authors stated that there is no potential conflict of interest.

**For citation:** Balykchinova T.V., Zhukov V.V., Volkova S.B., Ryamova E.P. Immunological inefficiency of art in HIV-infected patients // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2023. Vol. 15, No. 2. P. 7–18, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-2-7-18>.

**Введение.** За последние три десятилетия непрерывно увеличивались доступность и эффективность антиретровирусной терапии (АРТ), что привело к значительным успехам в лечении ВИЧ-инфекции. Применение современных схем приводит к стойкому подавлению репликации вируса, что существенно способствует восстановлению количества CD4+ Т-лимфоцитов [1].

По разным оценкам, у 10–40% пациентов, начинающих лечение с исходно низким иммунным статусом (CD4+ <200 клеток/мкл), отсутствие репликации вируса не сопровождается достаточным увеличением CD4+ Т-лимфоцитов [2–4]. Это явление описано в литературе различными терминами — «discordant immune response» (англ.) [5, 6] — дискордантный иммунный ответ, неполное или субоптимальное восстановление иммунитета [2], иммунологическая неэффективность АРТ [7], а также «immunological non-responders» (англ.) [3] — «иммунологические неответчики».

В исследованиях, посвященных изучению пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ, единогласно показана значительная связь данного явления с риском развития вторичных заболеваний и высокой вероятностью краткосрочного летального исхода [6, 8]. Стоит отметить повышенный риск развития заболеваний, не связанных с ВИЧ в данной группе пациентов. По результатам нескольких крупных когортных исследований смертность у пациентов с отсутствием иммунологического ответа на АРТ риск неблагоприятных событий и летальных исходов, не связанных с ВИЧ-инфекцией (например, сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз и переломы, онкология), был почти в два-три раза выше по сравнению с контрольной группой [9, 10].

В настоящем обзоре описаны современные данные о механизмах иммунологической неэффективности АРТ и терапевтические стратегии, направленные на восстановление CD4+ Т-лимфоцитов.

**Определение случая иммунологической неэффективности АРТ.** В настоящее время во всем мире нет единого мнения о критериях иммунологической неэффективности АРТ.

По Клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ «ВИЧ-инфекция у взрослых» от 2020 года, иммунологическая неудача АРТ определяется как снижение CD4+ до исходного уровня и ниже, или стойкое количество CD4+ <100 клеток/мкл [11]. Согласно Национальному руководству «ВИЧ-инфекция и СПИД» от 2020 года, иммунологическими критериями неэффективности АРТ считается отсутствие повышения CD4+ лимфоцитов более чем на 50 клеток/мкл в течение 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 [12]. Тем не менее четкие временные критерии и тактика ведения данных пациентов в рекомендациях отсутствуют.

Наиболее часто используемые критерии для определения случая иммунологической неэффективности АРТ в литературе представлены в таблице.

Необходимо отметить, что сравнение восстановления иммунного статуса у пациентов с исходно низким количеством CD4+ Т-лимфоцитов (например, менее 50 клеток/мкл) с теми, кто начинает лечение с более высокими показателями (например, 200–350 клеток/мкл) не в полной мере корректно, так как значительные клинические различия могут привести к ошибочным выводам в результате анализа данных. Аналогичная ситуация возникает при существенных различиях в исходных процентных значениях CD4+ Т-лимфоцитов.

Продолжительность АРТ у ВИЧ-инфицированных в проведенных исследованиях также существенно различается и составляет от 6 до 144 месяцев. Длительность лечения значительно влияет на степень восстановления иммунитета у ВИЧ-

Таблица

**Критерии иммунологической неэффективности антиретровирусной терапии, используемые в литературе**

Table

| Criteria of immunological inefficiency of ART from the literature                                                                                                                   |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Критерии иммунологической неэффективности АРТ                                                                                                                                       | Источники  |
| Общее количество CD4+ Т-клеток <500 кл/мкл через 2–10 лет после начала АРТ с неопределяемой РНК ВИЧ в плазме                                                                        | 14, 15     |
| Увеличение количества CD4+ Т-клеток <20% от исходного уровня и/или количества CD4+ Т-клеток <200 клеток/мкл через 1–3 года после начала АРТ с уровнем РНК ВИЧ в плазме <50 копий/мл | 16         |
| Общее количество CD4+ Т-клеток <350 клеток/мкл и/или увеличение количества CD4+ Т-клеток <30% от исходного уровня через 1–10 лет после начала АРТ с неопределяемой ВН в плазме      | 17, 18, 19 |
| Общее количество CD4+ Т-клеток <250 клеток/мкл через 2–3 года после начала АРТ с неопределяемой ВН в плазме                                                                         | 20, 21     |

инфицированных пациентов, что затрудняет сравнение и обобщение результатов исследований.

Имеются сведения об использовании соотношения CD4/CD8 как дополнительного фактора для оценки восстановления иммунитета [13]. У пациентов с исходным количеством CD4+ Т-лимфоцитов более 350 клеток/мкл нормализация соотношения CD4/CD8 является результатом сочетания увеличения количества CD4+ Т-клеток с сопутствующим снижением количества CD8+ Т-клеток. У пациентов с CD4+ менее 350 клеток/мкл, CD8+ Т-клетки остаются повышенными [13]. Поскольку соотношение CD4/CD8 не является рутинным методом диагностики, данный параметр может применяться в качестве дополнительного маркера для прогноза восстановления CD4+ Т-клеток.

**Механизмы развития иммунологической неэффективности АРТ.** Широко известно, что основным предиктором восстановления иммунного статуса является исходный уровень CD4+ Т-лимфоцитов перед началом АРТ [14, 22]. Чем ниже количество CD4+ лимфоцитов, тем меньше вероятность того, что они вернутся к нормальным показателям вследствие ограниченных возможностей иммунной системы к восстановлению [3, 14].

Тем не менее исследователи продолжают изучать возможные причины иммунологической неэффективности АРТ с целью поиска возможных точек воздействия на количество CD4+ Т-лимфоцитов. Предполагается, что механизмы, лежащие в основе недостаточного восстановления иммунного статуса, сложны и подразумевают влияние множества факторов [4, 22].

**Генетические факторы.** Полиморфизм в генах рецептора IL7R (Interleukin-7 Receptor) у пациентов с ВИЧ-инфекцией может опосредованно влиять на восстановление CD4+ Т-клеток на АРТ. Потенциальный механизм заключается в вари-

тивной чувствительности различных генотипов на передачу сигнала и деление клеток в ответ на действие интерлейкина-7, отвечающего за пролиферацию и дифференцировку CD4+ Т-клеток [23]. Аналогично полиморфизмы в генах рецепторов TLR4 (Toll-like Receptor-4) независимо связаны с восстановлением количества CD4+ Т-лимфоцитов [24].

