

УДК 616.98:578

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-1-16-30>

ДИСКОРДАНТНЫЙ ОТВЕТ CD4+ Т-ЛИМФОЦИТОВ НА АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ

К.В.Шмагель

Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук, Пермь, Россия

Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

© Шмагель К.В., 2019 г.

Стандартным результатом проведения антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов является подавление репликации вируса и восстановление численности CD4+ Т-лимфоцитов. Однако у части больных (приблизительно у 20%) на фоне низкой вирусной нагрузки отмечается нарушение регенерации иммунокомпетентных клеток. В литературе для них был введен термин «immunological nonresponders» (англ.) — «иммунологические неотвечники». Причиной развития дискордантного иммунологического ответа на терапию может быть как усиление гибели, так и уменьшение образования CD4+ Т-клеток. Однако механизмы формирования низкого восстановительного потенциала иммунитета остаются недостаточно изученными. Известно, что у иммунологических неотвечников, по сравнению с пациентами, которые демонстрируют конкордантный ответ на лечение, наблюдается усиленная пролиферация лимфоцитов, повышенная иммунная активация, сокращение времени жизни CD4+ Т-лимфоцитов. Состояние их иммунной системы характеризуется более яркими проявлениями истощения и старения. Это приводит к раннему и частому появлению СПИД-ассоциированных заболеваний. Кроме того, иммунологические неотвечники подвержены высокому риску возникновения не ассоциированных со СПИДом болезней, что обусловлено развитием выраженного системного воспаления. Представленный обзор направлен на освещение важной проблемы, нередко возникающей при проведении антиретровирусной терапии, и привлечение к ее решению внимания специалистов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия (АРТ), дискордантный иммунологический ответ, «иммунологические неотвечники», гомеостатическая пролиферация, апоптоз, истощение и старение иммунной системы

DISCORDANT RESPONSE OF CD4+ T LYMPHOCYTES TO ANTIRETROVIRAL THERAPY

K.V.Shmagel

Perm Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Perm, Russia

Perm State National Research University, Perm, Russia

Antiretroviral therapy (ART) in HIV infected patients generally results in the suppression of viral replication and reconstitution of CD4+ T lymphocytes cell counts. In some patients (about 20%), however, a disturbance in regeneration of immune competent cells with a background of low viral load occurs. The term «immunological nonresponders» has been used to describe this phenomenon. Discordant immune response to antiviral therapy may be caused by increasing of depletion and reducing of production of CD4+ T cells. However, mechanisms for low immune reconstitution are not currently well understood. «Immunological nonresponders» exhibit booster lymphocyte proliferation, increased immune activation and reducing of CD4+ T lymphocytes survival time in comparison with patients with concordant response to the therapy. Their immune system is characterized by more pronounced aging and exhaustion. This leads to early and frequent manifestation of AIDS-related diseases. Besides, immunological nonresponders have an increased risk of non-AIDS-related diseases due to pronounced systemic inflammation. The objective of the present review was to highlight the important problem that is rather common on antiretroviral therapy and to enlist the specialists to the solving of this issue.

Key words: HIV infection, antiretroviral therapy (ART), discordant immune response, «immunological nonresponders», homeostatic proliferation, apoptosis, aging and exhaustion of immune system

Для цитирования: Шмагель К.В. Дискордантный ответ CD4+ Т-лимфоцитов на антиретровирусную терапию // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019. Т. 11, № 1. С. 16–30, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-1-16-30>.

Введение. Внедрение антиретровирусной терапии (АРТ) и ее широкое применение в течение последних 20 лет значительно изменили ситуацию с инфекцией вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Уже первый опыт назначения АРТ показал, что прием противовирусных препаратов вызывает у ВИЧ-инфицированных больных не только существенное подавление репликации вируса, но также сопровождается сокращением заболеваний, ассоциированных с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИДом), и смертности пациентов [1]. При этом исследователи, как правило, отмечают уменьшение в крови доли активированных лимфоцитов [2, 3] и признаков системного воспаления [4]. Хорошо известно, что снижение уровня вирусной нагрузки под влиянием АРТ имеет двухфазный характер [5, 6]. В первые несколько недель после начала лечения отмечается быстрое падение концентрации ВИЧ в крови, а затем темпы элиминации инфекта замедляются. Через 2–6 месяцев постоянного приема терапии содержание вирусной РНК в плазме большинства пациентов достигает значения, не определяемого стандартными диагностическими методами (менее 50 копий в 1 мл). Такая ситуация обычно оценивается как полное подавление репликации ВИЧ [7]. Однако необходимо отметить, что прекращение АРТ, как правило, сопровождается быстрым размножением вируса. Это явление демонстрирует неспособность современной противовирусной терапии приводить к излечению ВИЧ-инфекции, что, в свою очередь, обусловлено формированием в организме латентных вирусных резервуаров [8].

Принципиально важно, что на фоне эффективного подавления репликации ВИЧ у большей части больных наблюдается повышение численности CD4+ Т-лимфоцитов в крови. Восстановление клеточного иммунитета реализуется в три фазы. Максимальная скорость прироста CD4+ Т-клеток (по 20–30 элементов в 1 мкл крови в течение 30 дней) отмечена в первые месяцы лечения. Увеличение количества CD4+ Т-лимфоцитов на данном этапе связано с процессом их перераспределения [9, 10]. Изменение распределения иммунокомпетентных клеток объясняется угнетением под действием препаратов размножения ВИЧ и выраженным снижением концентрации вируса в лимфатических узлах. Сокращение продукции вирионов приводит к уменьшению уровня иммунной активации, в результате чего на CD4+ Т-лимфоцитах подавляется экспрессия адгезивных молекул

ICAM-1 и VCAM-1 [9]. Клетки, таким образом, получают возможность покинуть лимфоидные органы и поступить в циркуляцию. В следующий период (может длиться до двух лет), несмотря на продолжающееся лечение, темпы прироста CD4+ Т-клеток снижаются (их число увеличивается на 5–10 единиц в 1 мкл крови в месяц). В этой фазе восстановления иммунитета происходит истинная регенерация лимфоцитов. В дальнейшем (третья фаза — от двух до семи лет терапии) количество CD4+ Т-лимфоцитов прибывает еще медленнее: по 2–5 клеток в 1 мкл в месяц [11, 12]. Однако даже при таких темпах регенерации их содержание в крови ВИЧ-инфицированных пациентов обычно достигает уровня, превышающего 500 клеток в 1 мкл.

Вместе с тем не у всех пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой прирост CD4+ Т-клеток соответствует приведенной выше динамике восстановления. У части больных на фоне полного подавления репликации ВИЧ наблюдается либо замедление темпов регенерации, либо отсутствие увеличения численности CD4+ Т-лимфоцитов крови. Важно то, что такая неадекватная ситуация может сохраняться длительное время (месяцы и годы) и сопровождаться негативными последствиями. Причинам и механизмам нарушения восстановления CD4+ Т-клеток при лечении ВИЧ-инфекции посвящена данная публикация.

Гомеостатическая пролиферация как основа регенерации Т-лимфоцитов. Истинное восстановление численности CD4+ Т-клеток при ВИЧ-инфекции связано с развитием лимфопении и обусловлено усилением их митотической активности (рис. 1). Эта компенсаторная реакция получила название «гомеостатической пролиферации» [13]. В настоящее время на основе экспериментальных работ, выполненных на мышах с индуцированной лимфопенией, выделяют два варианта гомеостатической пролиферации: медленный (одно деление клетки за 24–36 часов) и быстрый (одно деление клетки за 6–8 часов). Первый определяется снижением плотности клеточных элементов, второй — транслокацией кишечных бактерий [14–16]. Известно, что в ответ на лимфопению гомеостатической пролиферации подвергаются как наивные Т-лимфоциты, так и Т-клетки памяти. Для наивных Т-лимфоцитов характерна медленная гомеостатическая пролиферация, которая запускается двумя сигналами: молекулами МНС I и II класса для CD8+ и CD4+ Т-клеток соответственно [17–20] и интер-

