

Селимова Л.М.^{1,2}, Серебровская Л.В.^{1,2}, Иванова Л.А.², Кравченко А.В.², Буравцова Е.В.²

Показатели CD4-клеток и вирусной нагрузки у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1)

¹ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского» Минздрава России, 123098, г. Москва; ²ФГБУ «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, 105275, г. Москва

Изучены особенности показателей количества CD4 Т-лимфоцитов и вирусной РНК в плазме пациентов с ВИЧ-инфекцией. Была выявлена 22% корреляция между снижением количества CD4-клеток и повышением уровня вирусной нагрузки (ВН) у пациентов, находящихся в стадии 3 ВИЧ инфекции и не получающих АРВТ. При длительном наблюдении у пациентов с этой стадией инфекции медиана значения ВН увеличилась как при повышении, так и при понижении количества CD4-клеток. К концу наблюдения существенно увеличился процент пациентов с ВН > 3,3 lg копий/мл. У пациентов со стадией 4 ВИЧ-инфекции, не получающих АРВТ, была отмечена 43% корреляция между сроком инфицирования и количеством CD4-клеток. У большинства пациентов, получающих АРВТ, в стадиях 3 и 4 ВИЧ-инфекции наблюдалось существенное увеличение количества CD4-клеток. В стадии 3 наилучшие показатели зарегистрированы у пациентов с исходным значением CD4 > 400 кл/мкл.

Ключевые слова: ВИЧ инфекция; CD4 Т-лимфоциты; вирусная нагрузка; антиретровирусная терапия.

Для цитирования: Вопросы вирусологии. 2015; 60(2): 31–34.

Selimova L.M.^{1,2}, Serebrovskaya L.V.^{1,2}, Ivanova L.A.², Kravchenko A.V.², Buravtsova E.V.²

Parameters of the CD4-Cell count and viral load in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infected patients

¹“The D.I. Ivanovsky Institute of Virology” Federal State Budgetary Institution “Federal Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 123098, Moscow, Russia; ²Central Research Institute of Epidemiology, Federal Supervision Service for the of Consumer Rights Protection and People’s Welfare, 105275, Moscow

In this work the specific features of parameters of plasma CD4 T-lymphocytes count and level virus RNA in the HIV-infected patients were studied. 22% correlation between reduction of CD4 cell count and an increase in virus RNA level was observed in persons that did not receive antiretroviral treatment during the third HIV-infection phase. During this phase of infection patients exhibited a growth of the median value of virus load in cases of both rise as decline in CD4 cell count during long observation period. In addition, towards the end of the observation period, the percentage of patients with virus load >3.3 lg copies/ml considerably expanded. 43% correlation between CD4 cell count and duration of the HIV-infection was detected during the fourth infection phase in persons that did not receive antiretroviral treatment. Most of the patients in the third and the fourth infection phases had essential CD4 cell count growth during antiretroviral treatment. Best values were observed in patients with the initial value of CD4 >400 cells/μl belonging to the third HIV-infection phase.

Key words: HIV- infection; CD4 T-lymphocytes; viral load; antiretroviral treatment.

Citation: *Voprosy virusologii*. 2015; 60 (2): 31–34. (In Russ.)

For correspondence: Lyudmila Selimova, Doctor of Biological Sciences; e-mail: lselim@mail.ru

Основным критерием оценки течения ВИЧ-инфекции после постановки диагноза является определение количества CD4 Т-лимфоцитов (CD4-клетки) и вирусной РНК или вирусной нагрузки (ВН) в периферической крови пациентов [1]. Эти показатели позволяют контролировать уровень повреждения иммунной системы пациента, служат лабораторными критериями характеристики особенностей течения ВИЧ-инфекции, определения стадии болезни и необходимы для своевременного назначения высокоактивной антиретровирусной терапии (АРВТ) и контроля ее эффективности [2].

В процессе развития ВИЧ-инфекции динамика изменения количества CD4-клеток и уровня ВН в крови имеет противоположный характер, они индивидуальны для каждого пациента и определяются генетическими особенностями вируса и пациента [3]. Как они взаимосвязаны между собой и в какой мере изменения одного из них влекут за собой изменения другого в настоящее

время до конца не изучено [4]. Поэтому всестороннее исследование этой проблемы с целью составления универсальной модели оценки указанных выше парных данных и использования их для прогнозирования особенностей течения болезни является очень важным.