**Нарушение гемопоэза и функции тимуса.** Т-клетки происходят из CD34+ гемопоэтических клеток-предшественников и гемопоэтических стволовых клеток костного мозга с последующим их развитием и созреванием в тимусе. Снижение продукции CD4+ Т-лимфоцитов может быть обусловлено нарушением гемопоэтической функции и снижением пролиферативной способности костного мозга, ухудшением продукции тимуса [25]. Объем тимуса является мощным независимым предиктором уровня восстановления CD4+ Т-клеток у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ [26].

**Повреждение вторичных лимфатических органов.** ВИЧ-инфекция сопровождается процессами иммунной гиперактивации и хронического воспаления, что приводит к патологическому отложению коллагена и фиброзу лимфоидной ткани [27]. В нескольких исследованиях продемонстрировано, что степень поражения лимфоидной ткани была обратно пропорциональна количеству CD4+ Т-лимфоцитов в периферической крови и может быть использована как независимый предиктор восстановления иммунного статуса у пациентов через 6 месяцев после начала АРТ [28, 29].

**Хроническое воспаление и гиперактивация иммунной системы.** Синдром хронического воспаления и иммунной гиперактивации при ВИЧ-инфекции обусловлен множеством факторов — остаточная репликация вируса, коинфекции, кишечная

микробная транслокация, изменение липидного профиля [30]. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о влиянии гиперактивации иммунной системы на снижение прироста CD4+ Т-клеток — у ВИЧ-инфицированных пациентов с недостаточным восстановлением иммунного статуса на фоне АРТ отмечался повышенный уровень пролиферации и показатели спонтанной гибели CD4+ Т-клеток в результате апоптоза [31, 32].

*Остаточная репликация и резервуары ВИЧ.* Вопрос о влиянии остаточной репликации и резервуаров ВИЧ на клиническое течение инфекции и эффект лечения (в том числе на восстановление CD4+) остается открытым. По мере расширения представлений о гиперактивации иммунной системы при ВИЧ-инфекции, невозможно указать определенный уровень вирусной нагрузки, в том числе очень низкой (<50 коп/мл.) и остаточной виремии (1–10 коп/мл.), при котором отсутствует влияние на иммунный статус [33].

*Микробная транслокация.* Известно, что ВИЧ-инфекция приводит к значительному уменьшению количества клеток, играющих важную роль в поддержании целостности кишечного барьера (Т-хелперы 22, Т-хелперы 17), и провоцирует повреждение эпителиального барьера, что способствует изменению микробиоценоза (дисбиоз), выбросу бактериальных компонентов в кровотока (микробная транслокация). Это приводит к усилению системного воспаления и хронической иммунной активации и может являться фактором развития иммунологической неэффективности АРТ [34, 35].

*Демографические факторы.* Влияние возраста пациента на восстановление его иммунного статуса было продемонстрировано во многих исследованиях. Наличие сопутствующей патологии и возрастная инволюция тимуса негативно влияют на темпы роста и уровень CD4+ Т-лимфоцитов у пожилых пациентов на АРТ [36, 25].

Обсуждается влияние пола пациента на восстановление иммунного статуса. Большинство исследователей приходят к выводу о более высоких рисках развития иммунологической неэффективности АРТ у мужчин [6, 22, 37].

*Сопутствующие хронические заболевания.* Хронические заболевания могут препятствовать восстановлению иммунного статуса у ВИЧ-инфицированных пациентов [38]. В том числе онкологические заболевания и сопутствующее лечение химиотерапией и лучевой терапией значительно снижают количество CD4+ Т-лимфоцитов у ВИЧ-

инфицированных пациентов на АРТ [39, 40]. Также известно, что лечение кортикостероидами в высоких терапевтических дозировках, иммунодепрессантами (метотрексат, циклофосфамид) и применение генно-инженерных биологических препаратов при аутоиммунной патологии могут провоцировать прогрессирование ВИЧ-инфекции, развитие оппортунистических заболеваний и негативно повлиять на уровень иммунного статуса [41, 42].

Стоит отметить, что ВИЧ-инфекция в продвинутых стадиях, сопутствующий ей низкий иммунный статус и некоторые группы препаратов АРТ значительно увеличивают риски развития и ухудшают течение сердечно-сосудистой патологии [43, 44], сахарного диабета [44], аутоиммунных и онкологических заболеваний [45], что в конечном итоге может приводить к эффекту «замкнутого круга» взаимного влияния патологий на их течение.

*Коинфекции.* Влияние хронического вирусного гепатита В (ХВГВ), гепатита С (ХВГС) и цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) на восстановление иммунного статуса является предметом дискуссий. Предполагаемый механизм негативного влияния на рост CD4+ Т-лимфоцитов связан с опосредованным разрушением Т-клеток в результате усиления иммунной активации и апоптоза [4, 47].

Часть исследований подтвердили связь коинфекции ВГС/ВИЧ и нарушения восстановления иммунного статуса [46, 47]. Другие исследования получили противоположные результаты [48, 49]. Такому расхождению данных могли способствовать разные демографические характеристики пациентов, исходное количество CD4+ Т-клеток, время наблюдения и продолжительность АРТ. Существует мнение, что рост CD4+ Т-лимфоцитов на фоне АРТ у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ имеет более затяжной характер (особенно в первый год от начала терапии), по сравнению с моноинфицированными ВИЧ пациентами [50].

Некоторые исследования показали, что восстановление CD4+ Т-лимфоцитов было значительно нарушено у ВИЧ-инфицированных пациентов с ХВГВ [51, 52]. Результаты других исследований свидетельствовали о неблагоприятном влиянии ХВГВ на темп прогрессирования ВИЧ-инфекции, однако не обнаружено значимого влияния на вирусологический и иммунологический ответ на АРТ [53, 54].

Изучается потенциальная роль бессимптомной цитомегаловирусной инфекции в развитии иммунологической неэффективности АРТ. Пр продемонст-

рировано негативное влияние латентной ЦМВ-инфекции на активацию иммунных клеток и темпы роста CD4+ Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов [55].

Неоднозначна роль туберкулеза в развитии иммунологической неэффективности АРТ. Часть исследований продемонстрировали неблагоприятное влияние коинфекции туберкулеза на восстановление CD4+ Т-лимфоцитов [56, 57]. Другие исследования указывают на снижение темпов роста иммунного статуса в первые 1–2 года лечения, но в долгосрочном восстановлении CD4+ Т-клеток не обнаружено достоверных различий с пациентами, не заболевшими туберкулезом [58, 59].

**Употребление наркотиков.** Употребление наркотиков является одним из предикторов неполного восстановления CD4+ Т-лимфоцитов [60]. Наркотические вещества вызывают нарушение репарации ДНК лимфоцитов, подавление функциональной активности мононуклеарных клеток и способствуют усилению микробной транслокации и иммунной активации [61, 62]. Негативное влияние употребления наркотических средств на иммунный статус часто сопровождается коинфекцией гепатита С, сопутствующим злоупотреблением алкоголем и нейрокогнитивным дефицитом (который проявляется в том числе сниженной критикой к своему состоянию и низкой приверженностью к лечению) [61].

