

艾滋病疗效影响因素研究进展

刘金玲

延安大学医学院, 陕西 延安

收稿日期: 2023年6月14日; 录用日期: 2023年7月9日; 发布日期: 2023年7月14日

摘要

艾滋病, 又叫获得性免疫缺陷综合征(AIDS), 是由于机体感染人类免疫缺陷病毒(HIV)所致的一种慢性传染病。进入人体后主要攻击CD4⁺T细胞, 从而导致人体免疫功能缺陷。如果不治疗可能会导致各种机会性感染和恶性肿瘤的发生, 最终死亡。抗病毒治疗已经将艾滋病转变为一种慢性疾病, 因此, 艾滋病的治疗效果值得我们关注。尽管目前的联合抗逆转录病毒药物的使用可以有效抑制病毒, 但是还有许多因素可以影响疗效, 如患者依从性差、耐药等, 最终导致抗病毒治疗失败。本文将对影响抗病毒治疗的因素进行概述, 为艾滋病的治疗提供参考。

关键词

艾滋病, 治疗效果, 影响因素

Research Progress on Influencing Factors of AIDS Curative Effect

Jinling Liu

School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jun. 14th, 2023; accepted: Jul. 9th, 2023; published: Jul. 14th, 2023

Abstract

AIDS, also known as acquired immune deficiency syndrome, is a chronic infectious disease caused by human immunodeficiency virus (HIV). After entering the human body, it mainly attacks CD4⁺T cells, resulting in human immune function deficiency. If left untreated, it can lead to various opportunistic infections and malignant tumors, and eventually death. Antiviral treatment has turned AIDS into a chronic disease, so the effect of AIDS treatment deserves our attention. Although the current use of combination antiretroviral drugs can effectively suppress the virus, there are many factors that can affect the efficacy, such as poor patient compliance, drug resistance, and ultimate-

ly lead to the failure of antiviral therapy. In this paper, the factors affecting antiviral therapy will be summarized to provide reference for the treatment of AIDS.

Keywords

AIDS, Therapeutic Effect, Influencing Factor

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

艾滋病，又叫人类获得性免疫缺陷综合征，是由人类免疫缺陷病毒 1 型和 2 型(HIV-1 和 HIV-2)两种病毒引起的慢性传染病[1]。HIV 感染人体后会破坏人体免疫系统，使 CD4⁺T 细胞数量的逐渐减少。感染 HIV 的患者 T 细胞减少的很大一部分原因源于细胞凋亡。HIV 相关淋巴细胞凋亡的机制包括慢性免疫激活，HIV 上 gp120/160 连接 CD4 受体进入宿主体内，感染患者的单核细胞、巨噬细胞、B 细胞和 CD8⁺T 细胞增强细胞毒性配体或病毒蛋白的产生，杀死未感染的 CD4⁺T 细胞以及 HIV 对靶细胞的直接感染，最终导致细胞凋亡[2]。联合国提出三个“95%”目标，即在 2030 年前 HIV 感染者确诊能达到 95%、接受抗病毒治疗的患者能达到 95%以及 95%的接受抗病毒治疗者能达到病毒学抑制，实现到 2030 年终结艾滋病流行的目标[3]。

自我国 2003 年开展免费艾滋病治疗工作以来，启动抗病毒治疗的人群在迅速增加。截至 2021 年 12 月底，我国 HIV 患者累计启动抗病毒治疗的人数为 1,262,749 人，报告存活的患者中接受抗病毒治疗的比例为 92.6%。自 2012 年以来接受病毒载量检测的患者持续稳定在 90%以上[4]。还达不到联合国提出的目标，及时检测感染患者、切断传播途径和患者治疗方面仍然存在挑战，需进一步关注和及时解决。本文对艾滋病疗效的影响因素进行概述，为优化艾滋病患者的治疗方案提供参考。

2. 艾滋病治疗现状

现在，艾滋病的治疗药物主要有 6 大类，分别是：核苷类反转录酶抑制剂(NRTIs)、非核苷类反转录酶抑制剂(NNRTIs)、蛋白酶抑制剂(PIs)、整合酶抑制剂(INSTIs)、融合抑制剂(FIs)及 CCR5 抑制剂。

