

Cardiology (ESC) // J. Hypertens. — 2007. — Vol. 25. — P. 1105-1187.

24. *Mattace-Raso F.U., van der Cammen T.J., Hofman A. et al.* Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study // *Circulation.* — 2006. — Vol. 113. — P. 657-663.

25. *Mitchell G.F., Hwang S.J., Vasan R.S. et al.* Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study // *Circulation.* — 2010. — Vol. 121. — P. 505-511.

26. *Morgan T., Lauri J., Bertram D. et al.* Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure // *Am. J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 17. — P. 118-123.

27. *Najjar S.S., Scuteri A., Shetty V. et al.* Pulse wave velocity is an independent predictor of the longitudinal increase in systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — Vol. 51. — P. 1377-1383.

28. *Nakamura T., Fujii S., Hoshino J. et al.* Selective angiotensin receptor antagonism with valsartan decreases arterial stiffness independently of blood pressure lowering in hypertensive patients // *Hypertens. Res.* — 2005. — Vol. 28, N 12. — P. 937-943.

29. *Pini R., Cavallini M.C., Palmieri V. et al.* Central but not brachial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population: the ICARE Dicomano Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — Vol. 51. — P. 2432-2439.

30. *Prospective Studies Collaboration.* Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // *Lancet.* — 2002. — Vol. 360. — P. 1903-1913.

31. *Protogerou A., Blacher J., Stergiou G.S. et al.* Blood pressure response under chronic antihypertensive drug therapy: the role of aortic stiffness in the REASON (Preterax in Regression of Arterial Stiffness in a Controlled Double-Blind) study // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. —

Vol. 53. — P. 445-451.

32. *Protogerou A.D., Stergiou G.S., Vlachopoulos C. et al.* The effect of antihypertensive drugs on central blood pressure beyond peripheral blood pressure. Part II: evidence for specific class-effects of antihypertensive drugs on pressure amplification // *Curr. Pharm. Des.* — 2009. — Vol. 15. — P. 272-289.

33. *Roman M.J., Devereux R.B., Kizer J.R. et al.* Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study // *Hypertension.* — 2007. — Vol. 50. — P. 197-203.

34. *Roman M.J., Devereux R.B., Kizer J.R. et al.* High central pulse pressure is independently associated with adverse cardiovascular outcome the strong heart study // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — Vol. 54. — P. 1730-1734.

35. *Safar M., Levy B.* The response of large arteries to antihypertensive treatment. In: O'Rourke M., Safar M., Dzau V. *Pharmacological Aspects in Arterial Vasodilation.* — Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1993. — P. 157-166.

36. *Savić V., Eržen B., Janić M. et al.* Improvement of arterial wall characteristics by the low-dose fluvastatin and valsartan combination in type 1 diabetes mellitus patients // *Diabetes & Vascular Disease Research.* — 2013. — DOI: 10.1177/1479164113485102.

37. *Westerhof N., Westerhof B.E.* A review of methods to determine the functional arterial parameters stiffness and resistance // *J. Hypertens.* — 2013. — Vol. 31, N 9. — P. 1769-1775.

38. *Williams B., Lacy P.S.* Impact of heart rate on central aortic pressures and hemodynamics: analysis from the CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) Study: CAFE-Heart Rate // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — Vol. 54. — P. 705-713.

39. *Williams B.* Evaluating interventions to reduce central aortic pressure, arterial stiffness and morbidity-mortality // *J. Hypertens.* — 2012. — Vol. 30. — P. 13-18.

УДК 612.017.1: 616.98: 578.828.6: 615.273.3: 615.281.8: 615.036

002

## ПРИЧИНЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Альфия Фаридовна Олейник<sup>1</sup>, Вильдан Хайруллаевич Фазылов<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, г. Казань,

<sup>2</sup>Казанский государственный медицинский университет

### Реферат

Основным компонентом лечения больных инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекцией), служит антиретровирусная терапия, с помощью которой можно добиться контролируемого течения заболевания. Главная цель антиретровирусной терапии — увеличение продолжительности и сохранение качества жизни пациентов. Улучшение показателей выживаемости среди ВИЧ-инфицированных, находящихся на высокоактивной антиретровирусной терапии, обусловлено главным образом тем, что снижение вирусной нагрузки рибонуклеиновой кислоты ВИЧ приводит к увеличению численности лимфоцитов CD4. Однако некоторые пациенты могут давать дискордантный ответ на терапию, когда на фоне исчезновения вируса из крови отсутствует подъем уровня клеток CD4<sup>+</sup>. Несмотря на длительное лечение у пациентов сохраняется иммунодефицитное состояние. Риск развития оппортунистических инфекций на фоне стёртого иммунологического ответа, несмотря на достигнутую супрессию репликации вируса, выше, чем у пациентов с хорошим иммунологическим ответом на терапию. Стабильно низкие показатели количества лимфоцитов CD4 связаны с повышенным риском наступления стадии синдрома приобретённого иммунодефицита (СПИД). Кроме того, в этой группе пациентов отмечают небольшое увеличение показателей смертности, не связанной со СПИД-индикаторными заболеваниями. Причины отсутствия прироста лимфоцитов CD4 при достижении вирусологического ответа на антиретровирусную терапию до сих пор остаются недостаточно ясными. На иммунологическую эффективность терапии влияет множество факторов: исходный уровень лимфоцитов CD4, длительность инфицирования ВИЧ до начала антиретровирусной терапии, возраст, коинфекция ВИЧ + вирус гепатита С, наличие вторичных и сопутствующих заболеваний, схема антиретровирусной терапии, применение интерлейкина-2 и др. Обзор литературы посвящён феномену иммунологического «неответа» на антиретровирусную терапию, факторам, приводящим к его развитию, и возможным

методам коррекции. На данный момент в решении проблемы иммунологической неэффективности антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции больше вопросов, чем ответов.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, дискордантный ответ, иммунологическая эффективность/неэффективность антиретровирусной терапии.