**Метаболические факторы.** Многочисленные исследования продемонстрировали, что более высокий исходный индекс массы тела (ИМТ) был связан с хорошим восстановлением иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ [63, 64]. Данный факт объясняется взаимосвязью метаболизма жиров и глюкозы, влияющей на уровень CD4+ Т-клеток. Глюкоза играет жизненно важную роль в поддержании роста, пролиферации и функционировании Т-лимфоцитов. В свою очередь, гиперактивация гликолиза в клетках способствует метаболическому истощению, которое приводит к снижению количества CD4+ Т-клеток [65].

Стоит отметить, что низкая масса тела у ВИЧ-инфицированных пациентов может быть следствием изнуряющего синдрома на продвинутых стадиях заболевания и, тем самым, быть не причиной иммунологической неэффективности АРТ, а последствием.

**Уровень хронического стресса и тревожности пациента.** Влияние стресса на функцию иммунной системы реализуется по двум основным путям — через ось «гипоталамус–гипофиз–надпочечники», и посредством активности симпатиче-

ской нервной системы [66].

Ось «гипоталамус–гипофиз–надпочечники» регулирует секрецию кортизола. В случае острого, кратковременного стресса увеличение выработки кортизола происходит адаптивно, предотвращая чрезмерную активацию иммунной системы [66, 67]. С другой стороны, хронический стресс снижает чувствительность рецепторов к кортизолу, способствуя дисрегуляции эндокринной системы и повышению уровня циркулирующего кортизола, который, в свою очередь, негативно влияет на активацию Т-лимфоцитов [68]. Также кортизол уменьшает продукцию интерлейкина-2 (отвечает за контроль апоптоза Т-лимфоцитов) и повышает уровень интерлейкина-4 (может усиливать репликацию ВИЧ в пораженных клетках), что может повлиять на более быстрое прогрессирование ВИЧ-инфекции у пациента [66, 68].

Посредством действия симпатической нервной системы в ответ на хронический стресс высвобождается норадреналин из симпатических синапсов и адреналин из мозгового вещества надпочечников. Тимус, костный мозг и лимфатические узлы иннервируются окончаниями симпатических нервов, тем самым норадреналин высвобождается в непосредственной близости от Т-лимфоцитов, что провоцирует клеточную активацию, выработку цитокинов и цитотоксическую активность [66].

**Терапевтические стратегии, направленные на увеличение количества CD4+ Т-лимфоцитов.** Несмотря на множество попыток скорректировать показатели CD4+ Т-лимфоцитов у пациентов с подавленной вирусной нагрузкой, эффективный метод улучшения иммунологических параметров в настоящее время не найден [4, 5, 22].

**Коррекция режима АРТ.** Исследования в группе пациентов с недостаточным иммунологическим ответом показывают влияние конкретных режимов АРТ на темп и уровень восстановления иммунитета у ВИЧ-инфицированных.

Риск развития иммунологической неэффективности среди пациентов со схемами, содержащими зидовудин или ставудин, выше в 2 раза по сравнению с пациентами со схемами на основе тенофовира [69]. Аналогично схемы на основе невирапина в большей степени ассоциировались с нарушением восстановления иммунитета по сравнению с эфавирензом [70]. При сравнении уровня и темпа восстановления CD4+ между схемами, содержащими эфавиренз, и схемами, содержащими долутегравир

и ралтегравир, лучшие показатели были достигнуты при приеме ингибиторов интеграз [71, 72].

В некоторых работах высказывалось предположение, что смена схемы АРТ на препараты с минимальным воздействием на липидный профиль может снизить показатели иммунной активации и в результате благоприятно повлиять на иммунный статус пациентов. При переходе с ингибиторов протеаз (ИП) и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) на режимы, содержащие ингибиторы интеграз, отмечалось снижение маркеров иммунной гиперактивации и увеличение CD4+ лимфоцитов [73, 74]. Однако исследования отличались по дизайну, имели различные ограничения, проводились на относительно небольших выборках пациентов, а также анализировали разные маркеры воспаления и иммунной активации. Тем самым в настоящее время нельзя рекомендовать модификацию АРТ в качестве стратегии увеличения иммунного статуса у ВИЧ-инфицированных пациентов на АРТ [2].

*Усиление основной схемы АРТ дополнительным компонентом.* Предположительная связь избыточной остаточной репликации ВИЧ и недостаточного иммунного ответа стала основой для концепции усиления основной схемы АРТ четвертым компонентом (в большинстве случаев маравироком или ралтегравиром) [75, 76]. Достоверного увеличения количества CD4+ Т-лимфоцитов не было обнаружено, хотя наблюдалось снижение уровня иммунной активации и апоптоза как CD4+, так и CD8+ Т-клеток [76]. Добавление ралтегравира индуцировало быстрое, но крайне ограниченное увеличение CD4+ Т-клеток и тем самым не показало значительной эффективности в применении. Те же выводы были сделаны при двойном усилении основной схемы ралтегравиром в сочетании с маравироком [77]. Добавление энфувиртида к основной схеме АРТ также не привело к достоверному улучшению иммунологических показателей [78].

*Применение цитокинов.* Применение цитокинов, регулирующих пролиферацию и дифференцировку CD4+ Т-клеток, дало противоречивые результаты.

Добавление интерлейкина-2 к стандартной АРТ у пациентов достоверно увеличивало количество CD4+ Т-лимфоцитов, по сравнению с получавшими только основную терапию, но не оказывало значительного влияния на смертность и частоту развития оппортунистических заболеваний и часто приводило к усилению побочных эффектов.

В связи с этим интерлейкин-2 не был рекомендован для повышения иммунного статуса у ВИЧ-инфицированных пациентов [79].

Добавление интерлейкина-7 к основной схеме АРТ сопровождалось устойчивым увеличением CD4+ и CD8+ Т-клеток, существенным усилением продукции тимуса и снижением уровня системного воспаления и иммунной активации. Тем не менее на фоне введения интерлейкина-7 часто наблюдалась амплификация в резервуарах и реактивация ВИЧ-инфекции [80].

*Лечение коинфекций.* Множество научных работ посвящено оценке влияния лечения ХВГС на уровень CD4+ Т-клеток у ВИЧ-инфицированных пациентов. Последние крупные когортные исследования не выявили достоверного роста CD4+ Т-лимфоцитов. Тем не менее у пациентов со схемой лечения ХВГС препаратами прямого противовирусного действия наблюдалось значительное снижение CD8+ Т-клеток, маркеров иммунной активации и микробной транслокации [81, 82]. Стоит отметить, что данные исследования проводились на общей когорте пациентов с ВИЧ-инфекцией, не выделяя отдельно пациентов с недостаточным иммунологическим ответом на АРТ.

Аналогично лечение бессимптомной ЦМВ-инфекции 8-недельным курсом валганцикловира не привело к достоверному увеличению CD4+ Т-лимфоцитов у пациентов, несмотря на снижение уровня иммунной активации Т-клеток [83].

