

УДК 616.9

*Т.В. Балыкчинова<sup>1</sup>, В.В. Жуков<sup>1,2</sup>***КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ДИСКОРДАНТНЫМ ИММУННЫМ ОТВЕТОМ НА АРВТ В СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ**

<sup>1</sup> ГАУЗ СО «Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД»,  
г. Екатеринбург, Российская Федерация;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»,  
г. Екатеринбург, Российская Федерация

**Резюме.** *Цель исследования* — выявить эпидемиологические и клинико-лабораторные особенности ВИЧ-инфицированных пациентов с дискордантным иммунным ответом на АРВТ в Свердловской области.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное исследование пациентов с ВИЧ-инфекцией с CD4+лимфоцитами на начало лечения <350 кл/мкл. Были сформированы две группы: пациенты с CD4 <350 кл/мкл. через 1 год после назначения АРВТ и далее никогда не поднимался выше; пациенты с CD4 >350 кл/мкл. через 1 год после назначения АРВТ и далее никогда не опускался ниже.

**Результаты.** Выявлено влияние на восстановление иммунного статуса следующих факторов: возраст — в основной группе преобладал старший возраст по отношению к пациентам контрольной группы; пол — у мужчин шансы развития иммунологической неэффективности АРВТ в 2 раза выше; путь передачи ВИЧ — у пациентов, употреблявших внутривенные наркотики, более часто отмечалась иммунологическая неудача. В основной группе вероятность смерти была достоверно выше: от всех причин в 3,5 раза; от причин, связанных с ВИЧ, в 5 раз, и от причин, не связанных с ВИЧ, в 2 раза. Исходный уровень CD4+лимфоцитов в основной группе был достоверно ниже по отношению к контрольной группе. При помощи ROC-анализа получено пороговое значение CD4+лимфоцитов 165 кл/мкл, которое может использоваться для прогноза восстановления CD4+ выше 350 кл/мкл.

**Заключение.** Дискордантный иммунный ответ на АРВТ может быть обусловлен множеством факторов. Уровень CD4+лимфоцитов перед началом АРВТ играет ключевую роль в формировании иммунного ответа и может использоваться в целях прогнозирования восстановления CD4+ выше 350 кл/мкл.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, CD4-лимфоциты, дискордантный иммунный ответ

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Балыкчинова Татьяна Владимировна

spilnik.tatyana@yandex.ru

Дата поступления 30.12.2021 г.

Образец цитирования:

Балыкчинова Т.В., Жуков В.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфицированных пациентов с дискордантным иммунным ответом на АРВТ в Свердловской области. [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2022, Том 19, №1, с. 32–40, DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-1-32-40

**Введение**

Прием антиретровирусной терапии (АРВТ) существенно улучшает прогноз у людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ) — с увеличением числа CD4+лимфоцитов снижается частота развития вторичных заболеваний и смертности среди пациентов [1].

У некоторых пациентов на АРВТ не удается восстановить уровень CD4+ Т-клеток, несмотря на полное подавление репликации ВИЧ. Это явление описано в литературе различными терминами — «discordant immune response» (англ.)- дискордантный иммунный ответ [2, 3, 4, 5], неполное или субоптимальное восстановление иммунитета [6], иммунологическая неэффективность АРВТ [7], а также «immunological non-responders» (англ.) — «иммунологические неответчики» [8, 9].

Причины формирования дискордантного иммунного ответа изучены недостаточно [2, 6]. Предполагается, что его развитие связано с поздним началом АРВТ при низком уровне CD4+лимфоцитов [2, 6, 8], так как становятся ярко выражены признаки деструкции и истощения клеток-предшественников Т-лимфоцитов [2, 6]. Известно, что у таких пациентов часто наблюдаются нарушения продуктивной функции тимуса [2, 6, 9], фиброз лимфатических узлов [2], усиленная пролиферация лимфоцитов и повышенная активация иммунной системы [6, 9].