При анализе результатов возникает вопрос не только о степени корреляции между показателями CD4-клеток и ВН в целом, падении уровня CD4-клеток и подъема ВН при диспансерном наблюдении отдельных пациентов, но и об особенностях восстановления иммунной функции организма при АРВТ. Последняя при лабораторном анализе оценивается в первую очередь по увеличению количества CD4-клеток и падению ВН [5].

В связи с этим целью нашего исследования было изучить особенности взаимоотношения между показателями количества CD4-клеток и ВН у пациентов в Российской Федерации, обратившихся в Специализированный научно-исследовательский отдел эпидемиологии и про-

филактики СПИДа (СНИО ЭП СПИД). Более 90% включенных в исследование пациентов были инфицированы подтипом А ВИЧ-1. При диспансерном наблюдении мы планировали получить представление об уровне вирусной продукции в организме при определенных показателях иммунной системы, а в процессе АРВТ – проанализировать уровень и особенности изменения количества CD4-клеток.

Материалы и методы

Был проведен анализ данных, полученных на случайной выборке показателей количества CD4-клеток и ВН в крови пациентов с ВИЧ-инфекцией, обращавшихся в СНИО ЭП СПИД. Случайную выборку по двум указанным критериям проводили для параллельных образцов крови, полученных от пациентов одновременно, за период 2008–2011 гг. В исследование было включено 908 парных анализов от 317 пациентов (177 мужчин и 140 женщин), средний возраст которых составил $33,5 \pm 12,8$ года, из них 77% – лица, зарегистрированные на территории Центрального федерального округа. Сроки инфицирования колебались от 1 до 14 лет.

Пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 242 пациента (134 мужчины и 108 женщин), не получающих АРВТ. Из них 54 пациента (30 женщин и 24 мужчины) прошли не менее 3 последовательных парных анализов в течение 1,5–2-х лет, остальные – 1 парный анализ или 2 последовательных парных анализа. Во 2-ю группу вошли 75 пациентов (43 мужчины и 32 женщины), находящихся на лечении. У пациентов этой группы было выполнено не менее 3 последовательных парных анализов в течение 2 лет. 1-я группа включала 490 парных анализов, 2-я – 460.

Количество CD4-клеток определяли методом точной цитометрии на цитофлюориметрах EPICS XL и FACS Calibur с использованием моноклональных антигенов CD45/CD3/CD4 («Beckman Coulter») и «Becton Dickinson»), частиц FlowCount и пробирок TRUCount для абсолютного счета. ВН определяли с помощью коммерческой тест-системы ПЦР в реальном времени (RT-PCR; Amplicor HIV Monitor Assay, «Roche Diagnostics», Натли, Нью-Джерси, США).

Статистический анализ проводили с использованием программы BioStat 2009 для Windows («AnalystSoft Inc») при получении данных описательной статистики, и программы Prism v.4 («GraphPad Software, Inc») при определении коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s).

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены данные о количестве CD4-клеток и ВН у пациентов, не получающих АРВТ, по стадиям ВИЧ-инфекции, а также доли пациентов, соответствующих 5 категориям по уровню ВН. Как видно из этой таблицы, медиана количества CD4-клеток практически одинакова в стадиях 2 и 3 инфекции и более чем в 2 раза ниже в стадии 4. Относительно уровня ВН в стадии 2 инфекции у большинства пациентов (56,6%) она колебалась в пределах $> 3,3 \leq 4,0$ lg, у 22,2% – в пределах $> 2,7 \leq 3,3$ lg копий/мл. Следует отметить, что в данной группе было всего 9 парных анализов. При изучении более представительной группы результаты могут быть иными. Среди пациентов, находящихся в стадии 3 ВИЧ-инфекции, наибольшее количество пациентов (34,9%) имели ВН нагрузку $> 3,3 \leq 4,0$ lg копий/мл, 31,8% – $> 4,0 \leq 4,6$ lg копий/мл и 25,6% – $> 4,6$ lg копий/мл. В стадии 4 инфекции наблюдалась тенденция к увеличению общего уровня ВН, что выразилось в увеличении доли пациентов, входящих в 2

Таблица 1

Показатели количества CD4-лимфоцитов и уровня ВН у пациентов, не получающих АРВТ, по стадиям ВИЧ-инфекции, и доли пациентов с разными уровнями ВН