*Восполнение дефицита витамина D.* Обсуждаются влияние дефицита витамина D на снижение количества CD4+ Т-клеток в периферической крови, более высокие риски нейрокогнитивных нарушений и быстрое прогрессирование ВИЧ-инфекции у пациентов [84]. Согласно результатам исследования L. Coelho и соавт., после 24 недель приема витамина D<sub>3</sub>, показатели 25(OH)D в плазме прямо и положительно коррелировали с количеством CD4+ Т-лимфоцитов — каждое повышение уровня 25(OH)D на 1,0 нг/мл было связано с увеличением числа CD4+ Т-клеток на 3,3 клеток/мкл [85]. Другие исследователи обнаружили, что прием витамина D в терапевтических дозировках снижает уровень иммунной активации, но достоверно не влияет на восстановление CD4+ Т-клеток [86].

*Восстановление микробиоценоза кишечника.* Поскольку изменения кишечного микробиоценоза при ВИЧ-инфекции тесно связаны с нарушением иммунитета, АРТ не всегда может существенно

повлиять на ее восстановление [87]. Добавление пробиотиков и пребиотиков для коррекции состава кишечной микрофлоры и снижения иммунной активации показало противоречивые результаты. Были опубликованы результаты исследований с положительной динамикой CD4+ Т-клеток на фоне приема пробиотиков, выявлено снижение иммунной активации и восстановление целостности кишечного эпителиального барьера [88]. Мета-анализ клинических испытаний А. Kazemi и соавт. не показал существенного влияния добавок пробиотиков/пребиотиков/синбиотиков на рост CD4+ Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов [89].

В последние годы растет интерес к терапевтическому потенциалу процедуры трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ). ТФМ представляет собой пересадку фекалий здорового донора в желудочно-кишечный тракт реципиента с целью нормализации состава и функции кишечной микрофлоры [90]. На малой выборке пациентов проведена предварительная оценка безопасности и эффективности ТФМ как потенциального метода коррекции микробной транслокации у ВИЧ-инфицированных больных. Обнаружено значительное увеличение Т-хелперов 17 типа (Th17) и Т-хелперов 22 типа (Th17) и снижение активации и апоптоза CD4+ Т-клеток в тканях желудочно-кишечного тракта [91]. Однако рекомендуется учитывать потенциальный риск передачи патогенных микроорганизмов при ТФМ и связанные с этим осложнения [90, 92]. Таким образом, целесообразность и эффективность ТФМ для пациентов с ВИЧ-инфекцией требуют дальнейшего изучения и комплексной оценки.

*Применение препаратов других фармакологических групп для снижения иммунной гиперактивации.*

1. Глюкокортикоиды. Были высказаны предположения о возможном благоприятном воздействии преднизолона в низких дозировках (5 мг/сут) на активацию иммунных клеток и количество CD4+ лимфоцитов. Результаты исследования С. Kasang и соавт. свидетельствовали о значительном снижении маркеров иммунной активации и увеличении количества CD4+ лимфоцитов на фоне приема преднизолона [93]. Стоит отметить, что в данное исследование были включены пациенты, не получающие АРТ.

Другие исследования не выявили положительного влияния на восстановление CD4+ лимфоцитов у пациентов на АРТ, несмотря на значительное снижение уровня иммунной активации [94].

2. Статины. Статины обладают противовоспалительным действием и широко применяются для лечения дислипидемии [95]. Были проведены крупные исследования, посвященные изучению эффектов аторвастатина и розувастатина на иммунную активацию у ВИЧ-инфицированных пациентов на АРТ. Авторы пришли к выводу, что статины могут значительно снизить некоторые маркеры воспаления, но, тем не менее, не оказывают влияния на рост CD4+ Т-клеток [96, 97].

3. Циклоспорин А. Исследователями проведена оценка восстановления CD4+ Т-лимфоцитов при добавлении циклоспорина А к стандартной схеме АРТ у ЛЖВ [98]. Обнаружено, что рост количества CD4+ Т-клеток и соотношения CD4/CD8, по сравнению с исходными значениями, был значительно выше у пациентов, получавших циклоспорин А в комбинации с АРТ. В других исследованиях лечение циклоспорином А в течение 2–4 недель обеспечивало лишь временное усиление восстановления CD4+ Т-клеток не показывало очевидных вирусологических или иммунологических преимуществ [99, 100].

**Заключение.** Несмотря на усилия по раннему выявлению ВИЧ-инфицированных пациентов и раннее назначение терапии, пациенты с низким уровнем CD4+ на начало лечения и недостаточной иммунологической эффективностью АРТ составляют значительную часть вновь выявленных ВИЧ-инфицированных пациентов. Необходима разработка полных и четких критериев для определения случая иммунологической неэффективности АРТ с учетом начального количества CD4+ Т-лимфоцитов (абсолютного и пропорционального) и длительности АРТ, что даст возможность выделять данную когорту пациентов, анализировать, выявлять риски и точнее прогнозировать течение заболевания.

Кроме того, многочисленные исследования механизмов неполного восстановления иммунитета сосредоточены, в основном на изолированных процессах без учета многофакторности данного явления. Некоторые из описанных в статье параметров могут представлять собой также следствие, а не причину (например, снижение продукции тимуса, иммунная активация, остаточная репликация вируса, метаболические факторы и т.д.) [4, 22].

На сегодняшний день не найдено широкодоступных и результативных методик, достоверно увеличивающих количество CD4+ Т-клеток у ВИЧ-инфицированных пациентов с подавленной репликацией вируса на АРТ. Понимание и анализ совокупности индивидуальных характеристик пациента, а также