В настоящее время не существует четких критериев для определения случая иммунологической неэффективности АРВТ у пациента [2, 6, 8]. Часть авторов в публикациях анализирует темпы прироста CD4+лимфоцитов после начала лечения [1, 4]. Другие исследователи оценивают абсолютное количество CD4+лимфоцитов через различные промежутки времени от начала АРВТ [7, 10].

В данной работе как «иммунологические неответчики» рассматривались пациенты с иммунным статусом, не превышающим порог 350 кл/мкл. с момента начала терапии и на протяжении всего периода дальнейшего наблюдения. Данные критерии были выбраны, исходя из соображений о неблагоприятном прогнозе течения ВИЧ-инфекции у пациента, вероятности развития вторичных заболеваний и летального исхода при таком уровне CD4+лимфоцитов [1].

**Цель исследования** — выявить эпидемиологические и клинико-лабораторные особенности ВИЧ-инфицированных пациентов с дискордантным иммунным ответом на АРВТ в Свердловской области; выявить диапазон значений CD4+лимфоцитов на начало лечения, при котором развитие иммунологической неэффективности АРВТ наиболее вероятно.

### Материалы и методы

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

Были сформированы две группы: 1 (основная) — пациенты с показателем CD4 <350 кл/мкл. через 1 год после назначения АРВТ и далее никогда не поднимался выше — всего 2203 пациента; 2 (контрольная) — представлена пациентами с показателем CD4 >350 кл./мкл. через 1 год после назначения АРВТ и далее никогда не опускался ниже — всего 8972 пациента.

Критерии включения в исследование:

- Возраст пациентов на момент назначения АРВТ 18 лет и старше.
- Пациент ранее не получал АРВТ.
- Пациенту никогда не отменялась АРВТ на протяжении всего периода наблюдения (за исключением отмены по причине смерти пациента).
- Через 6 месяцев и далее на протяжении всего периода наблюдения (или до момента смерти) у пациента уровень РНК ВИЧ в плазме крови <149 копий/мл.

Расчет статистических показателей проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics 12. Так как все количественные признаки в данной работе имели распределение, отличное от нормального, использовались непараметрические методы статистического анализа. Достоверность различий средних значений определялась с использованием U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Сравнение категориальных данных при анализе четырехпольных и многопольных таблиц выполнялось с использованием критериев  $\chi^2$  Пирсона и точного критерия Фишера с последующим post-hoc анализом. Взаимосвязь бинарного и количественного показателей оценивалась с помощью ROC-анализа с определением порогового значения с оценкой его чувствительности и специфичности. Различия для всех видов анализа считались достоверными при  $p < 0,05$

**Результаты исследования**

Нами был проведен анализ демографических показателей пациентов. Данные о распределении пациентов по полу и возрасту на момент начала АРВТ представлены в Таблице 1.

Таблица 1

Характеристика пациентов основной и контрольной группы по полу и возрасту

	Основная группа N= 2203	Контрольная группа N= 8972	р
Пол			
Мужчины Абс. N (%)	1511 (68,6%)	4619 (51,5%)	0,0001
Женщины Абс. N (%)	692 (31,4%)	4353 (48,5%)	
ОШ; 95% ДИ	2,058; 1,864-2,272		
Возраст на начало АРВТ			
Me	39	35	0,002
Q1-Q3	35-44	31-40	

При сравнении частоты развития иммунологической неэффективности АРВТ в зависимости от пола были получены статистически значимые различия ( $p=0,0001$ ). У пациентов мужского пола шансы развития иммунологической неэффективности АРВТ в 2 раза выше, чем у женщин. Между сопоставляемыми признаками отмечалась слабая взаимосвязь ( $V$  Крамера=0,14).

При сравнении медианы возраста на момент начала АРВТ в обеих группах различия также достоверны – группа пациентов с иммунологической неэффективностью АРВТ характеризуется более старшим возрастом назначения терапии.

В Таблице 2 представлены данные о распределении пациентов обеих групп по установленному пути передачи ВИЧ-инфекции.