Показатель	Медиана	Разброс	ВН, %*				
			1	2	3	4	5
Стадия 2 (9)							
CD4 ⁺ , кл/мкл	384	319–544					
ВН, lg копий/мл	3,6	3,1–4,9	0	22,2	56,6	11,1	11,1
Стадия 3(429)							
CD4 ⁺ , кл/мкл	406	116–1559					
ВН, lg копий/мл	2,4–6,1 4,1	1,9	5,8	34,9	31,8	25,6	
Стадия 4(32)							
CD4 ⁺ , кл/мкл	186	23–495					
ВН, lg копии/мл	4,5	3,3–6,1	0	0	18,7	46,9	34,4

Примечание. Здесь и в табл. 2: * – % пациентов с ВН категорий 1–5: $\leq 2,7$, $> 2,7 \leq 3,3$, $> 3,3 \leq 4,0$, $> 4,0 \leq 4,6$ и $> 4,6$ lg копий/мл соответственно; в скобках указано количество парных анализов.

последние категории по ВН, – 46,9% с $> 4,0 \leq 4,6$ lg копий/мл и 34,4% с $> 4,6$ lg копий/мл. При определении коэффициента ранговой корреляции Спирмена в парах показателей количество CD4-клеток – уровень ВН, возраст пациентов – количество CD4-клеток или уровень ВН, срок инфицирования – количество CD4-клеток были получены следующие результаты. Для стадии 2 инфекции корреляция не была обнаружена ни в одной из пар значений. Для стадии 4 инфекции 43% корреляция была выявлена только в паре срок инфицирования – количество CD4-клеток ($r_s = -0,43$, $p < 0,05$). Для стадии 3 инфекции была отмечена корреляция в парах количество CD4-клеток – уровень ВН ($r_s = -0,22$, $p < 0,0001$), возраст – количество CD4-клеток ($r_s = -0,1$, $p < 0,05$), срок инфицирования – количество CD4-клеток ($r_s = -0,2$, $p < 0,0001$), т. е. корреляция со-

Таблица 2

ВН у пациентов с различным количеством CD4-клеток, находящихся в стадии 3 ВИЧ-инфекции и не получающих АРВТ, и доли пациентов с разными уровнями ВН

Показатель	Медиана	Разброс	ВН, %*				
			1	2	3	4	5
CD4 > 500 кл/мкл (103)							
CD4 ⁺ , кл/мкл	605	501–1559					
ВН, lg копий/мл	3,9	2,4–5,8	2,9	10,7	39,8	31,1	15,5
CD4 401–500 кл/мкл (85)							
CD4 ⁺ , кл/мкл	447	401–498					
ВН, lg копий/мл	4,2	2,4–5,8	3,5	7,1	24,7	47,1	17,6
CD4 301–400 кл/мкл (173)							
CD4 ⁺ , кл/мкл	355	301–400					
ВН, lg копий/мл	4,1	2,5–6,0	1,2	3,4	40,5	25,4	29,5
CD4 201–300 кл/мкл (59)							
CD4 ⁺ , кл/мкл	269	206–300					
ВН, lg копий/мл	4,4	2,9–6,1	0	1,7	23,7	32,2	42,4
CD4 100–200 кл/мкл (9)							
CD4 ⁺ , кл/мкл	156	116–197					
ВН, lg копий/мл	3,9	3,1–5,4	0	11,1	44,4	11,1	33,4

Таблица 3

Изменение количества CD4-клеток и уровня ВН при длительном наблюдении пациентов, находящихся в стадии 3 ВИЧ-инфекции и не получающих АРВТ

Показатель	Медиана	Разброс	ВН, %*					
			1	2	3	4	5	
CD4 подъем (11)								
CD4 ⁺ , кл/мкл	395/477	269–683/284–730						
ВН, lg копий/мл	3,8/4,0	2,6–4,4/3,3–4,8	9/0	27,3/0	18,2/45,4	45,5/36,4	0/18,2	
CD4 падение								
≤ 50 кл/мкл (14)								
CD4 ⁺ , кл/мкл	443/427	285–887/274–865						
ВН, lg копий/мл	4,0/4,1	3,3–5,6/3,3–6,0	0/0	7,1/14,3	42,8/21,4	35,7/42,8	14,3/21,4	
51–100 кл/мкл (7)								
CD4 ⁺ , кл/мкл	450/361	358–867/274–804						
ВН, lg копий/мл	4,2/4,5	3,6–4,6/3,7–5,0	0/0	0/0	14,3/28,6	85,7/28,6	0/42,8	
101–200 кл/мкл (11)								
CD4 ⁺ , кл/мкл	491/313	273–684/105–519						
ВН, lg копий/мл	4,3/4,6	3,3–5,6/3,5–6,0	0/0	0/0	36,4/18,2	45,4/36,4	8,2/45,4	
> 200 кл/мкл (11)								
CD4 ⁺ , кл/мкл	670/403	285–887/274–865						
ВН, lg копий/мл	4,2/4,4	3,2–5,1/3,5–5,4	0/0	9/0	36,4/27,3	36,4/45,4	18,2/27,3	