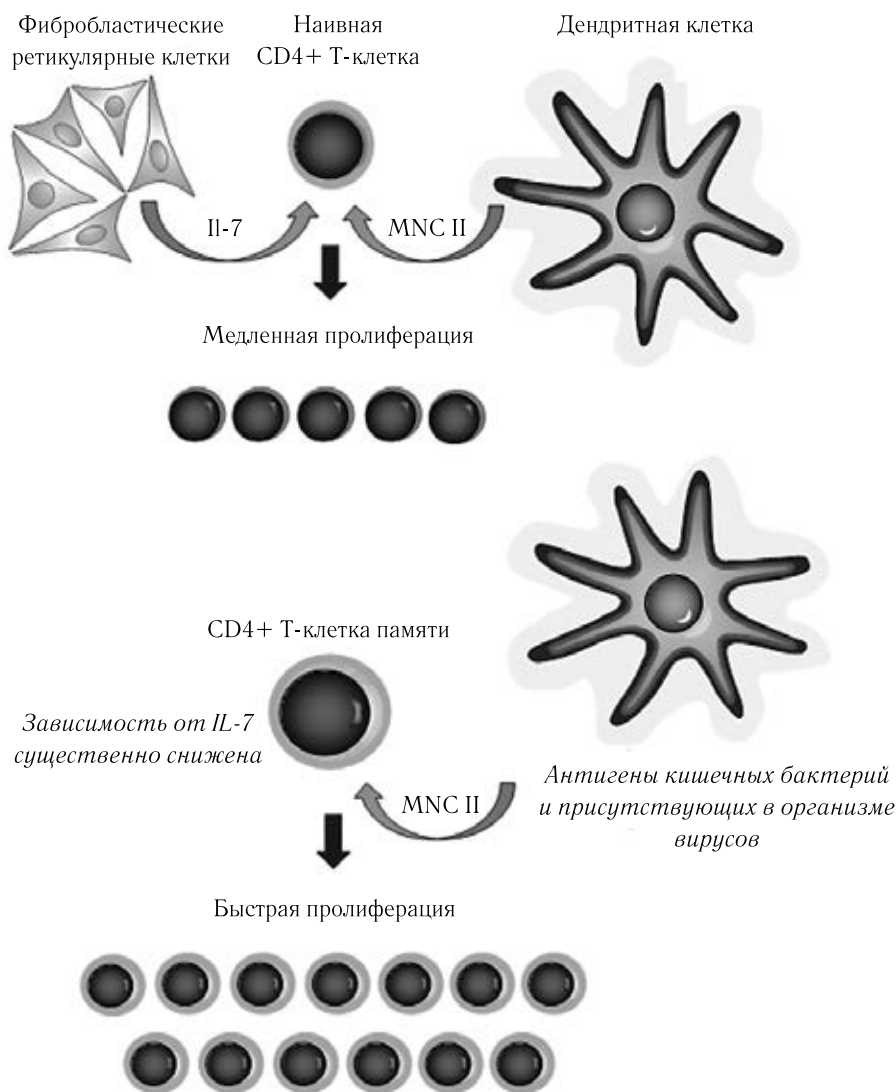


Рис. 1. Гомеостатическая пролиферация наивных CD4+ Т-лимфоцитов и CD4+ Т-клеток памяти на фоне лимфопении. При лимфопении размножение наивных CD4+ Т-лимфоцитов в лимфатических узлах инициируется двумя сигналами: молекулами MHC II класса, содержащими аутопептиды, и интерлейкином-7 (IL-7), продуцируемым фибробластическими ретикулярными клетками. Итогом одновременного действия этих двух факторов на наивную клетку является ее вступление в митоз. Процесс деления занимает сутки и более (медленная пролиферация). Деление CD4+ Т-клеток памяти также стимулируется молекулами MHC II класса, но обычно содержащими чужеродные пептиды. При этом вхождение лимфоцитов в митоз меньше зависит от присутствия IL-7 по сравнению с наивными CD4+ Т-клетками. Проллиферация быстрая (цикл занимает 6–8 часов)

лейкина (IL)-7 [21, 22]. Экспансия Т-лимфоцитов памяти при лимфопении происходит быстрее [23]. Она в значительно меньшей степени зависит от молекул MHC [24–26]. При этом пролиферация CD4+ Т-клеток памяти также относительно свободна от влияния IL-7, IL-15 и IL-4 [27]. Тем не менее необходимо отметить, что митотическая активность CD8+ Т-лимфоцитов памяти, в отличие от таковой у CD4+ Т-клеточных элементов, существенно зависит от присутствия IL-7 и IL-15 [28].

Вызывая гибель CD4+ Т-клеток, ВИЧ-инфекция «опустошает» лимфоидные органы, но наиболее ярко это проявляется в лимфоидных структурах пищеварительного тракта. Дефицит Т-лимфоцитов

сопровождается нарушением эпителиального барьера кишечника [29, 30] и поступлением в кровотоки бактерий и их продуктов [31]. Повышение проницаемости кишечника может быть обусловлено прямым деструктивным действием ВИЧ на кишечный эпителий [32] с последующим развитием процессов воспаления и тканевого ремоделирования [33]. Однако основной причиной патологических изменений эпителиального барьера является недостаточность в *lamina propria* CD4+ Т-лимфоцитов, продуцирующих IL-17 и IL-22, — цитокинов, необходимых для поддержания целостности эпителиальной «выстилки» [34, 35]. К настоящему времени хорошо известна роль микробной транслокации в активации

иммунной системы [36–38]. Имеются также убедительные данные о том, что уровни бактериального липополисахарида и свободного макрофагального рецептора CD14 (sCD14 способен связывать LPS) в крови ВИЧ-инфицированных лиц могут быть использованы для прогноза развития заболевания и смертности пациентов [39–41].

Представленные результаты свидетельствуют о том, что у человека на фоне лимфопении, вызванной ВИЧ-инфекцией, гомеостатическая пролиферация может, как и у грызунов, управляться через два механизма: снижение плотности лимфоцитов (аутоантигенный) и присутствие чужеродных антигенов (вирусы, микробные продукты кишечника). Первый (медленный) индуцирует восстановление иммунитета преимущественно за счет деления наивных клеток, второй (быстрый) — в основном реализуется за счет повышения митотической активности клеток памяти.

зации численности ни наивных CD4+ элементов, ни CD4+ Т-клеток центральной памяти [43, 44]. Известно, что из этих двух субпопуляций ВИЧ поражает преимущественно CD4+ Т-лимфоциты памяти. Этот факт получил подтверждение в исследованиях, направленных на изучение состояния иммунной системы как при ВИЧ-инфекции, так и инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита обезьян (ВИО). Их авторы пришли к общему выводу: содержание в крови CD4+ Т-клеток центральной памяти является индикатором, отражающим состояние всего пула CD4+ Т-клеток в организме [45–47].

Таким образом, у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне обусловленного вирусом тотального снижения числа CD4+ Т-лимфоцитов наблюдается явление гомеостатической пролиферации, направленное на восстановление количества CD4+ Т-клеток. В этом процессе участвуют как наивные эле-

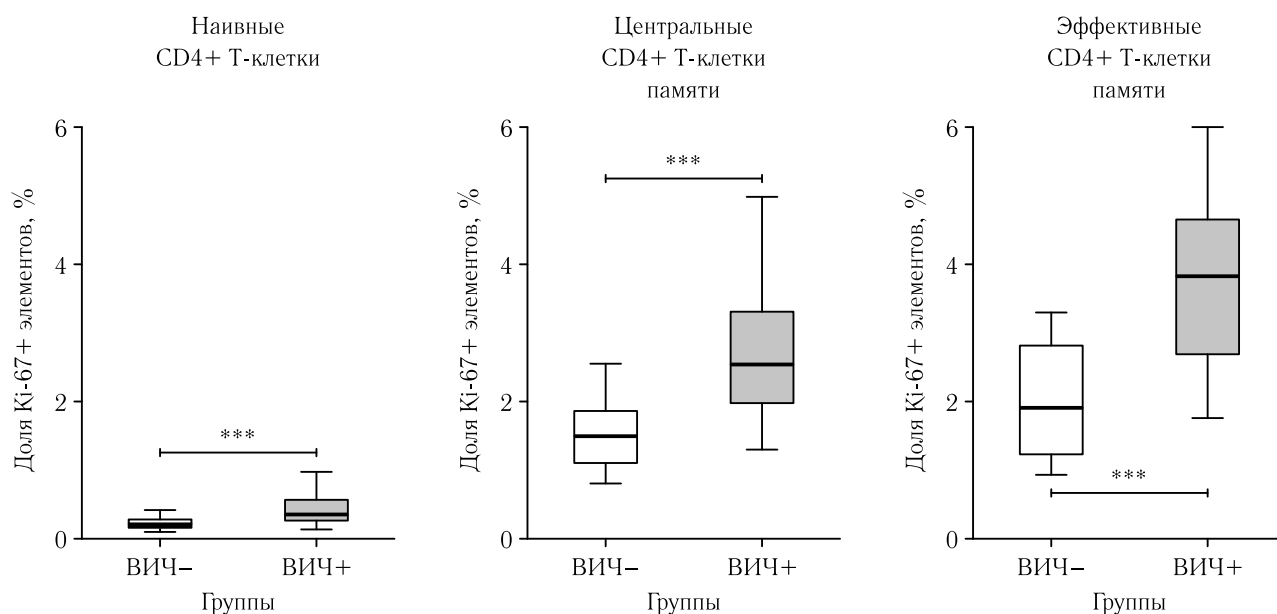


Рис. 2. Гомеостатическая пролиферация при ВИЧ-инфекции (собственные данные [48]).

Доля пролиферирующих CD4+ Т-лимфоцитов крови у ВИЧ-инфицированных пациентов существенно повышена относительно соответствующего уровня неинфицированных субъектов. Наиболее активно делятся CD4+ Т-клетки памяти. *** — $p < 0,001$

У ВИЧ-инфицированных пациентов в отсутствие терапии наблюдается ускоренная трансформация наивных CD4+ Т-клеток в клетки памяти, что позволяет частично компенсировать утрату последних [42]. АРТ вызывает торможение дифференцировки наивных CD4+ Т-лимфоцитов и позволяет им включиться в процесс собственного восстановления. Вместе с тем следует отметить, что даже длительное лечение взрослых больных, сопровождающееся полным подавлением репликации вируса, как правило, не приводит к нормали-

менты, так и клетки памяти [48] (рис. 2). Последние склонны к быстрой пролиферации, поэтому им принадлежит ведущая роль в регенерации CD4+ Т-лимфоцитов. Однако сам факт того, что у зараженных ВИЧ субъектов до назначения терапии повышенная митотическая активность не приводит к восстановлению численности CD4+ Т-клеток, свидетельствует о ее неспособности противостоять лимфопеническим эффектам вируса. Только прием АРТ, вызывающий эффективное подавление вирусной нагрузки, создает у основной массы больных

условия, при которых деление CD4+ Т-лимфоцитов сопровождается их приростом.

Критерии формирования дискордантного ответа CD4+ Т-клеток на терапию. В процессе применения противовирусной терапии было обнаружено, что приблизительно у 20% пациентов, получающих АРТ, несмотря на полное подавление репликации вируса, наблюдается неспособность (или слабая способность) к восстановлению численности CD4+ Т-клеток [49–53]. В литературе для них был введен термин «immunological nonresponders» (англ.) — «иммунологические неотвечники» (ИН). Следует отметить, что до настоящего времени четких границ, характеризующих иммунологический неответ ВИЧ-инфицированных пациентов, находящихся на лечении, не существует. В доступных публикациях можно встретить самые различные критерии, определяющие формирование дискордантного ответа CD4+ Т-лимфоцитов на терапию. В качестве показателя, отражающего скорость восстановления CD4+ Т-клеток, часть исследователей использует значение прироста их численности в течение определенного срока после назначения АРТ. При этом в работах разных авторов ориентиры, свидетельствующие о нарушении регенерации, могут существенно различаться. Вот некоторые примеры: прирост менее 50 клеток в мм³ крови в течение 6 [54–56], 8 [57] или 12 [58, 59] месяцев лечения, отсутствие увеличения на 100 клеток в мм³ крови в течение 8 [60] или 12 месяцев после начала АРТ [61, 62]. Другим подходом является оценка общего числа CD4+ Т-лимфоцитов в крови больных после периода непрерывного приема препаратов. Здесь также были использованы различные критерии иммунологического неответа: количество CD4+ Т-клеток в 1 мкл крови менее 200 через 6 [63] и 12 месяцев [64, 65], менее 350 — через 9 месяцев [66], менее 200 — через 3 года [67] и менее 500 — через 5 лет [68] проведения АРТ.