#### REASONS FOR IMMUNOLOGIC INEFFICIENCY OF ANTIRETROVIRAL THERAPY IN PATIENTS WITH HIV

A.F. Oleynik<sup>1</sup>, V.Kh. Fazylov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Republican Centre for AIDS and Infectious Diseases Treatment and Prevention, Kazan, Russia,

<sup>2</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia

The main component of the treatment of patients with HIV infection is highly active antiretroviral therapy (HAART), which can help to control the disease. The main goal of HAART is to increase the life duration and to maintain the quality of patients' life. Improved survival among HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy is achieved mainly by a decrease of HIV RNA viral load, which increases CD4 lymphocytes count. However, some patients may present with discordant response to treatment, when there is no CD4 lymphocyte count elevation associated with the virus disappearing from the blood. Such patients retain immunodeficiency, despite long-term treatment. The risk of opportunistic infections on the background of insufficient immunological response, despite viral replication suppression, is higher than in patients with good immunological response to treatment. Consistently low CD4 cell counts are associated with an increased risk of AIDS diagnosis. Furthermore, this group of patients shows a slight increase in mortality not associated with AIDS-defining illnesses. The reasons for the low CD4 lymphocytes count increase in some patients achieving virologic response to HAART remain unclear. The immunological efficacy of treatment depends on many factors: baseline CD4 count, duration of HIV infection prior to HAART initiation, age, co-infection with HCV, presence of secondary diseases and comorbidities, HAART regimens, IL-2 use and others. Literature review covers the phenomenon of immunological «non-response» to HAART, factors leading to its development, and possible methods of correction. Currently, there are more questions than answers in the area of immunological non-effectiveness of HAART in HIV-infected patients.

**Keywords:** HIV infection, highly active antiretroviral therapy, HAART, discordant response, HAART immunological efficiency/inefficiency.

Согласно данным объединённой программы Организации Объединённых Наций UNAIDS по вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) / синдрому приобретённого иммунодефицита (СПИД), в мире зарегистрированы 34,0 [31,4–35,9] млн. ВИЧ-инфицированных человек. Наиболее стремительные темпы распространения эпидемии в настоящее время отмечают в странах СНГ, в том числе в России. Кумулятивное количество зарегистрированных ВИЧ-позитивных лиц на территории Российской Федерации на 31.12.2012 составляло 755 677 человек, из них 6613 детей в возрасте до 15 лет [3]. Особенность эпидемии ВИЧ-инфекции в России в настоящее время – быстрое увеличение количества больных на продвинутых стадиях инфекции, требующих назначения антиретровирусной терапии (АРВТ) [2], с помощью которой можно добиться контролируемого течения заболевания [3].

Улучшение показателей выживаемости среди ВИЧ-инфицированных пациентов, находящихся на высокоактивной АРВТ (ВААРТ), обусловлено главным образом тем, что динамика прироста количества лимфоцитов CD4 коррелирует с динамикой снижения вирусной нагрузки. Однако индивидуальные значения показателей колеблются в широких пределах, и нередко регистрируют дискордантные изменения показателей.

По данным некоторых исследований, частота иммунологического «неответа» составляет до 15–17% [16, 37]. Риск развития оппортунистических инфекций на фоне стёртого иммунологического ответа, несмотря на достигнутую супрессию репликации вируса, меньше, чем у пациентов с таким же количеством лимфоцитов CD4 и высокой вирусной нагрузкой, однако выше, чем у пациентов с хорошим иммунологическим ответом на терапию. Стабильно низкие показатели количества клеток CD4<sup>+</sup> связаны с повышенным

риском наступления стадии СПИДа. В этой группе пациентов отмечают небольшое увеличение показателей смертности, не связанной со СПИД-индикаторными заболеваниями [13]. Кроме того, результаты биопсии тонкой кишки показали, что количество лимфоцитов CD4 в лимфоидной ткани кишечника, резко уменьшающееся ещё на ранних стадиях ВИЧ-инфекции, не восстанавливается на фоне ВААРТ. Причины отсутствия прироста лимфоцитов CD4 при достижении вирусологического ответа на АРВТ до сих пор остаются неясными, чётких рекомендаций ведения такой категории пациентов на сегодняшний день нет.

**Цели, задачи и эффективность АРВТ.** Основные цели АРВТ – увеличение продолжительности и сохранение качества жизни пациентов. Клиническая неэффективность терапии определяется как развитие эпизода новой оппортунистической инфекции, входящей в диагностические критерии СПИДа, через 3–6 мес от начала ВААРТ. Воспалительный синдром восстановления иммунной системы не считают признаком неэффективности терапии. Клинические критерии эффективности АРВТ недостаточно достоверны, что обусловлено медленной динамикой заболевания. Сначала изменяются лабораторные показатели, затем самочувствие пациента. Необходимо также помнить, что пациенты с бессимптомным течением ВИЧ-инфекции не замечают клинической эффективности АРВТ, хотя риск развития оппортунистических инфекций снижается вдвое уже через 3 мес от начала лечения [27].

Дополнительные цели терапии – снижение контагиозности пациента, что приводит к снижению риска передачи ВИЧ-инфекции [3]. Основными задачами АРВТ, позволяющими добиться этих целей, являются вирусологический и иммунологический ответ на терапию.

Вирусологическая задача – снизить вирусную

нагрузку до минимального уровня (предпочтительно до <50 копий/мл) и удерживать её на этом уровне в течение как можно более длительного времени для того, чтобы остановить прогрессирование заболевания и предотвратить или отсрочить формирование резистентности вируса к препаратам.

Ранее всего судить об успехе АРВТ позволяют именно вирусологические показатели, определяемые методом полимеразной цепной реакции. Критерием вирусологической эффективности является снижение уровня рибонуклеиновой кислоты (РНК) ВИЧ к 4–8-й неделе после начала лечения приблизительно в 10 раз (то есть на  $1 \log_{10}$ ), к 12–16-й неделе – ниже 400 копий/мл, а через 24 нед – ниже 50 копий/мл (ниже уровня определения). В дальнейшем уровень РНК ВИЧ должен быть ниже уровня определения, но возможны подёмы, не превышающие 1000 копий/мл.

Во всех клинических исследованиях уровень вирусной нагрузки служит самым важным показателем эффективности антиретровирусных препаратов. Очень важно наблюдать за динамикой вирусологического ответа, поскольку известно: чем быстрее и значительно упадёт вирусная нагрузка, тем дольше терапия будет эффективной [46]. Тем не менее, смертность при ВИЧ-инфекции может быть существенно снижена даже при определяемой вирусной нагрузке [35].