Примечание. * – см. табл. 1; в скобках указано количество пациентов; косая линия разделяет значения в исходной и конечной точках наблюдения.

ставила 22, 10, и 20%, соответственно. Наибольший интерес вызывают данные о 22% корреляции между количеством CD4-клеток и уровнем ВН. По общепринятой интерпретации это слабая корреляция, но она имеется. В подобных исследованиях ее практически не обнаруживали [6]. В связи с этим важно было провести более глубокий анализ данных, изучив особенности этих показателей в группах больных, разделенных на 5 уровней по количеству CD4-клеток. Такой анализ можно было предпринять только с наиболее представительной группой пациентов, находящихся в стадии 3 ВИЧ-инфекции. Результаты представлены в табл. 2. Как видно из таблицы, в процессе снижения количества CD4-клеток прослеживается явная тенденция к снижению суммарной доли пациентов с ВН > до 3,3 lg копий/мл и увеличению суммарной доли пациентов с ВН более 3,3 lg копий/мл. Для уровня CD4 > 500, 401–500, 301–400 и 201–300 кл/мкл с ВН до 3,3 lg копий/мл это 13,6, 10,6, 4,6 и 1,7%, соответственно и с ВН > 3,3 lg копий/мл – 86,4, 89,4, 95,4% и 98,3%, соответственно. Исключением является группа пациентов с наименее низким показателем CD4-клеток (100–200 кл/мкл). Эта группа была малочисленной, что не позволяло делать определенные выводы. Как правило, пациенты с такими иммунологическими показателями начинают принимать антиретровирусные препараты.

Таким образом, полученный нами 22% уровень корреляции по значениям CD4-клеток и ВН для пациентов со стадией 3 инфекции можно считать практически достоверным.

В данной группе пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении и не получающих АРВТ, удалось выделить подгруппу наблюдающихся регулярно в течение 1–2 лет и имеющих не менее трех последовательных парных показателей. С использованием этих данных мы попытались провести анализ уровня снижения количества CD4 Т-лимфоцитов и увеличения уровня ВН в указанной подгруппе. Подгруппу составили 54

пациента, в возрасте 26–51 год (медиана 32 года) со стадией 3 инфекции, и сроком инфицирования от 2 до 12 лет (медиана 4) года, 33 пациента (из них 20 женщин) непрерывно наблюдались 1 год и 21 пациент (из них 10 женщин) – 2 года. Результаты представлены в табл. 3. Изменения количества CD4-клеток и уровня ВН определяли за весь период наблюдения для каждого пациента. Затем проводили статистическую обработку данных по отдельным категориям в зависимости от уменьшения количества CD4-клеток. Видно, что во всех категориях в ходе наблюдения падение уровня CD4-клеток сопровождалось изменением уровня ВН. К концу наблюдения существенно увеличивался процент пациентов с ВН > 3,3 lg копий/мл, причем не только при уменьшении, но и при повышении количества CD4-клеток. Следует отметить, что у пациентов, у которых наблюдалось повышение уровня CD4 Т-клеток, медианы значений ВН были ниже, чем в других группах, как в начале, так и в конце на-

блюдения. Подобные пациенты могут служить моделью для изучения особенностей регуляции иммунной системы при ВИЧ-инфекции на уровне маркеров активации (CD38, HLA-DR, CD25, CD62L и др.).

