

УДК 616.981.21

<https://doi.org/10.52420/umj.23.3.7><https://elibrary.ru/ZM1NHR>

Анализ коморбидной патологии у ВИЧ-инфицированных пациентов с иммунологической неэффективностью антиретровирусной терапии

Татьяна Владимировна Балыкчинова¹✉, Алебай Усманович Сабитов², Вячеслав Владимирович Жуков¹

¹ Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД, Екатеринбург, Россия

² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

✉ spilnik.tatyana@yandex.ru

Аннотация

Введение. Исследования свидетельствуют о высоких рисках развития вторичных заболеваний и неблагоприятных событий, не связанных с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), у пациентов с иммунологической неэффективностью антиретровирусной терапии (АРТ). Обсуждается влияние коморбидной патологии на восстановление CD4+.

Цель работы — оценить влияние коморбидных заболеваний на рост CD4+ и вероятность развития иммунологической неэффективности АРТ.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование, включавшее ВИЧ-инфицированных пациентов с CD4+ на начало лечения <200 клеток/мкл. Сформированы две группы: основная — пациенты с иммунологической неэффективностью АРТ (281 человек); контрольная — пациенты с иммунологическим успехом АРТ (188 человек).

Результаты. Шансы наличия иммунологической неэффективности у пациентов с туберкулезом была выше в 1,7 раз (отношение шансов (ОШ) — 1,7, 95 % доверительный интервал (ДИ) — 1,0–2,9); у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) — выше в 1,8 раз (ОШ — 1,8; 95 % ДИ — 2,6–1,2). Шансы заболевания сердечно-сосудистой системы в основной группе была в 2 раза выше (ОШ — 2,3; 95 % ДИ — 1,0–5,4).

Обсуждение. В структуре коморбидной патологии в группе пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ достоверно чаще регистрировались туберкулез, ХВГС и заболевания сердечно-сосудистой системы. Вопросы влияния коинфекций на рост CD4+-Т-лимфоцитов требуют дальнейшего изучения и проведения более крупного обсервационного исследования.

Заключение. По результатам настоящего исследования сделан вывод, что ВИЧ-инфицированные пациенты с коинфекциями ХВГС и туберкулеза имеют более высокие шансы наличия иммунологической неэффективности АРТ наряду с иными известными факторами риска развития этого состояния.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, иммунологическая неэффективность, коморбидная патология

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 9 от 25 ноября 2022 г.). Всеми пациентами подписано информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство при постановке на диспансерный учет в Свердловском областном центре профилактики и борьбы со СПИД, а также проведение антиретровирусной терапии перед ее началом.

Для цитирования: Балыкчинова Т.В., Сабитов А.У., Жуков В.В. Анализ коморбидной патологии у ВИЧ-инфицированных пациентов с иммунологической неэффективностью антиретровирусной терапии // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 3. С. 7–15. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.7>. EDN: <https://elibrary.ru/ZM1NHR>.

Analysis of Comorbidity in HIV-Infected Patients with Immunological Inefficiency of Antiretroviral Therapy

Tatiana V. Balykchinova¹✉, Alebay U. Sabitov², Vyacheslav V. Zhukov¹

¹ Sverdlovsk Regional Centre for AIDS Prevention and Control, Ekaterinburg, Russia

² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ spilnik.tatyana@yandex.ru

Abstract

Introduction. Studies indicate high risks of secondary diseases and adverse events not related to HIV in patients with immunological inefficiency of antiretroviral therapy (ART). The effect of comorbidity on the increase of CD4+ is detected.

The aim of the study is assessing the effect of comorbidity on CD4+ growth and the probability of developing immunological inefficiency of ART.

Materials and methods. A retrospective study was conducted that included HIV-infected patients with CD4+ at the beginning of treatment <200 cells/ μ l. Two groups were formed: the main group — patients with immunological inefficiency of ART (281 people); the control group — patients with sufficient immunological response on ART (188 people).

Results. The probability of developing immunological inefficiency in patients with tuberculosis was 1.7 times higher (odds ratio (OR) — 1.7; 95% confidence interval (CI) — 1.0–2.9); in patients with HCV-infection — 1.8 times higher (OR — 1.8; 95% CI — 2.6–1.2). The probability of cardiovascular disease in the main group was 2 times higher (OR — 2.3; 95% CI — 1.0–5.4).