Такая ситуация, скорее всего, связана с тем, что показатель численности CD4+ Т-лимфоцитов в крови больных, хотя и удобен в обычной практике, тем не менее не является достаточно адекватным для характеристики дискордантного ответа иммунной системы на терапию [69]. В то же время, несмотря на «размытость» критериев оценки нарушения регенерации CD4+ Т-клеток у ВИЧ-инфицированных лиц, абсолютное большинство практикующих специалистов выделяют иммунологический неответ на терапию в отдельный синдром, приводя показатели его распространения в диапа-

зоне от 10 до 30% для общей популяции ВИЧ-позитивных субъектов, постоянно принимающих лечение [70–73].

Механизмы развития дискордантного ответа CD4+ Т-клеток. В настоящее время установлено, что дискордантный ответ иммунной системы на терапию может быть обусловлен различными нарушениями. Как правило, они проявляются в усилении деструкции или уменьшении образования CD4+ Т-лимфоцитов. Что касается гибели клеток, то, действительно, исследования *in vitro* показали, что ВИЧ может непосредственно вызывать смерть CD4+ Т-лимфоцитов через индукцию апоптоза [74]. Основным объектом при этом являются CD4+ CCR5+ Т-клетки.

Значение поражения данных элементов в развитии СПИДа было продемонстрировано в модельных опытах с использованием CCR5-тропного ВИО на макаках-резус. У животных в течение 2–3 недель от момента инфицирования отмечалось широкое распространение инфекции и массивная деструкция CD4+ Т-лимфоцитов в *lamina propria* кишечника и других слизистых [75–77]. Гибель клеток реализовалась двумя путями: прямым цитолизом и Fas/Fas-лиганд-индуцированным апоптозом [75].

Вместе с тем при переходе заболевания в хроническую фазу ситуация, как правило, существенно меняется. Сокращается смертность CD4+ Т-лимфоцитов, вызванная прямыми эффектами ВИЧ. Так, цитопатические свойства вируса не коррелируют с их способностью опустошать пул человеческих CD4+ Т-клеток, пересаженных «гуманизированным» SCID (severe combined immunodeficiency — англ.) мышам [78]. Кроме того, известно, что количество зараженных клеток у ВИЧ-инфицированных субъектов в хроническую стадию заболевания во много раз меньше числа апоптотирующих элементов, что свидетельствует о том, что гибель лимфоцитов не связана с деструктивными свойствами вируса [79]. Следует также подчеркнуть, что у ИН, как правило, репликация ВИЧ существенно подавлена, и предположение о том, что дефицит CD4+ Т-лимфоцитов у этих пациентов обусловлен прямым действием вируса, вряд ли правомерно.

К настоящему времени стало понятно, что потеря CD4+ Т-клеток и развитие СПИДа у ВИЧ-инфицированных пациентов в значительной мере определяются состоянием иммунной активации. По сравнению с концентрацией вируса в крови показатели активации иммунитета оказались существенно весомее, как в прогнозировании воз-

никновения СПИДа [80, 81], так и наступлении смерти больных [82–84].

Процесс активации при ВИЧ-инфекции захватывает иммунокомпетентные клетки врожденного и адаптивного иммунитета. Ее причиной могут быть различные факторы: ВИЧ, сопутствующие инфекционные агенты, микробные продукты, поступающие из кишечника. У ВИЧ-инфицированных субъектов (особенно при отсутствии лечения) в состоянии активации находится значительная часть CD4+ и CD8+ Т-клеток [85, 86], что часто приводит их к гибели: феномен, получивший название «индуцированная активацией смерть клетки» [87, 88]. Смерть может реализоваться через стимуляцию TCR (T cell receptor — англ.) и без нее, с использованием и без использования CD95 (мембранный индуктор апоптоза), а также с участием различных цитокинов [89]. Установлена также роль рецепторов врожденного иммунитета в этом феномене. Добавление различных TLR-лигандов (пептидогликан, поли I:C, LPS, флагеллин, имиквимод, метилированная ДНК) к Т-лимфоцитам здоровых доноров индуцировало экспрессию CD38 (маркер активации) на CD4+ и CD8+ Т-клетках в краткосрочных (менее суток) культурах [90]. Длительное культивирование (в течение 7 дней) с TLR-лигандами приводило к выраженной экспрессии CD69 (маркер активации) на CD8+ Т-лимфоцитах и Ki-67 (маркер пролиферации) на CD4+ Т-клетках. При этом CD8+ элементы сохраняли жизнеспособность, а CD4+ Т-лимфоциты, вступившие в деление, погибали. Представленные данные показывают, каким образом активированные микробными продуктами CD4+ Т-клетки могут гибнуть у больных, инфицированных ВИЧ.

АРТ снижает активацию Т-клеток, но не нормализует ее [91, 92]. Доля CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, несущих на своей поверхности CD38 и HLA-DR (маркер активации), остается повышенной даже при полном (менее 50 копий/мл) подавлении вирусной нагрузки [93, 94]. При этом у пациентов с дискордантным ответом CD4+ Т-клеток на лечение иммунная активация бывает выше, чем у субъектов с конкордантным ответом [95, 96]. У ИН персистирующая активация CD4+ Т-лимфоцитов формирует их повышенную чувствительность к апоптозу [97]. Действительно, к настоящему времени убедительно показано, что у ВИЧ-инфицированных людей со сниженным регенераторным потенциалом существенно повышены как спонтан-

ная клеточная гибель, так и Fas-индуцированная смерть CD4+ Т-клеток [95, 98, 99].

Кроме того, усиление оборота Т-лимфоцитов определяет их ускоренное старение. Так, у субъектов с дискордантным ответом на АРТ CD4+ и CD8+ Т-клетки и их наивные субпопуляции утрачивают корецептор CD28 и приобретают маркер старения CD57 [100, 101]. Помимо этого, у ИН по сравнению с эффективно отвечающими на лечение пациентами существенно возрастает доля CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, экспрессирующих ассоциированные с активацией молекулы PD-1 (programmed death-1) [102, 103]. Важно, что PD-1 коррелирует с нарушением функции Т-клеток и характеризует функциональное истощение иммунной системы [104, 105]. При нарушении ответа CD4+ Т-клеток на АРТ снижение численности CD4+ Т-лимфоцитов крови связано с повышением среди них доли PD-1-позитивных Т-клеток [102]. Таким образом, ИН характеризуются не только ростом активации Т-клеток, но также их ускоренным истощением и старением, что усугубляет развитие дефицита CD4+ Т-лимфоцитов.

Критические этапы дифференцировки CD4+ Т-клеток в развитии неответа. Формирование CD4+ Т-клеток является сложным многоэтапным процессом, захватывающим костный мозг, тимус, лимфатические узлы и селезенку. Лимфопения обычно индуцирует дифференцировку по всей этой цепи.

При развитии дискордантного ответа иммунной системы на АРТ изменения могут возникать уже на уровне костномозговых предшественников Т-лимфоцитов, что, как правило, обусловлено дисбалансом цитокинов и индукцией апоптоза через Fas/FasL взаимодействия. В результате повышенная гибель клеток на ранних этапах их развития может вносить свой вклад в сокращение продукции CD4+ Т-лимфоцитов и ослабление их восстановительного потенциала [58, 72, 106, 107].

У ИН по сравнению с субъектами, демонстрирующими эффективное восстановление иммунитета в период получения АРТ, также отмечаются более глубокие нарушения в вилочковой железе. У них меньше размер тимуса [108, 109] и существенно снижен выход в кровотоки тимических мигрантов [95, 98, 96, 109]. Некоторые исследователи считают, что сокращение продуктивной функции вилочковой железы является главной причиной отсутствия полноценной регенерации CD4+ Т-лимфоцитов при проведении АРТ [110].

Проблема восстановления CD4+ Т-лимфоцитов также может быть связана с нарушением гомеостаза наивных Т-клеток на периферии. Их численность у ИН статистически значимо снижена относительно уровня ВИЧ-инфицированных субъектов с выраженной реакцией иммунной системы на лечение [92, 95]. Было показано, что дефицит наивных CD4+ Т-клеток крови у ИН ассоциируется со снижением экспрессии на их поверхности рецептора к IL-7 [111, 112], источником которого являются стромальные клетки лимфоидных органов [107, 113]. Известно, что регулярный прием больными противовирусных препаратов сопровождается постепенным увеличением относительной численности CD4+ Т-лимфоцитов, экспрессирующих IL-7R. Однако даже через два года лечения полного восстановления этого показателя не происходит [114], а у иммунологических неответчиков он бывает ниже уровня, характерного для инфицированных субъектов, с продуктивным ответом иммунной системы на подавление репликации ВИЧ [111].

Несомненно, еще одним важным фактором, негативно влияющим на наивные Т-лимфоциты, может быть формирование фиброза лимфатических узлов. Было установлено, что отложение коллагена в их паракортикальных зонах прямо коррелирует с дефицитом CD4+ Т-клеток у ВИЧ-инфицированных субъектов, при этом больше всего страдают лимфоциты, относящиеся к наивной субпопуляции [115, 116]. Позднее у зараженных ВИО макак и у пациентов с ВИЧ-инфекцией в лимфоидной ткани был обнаружен высокий уровень продукции TGF- β , что сопровождалось усилением синтеза проколлагена и отложением коллагеновых волокон [117]. Развитие склеротического процесса в лимфатических узлах приводит к ситуации, когда Т-лимфоциты оказываются лишенными доступа к сети фибробластических ретикулярных клеток — основных продуцентов IL-7. Данный цитокин необходим для развития и выживания Т-лимфоцитов и играет незаменимую роль в их гомеостазе [118]. Следствием фиброзирования лимфатических узлов является апоптоз и утрата наивных CD4+ Т-лимфоцитов — главного источника лимфотоксина- β , дефицит которого приводит к потере уже самих фибробластических ретикулярных клеток [117].