自从 20 世纪 90 年代第一种 HIV 抗病毒药物的出现，对全球的艾滋病患者产生了极大的影响。随后逐渐出现了联合抗逆转录病毒疗法，主要方案为 2 种 NRTIs 类药物联合第三种药物治疗。这种疗法可以有效的抑制 HIV 病毒的复制，并且可以使病毒载量下降到检测不到的水平，提高了患者的生存率[5]。尽管可用的免费抗逆转录病毒药物数量有限，但与艾滋相关患者的死亡率在下降。治疗的重点已从紧急护理逐渐过渡到非艾滋相关慢性并发症的管理和慢性炎症的控制[6]。

抗病毒治疗失败的最常见原因是 HIV 耐药。当然，患者依从性差、药物副作用都可能导致治疗失败。目前并没有可以治愈艾滋病的方法，联合抗逆转录病毒药物是治疗艾滋病的最佳方法[7]。

3. 艾滋病疗效的影响因素

3.1. 初始 CD4⁺T 细胞水平

一项实验将 CD4⁺T 细胞计数大于 500 个细胞/mm³ 的 HIV 患者随机分为两组：一组是立即开始抗逆

转录病毒治疗, 另一组是等到 CD4⁺T 细胞计数下降至 350 个细胞/mm³ 再开始治疗。结果发现在 CD4⁺T 细胞计数大于 500 个细胞/mm³ 时对 HIV 患者进行治疗, 比 CD4⁺T 细胞下降至 350 个细胞/mm³ 时开始治疗效果更好[8]。

3.2. 依从性

坚持联合抗逆转录病毒药物治疗是实现病毒学抑制、疾病传播、疾病进展和死亡风险的主要决定因素。依从性至少大于 95% 才能实现最佳的病毒学抑制。一旦患者不能规律或者不按时服药, 那么体内的 HIV 就不能被有效抑制, 造成 HIV 传播, 还有可能造成 HIV 耐药, 导致抗病毒治疗失败。一项研究表明, 依从性不良的患者发生免疫学治疗失败的风险是良好者的 4 倍左右[9]。但是, 由于各种因素, 很多患者很难坚持服药。美国各地在 2017 年 7 月至 2019 年 9 月接受抗病毒治疗的患者中, 治疗的平均依从性约为 74%, 大多数患者的依从性不理想[10]。秘鲁北部只有 60% 接受抗病毒治疗的患者实现了病毒学抑制。依从性差的主要因素有: 合并结核感染、对抗逆转录病毒疗法有抱怨以及在随意中断抗逆转录病毒治疗[11]。

抗逆转录病毒治疗药物的变化会影响 HIV 患者的服药依从性。自 2010 年以来, 国家免费抗逆转录病毒治疗计划已在标准一线方案中用齐多夫定或富马酸替诺福韦取代了司他夫定。更换药物之后对 2011 年至 2015 年接受一线抗病毒治疗的 HIV 患者的依从性、病载及耐药进行评估, 结果发现启动基于富马酸替诺福韦治疗方案的患者在依从性、不良药物反应、病载结果和耐药性方面显著降低[12]。广西的一项队列研究使用 Cox 比例风险模型分析后发现, 基于齐多夫定方案与基于司他夫定方案相比, 调整后的死亡率 HR 为 0.65; 基于替诺福韦的方案与基于 D4T 的方案的 AHR 为 0.81。以齐多夫定或富马酸替诺福韦为基础的初始抗病毒治疗方案的治疗效果明显优于以司他夫定为基础的方案[13]。对尼泊尔的 HIV 患者的服药依从性及其相关因素进行研究。结果发现, 日程繁忙和忘记服用抗逆转录病毒药物是依从性差的主要原因。手表和手机是服药依从性的促进因素。依从性与性别、家庭类型、饮酒习惯、自身接受抗病毒治疗药物、HIV 持续时间和副作用有关[14]。土耳其的研究发现, 缺乏/存在社会支持资源、疾病持续时间、抗逆转录病毒治疗持续时间以及了解抗逆转录病毒疗法与药物依从性在统计学上相关[15]。埃塞俄比亚的研究发现, 本地患者抗逆转录病毒治疗依从性较低。城市居住、无合并症、了解艾滋病毒及治疗、向伴侣透露艾滋病毒状况以及 CD4⁺T 细胞计数 ≥ 500 mm³ 是与良好的抗逆转录病毒治疗依从性显著相关的因素[16]。