Discussion. Tuberculosis, HCV-infection and cardiovascular diseases frequently registered in the structure comorbidity in the main group of patients.

Conclusion. According to the results of this study, HIV-infected patients with HCV and tuberculosis co-infection have a higher chance of developing immunological inefficiency of ART.

Keywords: HIV infection, antiretroviral therapy, immunological inefficiency, comorbidity

Conflicts of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee of the Ural State Medical University (protocol No. 9 dated 25 November 2022). All patients signed an informed consent for medical intervention upon registration at the Sverdlovsk Regional Centre for AIDS Prevention and Control, as well as conducting antiretroviral therapy before it begins.

For citation: Balykchinova TV, Sabitov AU, Zhukov VV. Analysis of comorbidity in HIV-infected patients with immunological inefficiency of antiretroviral therapy. *Ural Medical Journal*. 2024;23(3):7–15. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.7>. EDN: <https://elibrary.ru/ZM1HHR>.

© Балькичинова Т. В., Сабитов А. У., Жуков В. В., 2024

© Balykchinova T. V., Sabitov A. U., Zhukov V. V., 2024

Введение

Непрерывное применение антиретровирусной терапии (АРТ) ВИЧ-инфицированными пациентами приводит к полному подавлению рибонуклеиновой кислоты вируса иммунодефицита человека (РНК ВИЧ) и постепенному восстановлению иммунитета [1–3]. Однако у 10–40% пациентов не удается достигнуть достаточного восстановления CD4+-Т-лимфоцитов [4–6]. Широкий диапазон частоты указанного феномена обусловлен отсутствием четких критериев для определения случая иммунологической неудачи АРТ [4, 6].

Причины формирования иммунологической неэффективности АРТ изучены недостаточно [4–6]. Предполагается, что развитие связано с поздним началом АРТ при низ-

ком уровне CD4+-лимфоцитов [5, 6], т. к. становятся ярко выражены признаки деструкции и истощения клеток-предшественников Т-лимфоцитов [4–6]. Известно, что у таких пациентов часто наблюдаются нарушения продуктивной функции тимуса [5–7], фиброз лимфатических узлов [4] и повышенная активация иммунной системы [4, 5].

Многочисленные исследования свидетельствуют о высокой вероятности развития вторичных заболеваний и рисках неблагоприятных событий, не связанных с ВИЧ, в группе пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ [8–10]. Также широко обсуждается влияние коморбидной патологии на восстановление CD4+ при ВИЧ-инфекции. Накапливаются данные о негативном влиянии коинфекций на уровень иммунных реакций, что, в свою очередь, может приводить к нарушению восстановления численности CD4+-Т-лимфоцитов [12–14].

Цель работы — описать структуру коморбидной патологии у ВИЧ-инфицированных пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ и оценить влияние коморбидных заболеваний на рост CD4+ и вероятность развития недостаточного восстановления иммунного статуса.

Материалы и методы

На основании клинических рекомендаций «ВИЧ-инфекция у взрослых» (2020)¹, данных литературы и исходя из рисков неблагоприятного течения ВИЧ-инфекции у пациентов при определенных показателях CD4+-Т-лимфоцитов сформулированы следующие критерии иммунологической неэффективности АРТ, которые применялись в настоящей работе [15–18]:

- 1) отсутствие повышения числа CD4+-Т-лимфоцитов более чем на 50 клеток/мкл в год в течение 2 лет лечения;
- 2) показатель CD4+-Т-лимфоцитов и (или) процентное соотношение не превышает 350 клеток/мкл и (или) 20 % соответственно в течении всего периода наблюдения после начала АРТ.

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

Проведено ретроспективное обсервационное когортное исследование, в которое были включены пациенты с диагнозом «ВИЧ-инфекция», состоявшие на диспансерном учете на территории Свердловской области, имевшие уровень CD4+-Т-лимфоцитов на начало лечения <200 клеток/мкл, которым впервые была назначена АРТ в период с 1 января по 31 декабря 2019 г. (исключались случаи с летальным исходом).