Таблица 2

Распределение пациентов основной и контрольной группы по установленному пути передачи ВИЧ-инфекции

№	Путь передачи	Основная группа N=2203		Контрольная группа N=8972		р
		Абс. N	%	Абс. N	%	
1	Гомосексуальный	10	0,5	115	1,3	0,001 * $P_{1-2}<0,05$ * $P_{2-3}<0,05$ * $P_{1-3}<0,05$
2	Гетеросексуальный	1011	45,9	4989	55,6	
3	Инъекционный	1009	45,7	3264	36,3	
4	Не установлен	173	7,9	604	6,7	

При сравнении частоты иммунологической неудачи в зависимости от установленного пути передачи ВИЧ были получены статистически значимые различия. Выявленные различия были обусловлены более высокой встречаемостью иммунологической неудачи среди пациентов с инъекционным путем передачи среди прочих и более редкой в случае полового (гомосексуального и гетеросексуального) пути передачи ВИЧ ( $p<0,05$ ).

В Таблице 3 представлены данные о вероятности наступления смерти от всех причин и от причин, связанных с ВИЧ (МКБ В20-В24) в основной и контрольной группах.

При сравнении частоты смерти от всех причин и смерти от причин, связанных с ВИЧ, в обеих группах были получены статистически значимые различия ( $p=0,001$ ). У пациентов с иммунологической неудачей шансы смерти от всех причин увеличивались в 3,522 раз (95% ДИ 3,041-4,079); от причин, связанных с ВИЧ — увеличивались 5,374 раз (95% ДИ 4,300-6,716); от причин, не связанных с ВИЧ — увеличивались в 2,479 раз (95% ДИ 2,021-3,042). Неуточненные случаи смерти составили 22 (1,0%) случая в основной группе и 56 (0,6%) случаев в контрольной.

Данные по структуре причин смерти, не связанных с ВИЧ-инфекцией, представлены на Рисунке 1 и Рисунке 2.

Таблица 3

Шансы смерти от всех причин, от причин, связанных и не связанных с ВИЧ-инфекцией в основной и контрольной группах

	Основная группа N=2203	Контрольная группа N=8972	p
Смерть от всех причин			
Абс. N (%)	357 (16,2%)	467 (5,2%)	0,001
ОШ; 95% ДИ	<b>3,522</b> ; 3,041-4,079		
Смерть от причин, связанных с ВИЧ-инфекцией			
Абс. N (%)	181 (8,2%)	147 (1,6%)	0,001
ОШ; 95% ДИ	<b>5,374</b> ; 4,300-6,716		
Смерть от причин, не связанных с ВИЧ-инфекцией			
Абс. N (%)	154 (7,0%)	264 (2,9%)	0,001
ОШ; 95% ДИ	<b>2,479</b> ; 95% ДИ 2,021-3,042		
Неуточненная причина смерти			
Абс. N (%)	22 (1,0%)	56 (0,6%)	0,064