В крупном когортном исследовании было показано, что количество лимфоцитов CD4<sup>+</sup> не снижается, пока вирусная нагрузка не превышает 10 000 копий/мл или меньше индивидуальной установочной точки, по крайней мере, на 1,5 lg10 (приблизительно в 32 раза) [28]. Однако прирост количества клеток CD4<sup>+</sup> был значительно менее выражен по сравнению с вирусологически эффективной терапией. Различными исследователями при оценке риска прогрессирования ВИЧ-инфекции в зависимости от иммунологического и вирусологического ответа на лечение было указано увеличение риска в 1,6 раза [16], в 6,5 раза [43] и в 1,9 раза [37] при отсутствии вирусологического ответа.

Иммунологическая задача – восстановить функции иммунной системы, как количественные показатели (повышение количества лимфоцитов CD4<sup>+</sup> до нормального уровня), так и качественные (восстановление адекватного патоген-специфического иммунного ответа). Об иммунологическом успехе АРВТ свидетельствует увеличение числа клеток CD4<sup>+</sup> на фоне лечения.

В различных исследованиях использовали разные критерии иммунологической эффективности АРВТ: прирост числа лимфоцитов CD4<sup>+</sup> на 50, 100, 200 мкл<sup>-1</sup> через год лечения либо достижение уровня CD4<sup>+</sup> более 200 или 500 мкл<sup>-1</sup> [22, 24]. В исследовании EuroSIDA максимальный средний годовой прирост количества клеток CD4<sup>+</sup>, равный 100 мкл<sup>-1</sup>, наблюдался в первый год после начала АРВТ. Общепринятых критериев иммунологической неэффективности не существует. Согласно протоколу диспансерного наблюдения и

лечения больных ВИЧ-инфекцией Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом от 2013 г., иммунологическая неэффективность АРВТ – отсутствие повышения числа лимфоцитов CD4<sup>+</sup> более чем на 50 клеток/мкл в течение 1 года лечения; снижение количества лимфоцитов CD4<sup>+</sup> ниже уровня, отмеченного до начала АРВТ; уменьшение числа клеток CD4<sup>+</sup> более чем на 50% ниже пикового уровня, достигнутого в ходе лечения.

После начала АРВТ динамика повышения количества клеток CD4<sup>+</sup>, так же как и снижения вирусной нагрузки, носит двухфазный характер [26]: быстрый рост в первые 3–4 мес с последующим медленным плавным увеличением. В одном исследовании на протяжении первых 3 мес терапии количество лимфоцитов CD4<sup>+</sup> увеличивалось на 21 мкл<sup>-1</sup> в месяц, а затем в течение 21 мес – только на 5,5 мкл<sup>-1</sup> в месяц [26]. Первоначальный быстрый рост количества клеток CD4<sup>+</sup>, по-видимому, обусловлен их перераспределением (выходом из лимфатической системы в кровь), а последующий медленный – появлением новых, «наивных» лимфоцитов. Неясно, происходит восстановление иммунной системы непрерывно в течение длительного времени при условии подавления вирусной нагрузки или же через 3–4 года достигается некий предел, после которого состояние иммунной системы перестаёт улучшаться или улучшается незначительно [30]. Возможно, на основании величины прироста количества лимфоцитов CD4 за первые 3–6 мес можно оценить общий потенциал иммунной системы к восстановлению [22].

Что касается риска прогрессирования ВИЧ-инфекции в зависимости от иммунологического «неответа» на лечение, исследователями было указано увеличение риска в 2,0 раза [16], 9,7 раза [43] и 2,5 раза [37]. Сравнивая результаты риска прогрессирования ВИЧ-инфекции при вирусологической неудаче на фоне адекватного иммунологического прироста, нетрудно сделать вывод о большей значимости иммунологического ответа.

Как уже было сказано выше, для хорошего иммунологического ответа вовсе не требуется максимальное подавление вирусной нагрузки. Величина исходной вирусной нагрузки тоже не играет большой роли, а вот её уменьшение на фоне терапии действительно важно [9, 28]. На эффективность терапии, так же как и на индивидуальную способность к восстановлению иммунной системы, влияет множество не связанных с АРВТ факторов.

**Факторы, влияющие на иммунологический ответ на ВААРТ при подавленной репликации ВИЧ.** Прежде чем разбирать факторы, влияющие на динамику восстановления лимфоцитов CD4 в ответ на ВААРТ, рассмотрим факторы, способные повлиять на лабораторный результат определения клеток CD4<sup>+</sup>. Подсчёт количества лимфоцитов CD4<sup>+</sup> – стандартное исследование, проводимое для оценки вероятности прогрессирования ВИЧ-инфекции до стадии СПИДа или наступления смерти и составления перечня наиболее вероят-

ных осложнений для проведения дифференциальной диагностики при симптоматическом течении ВИЧ-инфекции, а также для принятия решений относительно АРВТ и профилактики оппортунистических инфекций. Зависимость между количеством клеток CD8<sup>+</sup> и течением (или исходом) ВИЧ-инфекции не установлена.

В большинстве лабораторий за норму принято количество лимфоцитов CD4<sup>+</sup> 800–1050 мкл<sup>-1</sup>; диапазон в два стандартных отклонения составляет приблизительно 500–1400 мкл<sup>-1</sup>. Результаты определения количества лимфоцитов CD4<sup>+</sup> переменны, об этом необходимо помнить при принятии клинических решений. Правило «чем больше показатель, тем выше его вариабельность» применимо не только к показателю вирусной нагрузки, но и к показателю количества лимфоцитов CD4. Достаточно часто разница в результатах определения количества клеток CD4<sup>+</sup> в одном и том же образце крови составляет от 50 до 100 мкл<sup>-1</sup>. По данным одного исследования, 95% доверительный интервал для количества лимфоцитов CD4<sup>+</sup> 500 мкл<sup>-1</sup> составляет 297–841 мкл<sup>-1</sup>, а для 200 мкл<sup>-1</sup> – 118–337 мкл<sup>-1</sup> [17]. Значимым считают изменение абсолютного количества лимфоцитов CD4 на 30% и изменение их относительного содержания на 3%.