Клинические характеристики ИН. Доля ИН возрастает среди больных, начавших терапию при низком уровне CD4+ Т-клеток в крови [92, 119, 120]. Она также увеличена среди пожилых пациен-

тов и мужчин [92, 121, 122], при коинфекции ВИЧ/вирус гепатита С [122–124]. ИН характеризуются повышенной по сравнению с субъектами, отвечающими на АРТ увеличением количества CD4+ Т-лимфоцитов, как заболеваемостью, так и смертностью [67, 125, 126]. Отсутствие подъема уровня CD4+ Т-клеток крови выше 200 клеток/мл, как правило, характеризуется развитием оппортунистических инфекций [127, 128].

Для пациентов с субоптимальным ответом на терапию свойственно раннее развитие СПИД-ассоциированных заболеваний. Вероятность их возникновения в несколько раз превышает таковую у больных с оптимальной реакцией иммунной системы на АРТ [55]. Необходимо также отметить, что у ИН повышен риск появления неассоциированных со СПИДом болезней. Клинические данные свидетельствуют о частом наличии у них сердечно-сосудистых заболеваний [129, 130]. Показано, что низкий уровень CD4+ Т-лимфоцитов является сильным предиктором эндотелиальной дисфункции [131]. Это было подтверждено при анализе данных более чем трех тысяч пациентов, находящихся на АРТ. Кардиоваскулярные приступы возникали чаще у тех больных, у кого за два года лечения численность CD4+ Т-клеток крови не превысила 200 клеток/мл [132]. По-видимому, проявление сердечно-сосудистых заболеваний при дискордантном ответе на терапию связано с активацией иммунитета, развитием системного воспаления и повышением свертываемости крови [133].

Заключение. Таким образом, представленные в настоящем обзоре данные свидетельствуют о существовании важной нерешенной проблемы, которая нередко присутствует при проведении АРТ: нарушение восстановления иммунитета на фоне подавленной вирусной нагрузки. Можно прогнозировать, что в связи с расширением применения антиретровирусной терапии и лечения оппортунистических инфекций, связанным с этим увеличением продолжительности жизни пациентов и повышением среднего возраста больных с ВИЧ-инфекцией абсолютная и относительная численность иммунологических неответчиков будет только возрастать. Исходя из отмеченных выше причин нарушения регенерации CD4+ Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов, необходимо целенаправленно начинать АРТ на ранних стадиях заболевания и обеспечить лиц с коинфекцией вируса гепатита С препаратами прямого противовирусного действия. По-прежнему малопонятными остаются пусковые механизмы формирования

дискордантного ответа на терапию, что также определяет важность проведения дальнейших исследований в этом направлении.

* * *

Работа поддержана грантом РФФИ № 17-54-30006 НИЗ-а.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Palella F.J., Delaney K.M., Moorman A.C., Loveless M.O., Fuhrer J., Satten G.A., Aschman D.J., Holmberg S.D., Investigators H.O.S. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *New Engl. J. Med.*, 1998. Vol. 338, No. 13, pp. 853–860. URL: <Go to ISI>://WOS:000072669800001.
2. Evans T.G., Bonnez W., Soucier H.R., Fitzgerald T., Gibbons D.C., Reichman R.C. Highly active antiretroviral therapy results in a decrease in CD8(+) T cell activation and preferential reconstitution of the peripheral CD4(+) T cell population with memory rather than I cells. *Antivir. Res.*, 1998, Vol. 39, No. 3, pp. 163–173. URL: <Go to ISI>://WOS:000076934000002.
3. Tilling R., Kinloch S., Goh L.E., Cooper D., Perrin L., Lampe F., Zaunders J., Hoen B., Tsoukas C., Andersson J., Janossy G., Grp Q.S. Parallel decline of CD8+/CD38++ T cells and viraemia in response to quadruple highly active antiretroviral therapy in primary HIV infection. *AIDS*, 2002, Vol. 16, No. 4, pp. 589–596. URL: <Go to ISI>://WOS:000174367100010.
4. Hileman C.O., Funderburg N.T. Inflammation, immune activation, and antiretroviral therapy in HIV. *Curr. HIV/AIDS Rep.*, 2017, Vol. 14, No. 3, pp. 93–100. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28434169>.
5. Gulick R.M., Mellors J.W., Havlir D., Eron J.J., Gonzalez C., McMahon D., Richman D.D., Valentine F.T., Jonas L., Meibohm A., Emini E.A., Chodakewitz J.A. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *New Engl. J. Med.*, 1997, Vol. 337, No. 11, pp. 734–739. URL: <Go to ISI>://WOS:A1997XV17400002.
6. Hammer S.M., Squires K.E., Hughes M.D., Grimes J.M., Demeter L.M., Currier J.S., Eron J.J., Feinberg J.E., Balfour H.H., Dayton L.R., Chodakewitz J.A., Fischl M.A. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *New Engl. J. Med.*, 1997, Vol. 337, No. 11, pp. 725–733. URL: <Go to ISI>://WOS:A1997XV17400001.
7. Laskey S.B., Siliciano R.F. A mechanistic theory to explain the efficacy of antiretroviral therapy. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2014, Vol. 12, No. 11, pp. 772–780. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25263222>.
8. Hill A.L., Rosenbloom D.I., Fu F., Nowak M.A., Siliciano R.F. Predicting the outcomes of treatment to eradicate the latent reservoir for HIV-1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2014, Vol. 111, No. 37, pp. 13 475–13 480. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25097264>.
9. Bucy R.P., Hockett R.D., Derdeyn C.A., Saag M.S., Squires K., Sillers M., Mitsuyasu R.T., Kilby J.M. Initial increase in blood CD4(+) lymphocytes after HIV antiretroviral therapy reflects redistribution from lymphoid tissues. *J. Clin. Invest.*, 1999, Vol. 103, No. 10, pp. 1391–1398. URL: <Go to ISI>://WOS:000083467200005.
10. Pakker N.G., Notermans D.W., de Boer R.J., Roos M.T.L., de Wolf F., Hill A., Leonard J.M., Danner S.A., Miedema F., Schellekens P.T.A. Biphasic kinetics of peripheral blood T cells after triple combination therapy in HIV-1 infection: A composite of redistribution and proliferation. *Nat. Med.*, 1998, Vol. 4, No. 2, pp. 208–214. URL: <Go to ISI>://WOS:000072249800037.
11. Le Moing V., Thiebaut R., Chene G., Leport C., Cailleton V., Michelet C., Fleury H., Herson S., Raffi F., Group A.S. Predictors of long-term increase in CD4(+) cell counts in human immunodeficiency virus-infected patients receiving a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *J. Infect. Dis.*, 2002, Vol. 185, No. 4, pp. 471–480. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11865399>.
12. Lok J.J., Bosch R.J., Benson C.A., Collier A.C., Robbins G.K., Shafer R.W., Hughes M.D., Team A. Long-term increase in CD4(+) T-cell counts during combination antiretroviral therapy for HIV-1 infection. *AIDS*, 2010, Vol. 24, No. 12, pp. 1867–1876. URL: <Go to ISI>://WOS:000279697400008.
13. Tchao N.K., Turka L.A. Lymphodepletion and Homeostatic Proliferation: Implications for Transplantation. *Am. J. Transplant.*, 2012., Vol. 12., No. 5, pp. 1079–1090. URL: <Go to ISI>://WOS:000303235100006.
14. Kieper W.C., Troy A., Burghardt J.T., Ramsey C., Lee J.Y., Jiang H.Q., Dummer W., Shen H., Cebra J.J., Surh C.D. Cutting edge: Recent immune status determines the source of antigens that drive homeostatic T cell expansion. *J. Immunol.*, 2005, Vol. 174, No. 6, pp. 3158–3163. URL: <Go to ISI>://WOS:000227510900005.
15. Min B., Yamane H., Hu-Li J., Paul W.E. Spontaneous and homeostatic proliferation of CD4 T cells are regulated by different mechanisms. *J. Immunol.*, 2005., Vol. 174., No. 10, pp. 6039–6044. URL: <Go to ISI>://WOS:000228958900018.
16. Surh C.D., Sprent J. Homeostasis of I and memory T cells. *Immunity*, 2008, Vol. 29, No. 6, pp. 848–862. URL: <Go to ISI>://WOS:000262012400006.
17. Goldrath A.W., Bevan M.J. Low-affinity ligands for the TCR drive proliferation of mature CD8(+) T cells in lymphopenic hosts. *Immunity*, 1999, Vol. 11, No. 2, pp. 183–190. URL: <Go to ISI>://WOS:000082383400007.