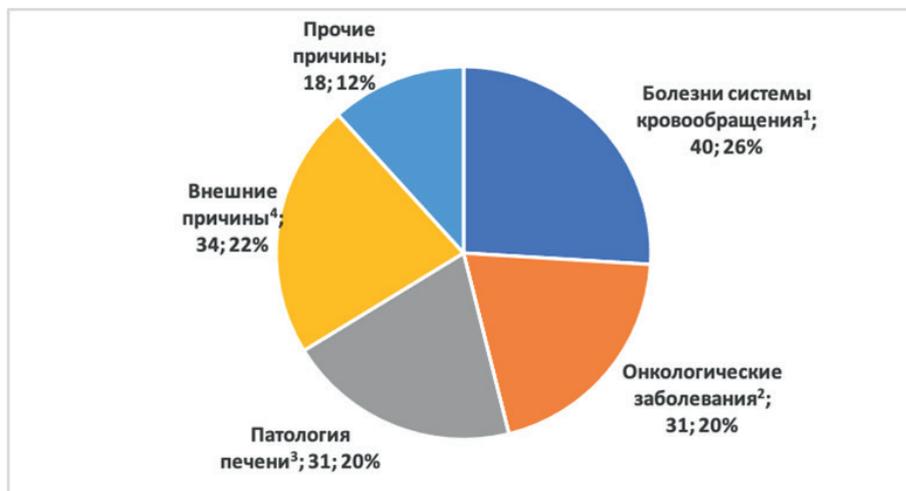


Рисунок 1. Причины смерти, не связанные с ВИЧ в основной группе

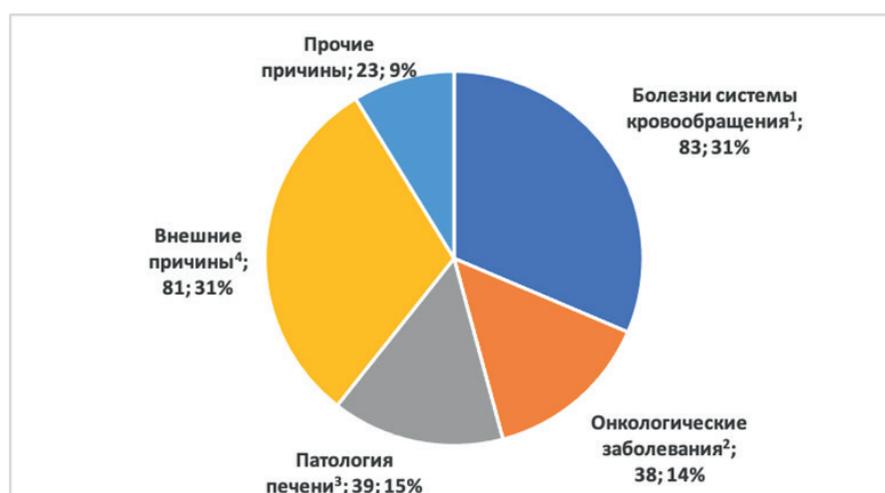


Рисунок 2. Причины смерти, не связанные с ВИЧ в контрольной группе

- 1 — МКБ I00-I97
- 2 — МКБС00-C97
- 3 — МКБ K70-K77, B16-B18
- 4 — МКБС00-T98, V01-Y98

Было проведено сравнение основной и контрольной группы пациентов по показателям CD4+-лимфоцитов и вирусной нагрузки на момент начала АРВТ. Полученные данные свидетельствуют о более низком уровне CD4+-лимфоцитов на начало АРВТ в группе пациентов с иммунологической неэффективностью лечения — в основной группе медиана CD4 составила 91 кл/мкл (Q1-Q3: 39-154 кл/мкл); в контрольной — 240 кл/мкл (Q1-Q3: 160-295 кл/мкл). Различия средних показателей в обеих группах были статистически значимы. В свою очередь, показатели вирусной нагрузки в основной группе были достоверно выше (Me 115313 коп/мл (Q1-Q3: 30418-349738)), чем в контрольной — Me 44798 коп/мл (Q1-Q3: 10197-166393). Различия средних показателей также были статистически значимы.

Также нами была исследована взаимосвязь CD4+-лимфоцитов на момент начала АРВТ и прогноза иммунологической неэффективности терапии с помощью ROC-анализа (определение порогового значения с оценкой его чувствительности и специфичности). Интерпретация диагностической значимости кривой проводилась с помощью оценки AUC (англ. Area under ROC curve — площадь под ROC-кривой), которая для теста с нулевой степенью прогнозирования равна 0,5, а для случая с максимальной степенью прогнозирования 1 (Рисунок 3).