поиск новых подходов к лечению ВИЧ-инфекции, способствовать повышению эффективности проводимых вмешательств.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pilcher C., Ospina-Norvell C., Dasgupta A. The Effect of Same-Day Observed Initiation of Antiretroviral Therapy on HIV Viral Load and Treatment Outcomes in a US Public Health Setting // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2017. Vol. 74, No. 1. P. 44–51. doi: <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001134>.
2. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Washington, DC: Department of Health and Human Services, 2021. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/poor-cd4-cell-recovery-and-persistent?view=full>.
3. Rb-Silva R., Goios A., Kelly C. et al. Definition of immunological nonresponse to antiretroviral therapy: a systematic review // *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2019. Vol. 82, No. 5. P. 452–461. doi: <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002157>.
4. Yang X., Su B., Zhang X. et al. Incomplete immune reconstitution in HIV/AIDS patients on antiretroviral therapy: Challenges of immunological non-responders // *Journal of leukocyte biology*. 2020. Vol. 107, No. 4. P. 597–612. doi: <https://doi.org/10.1002/JLB.4MR1019-189R>.
5. Шмагель К.В. Дискордантный ответ CD4+ Т-лимфоцитов на антиретровирусную терапию // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019. Т. 11, № 1. [Shmagel K.V. Discordant response of CD4+ T-lymphocytes to antiretroviral therapy. *HIV infection and immunosuppression*, 2019, Vol. 11, No. 1 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-1>.
6. 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. Vol. 11, No. 6. P. e0156099. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156099>.
7. Олейник А.Ф., Фазылов В.Х. Причины иммунологической неэффективности антиретровирусной терапии у пациентов с ВИЧ-инфекцией // *Казанский медицинский журнал*. 2014. Т. 95, № 4. [Oleinik A.F., Fazylov V.H. Causes of immunological inefficiency of antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *Kazan Medical Journal*, 2014, Vol. 95, No. 4 (In Russ.)].
8. Tan R., Westfall A.O., Willig J.H. et al. Clinical outcome of HIV-infected antiretroviral-naïve patients with discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy // *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2008. Vol. 47, No. 5. P. 553–558. doi: <https://doi.org/10.1097/qai.0b013e31816856c5>.
9. Zoufaly A., Cozzi-Lepri A., Reekie J. et al. Immuno-virological discordance and the risk of non-AIDS and AIDS events in a large observational cohort of HIV-patients in Europe // *PloS One*. 2014. Vol. 9, No. 1. P. e87160. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087160>.
10. Lapadula G., Cozzi-Lepri A., Marchetti G. et al. Risk of clinical progression among patients with immunological nonresponse despite virological suppression after combination antiretroviral treatment // *AIDS*. 2013. Vol. 27, No. 5. P. 769–779. doi: <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3182835cb7>.
11. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. ВИЧ-инфекция у взрослых, 2020 год. <http://rushiv.ru/klinicheskie-rekomendatsii-vich-infektsiya-u-vzroslyh-2020/> [Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. HIV infection in adults, 2020 (In Russ.)].
12. *ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство* / под ред. В. В. Покровского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 696 с.: ил. (Серия «Национальные руководства»). doi: <https://doi.org/10.33029/9704-5421-3-2020-VIC-1-696> [*HIV infection and AIDS: a national guide* / edited by V. V. Pokrovsky. 2<sup>nd</sup> ed., reprint. and add. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 696 p.: ill. (Series «National Guides») (In Russ.)].
13. Lu W., Mehraj V., Vyboh K. et al. CD4: CD8 ratio as a frontier marker for clinical outcome, immune dysfunction and viral reservoir size in virologically suppressed HIV-positive patients // *Journal of the International AIDS Society*. 2015. Vol. 18, No. 1. P. 20052. doi: <https://doi.org/10.7448/IAS.18.1.20052>.
14. Kaufmann G.R., Furrer H., Ledergerber B. et al. Characteristics, Determinants, and clinical relevance of CD4 T cell recovery to <500 cells/ $\mu$ L in HIV type 1-infected individuals receiving potent antiretroviral therapy // *Clinical infectious diseases*. 2005. Vol. 41, No. 3. P. 361–372. doi: <https://doi.org/10.1086/431484>.
15. Jarrin I., Pantazis N., Dalmau J. et al. Does rapid HIV disease progression prior to combination antiretroviral therapy hinder optimal CD4+ T-cell recovery once HIV-1 suppression is achieved? // *AIDS (London, England)*. 2015. Vol. 29, No. 17. P. 2323. doi: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000805>.
16. Engsig F.N., Gerstoft J., Kronborg G. et al. Long-term mortality in HIV patients virally suppressed for more than three years with incomplete CD4 recovery: a cohort study // *BMC infectious diseases*. 2010. Vol. 10, No. 1. P. 1–9. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-318>.
17. Tincati C., Merlini E., Braidotti P. et al. Impaired gut junctional complexes feature late-treated individuals with suboptimal CD4+ T-cell recovery upon virologically suppressive combination antiretroviral therapy // *AIDS*. 2016. Vol. 30, No. 7. P. 991–1003. doi: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001015>.
18. Younes S.A., Talla A., Ribeiro S.P. et al. Cycling CD4+ T cells in HIV-infected immune nonresponders have mitochondrial dysfunction // *The Journal of clinical investigation*. 2018. Vol. 128, No. 11. P. 5083–5094. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI120245>.