18. Martin B., Bourgeois C., Dautigny N., Lucas B. On the role of MHC class II molecules in the survival and lymphopenia-induced proliferation of peripheral CD4(+) T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, Vol. 100, No. 10, pp. 6021–6026. URL: <Go to ISI>://WOS:000182939400082.
19. Takeda S., Rodewald H.R., Arakawa H., Bluethmann H., Shimizu T. MHC class II molecules are not required for survival of newly generated CD4+ T cells, but affect their long-term life span. *Immunity*, 1996, Vol. 5, No. 3, pp. 217–228. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8808677>.
20. Tanchot C., Lemonnier F.A., Perarnau B., Freitas A.A., Rocha B. Differential requirements for survival and proliferation of CD8 I or memory T cells. *Science*, 1997, Vol. 276, No. 5321, pp. 2057–2062. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9197272>.
21. Fry T.J., Mackall C.L. The many faces of IL-7: from lymphopoiesis to peripheral T cell maintenance. *J. Immunol.*, 2005, Vol. 174, No. 11, pp. 6571–6576. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15905493>.
22. Tan J.T., Dudl E., LeRoy E., Murray R., Sprent J., Weinberg K.I., Surh C.D. IL-7 is critical for homeostatic proliferation and survival of I T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, Vol. 98, No. 15, pp. 8732–8737. URL: <Go to ISI>://WOS:000169967000094.
23. Neujahr D.C., Chen C.Q., Huang X., Markmann J.F., Cobbold S., Waldmann H., Sayegh M.H., Hancock W.W., Turka L.A. Accelerated memory cell homeostasis during T cell depletion and approaches to overcome it. *J. Immunol.*, 2006, Vol. 176, No. 8, pp. 4632–4639. URL: <Go to ISI>://WOS:000238769000020.
24. Chalasani G., Dai Z.H., Konieczny B.T., Baddoura F.K., Lakkis F.G. Recall and propagation of allospecific memory T cells independent of secondary lymphoid organs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, Vol. 99, No. 9, pp. 6175–6180. URL: <Go to ISI>://WOS:000175377800078.
25. Murali-Krishna K., Lau L.L., Sambhara S., Lemonnier F., Altman J., Ahmed R. Persistence of memory CD8 T cells in MHC class I-deficient mice. *Science*, 1999, Vol. 286, No. 5443, pp. 1377–1381. URL: <Go to ISI>://WOS:000083675500048.
26. Swain S.L., Hu H., Huston G. Class II-independent generation of CD4 memory T cells from effectors. *Science*, 1999, Vol. 286, No. 5443, pp. 1381–1383. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10558997>.
27. Tan J.T., Ernst B., Kieper W.C., LeRoy E., Sprent J., Surh C.D. Interleukin (IL)-15 and IL-7 jointly regulate homeostatic proliferation of memory phenotype CD8+ cells but are not required for memory phenotype CD4+ cells. *J. Exp. Med.*, 2002, Vol. 195, No. 12, pp. 1523–1532. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12070280>.
28. Judge A.D., Zhang X.H., Fujii H., Surh C.D., Sprent J. Interleukin 15 controls both proliferation and survival of a subset of memory-phenotype CD8(+) T cells. *J. Exp. Med.*, 2002, Vol. 196, No. 7, pp. 935–946. URL: <Go to ISI>://WOS:000178518100070.
29. Mohan M., Kaushal D., Aye P.P., Alvarez X., Veazey R.S., Lackner A.A. Focused Examination of the Intestinal Epithelium Reveals Transcriptional Signatures Consistent with Disturbances in Enterocyte Maturation and Differentiation during the Course of SIV Infection. *PLoS One*, 2013, Vol. 8, pp. e60122. URL: <Go to ISI>://WOS:000317909600013.
30. Sharpstone D., Neild P., Crane R., Taylor C., Hodgson C., Sherwood R., Gazzard B., Bjarnason I. Small intestinal transit, absorption, and permeability in patients with AIDS with and without diarrhoea. *Gut*, 1999, Vol. 45, No. 1, pp. 70–76. URL: <Go to ISI>://WOS:000081079400016.
31. Klatt N.R., Funderburg N.T., Brenchley J.M. Microbial translocation, immune activation, and HIV disease. *Trends Microbiol.*, 2013, Vol. 21, No. 1, pp. 6–13. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23062765>.
32. Nazli A., Chan O., Dobson-Belaire W.N., Ouellet M., Tremblay M.J., Gray-Owen S.D., Arseneault A.L., Kaushic C. Exposure to HIV-1 directly impairs mucosal epithelial barrier integrity allowing microbial translocation. *PLoS Pathog.*, 2010, Vol. 6, pp. e1000852. URL: <Go to ISI>://WOS:000277722400024.
33. Smith A.J., Schacker T.W., Reilly C.S., Haase A.T. A role for syndecan-1 and claudin-2 in microbial translocation during HIV-1 infection. *JAIDS*, 2010, Vol. 55, No. 3, pp. 306–315. URL: <Go to ISI>://WOS:000283847400006.
34. Gordon S.N., Cervasi B., Odorizzi P., Silverman R., Aberra F., Ginsberg G., Estes J.D., Paiardini M., Frank I., Silvestri G. Disruption of intestinal CD4+ T cell homeostasis is a key marker of systemic CD4+ T cell activation in HIV-infected individuals. *J. Immunol.*, 2010, Vol. 185, No. 9, pp. 5169–5179. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20889546>.
35. Klatt N.R., Estes J.D., Sun X., Ortiz A.M., Barber J.S., Harris L.D., Cervasi B., Yokomizo L.K., Pan L., Vinton C.L., Tabb B., Canary L.A., Dang Q., Hirsch V.M., Alter G., Belkaid Y., Lifson J.D., Silvestri G., Milner J.D., Paiardini M., Haddad E.K., Brenchley J.M. Loss of mucosal CD103+ DCs and IL-17+ and IL-22+ lymphocytes is associated with mucosal damage in SIV infection. *Mucosal Immunol.*, 2012, Vol. 5, No. 6, pp. 646–657. URL: <Go to ISI>://WOS:000310572800007.
36. Brenchley J.M., Price D.A., Schacker T.W., Asher T.E., Silvestri G., Rao S., Kazzaz Z., Bornstein E., Lambotte O., Altmann D., Blazar B.R., Rodriguez B., Teixeira-Johnson L., Landay A., Martin J.N., Hecht F.M., Picker L.J., Lederman M.M., Deeks S.G., Douek D.C. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat. Med.*, 2006, Vol. 12, No. 12, pp. 1365–1371. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17115046>.
37. Estes J.D., Harris L.D., Klatt N.R., Tabb B., Pittaluga S., Paiardini M., Barclay G.R., Smedley J., Pung R., Oliveira K.M., Hirsch V.M., Silvestri G., Douek D.C., Miller C.J., Haase A.T., Lifson J., Brenchley J.M. Damaged intestinal epithelial integrity linked to microbial translocation in pathogenic simian immunodeficiency virus infections. *PLoS Pathog.*, 2010, Vol. 6, pp. e1001052. URL: <Go to ISI>://WOS:000281399900025.

38. Marchetti G., Bellistri G.M., Borghi E., Tincati C., Ferramosca S., La Francesca M., Morace G., Gori A., Monforte A.D. Microbial translocation is associated with sustained failure in CD4+ T-cell reconstitution in HIV-infected patients on long-term highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2008, Vol. 22, No. 15, pp. 2035–2038. URL: <Go to ISI>://WOS:000259680100016.
39. Leon A., Leal L., Torres B., Lucero C., Inciarte A., Arnedo M., Plana M., Vila J., Gatell J.M., Garcia F. Association of microbial translocation biomarkers with clinical outcome in controllers HIV-infected patients. *AIDS*, 2015, Vol. 29, No. 6, pp. 675–681. URL: <Go to ISI>://WOS:000351688200005.
40. Marchetti G., Cozzi-Lepri A., Merlini E., Bellistri G.M., Castagna A., Galli M., Verucchi G., Antinori A., Costantini A., Giacometti A., di Caro A., Monforte A.D., Grp I.F.S. Microbial translocation predicts disease progression of HIV-infected antiretroviral-I patients with high CD4(+) cell count. *AIDS*, 2011, Vol. 25, No. 11, pp. 1385–1394. URL: <Go to ISI>://WOS:000292183900006.
41. Sandler N.G., Wand H., Roque A., Law M., Nason M.C., Nixon D.E., Pedersen C., Ruxrungtham K., Lewin S.R., Emery S., Neaton J.D., Brenchley J.M., Deeks S.G., Sereti I., Douek D.C., Grp I.S.S. Plasma Levels of Soluble CD14 Independently Predict Mortality in HIV Infection. *J. Infect. Dis.*, 2011, Vol. 203, No. 6, pp. 780–790. URL: <Go to ISI>://WOS:000287742700006.
42. Guihot A., Bourgarit A., Carcelain G., Autran B. Immune reconstitution after a decade of combined antiretroviral therapies for human immunodeficiency virus. *Trends Immunol.*, 2011, Vol. 32, No. 3, pp. 131–137. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21317040>.
43. Rallon N., Sempere-Ortells J.M., Soriano V., Benito J.M. Central memory CD4 T cells are associated with incomplete restoration of the CD4 T cell pool after treatment-induced long-term undetectable HIV viraemia. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2013, Vol. 68, No. 11, pp. 2616–2625. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23833186>.
44. Robbins G.K., Spritzler J.G., Chan E.S., Asmuth D.M., Gandhi R.T., Rodriguez B.A., Skowron G., Skolnik P.R., Shafer R.W., Pollard R.B., Team A.C.T.G. Incomplete reconstitution of T cell subsets on combination antiretroviral therapy in the AIDS Clinical Trials Group protocol 384. *Clin. Infect. Dis.*, 2009, Vol. 48, No. 3, pp. 350–361. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19123865>.
45. Hua W., Jiao Y., Zhang H., Zhang T., Chen D., Zhang Y., Chen X., Wu H. Central memory CD4 cells are an early indicator of immune reconstitution in HIV/AIDS patients with anti-retroviral treatment. *Immunol. Invest.*, 2012, Vol. 41, No. 1, pp. 1–14. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21563924>.
46. Letvin N.L., Mascola J.R., Sun Y., Gorgone D.A., Buzby A.P., Xu L., Yang Z.Y., Chakrabarti B., Rao S.S., Schmitz J.E., Montefiori D.C., Barker B.R., Bookstein F.L., Nabel G.J. Preserved CD4+ central memory T cells and survival in vaccinated SIV-challenged monkeys. *Science*, 2006, Vol. 312, No. 5779, pp. 1530–1533. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16763152>.
47. Potter S.J., Lacabarat C., Lambotte O., Perez-Patrigeon S., Vingert B., Sinet M., Colle J.H., Urrutia A., Scott-Algara D., Boufassa F., Delfraissy J.F., Theze J., Venet A., Chakrabarti L.A. Preserved central memory and activated effector memory CD4+ T-cell subsets in human immunodeficiency virus controllers: an ANRS EP36 study. *J. Virol.*, 2007, Vol. 81, No. 24, pp. 13904–13915. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17928341>.
48. Saidakova E.V., Shmagel K.V., Korolevskaya L.B., Shmage N.G., Chereshevnev V.A. Lymphopenia-induced proliferation of CD4 T-cells is associated with CD4 T-lymphocyte exhaustion in treated HIV-infected patients. *Indian J. Med. Res.*, 2018, Vol. 147, No. 4, pp. 376–383. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29998873>.
49. Autran B., Carcelain G., Li T.S., Gorochov G., Blanc C., Renaud M., Durali M., Mathez D., Calvez V., Leibowitch J., Katlama C., Debre P. Restoration of the immune system with anti-retroviral therapy. *Immunol. Lett.*, 1999, Vol. 66, No. 1–3, pp. 207–211. URL: <Go to ISI>://WOS:000079258500031.
50. Piketty C., Castiel P., Belec L., Batisse D., Si Mohamed A., Gilquin J., Gonzalez-Canali G., Jayle D., Karmochkine M., Weiss L., Aboulker J.P., Kazatchkine M.D. Discrepant responses to triple combination antiretroviral therapy in advanced HIV disease. *AIDS*, 1998, Vol. 12, No. 7, pp. 745–750. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9619806>.
51. Gaardbo J.C., Hartling H.J., Gerstoft J., Nielsen S.D. Incomplete immune recovery in HIV infection: mechanisms, relevance for clinical care, and possible solutions. *Clin. Dev. Immunol.*, 2012, Vol. 2012, pp. 670–957. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22474480>.
52. Massanella M., Negro E., Clotet B., Blanco J. Immunodiscordant responses to HAART — mechanisms and consequences. *Expert Rev. Clin. Immunol.*, 2013, Vol. 9, No. 11, pp. 1135–1149. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24168417>.
53. Autran B., Carcelain G., Li T.S., Blanc C., Mathez D., Tubiana R., Katlama C., Debre P., Leibowitch J. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4(+) T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science*, 1997, Vol. 277, No. 5322, pp. 112–116. URL: <Go to ISI>://WOS:A1997XJ41800052.
54. Tuboi S.H., Pacheco A.G., Harrison L.H., Stone R.A., May M., Brinkhof M.W., Dabis F., Egger M., Nash D., Bangsberg D., Braitstein P., Yiannoutsos C.T., Wood R., Sprinz E., Schechter M., IeDEA A.o. Mortality associated with discordant responses to antiretroviral therapy in resource-constrained settings. *JAIDS*, 2010, Vol. 53, No. 1, pp. 70–77. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20035163>.