Критерии включения в исследование:

- 1) возраст пациентов на момент назначения АРТ 18 лет и старше;
- 2) пациент непрерывно получал АРТ не менее 24 месяцев;
- 3) через 6 месяцев и далее на протяжении всего периода у пациента уровень РНК ВИЧ в плазме крови составлял <149 копий/мл (допускался однократный подъем вирусной нагрузки до 200 копий/мл с дальнейшим отсутствием детекции).

Сформированы две группы: основная — пациенты с иммунологической неэффективностью АРТ (281 человек); контрольная — пациенты с иммунологическим успехом АРТ (188 человек).

¹ ВИЧ-инфекция у взрослых : клинические рекомендации М-ва здравоохранения РФ / Нац. ассоц. специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции ; Нац. вирус. ассоц. URL: <https://clck.ru/39zjHT> (дата обращения: 20.05.2023).

Распределение пациентов по демографическим характеристикам следующее: в основной группе 177 мужчин (63 %) и 104 женщины (37 %); в контрольной — 92 мужчины (48,9 %) и 96 женщин (51,1 %). Средний возраст пациентов на начало АРТ¹ в основной группе составил 40 лет [36; 45], в контрольной — 37 лет [33; 42]. Сравнение групп по клинико-лабораторным показателям представлено в табл. 1.

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика пациентов обеих групп на начало АРТ			
Показатель	Основная группа, n = 281	Группа сравнения, n = 188	P
Me [Q ₁ ; Q ₃]			
CD4+-Т-лимфоциты, клеток/мкл	82 [39; 127]	136 [82; 171]	0,001
РНК ВИЧ, копий/мл	97 625 [27 105; 27 2957]	86 544 [21 033; 29 6471]	>0,05
Индекс массы тела	22,3 [20,0; 24,8]	22,2 [20,2; 24,9]	>0,05
Стадия ВИЧ-инфекции на момент старта АРТ, абс. (%)			
3	31 (11,0)	20 (10,6)	>0,05
4А	92 (32,7)	32 (17,0)	
4Б	98 (34,9)	85 (45,2)	
4В	60 (21,4)	51 (27,1)	

Всеми пациентами подписано информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство при постановке на диспансерный учет в Свердловском областном центре профилактики и борьбы со СПИД, а также проведение антиретровирусной терапии перед ее началом.

Статистическая обработка данных производилась с помощью статистического пакета R 4.0.2 и среды RStudio 1.3.1073. Достоверность различий средних значений определялась с использованием U-критерия Манна — Уитни для независимых выборок. Сравнение категориальных данных выполнялось с использованием χ^2 -критериев Пирсона и точного критерия Фишера. При сравнении частот исходов рассчитывалось отношение шансов (ОШ) и 95 % доверительные интервалы (ДИ). Различия для всех видов анализа считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

При анализе структуры оппортунистических инфекций до начала АРТ вторичные заболевания зарегистрированы у 171 пациента (60,9 %) в основной и 95 пациентов (50,5 %) в контрольной группах (табл. 2).

Таблица 2

Структура оппортунистических заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов до начала АРТ, абс. (%)			
Оппортунистические заболевания	Основная группа, n = 281	Группа сравнения, n = 188	P
Туберкулез	57 (20,3)	24 (12,8)	0,02
Кандидоз кожи и слизистых	134 (47,7)	75 (39,9)	>0,05
Герпетическая инфекция (ВПГ1, ВПГ2)	24 (8,5)	15 (8,0)	>0,05

¹ Средний возраст представлен в виде медианы (англ. Median, Me) и верхнего и нижнего квартилей — Me [Q₁; Q₃].

Окончание табл. 2

Оппортунистические заболевания	Основная группа, n = 281	Группа сравнения, n = 188	P
Инфекция опоясывающего герпеса (лат. herpes zoster)	13 (4,6)	8 (4,2)	>0,05
Острая ЦМВ	2 (0,7)	2 (0,7)	>0,05
Токсоплазмоз головного мозга	3 (1,1)	1 (0,5)	>0,05
Пневмоцистная пневмония	2 (0,7)	1 (0,5)	>0,05

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

В группе пациентов с иммунологической неудачей случаи заболевания туберкулезом регистрировались значительно чаще. Среди всех пациентов с зарегистрированным диагнозом «туберкулез» (81 человек) у 57 (70,4 %) развилась иммунологическая неудача АРТ. Шансы развития иммунологической неэффективности у пациентов с туберкулезом оказалась выше в 1,7 раз по сравнению с группой сравнения (ОШ — 1,7; 95 % ДИ — 1,0–2,9).