19. Zhang L.X., Song J.W., Zhang C. et al. Dynamics of HIV reservoir decay and naïve CD4 T-cell recovery between immune non-responders and complete responders on long-term antiretroviral treatment // *Clinical immunology*. 2021. Vol. 229. P. 108773. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2021.108773>.
20. Rodríguez-Gallego E., Gómez J., Pacheco Y.M. et al. A baseline metabolomic signature is associated with immunological CD4+ T-cell recovery after 36 months of antiretroviral therapy in HIV-infected patients // *AIDS (London, England)*. 2018. Vol. 32, No. 5. P. 565. doi: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001730>
21. Rosado-Sánchez I., Herrero-Fernández I., Álvarez-Ríos A.I. et al. A lower baseline CD4/CD8 T-cell ratio is independently associated with immunodiscordant response to antiretroviral therapy in HIV-infected subjects // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2017. Vol. 61, No. 8. P. e00605–17. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.00605-17>.
22. 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 Review of Anti-infective Therapy*. 2016. Vol. 14, No. 1. P. 29–40. doi: <https://doi.org/10.1586/14787210.2016.1106937>.
23. Resino S., Navarrete-Muñoz M.A., Blanco J. et al. IL7RA rs6897932 polymorphism is associated with better CD4+ T-cell recovery in HIV infected patients starting combination antiretroviral therapy // *Biomolecules*. 2019. Vol. 9, No. 6. P. 233. doi: <https://doi.org/10.3390/biom9060233>.
24. Yong Y.K., Shankar E.M., Westhorpe C.L. et al. Polymorphisms in the CD14 and TLR4 genes independently predict CD4+ T-cell recovery in HIV-infected individuals on antiretroviral therapy // *AIDS*. 2016. Vol. 30, No. 14. P. 2159–2168. doi: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001179>.
25. Rb-Silva R., Nobrega C., Azevedo C. et al. Thymic function as a predictor of immune recovery in chronically HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy // *Frontiers in immunology*. 2019. Vol. 10. P. 25. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00025>.
26. Rosado-Sánchez I., Herrero-Fernández I., Genebat M. et al. Thymic function impacts the peripheral CD4/CD8 ratio of HIV-infected subjects // *Clinical Infectious Diseases*. 2017. Vol. 64, No. 2. P. 152–158. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw711>.
27. Estes J.D. Pathobiology of HIV/SIV-associated changes in secondary lymphoid tissues // *Immunological reviews*. 2013. Vol. 254, No. 1. P. 65–77. doi: <https://doi.org/10.1111/imr.12070>.
28. Zeng M., Southern P.J., Reilly C.S. Lymphoid tissue damage in HIV-1 infection depletes naïve T cells and limits T cell reconstitution after antiretroviral therapy // *PLoS Pathog*. 2012. Vol. 8, No. 1. e1002437. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002437>.
29. Diaz A., Alós L., León A. et al. Factors associated with collagen deposition in lymphoid tissue in long-term treated HIV-infected patients // *AIDS*. 2010. Vol. 24, No. 13. P. 2029–2039. doi: <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32833c3268>.
30. Шмагель К.В., Шмагель Н.Г., Черешнев В.А. Активация иммунитета при ВИЧ-инфекции // *Медицинская иммунология*. 2017. Т. 19, № 5. С. 489–504. [Shmagel K.V., Shmagel N.G., Chereshev V.A. Activation of immunity in HIV infection. *Medical immunology*, 2017, Vol. 19, No. 5, pp. 489–504 (In Russ.).]
31. Massanella M., Negredo E., Pérez-Álvarez N. et al. CD4 T-cell hyperactivation and susceptibility to cell death determine poor CD4 T-cell recovery during suppressive HAART // *AIDS*. 2010. Vol. 24, No. 7. P. 959–968. doi: <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328337b957>.
32. Massanella M., Gómez-Mora E., Carrillo J. et al. Increased ex vivo cell death of central memory CD4 T cells in treated HIV infected individuals with unsatisfactory immune recovery // *Journal of translational medicine*. 2015. Vol. 13, No. 1. P. 1–11. doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0601-2>.
33. Бобкова М. *Латентность ВИЧ*. М.: Человек, 2021. 228 с.: ил. [Bobkova M. *HIV latency*. Moscow: Publishing house Man, 2021. 228 p., ill. (In Russ.).]
34. Xie Y., Sun J., Wei L. et al. Altered gut microbiota correlate with different immune responses to HAART in HIV-infected individuals // *BMC microbiology*. 2021. Vol. 21, No. 1. P. 1–12. doi: <https://doi.org/10.1186/s12866-020-02074-1>.
35. Lu W., Feng Y., Jing F. et al. Association between gut microbiota and CD4 recovery in HIV-1 infected patients // *Frontiers in microbiology*. 2018. Vol. 9. P. 1451. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01451>
36. Ahn M.Y., Jiamsakul A., Khusuwan S. et al. The influence of age-associated comorbidities on responses to combination antiretroviral therapy in older people living with HIV // *Journal of the International AIDS Society*. 2019. Vol. 22, No. 2. P. e25228. doi: <https://doi.org/10.1002/jia2.25228>.
37. Boatman J.A., Baker J.V., Emery S. et al. Risk factors for low CD4+ count recovery despite viral suppression among participants initiating antiretroviral treatment with CD4+ Counts > 500 cells/mm<sup>3</sup>: findings from the strategic timing of antiretroviral treatment (START) trial // *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2019. Vol. 81, No. 1. P. 10. doi: <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001967>.
38. Hoffmann C., Rockstroh J.K., HIV 2014/2015. Hamburg: Medizin Focus Verlag, 2015. P. 906.
39. Ignacio R.B., Ddunga H., Uldrick T.S. Untangling the Effects of Chemotherapy and HIV on CD4 Counts — Implications for Immunotherapy in HIV and Cancer // *JAMA oncology*. 2020. Vol. 6, No. 2. P. 235–236. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.4634>.
40. Calkins K.L., Chander G., Joshu C.E. et al. Immune status and associated mortality after cancer treatment among individuals with HIV in the antiretroviral therapy era // *JAMA oncology*. 2020. Vol. 6, No. 2. P. 227–235. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.4648>.
41. Attallah M.A., Jara M.D.J., Gautam A.S. et al. A review of the use of biological agents in human immunodeficiency virus positive patients with rheumatological diseases // *Cureus*. 2020. Vol. 12, No. 10. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.10970>.
42. Dussauze H., Bourgault I., Doleris L.M. et al. Systemic corticosteroid treatment and risk of infectious diseases // *La Revue de Médecine Interne*. 2007. Vol. 28, No. 12. P. 841–851. doi: <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2007.05.030>.

43. So-Armah K., Benjamin L.A., Bloomfield G.S. et al. HIV and cardiovascular disease // *The lancet HIV*. 2020. Vol. 7, No. 4. P. e279-e293. doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30036-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30036-9).
44. Brown T.T., Tassiopoulos K., Bosch R.J. et al. Association between systemic inflammation and incident diabetes in HIV-infected patients after initiation of antiretroviral therapy // *Diabetes care*. 2010. Vol. 33, No. 10. P. 2244–2249. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-0633>.
45. Viro E., Duclos A., Adelaide L. et al. Autoimmune diseases and HIV infection: a cross-sectional study // *Medicine*. 2017. Vol. 96, No. 4. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005769>.
46. Marcus J.L., Leyden W.A., Chao C.R. et al. Differences in response to antiretroviral therapy by sex and hepatitis C infection status // *AIDS patient care and STDs*. 2015. Vol. 29, No. 7. P. 370–378. doi: <https://doi.org/10.1089/apc.2015.0040>.
47. Van Griensven J., Phirum L., Choun K. et al. 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 // *PloS One*. 2014. Vol. 9, No. 2. P. e88552. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088552>.
48. Chen M., Wong W.W., Law M.G. et al. Hepatitis B and C co-infection in HIV patients from the TREAT Asia HIV observational database: analysis of risk factors and survival // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, No. 3. e0150512. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150512>.
49. Peters L., Mocroft A., Soriano V. et al. Hepatitis C virus coinfection does not influence the CD4 cell recovery in HIV-1-infected patients with maximum virologic suppression // *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2009. Vol. 50, No. 5. P. 457–463. doi: <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e318198a0e1>.
50. Nuñez J.A.P., Gonzalez-Garcia J., Berenguer J. et al. Impact of co-infection by hepatitis C virus on immunological and virological response to antiretroviral therapy in HIV-positive patients // *Medicine*. 2018. Vol. 97, No. 38. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012238>.
51. Wandeler G., Gsponer T., Bihl F. et al. Hepatitis B virus infection is associated with impaired immunological recovery during antiretroviral therapy in the Swiss HIV cohort study // *The Journal of infectious diseases*. 2013. Vol. 208, No. 9. P. 1454–1458. doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jit351>.
52. Chun H.M., Mesner O., Thio C. L. et al. HIV outcomes in Hepatitis B virus coinfecting individuals on HAART // *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2014. Vol. 66, No. 2. P. 197. doi: <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000142>.
53. Smeaton L., Saulynas M., Hwang H. et al. Characterization of HIV-HBV co-infection in a multi-national HIV-infected cohort // *AIDS (London, England)*. 2013. Vol. 27, No. 2. P. 191. doi: <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32835a9984>.
54. Wang H., Li Y., Zhang C. et al. Immunological and virological responses to cART in HIV/HBV co-infected patients from a multicenter cohort // *AIDS (London, England)*. 2012. Vol. 26, No. 14. P. 1755–1763. doi: <https://doi.org/10.1097/qad.0b013e328355ced2>.
55. Gomez-Mora E., Massanella M., Garcia E. et al. Elevated humoral response to cytomegalovirus in HIV-infected individuals with poor CD4+ T-cell immune recovery // *PloS One*. 2017. Vol. 12, No. 9. P. e0184433. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184433>.
56. Cingolani A., Cozzi Lepri A., Castagna A. et al. Impaired CD4 T-cell count response to combined antiretroviral therapy in antiretroviral-naïve HIV-infected patients presenting with tuberculosis as AIDS-defining condition // *Clinical infectious diseases*. 2012. Vol. 54, No. 6. P. 853–861. doi: <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000434936.57880.cd>.
57. Skogmar S., Schön T., Balcha T.T. et al. CD4 cell levels during treatment for tuberculosis (TB) in Ethiopian adults and clinical markers associated with CD4 lymphocytopenia // *PloS One*. 2013. Vol. 8, No. 12. P. e83270. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083270>.
58. Reepalu A., Balcha T.T., Sturegård E. et al. Long-term outcome of antiretroviral treatment in patients with and without concomitant tuberculosis receiving health center-based care — results from a prospective cohort study // *Open forum infectious diseases*. US: Oxford University Press, 2017. Vol. 4, No. 4. P. ofx219. doi: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx219>.
59. Gupta R.K., Brown A.E., Zenner D. et al. CD4+ cell count responses to antiretroviral therapy are not impaired in HIV-infected individuals with tuberculosis co-infection // *AIDS*. 2015. Vol. 29, No. 11. P. 1363–1368. doi: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000685>.
60. Jiang W., Luo Z., 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 // *Current HIV research*. 2018. Vol. 16, No. 2. P. 143–150. doi: <https://doi.org/10.2174/1570162X16666180703151208>.
61. Li X., He W., Wen Y. et al. The Impact of Addictive Drugs on HIV Immunopathogenesis // *Journal of Drug and Alcohol Research*. 2021. Vol. 10, No. 11. P. 1–8. <https://www.ashdin.com/abstract/the-impact-of-addictive-drugs-on-hiv-immunopathogenesis-88397.html>.
62. Banerjee S., Sindberg G., Wang F. et al. Opioid-induced gut microbial disruption and bile dysregulation leads to gut barrier compromise and sustained systemic inflammation // *Mucosal immunology*. 2016. Vol. 9, No. 6. P. 1418–1428. doi: <https://doi.org/10.1038/mi.2016.9>.
63. Koethe J.R., Jenkins C.A., Lau B. et al. Higher time-updated body mass index: association with improved CD4+ cell recovery on HIV treatment // *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2016. Vol. 73, No. 2. P. 197. doi: <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001035>.
64. Li X., Ding H., Geng W. et al. Predictive effects of body mass index on immune reconstitution among HIV-infected HAART users in China // *BMC infectious diseases*. 2019. Vol. 19, No. 1. P. 1–9. doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3991-6>.
65. Palmer C.S., Ostrowski M., Gouillou M. et al. Increased glucose metabolic activity is associated with CD4+ T-cell activation and depletion during chronic HIV infection // *AIDS (London, England)*. 2014. Vol. 28, No. 3. P. 297. doi: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000128>