Значимые аналитические вариации обуславливают широкий диапазон нормальных значений (обычно 500–1400 мкл<sup>-1</sup>). Объясняется это тем, что для вычисления абсолютного количества лимфоцитов CD4<sup>+</sup> необходимо определить три параметра: общее количество лейкоцитов, процентное содержание лимфоцитов и процентное содержание клеток CD4<sup>+</sup>. Кроме того, количество лимфоцитов CD4<sup>+</sup> зависит от времени года и времени суток: минимальный уровень обнаруживают в 12:30, а максимальный – в 20:30, причём суточные колебания не вполне соответствуют циркальным ритмам уровня кортикостероидов [31].

Умеренное снижение количества лимфоцитов CD4<sup>+</sup> отмечают при некоторых острых инфекциях, после «больших» хирургических вмешательств и вакцинации, чрезмерных физических и психических нагрузок и при беременности. Однако, по данным других исследователей, беременность практически не влияет на количество лимфоцитов CD4<sup>+</sup> [47]. Значительные изменения числа клеток CD4<sup>+</sup> может вызвать терапия глюкокортикоидами. Резкое снижение их количества происходит на фоне лечения интерфероном.

Заболевания и состояния, для которых характерно низкое количество лимфоцитов CD4, включают синдром Шёгрена, саркоидоз, лучевую болезнь, atopический дерматит, коллагенозы и васкулиты, лимфомы, состояние после пересадки костного мозга и идиопатическую лимфопению CD4. Обманчиво высокое количество лимфоцитов CD4<sup>+</sup> у ВИЧ-инфицированных возможно при сочтанной инфекции Т-лимфотропным вирусом человека 1-го типа (HTLV-1), а также после спленэктомии. Количество лимфоцитов CD4<sup>+</sup> после спленэктомии быстро возрастает до определённого стабильного уровня, у таких пациентов уровень

иммунокомпетентности более точно отражает процентное содержание лимфоцитов CD4.

Процентное содержание клеток CD4<sup>+</sup> менее вариабельно и, возможно, позволяет точнее предсказать прогрессирование ВИЧ-инфекции у пациентов с абсолютным количеством лимфоцитов >350 мкл<sup>-1</sup> и определить момент начала ВААРТ. Приблизительное соответствие показателей общего и процентного содержания лимфоцитов CD4: >500 мкл<sup>-1</sup> – >29%, 200–500 мкл<sup>-1</sup> – 14–28%, <200 мкл<sup>-1</sup> – <14%. Если вирусная нагрузка неопределяемая, а абсолютное количество лимфоцитов CD4<sup>+</sup> уменьшается, следует ориентироваться на относительные показатели: процентное содержание клеток CD4<sup>+</sup> и отношение лимфоцитов CD4/CD8 (которые менее подвержены случайным колебаниям). Важно также обращать внимание на показатели клинического анализа крови – лейкопению или лейкоцитоз.

К факторам, влияющим на иммунологический ответ на ВААРТ при нулевой вирусной нагрузке, относятся следующие:

- исходный уровень лимфоцитов CD4;
- исходный уровень вирусной нагрузки;
- длительность инфицирования ВИЧ до начала АРВТ;
- возраст и пол;
- употребление инъекционных наркотиков;
- коинфекция вирусами гепатита В и С;
- наличие вторичных и сопутствующих заболеваний;
- сопутствующая терапия интерфероном, препаратами, угнетающими иммунную систему или кроветворение;
- схема АРВТ;
- применение интерлейкина-2 (ИЛ-2);
- генетическая предрасположенность.

*Исходный уровень лимфоцитов CD4.* Чем ниже количество клеток CD4<sup>+</sup> перед началом терапии, тем меньше шансов, что оно когда-нибудь вернётся к норме [22, 23, 48]. Для отдалённого иммунологического эффекта АРВТ особенно важно наличие «наивных» Т-лимфоцитов на момент её начала [41].

Иммунная система у многих пациентов полностью не восстанавливается. В швейцарском когортном исследовании только у 39% начавших АРВТ пациентов количество клеток CD4<sup>+</sup> превысило 500 мкл<sup>-1</sup> [23]. У пациентов с исходным количеством лимфоцитов CD4 <350 мкл<sup>-1</sup> ожидается прирост приблизительно на 100 мкл<sup>-1</sup> за первый год терапии; у пациентов, начавших терапию при исходном количестве лимфоцитов CD4 <200 мкл<sup>-1</sup>, наблюдается менее выраженный иммунологический ответ, предположительно вследствие ограниченных возможностей иммунной системы к восстановлению. Неблагоприятные последствия низкого количества лимфоцитов CD4 на момент начала АРВТ часто сохраняются в течение длительного времени. В одном исследовании установлено, что у 25% пациентов с низкими количественными показателями лимфоцитов CD4 на момент начала АРВТ количество клеток CD4<sup>+</sup> не достигло

нормальных значений (не менее 500 мкл<sup>-1</sup>) даже через 10 лет получения вирусологически эффективной АРВТ [24, 30]. Несмотря на адекватный вирусологический ответ на ВААРТ, исходный низкий уровень CD4-лимфоцитов является, пожалуй, основным фактором недостаточного восстановления клеток CD4<sup>+</sup> на фоне АРВТ [20, 36].

*Исходный уровень вирусной нагрузки.* Невысокая вирусная нагрузка перед началом АРВТ может стать фактором иммунологической неэффективности АРВТ [24].

*Длительность инфицирования ВИЧ.* Выявлено, что чем больше длительность периода течения заболевания без АРВТ, тем ниже восстановительный потенциал лимфоцитов CD4<sup>+</sup> [51].

*Возраст.* У пожилых пациентов иммунологический ответ зачастую менее выражен, чем вирусологический. Показано, что больные старше 50 лет имеют худший иммунологический ответ на ВААРТ и низкую выживаемость [6]. Возможно, это связано в первую очередь с дистрофическими изменениями вилочковой железы [15]. Результаты множества исследований показывают, что вероятность иммунологической неэффективности лечения растёт с возрастом и с прогрессирующим уменьшением размеров вилочковой железы (по данным компьютерной томографии) [54, 57]. Чем крупнее вилочковая железа и чем активнее в ней происходит процесс тимопоэза, тем более выраженного прироста количества лимфоцитов CD4 следует ожидать [25]. Есть сообщения о том, что функции вилочковой железы и, соответственно, восстановление количества лимфоцитов CD4<sup>+</sup> можно успешно стимулировать гормоном роста [39].