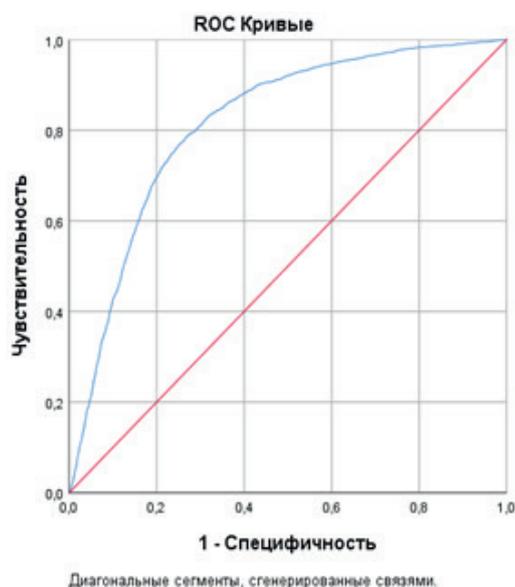


Рисунок 3. ROC-кривая прогноза иммунологической неэффективности АРВТ в зависимости от уровня CD4+-лимфоцитов на начало терапии. Ось X показывает специфичность предиктора, ось Y — чувствительность предиктора. Диагональная линия указывает на график нулевой прогностической значимости.

Площадь под кривой ROC составила  $0,815 \pm 0,005$  с 95% ДИ: 0,805-0,824, что говорит о высокой степени прогнозирования теста. Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Чувствительность и специфичность составили 78,0% и 73,6% соответственно.

Пороговое значение показателя CD4+-лимфоцитов на момент начала лечения составило 165 кл/мкл. Показатель равный или ниже данного значения может являться прогностическим маркером для прогноза развития иммунологической неэффективности АРВТ.

## Обсуждение

Причины иммунологической неэффективности АРВТ у ЛЖВ подразумевают под собой влияние множества факторов, о чем свидетельствуют данные литературы и, в том числе, данное исследование.

Влияние возраста пациента на восстановление его иммунного статуса было продемонстрировано во многих исследованиях [11, 12]. Нами было выявлено статистически значимое различие в возрасте пациентов обеих групп на момент назначения АРВТ. Пациенты с иммунологической неэффективностью терапии имели более старший возраст по отношению к пациентам контрольной группы.

Полученные нами результаты указывают на более частое развитие иммунологической неэффективности АРВТ у пациентов с установленным инъекционным путем заражения ВИЧ. В доступных литературных источниках также описано негативное влияние употребления внутривенных наркотиков на краткосрочное и долгосрочное восстановление CD4-лимфоцитов посредством множества механизмов (изменение процесса репарации ДНК лимфоцитов, увеличение генетического повреждения иммунных клеток, подавление функциональной активности мононуклеарных клеток и пр.) [13]. Также у данной группы пациентов отмечается низкая критика к состоянию своего здоровья, вследствие чего они позже встают на диспансерный учет и начинают прием АРВТ.

Было выявлено, что у пациентов мужского пола шансы развития иммунологической неэффективности АРВТ в 2 раза выше, чем у женщин. Однако стоит отметить достаточно слабую статистическую взаимосвязь между сопоставляемыми признаками. Полученные результаты требуют дальнейшего исследования и уточнения, так как в аналогичных зарубежных исследованиях различия по гендеру не были достоверными [12,14]. Мы предполагаем, что среди пациентов мужского пола чаще встречается инъекционный путь передачи ВИЧ-инфекции, что косвенно объясняет полученные данные.

Вероятность смерти от всех причин в группе с иммунологической неэффективностью АРВТ, по сравнению с контрольной группой, была выше в 3 раза, от причин, связанных с ВИЧ — выше в 5 раз, и от причин, не связанных с ВИЧ — выше в 2 раза. Полученные данные подтвердили предположение о более худших прогнозах для пациентов основной группы, и соотносятся с результатами аналогичных зарубежных исследований [9, 12].

Интуитивно понятно, что одну из ключевых ролей в формировании иммунного ответа на АРВТ играет исходный уровень CD4+-лимфоцитов у пациентов, что и показало проведенное исследование. Группа пациентов с иммунологической неэффективностью АРВТ имела достоверно более низкие уровни CD4+-лимфоцитов, а также более высокую вирусную нагрузку перед началом АРВТ по отношению к группе контроля.

Кривая ROC демонстрирует улучшение прогноза восстановления иммунного статуса при увеличении уровня CD4+-лимфоцитов на начало АРВТ. Так как чувствительность и специфичность модели составили 78,0% и 73,6% соответственно, полученное пороговое значение 165 кл/мкл может использоваться в качестве прогноза восстановления CD4+ выше 350 кл/мкл.