66. Kołodziej J. Effects of stress on HIV infection progression // *HIV & AIDS Review*. 2016. Vol. 15, No. 1. P. 13–16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hivar.2015.07.003>.
67. Zefferino R., Di Gioia S., Conese M. Molecular links between endocrine, nervous and immune system during chronic stress // *Brain and Behavior*. 2021. Vol. 11, No. 2. P. e01960. doi: <https://doi.org/10.1002/brb3.1960>.
68. Patterson S., Moran P., Epel E. et al. Cortisol patterns are associated with T cell activation in HIV // *PloS One*. 2013. Vol. 8, No. 7. P. e63429. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063429>.
69. Zhang F., Sun M., Sun J. et al. The risk factors for suboptimal CD4 recovery in HIV infected population: an observational and retrospective study in Shanghai, China // *Bioscience trends*. 2015. Vol. 9, No. 5. P. 335–341. doi: <https://doi.org/10.5582/bst.2015.01107>.
70. Tanuma J., Matsumoto S., Haneuse S. et al. Long-term viral suppression and immune recovery during first-line antiretroviral therapy: a study of an HIV-infected adult cohort in Hanoi, Vietnam // *Journal of the International AIDS Society*. 2017. Vol. 20, No. 4. P. e25030. doi: <https://doi.org/10.1002/jia2.25030>.
71. Edwards J.K., Hall H.I., Mathews W.C. et al. Virologic suppression and CD4 cell count recovery after initiation of raltegravir-or efavirenz-containing HIV treatment regimens // *AIDS (London, England)*. 2018. Vol. 32, No. 2. P. 261. doi: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001668>.
72. Blanco J.R., Alejos B., Moreno S. Impact of dolutegravir and efavirenz on immune recovery markers: results from a randomized clinical trial // *Clinical Microbiology and Infection*. 2018. Vol. 24, No. 8. P. 900–907. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.11.016>.
73. Gatell J.M., Assoumou L., Moyle G. et al. Switching from a ritonavir-boosted protease inhibitor to a dolutegravir-based regimen for maintenance of HIV viral suppression in patients with high cardiovascular risk // *AIDS (London, England)*. 2017. Vol. 31, No. 18. P. 2503. doi: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001675>.
74. Asundi A., Robles Y., Starr T. et al. Immunological and neurometabolite changes associated with switch from efavirenz to an integrase inhibitor // *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2019. Vol. 81, No. 5. doi: <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002079>.
75. Rusconi S., Vitiello P., Adorni F. et al. Maraviroc as intensification strategy in HIV-1 positive patients with deficient immunological response: an Italian randomized clinical trial // *PloS One*. 2013. Vol. 8, No. 11. P. e80157. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080157>.
76. Massanella M., Negro E., Puig J. et al. Raltegravir intensification shows differing effects on CD8 and CD4 T cells in HIV-infected HAART-suppressed individuals with poor CD4 T-cell recovery // *AIDS*. 2012. Vol. 26, No. 18. P. 2285–2293. doi: <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328359f20f>.
77. Lefeuvre A., Assi A., Poggi C. et al. 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 // *AIDS Research and Therapy*. 2014. Vol. 11, No. 1. P. 1–6. doi: <https://doi.org/10.1186/1742-6405-11-33>.
78. Joly V., Fagard C., Grondin C. et al. 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) // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2013. Vol. 57, No. 2. P. 758–765. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.01662-12>.
79. Onwumeh J., Okwundu C. I., Kredo T. Interleukin-2 as an adjunct to antiretroviral therapy for HIV-positive adults // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. No. 5. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009818.pub2>.
80. Katlama C., Lambert-Niclot S., Assoumou L. et al. Treatment intensification followed by interleukin-7 reactivates HIV without reducing total HIV DNA: a randomized trial // *AIDS*. 2016. Vol. 30, No. 2. P. 221–230. doi: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000894>.
81. Bandera A., Lorenzini P., Taramasso L. et al. 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 // *Journal of Viral Hepatitis*. 2021. Vol. 28, No. 5. P. 779–786. doi: <https://doi.org/10.1111/jvh.13488>.
82. Marino A., Zafarana G., Ceccarelli M. et al. Immunological and clinical impact of DAA-Mediated HCV eradication in a cohort of HIV/HCV coinfecting patients: Monocentric Italian experience // *Diagnostics*. 2021. Vol. 11, No. 12. P. 2336. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11122336>.
83. Hunt P.W., Martin J.N., Sinclair E. et al. Valganciclovir reduces T cell activation in HIV-infected individuals with incomplete CD4+ T cell recovery on antiretroviral therapy // *Journal of Infectious Diseases*. 2011. Vol. 203, No. 10. P. 1474–1483. doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jir060>.
84. Jiménez-Sousa M.Á., Martínez I., Medrano L.M., Fernández-Rodríguez A. Vitamin D in human immunodeficiency virus infection: influence on immunity and disease // *Frontiers in immunology*. 2018. Vol. 9. P. 458. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00458>.
85. Coelho L., Cardoso S.W., Luz P.M. et al. Vitamin D3 supplementation in HIV infection: effectiveness and associations with antiretroviral therapy // *Nutrition journal*. 2015. Vol. 14, No. 1. P. 1–9. doi: <https://doi.org/10.1186/s12937-015-0072-6>.
86. Abraham A.G., Zhang L., Calkins K. et al. Vitamin D status and immune function reconstitution in HIV-infected men initiating therapy in the Multicenter AIDS Cohort Study // *AIDS (London, England)*. 2018. Vol. 32, No. 8. P. 1069. doi: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001782>.
87. Ancona G., Merlini E., Tincati C. et al. Long-term suppressive cART is not sufficient to restore intestinal permeability and gut microbiota compositional changes // *Frontiers in immunology*. 2021. Vol. 12. P. 639291. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.639291>.
88. D'Ettorre G., Rossi G., Scagnolari C. et al. 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 // *Immunity, inflammation and disease*. 2017. Vol. 5, No. 3. P. 244–260. doi: <https://doi.org/10.1002/iid3.160>.