*Пол.* В когортном исследовании SWISS более выраженный прирост количества лимфоцитов CD4 отмечен у женщин. У них в течение первых 8 лет заболевания восстановление Т-клеток CD4<sup>+</sup> протекает значительно эффективнее, чем у мужчин. Кроме того, результаты некоторых исследований подтверждают наличие генетической предрасположенности к стёртому иммунологическому ответу [1].

*Употребление инъекционных наркотиков.* В исследовании Dragsted меньший прирост количества лимфоцитов CD4 зарегистрирован у потребителей инъекционных наркотиков [10].

*Коинфекция ВИЧ + вирус гепатита С и ВИЧ + вирус гепатита В.* Вопрос влияния вирусного гепатита С на течение ВИЧ-инфекции является дискуссионным. Ряд авторов полагают, что наличие гепатита С не отражается отрицательно на иммунологических, вирусологических и клинических проявлениях ВИЧ-инфекции, а также на эффективности АРВТ [5, 42, 49]. Однако есть сообщения о том, что частота летальных исходов существенно выше у пациентов с коинфекцией, так как ускоряется снижение уровня CD4-лимфоцитов [44]. А восстановление пула клеток CD4<sup>+</sup> на фоне ВААРТ имеет более затяжной характер у пациентов с коинфекцией ВИЧ + вирус гепатита С по сравнению с моноинфицированными ВИЧ [11, 53], особенно в первые 12 мес терапии [38]. Есть данные о связи

концентрации РНК вируса гепатита С 1-го генотипа с прогрессированием ВИЧ-инфекции до стадии СПИДа с летальным исходом [8].

В 2013 г. проведён мета-анализ 21 исследования с участием 22 533 человек. Мета-анализ подтвердил негативное влияние вируса гепатита С на иммунологический эффект ВААРТ, особенно в условиях начала терапии при низких показателях CD4-лимфоцитов. И хотя неблагоприятный эффект коинфекции уменьшался по мере длительности получения АРВТ, раннее назначение ВААРТ в условиях коинфекции следует считать оправданным — заключили исследователи [56]. В исследовании Wang пациенты с хроническим вирусным гепатитом В характеризовались более высокими темпами прогрессирования ВИЧ-инфекции. Несмотря на это, серологический статус в отношении вирусного гепатита В не оказывал значимого влияния на вирусологический и иммунологический ответ на АРВТ [58].

*Наличие вторичных и сопутствующих заболеваний.* По результатам многочисленных исследований было сделано предположение, что динамика количества лимфоцитов CD4 определяется степенью активации иммунной системы, которую связывают не только с репликацией ВИЧ: возможно, на неё оказывают влияние и сопутствующие заболевания (туберкулёз, герпетическая инфекция и т.д.), а также проникновение в кровь микроорганизмов из просвета кишечника и продуктов их метаболизма. Микробная транслокация не контролируется АРВТ, с этим, по мнению исследователей, связано неэффективное восстановление CD4 в ответ на ВААРТ [33]. У ВИЧ-инфицированных пациентов, начинающих АРВТ на фоне туберкулёза, нарушается иммунологический ответ на лечение в сравнении с пациентами со СПИДом, но без туберкулёза. Однако данная особенность предположительно обусловлена в основном задержкой в достижении супрессии вируса [7]. В то же время никаких существенных различий в вирусологическом и иммунологическом ответе на ВААРТ не было установлено у пациентов с наличием дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) цитомегаловируса в крови [12]. На иммунологический ответ также могут влиять аутоиммунные заболевания и цирроз печени.

*Сопутствующая терапия интерфероном и препаратами, угнетающими иммунную систему или кроветворение.* Препараты, которые наиболее часто становятся причиной снижения количества лимфоцитов CD4, — интерферон и большие дозы глюкокортикоидов. Введение стероидных гормонов в высоких дозах приводило к падению лимфоцитов CD4 с 900 до 300 мкл<sup>-1</sup> и ниже. На фоне постоянного приёма глюкокортикоидов снижение количества клеток CD4<sup>+</sup> обычно менее выражено. По данным некоторых авторов, у пациентов с иммунологическим «неответом», более 10 лет получающих вирусологически эффективную АРВТ, добиться восстановления иммунных показателей удалось только после отмены ганцикловира или котримоксазола, назначенных с целью профилак-

тики оппортунистических инфекций [4].

**Схема АРВТ.** На фоне приёма комбинации тенофовир (тенофовир дизопроксила фумарат) + диданозин (TDF/ddI) наблюдался стёртый иммунологический ответ [40]. Вероятно, неблагоприятную роль играют лекарственные взаимодействия между ddI и TDF. В исследовании K. Shmigel [51] обнаружены эффекты взаимодействия по влиянию на восстановление лимфоцитов CD4 препаратов, составляющих схему АРВТ зидовудин + ламивудин + эфавиренз (AZT+ЗТС+EFV): между AZT и ЗТС, с одной стороны, и ЗТС и EFV — с другой. В присутствии ЗТС усиливались иммунологические эффекты как AZT так и EFV. Однако иммунологический ответ, возможно, менее выражен на фоне схем с AZT. Это предположение было сделано на основании результатов исследований, в которых при смене AZT на абакавир (ABC) или TDF происходило улучшение иммунологического ответа, третьим препаратом во всех схемах был эфавиренз. Вероятно, это связано с тем, что зидовудин подавляет кроветворение [46].

В Швейцарском когортном исследовании у пациентов, получавших AZT-содержащие схемы АРВТ, через 2 года от начала терапии средняя величина прироста количества лимфоцитов CD4 оказалась на 60 мкл<sup>-1</sup> меньше, чем у пациентов, не получающих AZT [18].