## Заключение

В настоящий момент в доступной литературе нет описанного однозначного механизма развития дискордантного иммунного ответа на АРВТ. Большинство исследователей полагают, что данное явление обусловлено сочетанием нескольких факторов, в том числе возраста, пола, пути передачи ВИЧ - об этом свидетельствует и наше исследование.

Исходно низкий уровень CD4+ лимфоцитов является предиктором развития иммунологической неэффективности АРВТ и может в дальнейшем использоваться в целях прогнозирования восстановления CD4+ выше 350 кл/мкл.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Lodwick R. K. et al. Death rates in HIV-positive antiretroviral-naive patients with CD4 count greater than 350 cells per microL in Europe and North America: a pooled cohort observational study //Lancet (London, England). – 2010. – Т. 376. – №. 9738. – С. 340-345. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60932-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60932-4)
2. Шмагель К. В. Дискордантный ответ CD4+ Т-лимфоцитов на антиретровирусную терапию // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.– 2019.–Т. 11.– №. 1. DOI: <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-1>
3. Tan R. et al. Clinical outcome of HIV-infected antiretroviral-naive patients with discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy //JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. – 2008. – Т. 47. – №. 5. – С. 553-558. DOI: <https://doi.org/10.1097/qai.0b013e31816856c5>
4. Tuboi S.H. et al. Mortality associated with discordant responses to antiretroviral therapy in resource-constrained settings //Journal of acquired immune deficiency syndromes. – 2010. – Т. 53. – №. 1. – С. 70.

DOI: <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3181c22d19>

5. Zoufaly A. et al. Clinical outcome of HIV-infected patients with discordant virological and immunological response to antiretroviral therapy //Journal of Infectious Diseases. – 2011. – Т. 203. – №. 3. – С. 364-371. DOI: <https://doi.org/10.1093/jinfdis/jiq055>

6. Kelly C. et al. Discordant immune response with antiretroviral therapy in HIV-1: a systematic review of clinical outcomes //PloS one. – 2016. – Т. 11. – №. 6. – С. e0156099. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156099>

7. Олейник А. Ф., Фазылов В. Х. Причины иммунологической неэффективности антиретровирусной терапии у пациентов с ВИЧ-инфекцией //Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95. – №. 4, с. 581-588.

8. Yang X. et al. Incomplete immune reconstitution in HIV/AIDS patients on antiretroviral therapy: Challenges of immunological non-responders //Journal of leukocyte biology. – 2020. – Т. 107. – №. 4. – С. 597-612. DOI: <https://doi.org/10.1002/JLB.4MR1019-189R>

9. Rajasuriar R. et al. Clinical predictors of immune reconstitution following combination antiretroviral therapy in patients from the Australian HIV Observational Database //PloS one. – 2011. – Т. 6. – №. 6. – С. e20713. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020713>

10. Engsig F. N. et al. Long-term mortality in HIV patients virally suppressed for more than three years with incomplete CD4 recovery: a cohort study //BMC infectious diseases. – 2010. – Т. 10. – №. 1. – С. 1-9. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-318>

11. Serrano-Villar S. et al. HIV-infected individuals with low CD4/CD8 ratio despite effective antiretroviral therapy exhibit altered T cell subsets, heightened CD8+ T cell activation, and increased risk of non-AIDS morbidity and mortality //PLoS pathogens. – 2014. – Т. 10. – №. 5. – С. e1004078. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004078>

12. Gilson R. 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 medicine. – 2010. – Т. 11. – №. 2. – С. 152-160. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2009.00755.x>.