89. Kazemi A., Soltani S., Ghorabi S. et al. Effect of probiotic and synbiotic supplementation on inflammatory markers in health and disease status: A systematic review and meta-analysis of clinical trials // *Clinical Nutrition*. 2020. Vol. 39, No. 3. P. 789–819. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.04.004>.
90. Wang J.W., Kuo C.H., Kuo F.C. et al. Fecal microbiota transplantation: Review and update // *Journal of the Formosan Medical Association*. 2019. Vol. 118. P. S23–S31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.08.011>.
91. Vujkovic-Cvijin I., Rutishauser R.L., Pao M. et al. Limited engraftment of donor microbiome via one-time fecal microbial transplantation in treated HIV-infected individuals // *Gut microbes*. 2017. Vol. 8, No. 5. P. 440–450. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1334034>.
92. Kang Y., Cai Y. Altered gut microbiota in HIV infection: future perspective of fecal microbiota transplantation therapy // *AIDS research and human retroviruses*. 2019. Vol. 35, No. 3. P. 229–235. doi: <https://doi.org/10.1089/aid.2017.0268>.
93. Kasang C., Kalluvya S., Majinge C. et al. Effects of prednisolone on disease progression in antiretroviral-untreated HIV infection: a 2-year randomized, double-blind placebo-controlled clinical trial // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, No. 1. P. e0146678. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146678>.
94. Van Welzen B.J., de Vries T.I., Arends J.E. et al. The use of corticosteroids does not influence CD4+ lymphocyte recovery in HIV-infected patients with advanced immunodeficiency // *AIDS care*. 2019. doi: 10.1080/09540121.2019.1623376.
95. Jain M.K., Ridker P.M. Anti-inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic mechanisms // *Nature reviews Drug discovery*. 2005. Vol. 4, No. 12. P. 977–987. doi: <https://doi.org/10.1038/nrd1901>.
96. Funderburg N.T., Jiang Y., Debanne S.M. et al. Rosuvastatin reduces vascular inflammation and T cell and monocyte activation in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy // *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2015. Vol. 68, No. 4. P. 396. doi: 10.1097/QAI.000000000000047.
97. Nakanjako D., Ssinabulya I., Nabatanzi R. et al. Atorvastatin reduces T-cell activation and exhaustion among HIV-infected c ART-treated suboptimal immune responders in Uganda: a randomised crossover placebo-controlled trial // *Tropical medicine & international health*. 2015. Vol. 20, No. 3. P. 380–390. doi: 10.1111/tmi.12442.
98. Rizzardi G.P., Harari A., Capiluppi B. et al. Treatment of primary HIV-1 infection with cyclosporin A coupled with highly active antiretroviral therapy // *The Journal of clinical investigation*. 2002. Vol. 109, No. 5. P. 681–688. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI14522>.
99. Lederman M.M., Smeaton L., Smith K.Y. et al. 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 // *The Journal of infectious diseases*. 2006. Vol. 1, No. 12. P. 1677–1685. doi: <https://doi.org/10.1086/509261>.
100. Markowitz M., Vaida F., Hare B. et al. The virologic and immunologic effects of cyclosporine as an adjunct to antiretroviral therapy in patients treated during acute and early HIV-1 infection // *The Journal of infectious diseases*. 2010. Vol. 201, No. 9. P. 1298–1302. doi: <https://doi.org/10.1086/651664>.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 17.11.2022 г.

**Авторство:** Вклад в концепцию и план исследования — Т. В. Балычкинова, В. В. Жуков. Вклад в сбор данных — Т. В. Балычкинова. Вклад в анализ данных и выводы — Т. В. Балычкинова, В. В. Жуков. Вклад в подготовку рукописи — С. Б. Волкова, Е. П. Рямова.

**Сведения об авторах:**

**Балычкинова Татьяна Владимировна** — врач-инфекционист государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД»: 620102, Екатеринбург, ул. Ясная, д. 46; e-mail: [spilnik.tatyana@yandex.ru](mailto:spilnik.tatyana@yandex.ru); ORCID 0000–0003–0973–9701; SPIN 3417–1870;

**Жуков Вячеслав Владимирович** — кандидат медицинских наук, и.о. заместителя главного врача по лечебной части государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД» 620102, Екатеринбург, ул. Ясная, д. 46; ассистент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; e-mail: [f61@livehiv.ru](mailto:f61@livehiv.ru); ORCID 0009–0007–8541–1616;

**Волкова Светлана Борисовна** — заведующая клинико-диагностическим отделением № 3 государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД»; 620102, Екатеринбург, ул. Ясная, д. 46; e-mail: [svetlana@olvo.ru](mailto:svetlana@olvo.ru); ORCID 0000–0002–8516–018X;

**Рямова Елена Павловна** — кандидат медицинских наук, заведующая клинико-диагностическим отделением № 1 государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД»; 620102, Екатеринбург, ул. Ясная, д. 46; e-mail: [spidkdo1@mis66.ru](mailto:spidkdo1@mis66.ru); ORCID 0009–0006–4387–4922.