Предположение, что прирост количества клеток CD4<sup>+</sup> более выражен на фоне схем, содержащих ингибитор протеазы, усиленный ритонавиром, чем на фоне схем ВААРТ с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы, опровергнуто в 2011 г. исследователем Torti. Им продемонстрирован одинаковый иммунологический ответ на фоне схем, содержащих нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, и схем, включающих ингибитор протеазы, усиленный ритонавиром [55].

Результаты мета-анализа, свидетельствующие о том, что приём маравирока сопровождается наиболее выраженным приростом количества лимфоцитов CD4 по сравнению с приёмом других антиретровирусных препаратов, послужили толчком для проведения ещё нескольких исследований. В ходе этих исследований пациентам со слабым иммунологическим ответом на текущую АРВТ дополнительно назначали маравирик. Однако результаты не оправдали ожиданий исследователей [52]. Также не оправдались надежды в отношении ралтегравира [33] и энфувиртида [19], поскольку эти препараты не влияли на восстановление иммунной системы.

**Применение ИЛ-2.** Установлено, что ИЛ-2 стимулирует прирост количества лимфоцитов CD4 [21], однако в двух рандомизированных клинических исследованиях (ESPRIT и SILCAAT), несмотря на получение доказательств эффективности ИЛ-2 в отношении прироста количества клеток CD4<sup>+</sup>, клиническую пользу применения этого препарата доказать не удалось, так как увеличение количества лимфоцитов CD4 не уменьшило частоту оппортунистических заболеваний и смертность

[29]. Интересен вывод исследователей о влиянии ИЛ-2 на восстановление способности лимфоцитарной системы эффективно подавлять микобактериальную инфекцию [50].

Таким образом, в решении проблемы иммунологической неэффективности АРВТ при ВИЧ-инфекции больше вопросов, чем ответов.

Какова тактика ведения пациентов при констатировании иммунологической неэффективности АРВТ? Следует ли быть удовлетворённым только вирусологической эффективностью, учитывая, что подавление репликации вируса уже само по себе уменьшает вероятность возникновения оппортунистических инфекций, или же стоит искать возможности влияния на иммунологическую составляющую лечения? На сегодняшний день не существует чётких рекомендаций относительно схемы АРВТ, обладающей преимуществом в этой клинической ситуации. Доказана эффективность ИЛ-2 в отношении увеличения количества лимфоцитов CD4, однако какова клиническая польза от применения препарата, учитывая его недостатки? Какова степень влияния вирусного гепатита С на выраженность иммунологического ответа на АРВТ, возможно ли повлиять на «невнятный» иммунологический ответ путём проведения противовирусной терапии хронического гепатита С при коинфекции ВИЧ + вирус гепатита С? Все эти и многие другие вопросы требуют дальнейшего изучения для поиска перспектив коррекции иммунологической неэффективности АРВТ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Барлетт Д., Галант Д., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции 2010. — М.: Р. Валент, 2010. — 490 с. [Bartlett J.G., Gallant J.E., Pham P.A. MMHIV: Medical management of HIV infection. Moscow: R. Valent. 2010: 490. (In Russ.)]
2. Ладная Н.Н., Соколова Е.В., Юрин О.Г. и др. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в регионах Российской Федерации в 2007 г. // Эпидемиол. и инфекц. болезни. — 2008. — №3. — С. 7–12. [Ladnaya N.N., Sokolova E.V., Yurin O.G. et al. The development of HIV epidemic in the regions of the Russian Federation in 2007. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 2008; 3: 7–12. (In Russ.)]
3. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень №38, ФНМЦ БП СПИД. — М., 2013. — 52 с. [Pokrovskiy V.V. HIV-infection. *The newsletter №38, FNMЦ BP SPID, Moscow*. 2013: 52. (In Russ.)]
4. Хоффман К., Рокстро Ю.К. Лечение ВИЧ-инфекции 2009. — М.: Р. Валент, 2012. — 736 с. [Hoffmann C., Rockstroh J.K. Treatment of HIV-infection 2009. Moscow: R. Valent. 2012: 736. (In Russ.)]
5. Antonello V.S., Appel-da-Silva M.C., Kliemann D.A. et al. Immune restoration in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients after highly active antiretroviral therapy // *Braz. J. Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 17, N 5. — P. 551–554.
6. Blanco J.R., Jarrín I., Vallejo M. et al. Definition of advanced age in HIV infection: looking for an age cut-off // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* — 2012. — Vol. 28, N 9. — P. 1000–1006.
7. Cingolani A., Cozzi Lepri A., Castagna A. et al. Impaired CD4 T-cell count response to combined antiretroviral therapy in antiretroviral-naive HIV-infected patients presenting with

tuberculosis as AIDS-defining condition // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 54, N 6. – P. 853-861.

8. *Daar E.S., Lynn H., Donfield S. et al.* Hepatitis C virus load in associated with human immunodeficiency virus type 1 disease progression in hemophiliacs // *J. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 183. – P. 589-595.

9. *Deeks S.G., Barbour J.D., Grant R.M.* Duration and predictors of CD4 T-cell gains in patients who continue combination therapy despite detectable plasma viremia // *AIDS.* – 2002. – Vol. 16. – P. 201-207.

10. *Dragsted U.B., Mocroft A., Vella S. et al.* Predictors of immunological failure after initial response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected adults: A EuroSIDA study // *J. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 190. – P. 148-155.

11. *Farias A.A., Kremer L.E., Allende L. et al.* Determinants of immunological and virological responses to antiretroviral therapy amongst HIV-infected adults in central Argentina: negative influence of hepatitis C infection // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 2013. – Vol. 107, N 7. – P. 432-437.

12. *Foca E., Motta D., Pollara C. et al.* Impact of detectable human cytomegalovirus DNAemia on viro-immunological effectiveness of HAART in HIV-infected patients naive to antiretroviral therapy // *New Microbiol.* – 2012. – Vol. 2. – P. 227-231.

13. *Gilson R.J., Man S.L., Copas A. et al.* Discordant responses on starting highly active antiretroviral therapy: suboptimal CD4 increases despite early viral suppression in the UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study // *HIV Med.* – 2010. – Vol. 11. – P. 152-160.