55. Tan R., Westfall A.O., Willig J.H., Mugavero M.J., Saag M.S., Kaslow R.A., Kempf M.C. Clinical outcome of HIV-infected antiretroviral-I patients with discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy. *JAIDS*, 2008, Vol. 47, No. 5, pp. 553–558. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18285713>.
56. Batista G., Buve A., Ngom Gueye N.F., Manga N.M., Diop M.N., Ndiaye K., Thiam A., Ly F., Diallo A., Ndour C.T., Seydi M. Initial suboptimal CD4 reconstitution with antiretroviral therapy despite full viral suppression in a cohort of HIV-infected patients in Senegal. *Med. Mal. Infect.*, 2015, Vol. 45, No. 6, pp. 199–206. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25907261>.
57. Baker J.V., Peng G., Rapkin J., Krason D., Reilly C., Cavert W.P., Abrams D.I., MacArthur R.D., Henry K., Neaton J.D., Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on A. Poor initial CD4+ recovery with antiretroviral therapy prolongs immune depletion and increases risk for AIDS and non-AIDS diseases. *JAIDS*, 2008, Vol. 48, No. 5, pp. 541–546. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18645520>.
58. Grabar S., Le Moing V., Goujard C., Lepout C., Kazatchkine M.D., Costagliola D., Weiss L. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of highly active antiretroviral therapy. *Ann. Intern. Med.*, 2000, Vol. 133, No. 6, pp. 401–410. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10975957>.
59. Gutierrez F., Padilla S., Masia M., Iribarren J.A., Moreno S., Viciana P., Hernandez-Quero J., Aleman R., Vidal F., Salavert M., Blanco J.R., Leal M., Drona F., Perez Hoyos S., del Amo J., Co R.M. Patients' characteristics and clinical implications of suboptimal CD4 T-cell gains after 1 year of successful antiretroviral therapy. *Curr. HIV Res.*, 2008, Vol. 6, No. 2, pp. 100–107. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18336257>.
60. Gilson R.J., Man S.L., Copas A., Rider A., Forsyth S., Hill T., Bansi L., Porter K., Gazzard B., Orkin C., Pillay D., Schwenk A., Johnson M., Easterbrook P., Walsh J., Fisher M., Leen C., Anderson J., Sabin C.A., Group U.K.C.H.C.S. 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, Vol. 11, No. 2, pp. 152–160. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19732175>.
61. Drona F., Moreno S., Moreno A., Casado J.L., Perez-Elias M.J., Antela A. Long-term outcomes among antiretroviral-I human immunodeficiency virus-infected patients with small increases in CD4+ cell counts after successful virologic suppression. *Clin. Infect. Dis.*, 2002, Vol. 35, No. 8, pp. 1005–1009. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12355389>.
62. Nakanjako D., Kiragga A., Ibrahim F., Castelnovo B., Kamya M.R., Easterbrook P.J. Sub-optimal CD4 reconstitution despite viral suppression in an urban cohort on antiretroviral therapy (ART) in sub-Saharan Africa: frequency and clinical significance. *AIDS Res. Ther.*, 2008, Vol. 5, pp. 23. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18957083>.
63. Takuya S., Maskew M., Brennan A.T., Long L., Sanne I., Fox M.P. Poor CD4 recovery and risk of subsequent progression to AIDS or death despite viral suppression in a South African cohort. *J. Int. AIDS Soc.*, 2014, Vol. 17, pp. 18 651. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24594114>.
64. Zoufaly A., an der Heiden M., Kollan C., Bogner J.R., Fatkenheuer G., Wasmuth J.C., Stoll M., Hamouda O., van Lunzen J., ClinSurv Study G. Clinical outcome of HIV-infected patients with discordant virological and immunological response to antiretroviral therapy. *J. Infect. Dis.*, 2011, Vol. 203, No. 3, pp. 364–371. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21208929>.
65. Loutfy M.R., Genebat M., Moore D., Raboud J., Chan K., Antoniou T., Milan D., Shen A., Klein M.B., Cooper C., Machouf N., Rourke S.B., Rachlis A., Tsoukas C., Montaner J.S., Walmsley S.L., Smieja M., Bayoumi A., Mills E., Hogg R.S., Collaboration C. A CD4+ cell count <200 cells per cubic millimeter at 2 years after initiation of combination antiretroviral therapy is associated with increased mortality in HIV-infected individuals with viral suppression. *JAIDS*, 2010, Vol. 55, No. 4, pp. 451–459. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21105259>.
66. Falster K., Petoumenos K., Chuah J., Mijch A., Mulhall B., Kelly M., Cooper D.A., Australian H.I.V.O.D. Poor baseline immune function predicts an incomplete immune response to combination antiretroviral treatment despite sustained viral suppression. *JAIDS*, 2009, Vol. 50, No. 3, pp. 307–313. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19194311>.
67. Engsig F.N., Gerstoft J., Kronborg G., Larsen C.S., Pedersen G., Roge B., Jensen J., Nielsen L.N., Obel N. Long-term mortality in HIV patients virally suppressed for more than three years with incomplete CD4 recovery: a cohort study. *BMC Infect. Dis.*, 2010, Vol. 10, pp. 318. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21044307>.
68. Kaufmann G.R., Furrer H., Ledergerber B., Perrin L., Opravil M., Vernazza P., Cavassini M., Bernasconi E., Rickenbach M., Hirschel B., Battegay M., Swiss H.I.V.C.S. Characteristics, determinants, and clinical relevance of CD4 T cell recovery to <500 cells/microL in HIV type 1-infected individuals receiving potent antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.*, 2005, Vol. 41, No. 3, pp. 361–372. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16007534>.
69. De Maria A., Cossarizza A. CD4saurus Rex & HIVelociraptor vs. development of clinically useful immunological markers: a Jurassic tale of frozen evolution. *J. Transl. Med.*, 2011, Vol. 9, pp. 93. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21679413>.
70. Engsig F.N., Zangerle R., Katsarou O., Dabis F., Reiss P., Gill J., Porter K., Sabin C., Riordan A., Fatkenheuer G., Gutierrez F., Raffi F., Kirk O., Mary-Krause M., Stephan C., de Olalla P.G., Guest J., Samji H., Castagna A., d'Arminio Monforte A., Skaletz-Rorowski A., Ramos J., Lapadula G., Mussini C., Force L., Meyer L., Lampe F., Boufassa F., Bucher H.C., De Wit S., Burkholder G.A., Teira R., Justice A.C., Sterling T.R., H M.C., Gerstoft J., Grarup J., May M., Chene G., Ingle S.M., Sterne J., Obel N., Antiretroviral Therapy Cohort C., the