Таблица 4

Увеличение количества CD4-клеток в процессе АРВТ

Показатель	Исходное значение CD4, кл/мкл	Изменение CD4 в процессе лечения через:			
		6 мес	12 мес	18 мес	24 мес
Стадия 3(43)*					
CD4 100–200 кл/мкл (15,2%)**					
Медиана	143	+77	+69	+119	+166
Разброс	118–180	0–246	5–366	57–505	116–408
CD4 201–300 кл/мкл (50,3%)**					
Медиана	243	+118	+130	+114	+128
Разброс	205–300	0–298	35–324	10–423	3–708
CD4 301–400 кл/мкл (15,2%)**					
Медиана	346	+73	+197	+72	+84
Разброс	311–386	0–245	47–606	3–196	9–261
CD4 > 400 кл/мкл (19,3%)**					
Медиана	488	+77	+97	+188	+261
Разброс	407–692	-57–307	7–437	51–253	143–315
Стадия 4(20)*					
CD4 ≤ 100 кл/мкл (25%)**					
Медиана	83	+121	+117	+163	+158
Разброс	47–96	38–192	84–234	132–407	59–235
CD4 > 100 кл/мкл (75%)**					
Медиана	151	+52	+62	+52	+99
Разброс	101–216	-22–229	13–313	22–330	18–379

Примечание. * – количество пациентов; ** – доля пациентов с соответствующим исходным уровнем CD4.

Во 2-ю группу вошли пациенты, получающие АРВТ в течение 24 мес. Комплексную химиотерапию проводили в соответствии с рекомендациями, принятыми в Российской Федерации [2]. Применяемые в настоящее время схемы АРВТ для лечения лиц с ВИЧ-инфекцией позволяют добиться практически полного снижения уровня вирусной РНК, обнаруживаемой в периферической крови, даже при исходно высоком уровне ВН на фоне низкого иммунологического показателя. В исследование были включены только пациенты, у которых было не менее 3 последовательных парных анализов и ВН через 3–6 мес после начала терапии и в течение всего срока наблюдения составляла ≤ 50 лг копий/мл. К ним относились 46 пациентов (из них 19 женщин) в возрасте 24–54 лет (медиана 33 года) со стадией 3 ВИЧ-инфекции сроком заражения 2–10 лет (медиана 5), у которых ВН до лечения колебалась в пределах 3,1–6,0 лг копий/мл (медиана 4,3 лг), и 20 пациентов (из них 7 женщин) в возрасте 28–57 лет (медиана 36 лет), со стадией 4 инфекции и сроком инфицирования 2–10 лет (медиана 6 лет), у которых ВН до лечения изменялась от 3,4 до 6,1 лг копий/мл (медиана 4,6 лг копий/мл). Результаты изменения медианы количества CD4-клеток у пациентов, разделенных по исходному уровню CD4-клеток на категории, представлены в табл. 4. Из таблицы видно, что у пациентов всех категорий в процессе лечения наблюдался рост количества CD4 T-клеток, который был наиболее выраженным при исходном уровне CD4 > 400 кл/мкл. Наблюдаемые колебания количества клеток, наиболее существенные у пациентов стадии 4 инфекции могут быть связаны с различными факторами. Это, возможно, генетические особенности вируса и индивидуальные характеристики пациентов, а также клинические особенности течения болезни у отдельных пациентов.

Пациенты, у которых при лечении на фоне отсутствия ВН наблюдалось снижение количества CD4-клеток (дискордантный ответ), были описаны в литературе давно [7]. Одним из основных факторов такого эффекта при АРВТ [8] является коинфекция вирусом гепатита С (ВГС). В нашем исследовании было выявлено 6 таких пациентов, находящихся в стадии 3 ВИЧ-инфекции, из них 3 мужчины и 3 женщины: 1 пациент 38 лет (7 лет инфицирования), 1 пациентка 35 лет (инфицирована 4 года), 2 пациента (1 мужчина и 1 женщина) в возрасте 33 лет (инфицированы 8 лет), 1 пациент 31 года (инфицирован 8 лет) и 1 пациентка 29 лет (инфицирована 3 года). У 5 первых пациентов обнаружена коинфекция ВГС. Медиана снижения количества CD4-клеток в этой группе за 24 мес наблюдения составила 200 кл/мкл. Полагают, что это может быть связано также с возрастом [9], полом и сроком инфицирования [10]. Исходя из этого можно предположить, что срок инфицирования более 7 лет и коинфекция ВГС могут быть факторами, способствующими отсутствию восстановления иммунного показателя. Однако, чтобы делать достоверные выводы, необходимо наличие большего количества таких пациентов.