抗逆转录病毒疗法在治疗艾滋病方面有显著的效果。在一项抗病毒治疗失败的决定因素的研究中发现依从性差的患者抗病毒治疗失败几率比依从性好的患者的高 3 倍[17]。Sabit Zenu 等人的研究也发现药物依从性差是抗逆转录病毒治疗失败的决定因素[18]。临床医生应关注影响依从性的相关因素, 以提高抗逆转录病毒药物的依从性[19]。

3.3. 耐药

艾滋病的耐药限制了治疗的选择, 对全球的艾滋病患者造成了很大的影响[20]。抗病毒治疗失败的最常见原因是 HIV 耐药。由于无效的抗逆转录病毒疗法, 患者的耐药突变发生率很高。无论是接受抗逆转录病毒治疗, 还是未接受抗逆转录病毒治疗的个体, 监测 HIV-1 耐药性是非常有必要的[21]。关于印度尼西亚西加里曼丹省蓬蒂亚纳克市的研究发现, 有 28.5% 抗逆转录病毒治疗的患者发生了耐药[22]。安徽省一项关于接受抗病毒治疗的 HIV 患者死亡影响因素的研究结果提示耐药、耐药检测是患者死亡的影响因素。因此检测患者耐药对于提高 HIV 患者的生存率具有重要意义[23]。

有一些治疗方案中的药物比较容易产生耐药。在南部非洲一线方案抗病毒治疗失败的患者中,

NRTI/NNRTI 耐药突变很常见[24]。在耐药的患者中运用比替拉韦/恩曲他滨/替诺福韦-阿拉芬酰胺(B/F/TAF)可以高效控制病毒载量。但是, 对治疗前 INSTIs 耐药的患者研究发现服用 B/F/TAF 后可能会出现病毒载量控制不佳。评估治疗前 INSTIs 耐药的患者对药效的影响, 还需进一步研究[25]。研究证明, 基于多替拉韦(DTG)的治疗方案比基于达芦那韦(DRV)的治疗方案具有更好的治疗效果[26]。DTG 作为二线抗逆转录病毒治疗药物的组成部分时很少出现耐药, 但是南非的一名患有肺结核的艾滋病患者出现了耐药, 提示我们需要注意耐药问题[27]。尽管第二代 INSTIs 具有很高的耐药屏障, 但在有些 HIV 患者中可能会出现紧急耐药突变。评估患者耐药性、避免药物相互作用可以防止 INSTIs 耐药性的发生[28]。

3.4. 年龄

随着 HIV 患者年龄的增加, 可能会出现许多合并症和机体功能下降。患者往往面临着加速衰老。从慢性疾病到功能障碍和功能限制, 最终导致艾滋病患者残疾。如果不对老年艾滋病患者进行干预, 他们的生活质量会下降。管理与衰老相关的慢性疾病可能会对老年 HIV 患者的生活质量产生重大影响[29]。

3.5. 免疫重建不良

有效的抗逆转录病毒疗法, 实现了 HIV 的持续性抑制和 CD4⁺T 细胞计数的逐渐恢复, 与艾滋病相关疾病的发病率和死亡率显著降低。尽管有持续的病毒学抑制, 但仍有 10%~40% 的 HIV 患者不能实现 CD4⁺T 细胞计数的正常, 这些患者被称为免疫重建不良, 主要表现为严重的免疫功能障碍。与免疫重建良好的 HIV 患者相比, 免疫重建不良的患者发生艾滋病及非艾滋病事件的风险增加, 死亡率更高[30]。在接受抗逆转录病毒疗法治的 HIV 患者中, 有些人血液中 HIV 病毒载量受到抑制, 但是仍然有一部分人的 CD4⁺T 细胞计数不能恢复到 >500 个细胞/mm³。这可能与抗病毒治疗前 CD4⁺T 细胞计数低以及治疗期间持续的 CD8⁺T 细胞计数和 CD4/CD8 比率低有关[31]。低 CD4⁺T 细胞计数最低值是 CD4⁺T 细胞计数恢复不良相关的因素。抗逆转录病毒治疗前 CD4⁺T 细胞计数的下降越快, 患者免疫重建不良的发生率就越大。CD4⁺T 细胞计数快速下降的机制和长期结果还需要进一步更多的研究[32]。免疫重建不良的 HIV 患者对 HIV 共病原体的应答较高, 需要警惕是否由其他感染性疾病[33]。一项研究发现, HIV 患者的 CD4⁺T 细胞计数长期不恢复主要是发生了胸腺损伤, 抗病毒治疗药物并不会改善胸腺损伤。随着时间的推移, 胸腺损伤也不会好转。因此, 免疫重建不良的 HIV 患者除了抗病毒治疗外, 还需要其他治疗, 当然, 如何治疗还有待进一步研究[34]。