13. Zeng M. et al. Lymphoid tissue damage in HIV-1 infection depletes naive T cells and limits T cell reconstitution after antiretroviral therapy //PLoS pathogens. – 2012. – Т. 8. – №. 1. – С. e1002437. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002437>

14. Li C. X. et al. The predictive role of CD4+ cell count and CD4/CD8 ratio in immune reconstitution outcome among HIV/AIDS patients receiving antiretroviral therapy: an eight-year observation in China //BMC immunology. – 2019. – Т. 20. – №. 1. – С. 1-8. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12865-019-0311-2>

#### Авторы

Балыкчинова Татьяна Владимировна

ГАУЗ СО «Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД»

Врач-инфекционист

Российская Федерация, г. Екатеринбург, 620102, ул. Ясная, 46

[spilnik.tatyana@yandex.ru](mailto:spilnik.tatyana@yandex.ru)

Жуков Вячеслав Владимирович

ГАУЗ СО «Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД»

Российская Федерация, г. Екатеринбург, 620102, ул. Ясная, 46

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3

Кандидат медицинских наук, врач по медико-социальной экспертизе

[slavaic@list.ru](mailto:slavaic@list.ru)

*T.V. Balykchinova<sup>1</sup>, V.V. Zhukov<sup>1,2</sup>*

## CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HIV-INFECTED PATIENTS WITH DISCORDANT IMMUNE RESPONSE TO ART IN THE SVERDLOVSK REGION

<sup>1</sup> State budgetary health Institution of Sverdlovsk region «Sverdlovsk Regional Center for the Prevention and Control of AIDS», Yekaterinburg, Russian Federation;

<sup>2</sup> Federal State budgetary Institution of Higher Professional education «Ural State Medical University», Yekaterinburg, Russian Federation

**Abstract.** *The aim of the study* — to analyze clinical and epidemiological indicators, the chances of death in patients with a discordant immune response in the Sverdlovsk region; to identify the range of values of CD4+ lymphocytes at the beginning of treatment, in which the development of DIR is probably.

**Materials and methods.** We conducted a cohort retrospective study of HIV-infected patients who were observed in the Sverdlovsk region and had a level of CD4+lymphocytes at the beginning of treatment <350 cl/mcl. Two groups were formed: the main one (DIR) — patients, who had CD4 <350 cl/mcl 1 year after the start of ART and then it never has risen higher; control one — patients, who had CD4 >350 cl / mcl 1 year after the start of ART and then it never has fallen below.

**Results.** According to the results of the study, we revealed the influence of the following factors on the recovery of CD4+ T-lymphocytes: age — older age prevailed in the group of patients with DIR (Me 39 (Q1-Q3: 35-44)) in relation to patients of the control group (Me 35 (Q1-Q3:31-40)); male sex had a higher chance of DIR (OR 2,058; 95% CI 1,864-2,272); HIV transmission pathway — drug-addicted patients had DIR more often. The risks of death were significantly higher in the group of patients with DIR: from all causes (OR 3,522; 95% CI 3,041-4,079), from HIV-related causes (OR 5,445; 95% CI 4,317-6,867), from non-HIV-related causes (OR 2,426; 95% CI 2,011-2,927). The baseline level of CD4+ lymphocytes before ART in the DIR group was significantly lower (Me 91 (Q1-Q3: 39-154)) in relation to patients of the control group (Me 240 (Q1-Q3: 160-295)). We obtained the threshold value of CD4+ lymphocytes using ROC analysis - 165 cl/μl. It can be used to predict the recovery of CD4+ lymphocytes above 350 cl/μl.

**Conclusion.** A discordant immune response to ART can be caused by many factors. The level of CD4+lymphocytes before the start of ART strongly affects the immune response and can be used to predict the recovery of CD4+ above 350 cl/μl.

**Keywords:** HIV infection, CD4-lymphocytes, discordant immune response

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Tatiana V. Balykchinova

spilnik.tatyana@yandex.ru

Received 30.12.2021

For citation:

Balykchinova T.V., Zhukov V.V. Clinical and epidemiological characteristics of HIV-infected patients with discordant immune response to art in the Sverdlovsk region. [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2022, Vol. 19, no. 1, pp.32–40. DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-1-32-40 (In Russ)

### REFERENCES

1. Lodwick R. K. et al. Death rates in HIV-positive antiretroviral-naive patients with CD4 count greater than 350 cells per microL in Europe and North America: a pooled cohort observational study. *Lancet* (London, England). 2010. Vol. 376. No. 9738. pp. 340-345. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60932-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60932-4)
2. Shmagel K.V. Discordant response of CD4+ T-lymphocytes to antiretroviral therapy. *HIV infection and*