14. *Goetz M.B., Boscardin W.J., Wiley D. et al.* Decreased recovery of CD4 lymphocytes in older HIV-infected patients beginning HAART // *AIDS.* – 2001. – Vol. 15. – P. 1576-1579.

15. *Grabar S., Kousignian I., Sobel A. et al.* Immunological and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV // *AIDS.* – 2004. – Vol. 18. – P. 2029-2038.

16. *Grabar S., Le Moing V., Goujard C. et al.* Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of HAART // *Ann. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 133. – P. 401-410.

17. *Hoover D.R.* Would confirmatory retesting of CD4<sup>+</sup> cells to verify AIDS status be too expensive? // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 1993. – Vol. 6. – P. 537-539.

18. *Hutner A.C., Kaufmann G.R., Battegay M. et al.* Treatment initiation with zidovudine-containing potent antiretroviral therapy impairs CD4 cell count recovery but not clinical efficacy // *AIDS.* – 2007. – Vol. 21. – P. 939-946.

19. *Joly V., Fagard C., Grondin C. et al.* Intensification of antiretroviral therapy through addition of enfuvirtide in naive HIV-1-infected patients with severe immunosuppression does not improve immunological response: results of a randomized multicenter trial (ANRS 130 Apollo) // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2013. – Vol. 57, N 2. – P. 758-765.

20. *Julg B., Poole D., Ghebremichael M. et al.* Factors predicting discordant virological and immunological responses to antiretroviral therapy in HIV-1 clade C infected Zulu/Xhosa in South Africa // *PLoS Duvivier C. One.* – 2012. – Vol. 7, N 2. – P. 31161.

21. *Katlama C., Carcelain G., Duvivier C. et al.* Interleukin-2 accelerates CD4 cell reconstitution in HIV-infected patients with severe immunosuppression despite highly active antiretroviral therapy: the ILSTIM study – ANRS 082 // *AIDS.* – 2002. – Vol. 16, N 15. – P. 2027-2034.

22. *Kaufmann G.R., Furrer H., Ledergerber B. et al.* Characteristics, determinants, and clinical relevants of CD4 T cell recovery to <500 cell/microL in HIV type 1-infected individuals receiving potent antiretroviral therapy // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 41. – P. 361-372.

23. *Kaufmann G.R., Perrin L., Pantaleo G. et al.* 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. – P. 2187-2195.

24. *Kelley C.F., Kitchen C.M., Hunt P.W. et al.* Incomplete peripheral CD4<sup>+</sup> cell count restoration in HIV-infected patients receiving long-term antiretroviral treatment // *Clin. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 48. – P. 787-794.

25. *Kolte L., Dreves A.M., Ersboll A.K. et al.* Association between larger thymic size and higher thymic output in HIV-infected patients receiving HAART // *J. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 185. – P. 1578-1585.

26. *Le Moing V., Thiebaut R., Chene G. et al.* Predictors of long-term increase in CD4(+) cell counts in HIV-infected patients receiving a protease inhibitor – containing antiretroviral regimen // *J. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 185. – P. 471-480.

27. *Ledergerber B., Egger M., Erard V. et al.* AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study // *JAMA.* – 1999. – Vol. 282. – P. 2220-2226.

28. *Ledergerber B., Landgren J.D., Walker A.S. et al.* Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1 infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes // *Lancet.* – 2004. – Vol. 364. – P. 51-62.

29. *Levy Y., Abrams D., Losso M.H. et al.* Interleukin-2 therapy in patients with HIV infection // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361, N 16. – P. 1548-1559.

30. *Lok J.J., Bosch R.J., Benson S.A. et al.* Long-term increase in CD4<sup>+</sup> T-cell counts during combination antiretroviral therapy for HIV-1 infection // *AIDS.* – 2010. – Vol. 24. – P. 1867-1876.

31. *Malone J.L., Simms T.E., Gray G.C. et al.* Sources of variability in repeated T-helper lymphocyte counts from HIV type 1-infected patients: total lymphocyte count fluctuations and diurnal cycle are important // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 1990. – Vol. 3. – P. 144-151.

32. *Marimoutou C., Chene G., Mercie P. et al.* Prognostic factors of combined viral load and CD4<sup>+</sup> cell count responses under triple antiretroviral therapy, Aquitaine cohort, 1996-1998 // *JAIDS.* – 2001. – Vol. 27. – P. 161-167.

33. *Massanella M., Negro E., Puig J., Puertas M.C.* Raltegravir intensification shows differing effects on CD8 and CD4 T-cells in HIV-infected HAART-suppressed individuals with poor CD4 T-cell recovery // *AIDS.* – 2012. – Vol. 26, N 18. – P. 2285-2293.

34. *Merlini E., Bai F., Bellistri G.M. et al.* Evidence for polymicrobial flora translocating in peripheral blood of HIV-infected patients with poor immune response to antiretroviral therapy // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, N 4. – P. 18580.

35. *Mezzaroma I., Carlesimo M., Pinter E. et al.* Clinical and immunologic response without decrease in virus load in patients with AIDS 24 months of HAART // *Clin. Infect. Dis.* – 1999. – Vol. 29. – P. 1423-1430.

36. *Mills E.J., Bakanda C., Birungi J. et al.* The prognostic value of baseline CD4 cell count beyond 6 months of antiretroviral therapy in HIV positive patients in Uganda // *TASO-CAN.* – 2012. – Vol. 26, N 11. – P. 1425-1429.

37. *Moore D.M., Hogg R.S., Yip B. et al.* Discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy are associated with increased mortality and poor adherence to therapy // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2005. – Vol. 40. – P. 288-293.

38. *Motta D., Brianese N., Foca E. et al.* Virological effectiveness and CD4<sup>+</sup> T-cell increase over early and late courses in HIV infected patients on antiretroviral therapy: focus on HCV and anchor class received // *AIDS Res Ther.* – 2012. – Vol. 9, N 1. – P. 18.