Сопоставление коморбидной патологии среди сравниваемых групп представлено в табл. 3.

Таблица 3

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

Коморбидная патология	Основная группа, n = 281	Группа сравнения, n = 188	P
Хронический вирусный гепатит С (ХВГС)	143 (50,9)	68 (36,2)	0,01
Хронический вирусный гепатит В (ХВГВ)	2 (0,7)	1 (0,5)	>0,05
Цирроз печени	7 (2,5)	4 (2,1)	>0,05
Вторичная тромбоцитопения	143 (51,4)	90 (49,5)	>0,05
Железодефицитная анемия	53 (19,1)	25 (13,7)	>0,05
Заболевания сердечно-сосудистой системы*	23 (8,2)	7 (3,7)	0,03
Сахарный диабет	5 (1,8)	1 (0,5)	>0,05
Заболевания ЖКТ [†]	13 (4,6)	4 (2,1)	>0,05
Заболевания почек [‡]	7 (2,5)	5 (2,7)	>0,05
Заболевания нервно-психической сферы**	6 (2,1)	5 (2,6)	>0,05
Злокачественные новообразования	3 (1,1)	3 (1,6)	>0,05
Кожные заболевания ^{††}	4 (1,4)	5 (2,7)	>0,05
Патология шейки матки ^{‡‡}	4 (1,4)	6 (3,2)	>0,05

Примечания: * ишемическая болезнь сердца (ИБС), эндокардит, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия; † хронические гастродуоденит и панкреатит, дискинезия желчевыводящих путей, желчнокаменная болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; ‡ хронический пиелонефрит, гломерулонефрит, хроническая почечная недостаточность; ** энцефалопатия различного генеза, острое нарушение мозгового кровообращения, эпилепсия, шизофрения; †† псориаз, отрубевидный лишай, атопический дерматит, нейродермит; ‡‡ хронический аднексит, эрозия шейки матки, эндометриоз, дисплазия шейки матки.

В структуре фоновых заболеваний в обеих группах преобладающими были ХВГС, вторичная тромбоцитопения, железодефицитная анемия, заболевания сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

В группе пациентов с иммунологической неудачей хронический вирусный гепатит С регистрировался достоверно чаще. Среди всех пациентов с диагнозом ХВГС (211 человек) у 143 (67,8 %) развилась иммунологическая неудача на АРТ. Шансы развития иммунологической неэффективности у пациентов с ХВГС оказались выше в 1,8 раз по сравнению с пациентами с моноинфекцией ВИЧ (ОШ — 1,8; 95 % ДИ — 2,6–1,2).

В рамках анализа влияния ХВГС на восстановление иммунитета произведена дополнительная оценка показателей фиброскана печени. В основной группе медиана составила 6,1 кПа [4,7; 9,0], в контрольной — 5,5 кПа [4,6; 6,7]. Различия средних показателей в обеих группах были статистически не значимы ($p > 0,05$).

Частота встречаемости заболеваний сердечно-сосудистой системы была статистически достоверно выше в группе пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ. Шансы случая заболевания была выше в 2 раза в основной группе, чем в контрольной (ОШ — 2,3; 95 % ДИ — 1,0–5,4).

Обсуждение

Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что неполное восстановление иммунной системы на фоне АРТ может быть не только причиной, но и следствием влияния фоновой патологии на восстановление иммунитета [17]. Предполагаемый механизм негативного влияния коморбидной патологии на рост CD4+-лимфоцитов связан с опосредованным разрушением Т-клеток в результате усиления иммунной активации и апоптоза [4, 19].