На основании полученных данных можно сформулировать следующее заключение. У пациентов, находящихся в стадии 3 ВИЧ-инфекции, не получающих АРВТ, нами была выявлена 22% корреляция между снижением количества CD4-клеток и ростом уровня ВН, 10% корреляция между снижением количества CD4-клеток и увеличением

возраста пациентов и 20% корреляция между снижением уровня CD4-клеток и увеличением срока инфицирования. При длительном наблюдении у пациентов с этой стадией инфекции медиана значения ВН увеличивалась как при повышении, так и при понижении количества CD4-клеток. У пациентов со стадией 4 ВИЧ инфекции, не получающих АРВТ, отмечена 43% корреляция между сроком инфицирования и количеством CD4-клеток. У большинства пациентов со стадиями 3 и 4 инфекции, получающих АРВТ, наблюдалось существенное увеличение количества CD4-клеток. В стадии 3 ВИЧ-инфекции наилучшие показатели наблюдались у пациентов с исходным значением CD4 > 400 кл/мкл. В стадии 4 ВИЧ-инфекции оно не зависело от исходного количества CD4-клеток.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 3–9 см. REFERENCES)

2. Покровский В.В., ред. *ВИЧ-инфекция и СПИД: Клинические рекомендации*. 2-е изд. М.: Медицина; 2009.
10. Шмагель Н.Г., Шмагель К.В., Черешнев В.А. Клинические аспекты иммунологической неэффективности высокоактивной антиретровирусной терапии. *Инфекционные болезни*. 2011; 9 (1): 5–10.

REFERENCES

1. Mellors J.W., Margolick J.B., Phair J.P., Rinaldo C.R., Detels R., Jacobson L.P. et al. Prognostic value of HIV-1 RNA, CD4 cell count, and CD4 Cell count slope for progression to AIDS and death in untreated HIV-1 infection. *J. A. M. A.* 2007; 297 (21): 2349–50.
2. Pokrovsky V.V., ed. *HIV infection and AIDS: Clinical guidelines [ВИЧ-инфекция и СПИД: Клинические Рекомендации]*. 2 ed. Moscow: Meditsina; 2009. (in Russian)
3. Kaslow R.A., Dorak T., Tang J.J. Influence of host genetic variation on susceptibility to HIV type 1 infection. *J. Infect. Dis.* 2005; 191 Suppl 1: S68–77.
4. Phillips A.N., Lampe F.C., Smith C.J., Geretti A.M., Rodger A., Lodwick R.K., Cambiano V. et al. Ongoing changes in HIV RNA levels during untreated HIV infection: implications for CD4 cell count depletion. *AIDS*. 2010; 24 (10): 1561–7.
5. Zhou J., Sirisanthana T., Kiertiburanakul S., Chen Y.M., Han N., Lim P.L. et al. Trends in CD4 counts in HIV-infected patients with HIV viral load monitoring while on combination antiretroviral treatment: results from The TREAT Asia HIV Observational Database. *BMC Infect. Dis.* 2010; 10: 361–70.
6. Rodríguez B., Sethi A.K., Cheruvu V.K., Mackay W., Bosch R.J., Kitahata M. et al. Predictive value of plasma HIV RNA level on rate of CD4 T-cell decline in untreated HIV infection. *J. A. M. A.* 2006; 296 (12): 1498–506.
7. Kaufmann G.R., Furrer H., Ledergerber B., Perrin L., Opravil M., Vernazza P. et al. Characteristics, determinants, and clinical relevance of CD4 T cell recovery to < 500 cells/microL in HIV type 1-infected individuals receiving potent antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 41 (3): 361–72.
8. Rockstroh J.K., Mocroft A., Soriano V., Tural C., Losso M.H., Horban A. et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J. Infect. Dis.* 2005; 192 (6): 992–1002.
9. Viard J.P., Mocroft A., Chiesi A., Kirk O., Røge B., Panos G. et al. Influence of age on CD4 cell recovery in human immunodeficiency virus-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: evidence from the EuroSIDA study. *J. Infect. Dis.* 2001; 183 (8): 1290–4.
10. Shmagel N.G., Shmagel K.V., Chereshev V.A. Clinical aspects of inefficiency of highly active antiretroviral therapy. *Infektsionnye Bolezni*. 2011; 9 (1): 5–10. (in Russian)

Поступила 26.09.13

Received 26.09.13