3.6. 合并机会性感染

HIV 是艾滋病的病原体, 主要通过减少 CD4⁺T 细胞发挥作用。因此 HIV 患者很容易发生机会性感染。无症状感染阶段可能导致病毒持续复制, 在此期间, CD4⁺T 细胞计数进一步下降, 使患者的免疫系统无法清除病毒, 从而危及生命[35]。机会性感染(OIs)是 HIV 患者发病率和死亡率高的主要原因。真菌是导致 HIV 患者的 OIs 的主要原因[36]。常见的 OIs 包括: 肺孢子菌肺炎、结核病、非结核分枝杆菌感染、巨细胞病毒感染、单纯疱疹和水痘带状疱疹病毒感染、弓形虫脑病、真菌感染[3]。

HIV 相关机会性肺炎的范围很广, 包括细菌性、分枝杆菌性、真菌性、病毒性和寄生性肺炎。艾滋病相关机会性肺炎的准确诊断、适当治疗和预防是降低艾滋病相关发病率和死亡率的重要措施[37]。有研究发现抗逆转录病毒治疗开始后 OIs 的发生率仍然很高。女性、抗逆转录病毒治疗依从性差、轻度营养不良和晚期艾滋病会增加发展 OIs 的危险[38]。

4. 小结

回顾过去 30 多年抗病毒治疗历程, 我们在艾滋病的治疗上取得了巨大的成就。艾滋病已经从病死率

高的疾病转变为慢性传染病，治疗重点已经从紧急治疗转变为慢性病的管理。为更好的优化治疗，需要对艾滋病的治疗效果进行评估，避免风险因素对疗效的影响。艾滋病治疗效果的影响因素有很多，对于不同的因素应该选用不同的应对措施。对于耐药或者药物副作用而不能耐受的患者，可以换用副作用小，效果更好的药物。对于依从性差的患者，需要定期随访，监测患者服药情况，避免患者因依从性差而导致病毒反弹。有些患者因心理因素导致了抗病毒治疗的失败，应做好患者心理疏导，对其给予理解和关怀。向艾滋病患者普及艾滋病相关知识，加强患者对疾病的重视，确保抗病毒治疗成功。目前，我国艾滋病还未实现三个“95%”的目标，关于艾滋病患者的及时检测、治疗等方面还面临着挑战，未来还需进一步解决。