Из всех вторичных заболеваний достоверно чаще в группе пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ регистрировался туберкулез. Высокие шансы наличия туберкулеза у пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ свидетельствуют о вероятном участии этого фактора как предиктора при недостаточном росте CD4+. Влияние туберкулеза на восстановление иммунитета неоднозначно и широко обсуждается в литературе. Часть работ продемонстрировали негативное влияние коинфекции туберкулеза на прирост CD4+-лимфоцитов [20, 21]. Другие исследования указывают на снижение темпов роста иммунного статуса в первые 1–2 года лечения, но в долгосрочном восстановлении CD4+ не обнаружено достоверных различий с пациентами, не заболевшими туберкулезом [22–24]. По результатам проведенного нами исследования шансы развития иммунологической неэффективности у пациентов с туберкулезом оказались выше в 1,7 раза.

Влияние ХВГС на развитие иммунологической неэффективности АРТ также является предметом дискуссии. Часть исследований показало, что восстановление CD4+-Т-лимфоцитов было значительно нарушено у ВИЧ-инфицированных пациентов с коинфекцией ХВГС [25, 26]. Результаты других исследований свидетельствовали о неблагоприятном влиянии ХВГС на темп прогрессирования ВИЧ-инфекции, однако не обнаружено значимого влияния на вирусологический и иммунологический ответ на АРВТ [27, 28]. 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 АРВТ у пациентов с коинфекцией ХВГС/ВИЧ имеет более затяжной характер (особенно в первый год начала терапии) по сравнению с моноинфицированными ВИЧ пациентами [29].

По результатам проведенного исследования у пациентов с иммунологической неудачей ХВГС встречался достоверно чаще, следовательно, более высокие шансы развития иммунологической неэффективности АРТ имеются у ВИЧ-инфицированных пациентов с ХВГС.

Однако вопросы влияния коинфекций на рост CD4+-Т-лимфоцитов требуют дальнейшего изучения, проведения более крупных наблюдательных исследований, учитывающих демографические характеристики пациентов, исходное количество CD4+-Т-клеток, продолжительность АРТ и прочие факторы.

В группе пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ выявлены более высокие шансы наличия заболеваний сердечно-сосудистой системы, что согласуется с результатами исследований в доступной литературе. Высокий риск сердечно-сосудистой патологии обусловлен дисфункцией эндотелия, вызванной повышенным уровнем маркеров воспаления (С-реактивного белка, D-димера и интерлейкина-6) у ВИЧ-инфицированных пациентов, особенно с тяжелым иммунодефицитом [30–32].

Выявленная высокая частота встречаемости заболеваний сердечно-сосудистой системы требует повышенного внимания специалистов в области скрининга и детальной диагностики у ВИЧ-инфицированных пациентов, особенно в стадии тяжелой иммуносупрессии и при иммунологической неэффективности АРТ.

Проведенное исследование имеет ряд ограничений. Пациенты с иммунологической неэффективностью АРТ изначально имели более низкие показатели CD4+, что существенно могло повлиять на восстановление иммунного статуса в когортах. Также при анализе не учитывались прочие факторы риска развития иммунологической неэффективности АРТ (пол, возраст, назначенная схема АРТ). Проведение углубленного статистического анализа данных с применением метода логистической регрессии позволит учесть и оценить влияние всех предикторов на рост CD4+ и будет являться следующим этапом текущего исследования в этом направлении.

Заключение

По результатам проведенного исследования в структуре коморбидной патологии у ВИЧ-инфицированных пациентов с недостаточным восстановлением иммунного статуса наиболее часто встречались ХВГС, туберкулез и заболевания сердечно-сосудистой системы. Согласно данным однофакторного статистического анализа, ВИЧ-инфицированные пациенты с вышеуказанными коинфекциями имеют достоверно более высокие шансы развития иммунологической неэффективности АРТ, однако выявленные закономерности требуют дальнейшего изучения с учетом влияния других возможных предикторов (исходный иммунный статус, пол, возраст пациентов и схема терапии).