- Collaboration of Observational H.I.V.E.R.E.i.E. Long-term mortality in HIV-positive individuals virally suppressed for >3 years with incomplete CD4 recovery. *Clin. Infect. Dis.*, 2014, Vol. 58, No. 9, pp. 1312–1321. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24457342>.
71. Kelley C.F., Kitchen C.M., Hunt P.W., Rodriguez B., Hecht F.M., Kitahata M., Crane H.M., Willig J., Mugavero M., Saag M., Martin J.N., Deeks S.G. Incomplete peripheral CD4+ cell count restoration in HIV-infected patients receiving long-term antiretroviral treatment. *Clin. Infect. Dis.*, 2009, Vol. 48, No. 6, pp. 787–794. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19193107>.
72. Kaufmann G.R., Perrin L., Pantaleo G., Opravil M., Furrer H., Telenti A., Hirschel B., Ledergerber B., Vernazza P., Bernasconi E., Rickenbach M., Egger M., Battegay M., Swiss H.I.V.C.S.G. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. *Arch. Intern. Med.*, 2003, Vol. 163, No. 18, pp. 2187–2195. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14557216>.
73. Шмагель Н.Г., Шмагель К.В., Черешнев В.А. Клинические аспекты неэффективности высокоактивной антиретровирусной терапии // *Инфекционные болезни*. 2011. Т. 9, № 1. С. 5–10. [Shmagel N.G., Shmagel K.V., Chereshev V.A. Clinical aspects of the inefficiency of highly active antiretroviral therapy. *Infectious Diseases*, 2011, Vol. 9, No. 1, pp. 5–10 (In Russ.)].
74. Meuyaard L., Otto S.A., Jonker R.R., Mijster M.J., Keet R.P.M., Miedema F. Programmed death of T-cells in HIV-1 infection. *Science*, 1992, Vol. 257, No. 5067, pp. 217–219. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1192192>.
75. Li Q.S., Duan L.J., Estes J.D., Ma Z.M., Rourke T., Wang Y.C., Reilly C., Carlis J., Miller C.J., Haase A.T. Peak SIV replication in resting memory CD4(+) T cells depletes gut lamina propria CD4(+) T cells. *Nature*, 2005, Vol. 434, No. 7037, pp. 1148–1152. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/160228693>.
76. Mattapallil J.J., Douek D.C., Hill B., Nishimura Y., Martin M., Roederer M. Massive infection and loss of memory CD4(+) T cells in multiple tissues during acute SIV infection. *Nature*, 2005, Vol. 434, No. 7037, pp. 1093–1097. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/160228693>.
77. Picker L.J., Hagen S.I., Lum R., Reed-Inderbitzin E.F., Daly L.M., Sylwester A.W., Walker J.M., Siess D.C., Piatak M., Wang C.X., Allison D.B., Maino V.C., Lifson J.D., Kodama T., Axthelm M.K. Insufficient production and tissue delivery of CD4(+) memory T cells in rapidly progressive simian immunodeficiency virus infection. *J. Exp. Med.*, 2004, Vol. 200, No. 10, pp. 1299–1314. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/153225404>.
78. Mosier D.E., Gulizia R.J., Macisaac P.D., Torbett B.E., Levy J.A. Rapid loss of CD4+ T-cells in human-PBL-SCID mice by noncytopathic HIV isolates. *Science*, 1993, Vol. 260, No. 5108, pp. 689–692. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11993KZ64100037>.
79. Finkel T.H., Tudorwilliams G., Banda N.K., Cotton M.F., Curriel T., Monks C., Baba T.W., Ruprecht R.M., Kupfer A. Apoptosis occurs predominantly in bystander cells and not in productively infected cells of HIV-infected and SIV-infected lymph nodes. *Nat. Med.*, 1995, Vol. 1, No. 2, pp. 129–134. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11995QX55800022>.
80. Giorgi J.V., Hultin L.E., McKeating J.A., Johnson T.D., Owens B., Jacobson L.P., Shih R., Lewis J., Wiley D.J., Phair J.P., Wolinsky S.M., Detels R. Shorter survival in advanced human immunodeficiency virus type 1 infection is more closely associated with T lymphocyte activation than with plasma virus burden or virus chemokine coreceptor usage. *J. Infect. Dis.*, 1999, Vol. 179, No. 4, pp. 859–870. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1100079503800013>.
81. Zangerle R., Steinhilber S., Sarceletti M., Dierich M.P., Wachter H., Fuchs D., Most J. Serum HIV-1 RNA levels compared to soluble markers of immune activation to predict disease progression in HIV-1-infected individuals. *Int. Arch. Allergy Immun.*, 1998, Vol. 116, No. 3, pp. 228–239. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1100074827700008>.
82. Deeks S.G., Kitchen C.M., Liu L., Guo H., Gascon R., Narvaez A.B., Hunt P., Martin J.N., Kahn J.O., Levy J., McGrath M.S., Hecht F.M. Immune activation set point during early HIV infection predicts subsequent CD4+ T-cell changes independent of viral load. *Blood*, 2004, Vol. 104, No. 4, pp. 942–947. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15117761>.
83. Hazenberg M.D., Otto S.A., van Benthem B.H., Roos M.T., Coutinho R.A., Lange J.M., Hamann D., Prins M., Miedema F. Persistent immune activation in HIV-1 infection is associated with progression to AIDS. *AIDS*, 2003, Vol. 17, No. 13, pp. 1881–1888. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12960820>.
84. Liu Z., Cumberland W.G., Hultin L.E., Kaplan A.H., Detels R., Giorgi J.V. CD8(+) T-lymphocyte activation in HIV-1 disease reflects an aspect of pathogenesis distinct from viral burden and immunodeficiency. *J. Acq. Immun. Def. Syndr.*, 1998, Vol. 18, No. 4, pp. 332–340. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1100075124600004>.
85. Lackner A.A., Lederman M.M., Rodriguez B. HIV pathogenesis: the host. *Cold Spring Harb Perspect Med.*, 2012, Vol. 2, pp. a007005. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22951442>.
86. Paiardini M., Muller-Trutwin M. HIV-associated chronic immune activation. *Immunol. Rev.*, 2013, Vol. 254, pp. 78–101. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23203909000006>.
87. Budd R.C. Activation-induced cell death. *Curr. Opin. Immunol.*, 2001, Vol. 13, No. 3, pp. 356–362. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11406369>.

88. Green D.R., Droin N., Pinkoski M. Activation-induced cell death in T cells. *Immunol. Rev.*, 2003, Vol. 193, pp. 70–81. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12752672>.
89. Brenner D., Krammer P.H., Arnold R. Concepts of activated T cell death. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2008, Vol. 66, No. 1, pp. 52–64. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18289867>.
90. Funderburg N., Luciano A.A., Jiang W., Rodriguez B., Sieg S.F., Lederman M.M. Toll-like receptor ligands induce human T cell activation and death, a model for HIV pathogenesis. *PLoS One*, 2008, Vol. 3, pp. e1915. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18382686>.
91. Benito J.M., Lopez M., Lozano S., Ballesteros C., Martinez P., Gonzalez-Lahoz J., Soriano V. Differential upregulation of CD38 on different T-cell subsets may influence the ability to reconstitute CD4+ T cells under successful highly active antiretroviral therapy. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2005, Vol. 38, No. 4, pp. 373–381. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15764953>.
92. Lederman M.M., Calabrese L., Funderburg N.T., Clagett B., Medvik K., Bonilla H., Gripshover B., Salata R.A., Taeye A., Lisgaris M., McComsey G.A., Kirchner E., Baum J., Shive C., Asaad R., Kalayjian R.C., Sieg S.F., Rodriguez B. Immunologic failure despite suppressive anti-retroviral therapy is related to activation and turnover of memory CD4 cells. *J. Infect. Dis.*, 2011, Vol. 204, No. 8, pp. 1217–1226. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21917895>.
93. Hunt P.W., Brenchley J., Sinclair E., McCune J.M., Roland M., Page-Shafer K., Hsue P., Emu B., Krone M., Lampiris H., Douek D., Martin J.N., Deeks S.G. Relationship between T cell activation and CD4(+) T cell count in HIV-seropositive individuals with undetectable plasma HIV RNA levels in the absence of therapy. *J. Infect. Dis.*, 2008, Vol. 197, No. 1, pp. 126–133. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17900020>.
94. Hunt P.W., Martin J.N., Sinclair E., Bredt B., Hagos E., Lampiris H., Deeks S.G. T cell activation is associated with lower CD4+ T cell gains in human immunodeficiency virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy. *J. Infect. Dis.*, 2003, Vol. 187, No. 10, pp. 1534–1543. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12721933>.
95. Marchetti G., Gori A., Casabianca A., Magnani M., Franzetti F., Clerici M., Perno C.F., Monforte A., Galli M., Meroni L. Comparative analysis of T-cell turnover and homeostatic parameters in HIV-infected patients with discordant immune-virological responses to HAART. *AIDS*, 2006, Vol. 20, No. 13, pp. 1727–1736. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16931937>.
96. Massanella M., Negro E., Perez-Alvarez N., Puig J., Ruiz-Hernandez R., Boifill M., Clotet B., Blanco J. CD4 T-cell hyperactivation and susceptibility to cell death determine poor CD4 T-cell recovery during suppressive HAART. *AIDS*, 2010, Vol. 24, No. 7, pp. 959–968. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20177358>.
97. Massanella M., Curriu M., Carrillo J., Gomez E., Puig J., Navarro J., Dalmau J., Martinez-Picado J., Crespo M., Cabrera C., Negro E., Clotet B., Blanco J. Assessing main death pathways in T lymphocytes from HIV infected individuals. *Cytometry A*, 2013, Vol. 83, No. 7, pp. 648–658. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23650261>.
98. Benveniste O., Flahault A., Rollot F., Elbim C., Estaquier J., Pedron B., Duval X., Dereuddre-Bosquet N., Clayette P., Sterkers G., Simon A., Ameisen J.C., Leport C. Mechanisms involved in the low-level regeneration of CD4+ cells in HIV-1-infected patients receiving highly active anti-retroviral therapy who have prolonged undetectable plasma viral loads. *J. Infect. Dis.*, 2005, Vol. 191, No. 10, pp. 1670–1679. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15838794>.
99. Negro E., Massanella M., Puig J., Perez-Alvarez N., Gallego-Escuredo J.M., Villarroya J., Villarroya F., Molto J., Santos J.R., Clotet B., Blanco J. Nadir CD4 T cell count as predictor and high CD4 T cell intrinsic apoptosis as final mechanism of poor CD4 T cell recovery in virologically suppressed HIV-infected patients: clinical implications. *Clin. Infect. Dis.*, 2010, Vol. 50, No. 9, pp. 1300–1308. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20367229>.
100. Erikstrup C., Kronborg G., Lohse N., Ostrowski S.R., Gerstoft J., Ullum H. T-cell dysfunction in HIV-1-infected patients with impaired recovery of CD4 cells despite suppression of viral replication. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2010, Vol. 53, No. 3, pp. 303–310. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20048679>.
101. Mendez-Lagares G., Garcia-Perganeda A., del Mar del Pozo-Balado M., Genebat M., Ruiz-Mateos E., Garcia Garcia M., Munoz-Fernandez M.A., Pacheco Y.M., Leal M. Differential alterations of the CD4 and CD8 T cell subsets in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy with low CD4 T cell restoration. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2012, Vol. 67, No. 5, pp. 1228–1237. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22287235>.
102. Grabmeier-Pfistershammer K., Steinberger P., Rieger A., Leitner J., Kohrgruber N. Identification of PD-1 as a unique marker for failing immune reconstitution in HIV-1-infected patients on treatment. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2011, Vol. 56, No. 2, pp. 118–124. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20980914>.
103. Nakanjako D., Ssewanyana I., Mayanja-Kizza H., Kiraggwa A., Colebunders R., Manabe Y.C., Nabatanzi R., Kanya M.R., Cao H. High T-cell immune activation and immune exhaustion among individuals with suboptimal CD4 recovery after 4 years of antiretroviral therapy in an African cohort. *BMC Infect. Dis.*, 2011, Vol. 11, pp. 43. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21299909>.
104. Wherry E.J., Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat. Rev. Immunol.*, 2015, Vol. 15, No. 8, pp. 486–499. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26205583>.