参考文献

- [1] Sharp, P.M. and Hahn, B.H. (2011) Origins of HIV and the AIDS Pandemic. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **1**, a006841. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006841>
- [2] Badley, A.D., Pilon, A.A., Landay, A. and Lynch, D.H. (2000) Mechanisms of HIV-Associated Lymphocyte Apoptosis. *Blood*, **96**, 2951-2964. <https://doi.org/10.1182/blood.V96.9.2951>
- [3] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2021年版) [J]. 协和医学杂志, 2022, 13(2): 203-226.
- [4] 甘秀敏, 赵德才, 赵燕, 马焯, 吴亚松, 豆智慧. 2003-2021年我国艾滋病抗病毒治疗工作进展情况分析[J]. 中国艾滋病性病, 2022, 28(6): 642-646.
- [5] Arts, E.J. and Hazuda, D.J. (2012) HIV-1 Antiretroviral Drug Therapy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **2**, a007161. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a007161>
- [6] Cao, W., Hsieh, E. and Li, T. (2020) Optimizing Treatment for Adults with HIV/AIDS in China: Successes over Two Decades and Remaining Challenges. *Current HIV/AIDS Reports*, **17**, 26-34. <https://doi.org/10.1007/s11904-019-00478-x>
- [7] Simon, V., Ho, D.D. and Abdool, K.Q. (2006) HIV/AIDS Epidemiology, Pathogenesis, Prevention, and Treatment. *The Lancet*, **368**, 489-504. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69157-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69157-5)
- [8] Lundgren, J.D., et al. (2015) Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *The New England Journal of Medicine*, **373**, 795-807. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506816>
- [9] 李永勤, 杨学刚, 梁叶, 刘洋, 赵静, 路新利. 2005-2020年保定市艾滋病患者抗艾滋病病毒治疗免疫学效果影响因素分析[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2023, 37(2): 196-201.
- [10] McComsey, G.A., Lingohr-Smith, M., Rogers, R., Lin, J. and Donga, P. (2021) Real-World Adherence to Antiretroviral Therapy among HIV-1 Patients across the United States. *Advances in Therapy*, **38**, 4961-4974. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01883-8>
- [11] Leyva-Moral, J.M., et al. (2019) Adherence to Antiretroviral Therapy and the Associated Factors among People Living with HIV/AIDS in Northern Peru: A Cross-Sectional Study. *AIDS Research and Therapy*, **16**, Article No. 22. <https://doi.org/10.1186/s12981-019-0238-y>
- [12] Liu, P., et al. (2018) Adherence, Virological Outcome, and Drug Resistance in Chinese HIV Patients Receiving First-Line Antiretroviral Therapy from 2011 to 2015. *Medicine*, **97**, e13555. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013555>
- [13] Kang, R., et al. (2019) Treatment Outcomes of Initial Differential Antiretroviral Regimens among HIV Patients in Southwest China: Comparison from an Observational Cohort Study. *BMJ Open*, **9**, e025666. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025666>
- [14] Neupane, S., Dhungana, G.P. and Ghimire, H.C. (2019) Adherence to Antiretroviral Treatment and Associated Factors among People Living with HIV and AIDS in CHITWAN, Nepal. *BMC Public Health*, **19**, Article No. 720. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7051-3>
- [15] Ceylan, E., Koç, A., Inkaya, A.Ç. and Ünal, S. (2019) Determination of Medication Adherence and Related Factors among People Living with HIV/AIDS in a Turkish University Hospital. *Turkish Journal of Medical Sciences*, **49**, 198-205. <https://doi.org/10.3906/sag-1802-137>
- [16] Molla, A.A., Gelagay, A.A., Mekonnen, H.S. and Teshome, D.F. (2018) Adherence to Antiretroviral Therapy and Associated Factors among HIV Positive Adults Attending Care and Treatment in University of Gondar Referral Hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Infectious Diseases*, **18**, Article No. 266. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3176-8>
- [17] Meshesha, H.M., Nigussie, Z.M., Asrat, A. and Mulatu, K. (2022) Determinants of Virological Failure among Adults