Список источников | References

1. Egger M, May M, Chêne G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: A collaborative analysis of prospective studies. *The Lancet*. 2002;360(9327):119–129. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09411-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09411-4).
2. Costagliola D, Lacombe JM, Ghosn J, Delaugerre C, Pialoux G, Cuzin L, et al. CD4+ cell count recovery in naïve patients initiating cART, who achieved and maintained plasma HIV-RNA suppression. *Journal of the International AIDS Society*. 2014;17(4 Suppl 3):19481. DOI: <https://doi.org/10.7448/IAS.17.4.19481>.
3. Pilcher CD, Ospina-Norvell C, Dasgupta A, Jones D, Hartogensis W, Torres S, et al. The effect of same-day observed initiation of antiretroviral therapy on HIV viral load and treatment outcomes in a US Public Health Setting. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2017;74(1):44–51. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001134>.
4. Yang X, Su B, Zhang X, Liu Y, Wu H, Zhang T. Incomplete immune reconstitution in HIV/AIDS patients on antiretroviral therapy: Challenges of immunological non-responders. *Journal of Leukocyte Biology*. 2020;107(4):597–612. DOI: <https://doi.org/10.1002/JLB.4MR1019-189R>.

5. Shmagel KV. Discordant response of CD4+ T-lymphocytes to antiretroviral therapy. *HIV Infection and Immunosuppression*. 2019;11(1):16–30. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-1-16-30>.
6. Kelly C, Gaskell KM, Richardson M, Klein N, Garner P, MacPherson P. Discordant immune response with antiretroviral therapy in HIV-1: A systematic review of clinical outcomes. *PLoS ONE*. 2016;11(6):e0156099. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156099>.
7. Rb-Silva R, Goios A, Kelly C, Teixeira P, João C, Horta A, et al. Definition of immunological nonresponse to antiretroviral therapy: A systematic review. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2019;82(5):452–461. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002157>.
8. Zoufaly A, Cozzi-Lepri A, Reekie J, Kirk O, Lundgren J, Reiss P, 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;9(1):e87160. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087160>.
9. Lapadula G, Cozzi-Lepri A, Marchetti G, Antinori A, Chiodera A, Nicastrì E, et al. Risk of clinical progression among patients with immunological nonresponse despite virological suppression after combination antiretroviral treatment. *AIDS*. 2013;27(5):769–779. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32835cb747>.
10. May MT, Vehreschild JJ, Trickey A, Obel N, Reiss P, Bonnet F, et al. Mortality according to CD4 count at start of combination antiretroviral therapy among HIV-infected patients followed for up to 15 years after start of treatment: Collaborative cohort study. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;62(12):1571–1577. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw183>.
11. Zoufaly A, Cozzi-Lepri A, Reekie J, Kirk O, Lundgren J, Reiss P, 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;9(1):e87160. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087160>.
12. Christensen-Quick A, Massanella M, Frick A, Rawlings SA, Spina C, Vargas-Meneses M, et al. Subclinical cytomegalovirus DNA is associated with CD4 T cell activation and impaired CD8 T cell CD107a expression in people living with HIV despite early antiretroviral therapy. *Journal of Virology*. 2019;93(13):e00179–19. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.00179-19>.
13. Barrett L, Stapleton SN, Fudge NJ, Grant MD. Immune resilience in HIV-infected individuals seronegative for cytomegalovirus. *AIDS*. 2014;28(14):2045–2049. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000405>.
14. Chen M, Wong WW, Law MG, Kiertiburanakul S, Yuniastuti E, Merati TP, 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;11(3): e0150512. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150512>.
15. Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord; Lewden C, Bouteloup V, De Wit S, Sabin C, Mocroft A, Wasmuth JC, van Sighem A, et al. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$ compared with the general population: Evidence from a large European observational cohort collaboration. *International Journal of Epidemiology*. 2012;41(2):433–445. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/dyr164>.
16. Croxford S, Kitching A, Desai S, Kall M, Edelstein M, Skingsley A, et al. Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: An analysis of a national observational cohort. *The Lancet Public Health*. 2017;2(1):e35–e46. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(16\)30020-2](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(16)30020-2).
17. Hoffmann C, Rockstroh JK (eds.). HIV 2014/2015. Hamburg: Medizin Focus Verlag, 2015. 756 p.
18. Pokrovsky VV (ed.). *HIV infection and AIDS: A national guide*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 696 p. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33029/9704-5421-3-2020-VIC-1-696>.
19. Appay VP, Kelleher A. Immune activation and immune aging in HIV infection. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2016;11(2):242–249. DOI: <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000240>.
20. Cingolani A, Cozzi Lepri A, Castagna A, Goletti D, De Luca A, Scarpellini P, 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;54(6):853–861. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cir900>.
21. Skogmar S, Schön T, Balcha TT, Jemal ZH, Tibesso G, Björk J, et al. CD4 cell levels during treatment for tuberculosis (TB) in Ethiopian adults and clinical markers associated with CD4 lymphocytopenia. *PLoS ONE*. 2013;8(12):e83270. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083270>.
22. Reepalu A, Balcha TT, Sturegård E, Medstrand P, Björkman P. 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*. 2017;4(4):219. DOI: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx219>.
23. Gupta RK, Brown AE, Zenner D, Rice B, Yin Z, Thomas HL, et al. CD4+ cell count responses to antiretroviral therapy are not impaired in HIV-infected individuals with tuberculosis co-infection. *AIDS*. 2015;29(11):1363–1368. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000685>.
24. Soeters HM, Napravnik S, Patel MR, Eron JJ Jr, Van Rie A. The effect of tuberculosis treatment on virologic and CD4 count response to combination antiretroviral therapy: A systematic review. *AIDS*. 2014;28(2):244–255. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000434936.57880.cd>.