- immunosuppression. 2019. Vol. 11. No. 1. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-1>
3. Tan R. et al. Clinical outcome of HIV-infected antiretroviral-naïve patients with discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy // *J AIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2008. T. 47. No. 5. pp. 553-558. DOI: <https://doi.org/10.1097/qai.0b013e31816856c5>
  4. Tuboi S.H. et al. Mortality associated with discordant responses to antiretroviral therapy in resource-constrained settings. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. – 2010. Vol. 53. No. 1. pp. 70. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3181c22d19>
  5. Zoufaly A. et al. Clinical outcome of HIV-infected patients with discordant virological and immunological response to antiretroviral therapy. *Journal of Infectious Diseases*. 2011. Vol. 203. No. 3. pp. 364-371. DOI: <https://doi.org/10.1093/jinfdis/jiq055>
  6. Kelly C. et al. Discordant immune response with antiretroviral therapy in HIV-1: a systematic review of clinical outcomes. *PloS one*. 2016. Vol. 11. No. 6. – pp. e0156099. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156099>
  7. Oleinik A. F., Fazylov V. H. Causes of immunological inefficiency of antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *Kazan Medical Journal*. 2014. Vol. 95. No. 4, pp. 581-588 (In Russ.).
  8. Yang X. et al. Incomplete immune reconstitution in HIV/AIDS patients on antiretroviral therapy: Challenges of immunological non-responders. *Journal of leukocyte biology*. 2020. Vol. 107. No. 4. pp. 597-612. DOI: <https://doi.org/10.1002/JLB.4MR1019-189R>
  9. Rajasuriar R. et al. Clinical predictors of immune reconstitution following combination antiretroviral therapy in patients from the Australian HIV Observational Database. *PloS one*. 2011. Vol. 6. No. 6. p. e20713. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020713>
  10. Engsig F. N. et al. Long-term mortality in HIV patients virally suppressed for more than three years with incomplete CD4 recovery: a cohort study. *BMC infectious diseases*. 2010. Vol. 10. No. 1. pp. 1-9. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-318>
  11. Serrano-Villar S. et al. HIV-infected individuals with low CD4/CD8 ratio despite effective antiretroviral therapy exhibit altered T cell subsets, heightened CD8+ T cell activation, and increased risk of non-AIDS morbidity and mortality. *PLoS pathogens*. 2014. Vol. 10. No. 5. p. e1004078. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004078>
  12. Gilson R. 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 medicine*. 2010. Vol. 11. No. 2. pp. 152-160. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2009.00755.x>
  13. Zeng M. et al. Lymphoid tissue damage in HIV-1 infection depletes naïve T cells and limits T cell reconstitution after antiretroviral therapy. *PLoS pathogens*. 2012. Vol. 8. No. 1. p. e1002437. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002437>
  14. Li C. X. et al. The predictive role of CD4+ cell count and CD4/CD8 ratio in immune reconstitution outcome among HIV/AIDS patients receiving antiretroviral therapy: an eight-year observation in China. *BMC immunology*. 2019. Vol. 20. No. 1. pp. 1-8. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12865-019-0311-2>

#### Authors

Tatiana V. Balykchinova

Sverdlovsk Regional Center for the Prevention and Control of AIDS

Infectious diseases doctor

Russian Federation, Yekaterinburg, 620102, Yasnaya str., 46

[spilnik.tatyana@yandex.ru](mailto:spilnik.tatyana@yandex.ru)

Vyacheslav V. Zhukov

Sverdlovsk Regional Center for the Prevention and Control of AIDS

Russian Federation, Yekaterinburg, 620102, Yasnaya str., 46

Ural State Medical University

Russian Federation 620014 Yekaterinburg Repin str. 3

Candidate of Science (Medicine), Doctor of Medical and Social expertise.

[slavaic@list.ru](mailto:slavaic@list.ru)