- on First-Line Highly Active Antiretroviral Therapy at Public Health Facilities in Kombolcha Town, Northeast, Ethiopia: A Case-Control Study. *BMJ Open*, **10**, e036223. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-036223>
- [18] Zenu, S., Tesema, T., Reshad, M. and Abebe, E. (2021) Determinants of First-Line Antiretroviral Treatment Failure among Adult Patients on Treatment in Mettu Karl Specialized Hospital, South West Ethiopia; a Case Control Study. *PLOS ONE*, **16**, e0258930. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258930>
- [19] Abadiga, M., Hasen, T., Mosisa, G. and Abdisa, E. (2020) Adherence to Antiretroviral Therapy and Associated Factors among Human Immunodeficiency Virus Positive Patients Accessing Treatment at Nekemte Referral Hospital, West Ethiopia, 2019. *PLOS ONE*, **15**, e0232703. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232703>
- [20] Blassel, L., et al. (2021) Drug Resistance Mutations in HIV: New Bioinformatics Approaches and Challenges. *Current Opinion in Virology*, **51**, 56-64. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2021.09.009>
- [21] Shchemelev, A.N., Ostankova, Y.V., Zueva, E.B., Semenov, A.V. and Totolian, A.A. (2022) Detection of Patient HIV-1 Drug Resistance Mutations in Russia's Northwestern Federal District in Patients with Treatment Failure. *Diagnostics*, **12**, Article 1821. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12081821>
- [22] Khairunisa, S.Q., et al. (2020) Identification of HIV-1 Subtypes and Drug Resistance Mutations among HIV-1-Infected Individuals Residing in Pontianak, Indonesia. *Germs*, **10**, 174-183. <https://doi.org/10.18683/germs.2020.1203>
- [23] 戴色莺, 刘爱文, 沈月兰, 程晓莉, 张进, 吴建军, 吴家兵, 邢辉, 阮玉华. 安徽省接受抗病毒治疗 HIV/AIDS 死亡的影响因素[J]. 中华疾病控制杂志, 2022, 26(12): 1379-1383, 1401.
- [24] Hauser, A., et al. (2022) Acquired HIV Drug Resistance Mutations on First-Line Antiretroviral Therapy in Southern Africa: Systematic Review and Bayesian Evidence Synthesis. *Journal of Clinical Epidemiology*, **148**, 135-145. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.02.005>
- [25] Armenia, D., et al. (2022) Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Ensures High Rates of Virological Suppression Maintenance Despite Previous Resistance in PLWH Who Optimize Treatment in Clinical Practice. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, **30**, 326-334. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2022.06.027>
- [26] Salvo, P.F., et al. (2023) Efficacy of Dolutegravir versus Darunavir in Antiretroviral First-Line Regimens according to Resistance Mutations and Viral Subtype. *Viruses*, **15**, Article 762. <https://doi.org/10.3390/v15030762>
- [27] Mahomed, K., et al. (2020) Case Report: Emergence of Dolutegravir Resistance in a Patient on Second-Line Antiretroviral Therapy. *Southern African Journal of HIV Medicine*, **21**, a1062. <https://doi.org/10.4102/sajhivmed.v21i1.1062>
- [28] Mandikiyana, C.L., Pascoe, M.J. and Lowe, S. (2022) Emergent Dolutegravir Resistance in Integrase-Naïve, Treatment Experienced Patients from Zimbabwe. *Southern African Journal of HIV Medicine*, **23**, a1435. <https://doi.org/10.4102/sajhivmed.v23i1.1435>
- [29] Leveille, S.G. and Thapa, S. (2017) Disability among Persons Aging with HIV/AIDS. *Interdisciplinary Topics in Gerontology and Geriatrics*, **42**, 101-118. <https://doi.org/10.1159/000448547>
- [30] Yang, X., et al. (2020) Incomplete Immune Reconstitution in HIV/AIDS Patients on Antiretroviral Therapy: Challenges of Immunological Non-Responders. *Journal of Leukocyte Biology*, **107**, 597-612. <https://doi.org/10.1002/JLB.4MR1019-189R>
- [31] Handoko, R., et al. (2020) Determinants of Suboptimal CD4⁺ T Cell Recovery after Antiretroviral Therapy Initiation in a Prospective Cohort of Acute HIV-1 Infection. *Journal of the International AIDS Society*, **23**, e25585. <https://doi.org/10.1002/jia2.25585>
- [32] Darraj, M., Shafer, L.A., Chan, S., Kasper, K. and Keynan, Y. (2018) Rapid CD4 Decline Prior to Antiretroviral Therapy Predicts Subsequent Failure to Reconstitute Despite HIV Viral Suppression. *Journal of Infection and Public Health*, **11**, 265-269. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2017.08.001>
- [33] Shete, A., et al. (2019) Incomplete Functional T-Cell Reconstitution in Immunological Non-Responders at One Year after Initiation of Antiretroviral Therapy Possibly Predisposes Them to Infectious Diseases. *International Journal of Infectious Diseases*, **81**, 114-122. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.01.017>
- [34] Li, T., et al. (2011) Reduced Thymic Output Is a Major Mechanism of Immune Reconstitution Failure in HIV-Infected Patients after Long-Term Antiretroviral Therapy. *Clinical Infectious Diseases*, **53**, 944-951. <https://doi.org/10.1093/cid/cir552>
- [35] Sudharshan, S. and Biswas, J. (2008) Introduction and Immunopathogenesis of Acquired Immune Deficiency Syndrome. *Indian Journal of Ophthalmology*, **56**, 357-362. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.42411>
- [36] Limper, A.H., Adenis, A., Le, T. and Harrison, P.T.S. (2017) Fungal Infections in HIV/AIDS. *The Lancet Infectious Diseases*, **17**, E334-E343. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30303-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30303-1)
- [37] Huang, L. and Crothers, K. (2009) HIV-Associated Opportunistic Pneumonias. *Respirology*, **14**, 474-485. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2009.01534.x>

-
- [38] Woldegeorgis, B.Z., Diro, C.W., Yohannes, B., Kerbo, A.A. and Asgedom, Y.S. (2022) Incidence and Predictors of Opportunistic Infections in Adolescents and Adults after the Initiation of Antiretroviral Therapy: A 10-Year Retrospective Cohort Study in Ethiopia. *Frontiers in Public Health*, **10**, Article 1064859. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1064859>