25. Sulkowski MS. Management of acute and chronic HCV infection in persons with HIV coinfection. *Journal of Hepatology*. 2014;61(1 Suppl):S108–S119. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.08.006>.
26. Potter M, Oduyungbo A, Yang H, Saeed S, Klein MB; Canadian Co-infection Cohort Study Investigators. Impact of hepatitis C viral replication on CD4+ T-lymphocyte progression in HIV-HCV coinfection before and after antiretroviral therapy. *AIDS*. 2010;24(12):1857–1865. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32833adbb5>.
27. Peters L, Mocroft A, Soriano V, Rockstroh JK, Losso M, Valerio L, 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;50(5):457–463. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e318198a0e1>.
28. Fuping G, Wei L, Yang H, Zhifeng Q, Lingyan Z, Yanling L, et al. Impact of hepatitis C virus coinfection on HAART in HIV-infected individuals: Multicentric observation cohort. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2010;54(2):137–142. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3181cc5964>.
29. Portocarrero Nuñez JA, Gonzalez-Garcia J, Berenguer J, Gallego MJV, Loyarte JAI, Metola L, et al. Impact of co-infection by hepatitis C virus on immunological and virological response to antiretroviral therapy in HIV-positive patients. *Medicine*. 2018;97(38):e12238. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012238>.
30. Alonso A, Barnes AE, Guest JL, Shah A, Shao IY, Marconi V. HIV infection and incidence of cardiovascular diseases: an analysis of a large healthcare database. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(14):e012241. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012241>.
31. So-Armah K, Benjamin LA, Bloomfield GS, Feinstein MJ, Hsue P, Njuguna B, et al. HIV and cardiovascular disease. *The Lancet HIV*. 2020;7(4):279–293. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30036-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30036-9).
32. Anand A, Rachel G, Parthasarathy D. HIV proteins and endothelial dysfunction: implications in cardiovascular disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2018;5(1):185. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00185>.

Информация об авторах

Татьяна Владимировна Балыкчинова  — врач-инфекционист, Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД, Екатеринбург, Россия.

E-mail: spilnik.tatyana@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0973-9701>

Алебай Усманович Сабитов — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: postdiplom@usma.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0858-9529>

Вячеслав Владимирович Жуков — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной части, Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД, Екатеринбург, Россия.

E-mail: f61@livehiv.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8541-1616>

Information about the authors

Tatiana V. Balykchinova  — Infectious Disease Doctor, Sverdlovsk Regional Centre for AIDS Prevention and Control, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: spilnik.tatyana@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0973-9701>

Alebay U. Sabitov — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Phthisiology and Pulmonology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: postdiplom@usma.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0858-9529>

Vyacheslav V. Zhukov — Candidate of Sciences (Medicine), Deputy Chief Physician for Medical Activities, Sverdlovsk Regional Centre for AIDS Prevention and Control, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: f61@livehiv.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8541-1616>

Рукопись получена: 30 мая 2023. Одобрена после рецензирования: 10 января 2024. Принята к публикации: 14 апреля 2024.

Received: 30 May 2023. Revised: 15 January 2024. Accepted: 14 April 2024.