105. Barber D.L., Wherry E.J., Masopust D., Zhu B., Allison J.P., Sharpe A.H., Freeman G.J., Ahmed R. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature*, 2006, Vol. 439, No. 7077, pp. 682–687. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16382236>.
106. Florence E., Lundgren J., Dreezen C., Fisher M., Kirk O., Blaxhult A., Panos G., Katlama C., Vella S., Phillips A., Euro S.S.G. Factors associated with a reduced CD4 lymphocyte count response to HAART despite full viral suppression in the EuroSIDA study. *HIV Med.*, 2003, Vol. 4, No. 3, pp. 255–262. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12859325>.
107. Isgro A., Leti W., De Santis W., Marziali M., Esposito A., Fimiani C., Luzi G., Pinti M., Cossarizza A., Aiuti F., Mezzaroma I. Altered clonogenic capability and stromal cell function characterize bone marrow of HIV-infected subjects with low CD4+ T cell counts despite viral suppression during HAART. *Clin. Infect. Dis.*, 2008, Vol. 46, No. 12, pp. 1902–1910. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18462177>.
108. Tanaskovic S., Fernandez S., French M.A., Price R.I., Song S., Robins P.D., Price P. Thymic tissue is not evident on high-resolution computed tomography and [(1)(8)F]fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography scans of aviraemic HIV patients with poor recovery of CD4(+) T cells. *AIDS*, 2011, Vol. 25, No. 9, pp. 1235–1237. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21505302>.
109. Teixeira L., Valdez H., McCune J.M., Koup R.A., Badley A.D., Hellerstein M.K., Napolitano L.A., Douek D.C., Mbisa G., Deeks S., Harris J.M., Barbour J.D., Gross B.H., Francis I.R., Halvorsen R., Asaad R., Lederman M.M. Poor CD4 T cell restoration after suppression of HIV-1 replication may reflect lower thymic function. *AIDS*, 2001, Vol. 15, No. 14, pp. 1749–1756. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11579235>.
110. Li T., Wu N., Dai Y., Qiu Z., Han Y., Xie J., Zhu T., Li Y. Reduced thymic output is a major mechanism of immune reconstitution failure in HIV-infected patients after long-term antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.*, 2011, Vol. 53, No. 9, pp. 944–951. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21960716>.
111. Marziali M., De Santis W., Carello R., Leti W., Esposito A., Isgro A., Fimiani C., Sirianni M.C., Mezzaroma I., Aiuti F. T-cell homeostasis alteration in HIV-1 infected subjects with low CD4 T-cell count despite undetectable virus load during HAART. *AIDS*, 2006, Vol. 20, No. 16, pp. 2033–2041. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17053349>.
112. Colle J.H., Moreau J.L., Fontanet A., Lambotte O., Joussemet M., Jacod S., Delfrayssy J.F., Theze J. Regulatory dysfunction of the interleukin-7 receptor in CD4 and CD8 lymphocytes from HIV-infected patients — effects of antiretroviral therapy. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2006, Vol. 42, No. 3, pp. 277–285. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16810123>.
113. Bellistri G.M., Casabianca A., Merlini E., Orlandi C., Ferrario G., Meroni L., Galli M., Magnani M., Monforte A., Marchetti G. Increased bone marrow interleukin-7 (IL-7)/IL-7R levels but reduced IL-7 responsiveness in HIV-positive patients lacking CD4+ gain on antiviral therapy. *PLoS One*, 2010, Vol. 5, pp. e15663. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21209878>.
114. Hodge J.N., Srinivasula S., Hu Z., Read S.W., Porter B.O., Kim I., Mican J.M., Paik C., Degrange P., Di Mascio M., Sereti I. Decreases in IL-7 levels during antiretroviral treatment of HIV infection suggest a primary mechanism of receptor-mediated clearance. *Blood*, 2011, Vol. 118, No. 12, pp. 3244–3253. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21778338>.
115. Schacker T.W., Brenchley J.M., Beilman G.J., Reilly C., Pambuccian S.E., Taylor J., Skarda D., Larson M., Douek D.C., Haase A.T. Lymphatic tissue fibrosis is associated with reduced numbers of CD4(+) T cells in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2006, Vol. 13, No. 5, pp. 556–560. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16810123>.
116. Schacker T.W., Nguyen P.L., Beilman G.J., Wolinsky S., Larson M., Reilly C., Haase A.T. Collagen deposition in HIV-1 infected lymphatic tissues and T cell homeostasis. *J. Clin. Invest.*, 2002, Vol. 110, No. 8, pp. 1133–1139. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12209878>.
117. Zeng M., Smith A.J., Wietgreffe S.W., Southern P.J., Schacker T.W., Reilly C.S., Estes J.D., Burton G.F., Silvestri G., Lifson J.D., Carlis J.V., Haase A.T. Cumulative mechanisms of lymphoid tissue fibrosis and T cell depletion in HIV-1 and SIV infections. *J. Clin. Invest.*, 2011, Vol. 121, No. 3, pp. 998–1008. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21778338>.
118. Capitini C.M., Chisti A.A., Mackall C.L. Modulating T-cell homeostasis with IL-7: preclinical and clinical studies. *J. Intern. Med.*, 2009, Vol. 266, No. 2, pp. 141–153. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18462177>.
119. D'Amico R., Yang Y., Mildvan D., Evans S.R., Schnitzlein-Bick C.T., Hafner R., Webb N., Basar M., Zackin R., Jacobson M.A. Lower CD4+ T lymphocyte nadirs may indicate limited immune reconstitution in HIV-1 infected individuals on potent antiretroviral therapy: analysis of immunophenotypic marker results of AACTG 5067. *J. Clin. Immunol.*, 2005, Vol. 25, No. 2, pp. 106–115. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15821887>.
120. Moore R.D., Keruly J.C. CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. *Clin. Infect. Dis.*, 2007, Vol. 44, No. 3, pp. 441–446. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17205456>.
121. Gandhi R.T., Spritzler J., Chan E., Asmuth D.M., Rodriguez B., Merigan T.C., Hirsch M.S., Shafer R.W., Robbins G.K., Pollard R.B., Team A. Effect of baseline- and treatment-related factors on immunologic recovery after initiation of antiretroviral therapy in HIV-1-positive subjects: results from ACTG 384. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2006, Vol. 42, No. 4, pp. 426–434. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16810109>.
122. Marcus J.L., Leyden W.A., Chao C.R., Xu L., Quesenberry C.P., Jr., Tien P.C., Klein D.B., Towner W.J., Horberg M.A., Silverberg M.J. Differences in response to antiretroviral therapy by sex and hepatitis C infection status. *AIDS Patient Care STDS*, 2015, Vol. 29, No. 7, pp. 370–378. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26061798>.

123. Greub G., Ledergerber B., Battagay M., Grob P., Perrin L., Furrer H., Burgisser P., Erb P., Boggian K., Piffaretti J.C., Hirschel B., Janin P., Francioli P., Flepp M., Telenti A. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet*, 2000, Vol. 356, No. 9244, pp. 1800–1805. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11117912>.
124. Potter M., Oduyungbo A., Yang H., Saeed S., Klein M.B., Canadian Co-infection Cohort Study I. Impact of hepatitis C viral replication on CD4+ T-lymphocyte progression in HIV-HCV coinfection before and after antiretroviral therapy. *AIDS*, 2010, Vol. 24, No. 12, pp. 1857–1865. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20479633>.
125. Hogg R., Lima V., Sterne J., Grabar S., Battagay M., Bonarek M., Monforte A., Esteve A., Gill M., Harris R., Justice A. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*, 2008, Vol. 372, No. 9635, pp. 293–299. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18657708>.
126. Piketty C., Weiss L., Thomas F., Mohamed A.S., Belec L., Kazatchkine M.D. Long-term clinical outcome of human immunodeficiency virus-infected patients with discordant immunologic and virologic responses to a protease inhibitor-containing regimen. *J. Infect. Dis.*, 2001, Vol. 183, No. 9, pp. 1328–1335. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11294663>.
127. Damtie D., Yismaw G., Woldeyohannes D., Anagaw B. Common opportunistic infections and their CD4 cell correlates among HIV-infected patients attending at antiretroviral therapy clinic of Gondar University Hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Res. Notes*, 2013, Vol. 6, pp. 534. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24330921>.
128. Severe P., Juste M.A., Ambroise A., Eliacin L., Marchand C., Apollon S., Edwards A., Bang H., Nicotera J., Godfrey C., Gulick R.M., Johnson W.D., Jr., Pape J.W., Fitzgerald D.W. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N. Engl. J. Med.*, 2010, Vol. 363, No. 3, pp. 257–265. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20647201>.
129. Kaplan R.C., Kingsley L.A., Gange S.J., Benning L., Jacobson L.P., Lazar J., Anastos K., Tien P.C., Sharrett A.R., Hodis H.N. Low CD4+ T-cell count as a major atherosclerosis risk factor in HIV-infected women and men. *AIDS*, 2008, Vol. 22, No. 13, pp. 1615–1624. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18670221>.
130. Phillips A.N., Neaton J., Lundgren J.D. The role of HIV in serious diseases other than AIDS. *AIDS*, 2008, Vol. 22, No. 18, pp. 2409–2418. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19005264>.
131. Ho J.E., Scherzer R., Hecht F.M., Maka K., Selby V., Martin J.N., Ganz P., Deeks S.G., Hsue P.Y. The association of CD4+ T-cell counts and cardiovascular risk in treated HIV disease. *AIDS*, 2012, Vol. 26, No. 9, pp. 1115–1120. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22382147>.
132. van Lelyveld S.F., Gras L., Kesselring A., Zhang S., De Wolf F., Wensing A.M., Hoepelman A.I., study A.n.o.c. Long-term complications in patients with poor immunological recovery despite virological successful HAART in Dutch ATHENA cohort. *AIDS*, 2012, Vol. 26, No. 4, pp. 465–474. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22112603>.
133. Deeks S.G. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu. Rev. Med.*, 2011, Vol. 62, pp. 141–155. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21711111>.

Статья поступила 18.06.2018 г.

Контактная информация: Шмагель Константин Владимирович, e-mail: shmagel@iegm.ru

Сведения об авторе:

Шмагель Константин Владимирович — зав. лабораторией экологической иммунологии Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук — филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук»; профессор кафедры микробиологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», 614081, Пермь, ул. Голева, 13, e-mail: shmagel@iegm.ru.

Уважаемые читатели журнала

«ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии»!

Сообщаем, что открыта подписка на 2019 год.

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС:

каталог НТИ ОАО Агентство «Роспечать»

в разделе: Здравоохранение. Медицина. — **57990**

Подписная цена на 2-е полугодие 2019 года (2 выпуска) — **950 руб.**