39. *Napolitano L.A., Schmidt D., Gotway M.D. et al.* Growth hormone enhances thymic function in HIV-1 infected adults // *J. Clin. Invest.* — 2008. — Vol. 118, N 3. — P. 1085-1098.
40. *Negredo E., Molto J., Munoz-Moreno J.A. et al.* Safety and efficacy of once-daily didanosine, tenofovir and nevirapine as a simplification antiretroviral approach // *Antivir. Ther.* — 2004. — Vol. 9. — P. 335-342.
41. *Notermans D.W., Pakker N.G., Hamann D. et al.* Immune reconstitution after 2 years of successful potent ART in previously untreated HIV type 1-infected adults // *J. Infect. Dis.* — 1999. — Vol. 180. — P. 1050-1056.
42. *Okwuraibe A.P., Audu R.A., Salu O.B. et al.* Immunological and virological response to haart in HIV-1 patients co-infected with hepatitis B and C viruses // *West Afr. J. Med.* — 2012. — Vol. 31, N 2. — P. 124-128.
43. *Piketty C., Weiss L., Thomas F. et al.* Long-term clinical outcome of HIV-infected patients with discordant immunologic and virologic responses to a protease inhibitor-containing regimen // *J. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 183. — P. 1328-1335.
44. *Piroth L., Duong M., Quantin C. et al.* Does hepatitis C virus co-infection accelerate clinical and immunological evolution of HIV-infected patients? // *AIDS.* — 1998. — Vol. 12. — P. 381-388.
45. *Powderly W.G., Saag M.S., Chapman S. et al.* Predictors of optimal virological response to potent ART // *AIDS.* — 1999. — Vol. 13. — P. 1873-1880.
46. *Pozniak A.L., Gallant J.E., DeJesus E. et al.* Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naïve patients: virologic, immunologic, and morphologic changes a 96-week analysis // *JAIDS.* — 2006. — Vol. 43. — P. 535-540.
47. *Rachas A., Warszawski J., Le Chenadec J. et al.* Does pregnancy affect the early response to cART? // *AIDS.* — 2013. — Vol. 27, N 3. — P. 357-367.
48. *Robbins G.K., Spritzler J.G., Chan E.S. et al.* Incomplete reconstitution of T-cell subsets on combination antiretroviral therapy in the AIDS Clinical Trials Group protocol 384 // *Clin. Infect. Dis.* — 2009. — Vol. 48. — P. 350-361.
49. *Rockstroh I.K.* Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy // *J. Infect. Dis.* — 2005. — Vol. 192, N 6. — P. 992-1002.
50. *Sabbatini F., Bandera A., Ferrario G. et al.* Qualitative immune modulation by interleukin-2 (IL-2) adjuvant therapy in immunological non responder HIV-infected patients // *PLoS One.* — 2010. — Vol. 5, N 11. — P. 14119.
51. *Shmagel K., Smagel N., Saydakova E. et al.* Investigation of mechanisms of immunological inefficiency of antiretroviral therapy in HIV-infected patients / ERA.Net RUS. — Yekaterinburg: Brokerage event, 2011. — P. 34.
52. *Stepanyuk O., Chiang T.S., Dever L.L. et al.* Impact of adding maraviroc to antiretroviral regimens in patients with full viral suppression but impaired CD4 recovery // *AIDS.* — 2009. — Vol. 23. — P. 1911-1913.
53. *Taye S., Lakew M.* Impact of hepatitis C virus co-infection on HIV patients before and after highly active antiretroviral therapy: an immunological and clinical chemistry observation, Addis Ababa, Ethiopia // *BMC Immunol.* — 2013. — Vol. 14. — P. 23.
54. *Teixeira L., Valdez H., McCune J.M. et al.* Poor Cd4 T-cell resoration after suppression of HIV-1 replication may reflect lower thymic function // *AIDS.* — 2001. — Vol. 15. — P. 1749-1756.
55. *Torti C., d'Arminio-Monforte A., Pozniak A.L. et al.* Long-term CD4+ T-cell count evolution after switching from regimens including HIV nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) plus protease inhibitors to regimens containing NRTI plus non-NRTI or only NRTI // *BMC Infect. Dis.* — 2011. — Vol. 11, N 23. — P. 1471-2334.
56. *Tsiara C.G., Nikolopoulos G.K., Dimou N.L. et al.* Effect of hepatitis C virus on immunological and virological responses in HIV-infected patients initiating highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis // *J. Viral. Hepat.* — 2013. — Vol. 20, N 10. — P. 715-724.
57. *Viard J.P., Mocroft A., Chiesi A. et al.* Influence of age on CD4 cell recovery in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: evidence from the EuroSIDA study // *J. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 183. — P. 1290-1294.
58. *Wang H., Li Y., Zhang C. et al.* Immunological and virological responses to cART in HIV/HBV co-infected patients from a multicenter cohort // *AIDS.* — 2012. — Vol. 26, N 14. — P. 1755-1763.

УДК 616.132.2:616-073.75-073.755.4:616.13.002.2-004.6:616.12-009.72:616-089.15-089.168

003

## ПОРАЖЕНИЕ СТВОЛА ЛЕВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ (ДИАГНОСТИКА, ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ)

Гульназ Зиннуровна Халимова<sup>1\*</sup>, Альберт Сарварович Галявич<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Межрегиональный клинико-диагностический центр, г. Казань,

<sup>2</sup>Казанский государственный медицинский университет

### Реферат

Обзор посвящён анализу методов диагностики, лечения, спорных вопросов терапии поражения ствола левой коронарной артерии. Значимое поражение ствола левой коронарной артерии встречается у 5-7% пациентов с ишемической болезнью сердца и является патологией высокого риска, поскольку через этот отдел осуществляется кровоснабжение примерно 75-100% миокарда левого желудочка сердца. Поражение ствола левой коронарной артерии оценивается как независимый предиктор повышения заболеваемости и смертности пациентов с ишемической болезнью сердца. Диагностическим методом, позволяющим выявить поражение ствола левой коронарной артерии, является коронарография. Выделяют два варианта поражения — «защищённый» и «незащищённый» ствол. У пациентов, получавших медикаментозную терапию, при наличии значимого поражения «незащищённого» ствола левой коронарной артерии смертность в течение 3 лет составляет 50%. В настоящее время для лечения ишемической болезни сердца при значимом поражении ствола левой коронарной артерии успешно применяется сочетание медикаментозной терапии и хирургического лечения. Наблюдается увеличение числа стентирований данной локализации стенозов. Однако «золотым стандартом» в лечении поражения незащищённого ствола левой