

УДК 616.98:578.828

БЛЕСК И НИЩЕТА АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

¹⁾Дьяченко А. Г., ²⁾Дьяченко П. А.*, ¹⁾Горобченко Е. Н.

¹⁾ Сумский государственный университет,

ул. Римского-Корсакова, 2, Сумы, Украина, 40007;

²⁾ Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л. В. Громашевского АМН Украины,
ул. Амосова, 5, Киев, Украина, 03038

(получено 25.10.2013, опубликовано 15.12.2013)

Достижения антиретровирусной терапии (АРТ) резко улучшили качество жизни ВИЧ-инфицированных людей. Однако, несмотря на мощную комбинированную терапию, чувствительные методы часто обнаруживают низкий уровень вiremии. К тому же, у многих пациентов наблюдаются транзиторные эпизоды вiremии выше уровня детекции. Неспособность АРТ элиминировать ВИЧ даже у тех пациентов, у которых вирус в течение многих лет не обнаруживается, связана с наличием персистентной инфекции в некоторых клеточных и анатомических резервуарах. Очевидно, латентные резервуары являются главным препятствием эрадикации ВИЧ. Кроме того, даже глубокая супрессия вирусной репликации не восстанавливает в полном объеме иммунный статус, нарушенный в результате ВИЧ-инфекции. Это является следствием хронической активации иммунной системы, вызванной повышенной проницаемостью кишечного барьера и транслокацией бактерий и продуктов их распада. Прогресс в эрадикации инфекции требует новых подходов в борьбе с латентностью и иммунодефицитом.

Ключевые слова: вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), ВИЧ-инфекция, латентность, антиретровирусная терапия (АРТ), микробная транслокация (МТ), иммунная активация.

*ag_dyachenko@list.ru

Введение

Когда в 80–90-х годах прошлого века недавно открытый вирус иммунодефицита человека (ВИЧ-1) начал свое триумфальное шествие по планете, заражая и убивая миллионы людей, казалось, что у простой формулы «инфекция→болезнь→смерть» нет альтернативы. Появление антиретровирусной терапии (АРТ) вернуло надежду инфицированным и врачам. Хотя первые результаты применения противовирусных препаратов оказались более чем скромными, появление в 1995 г. препаратов нового класса, ингибиторов протеазы, и применение комбинированной терапии, так называемой высокоактивной АРТ (ВААРТ), привело к прорыву в лечении ВИЧ-инфекции. Число случаев СПИДа резко сократилось. С 1994 по 1998 год, то есть всего за 4 года, заболеваемость ВИЧ-инфицированных СПИДом в Европе сократилась более чем в 10 раз – с 30,7 до 2,5 %. Еще заметнее упала заболеваемость некоторыми серьезными оппортунистическими инфекциями, особенно цитомегаловирусной инфекцией и инфекцией, вызываемой *Mycobacterium avium-intracellulare*.

Современная антиретровирусная терапия кардинальным образом изменила жизнь ВИЧ-инфицированных индивидуумов, о чем трудно было даже представить еще 15 лет назад. АРТ позволяет инфицированным людям вести почти нормальный образ жизни. Используемые в настоящее время в клинике АРВ-препараты позволяют добиться и поддерживать у пациентов почти полную супрессию вируса даже в случае его высокой лекарственной устойчивости [1; 2]. СПИД-ассоциированные инфекции и злокачественные новообразования сейчас являются достаточно редким событием у пациентов, приступивших к АРТ до того, как содержание CD4+ Т-клеток в периферической крови упадет ниже 350 кл/мкл, что является международным стандартом, определяющим начало лечения [3–5]. АРТ уже спасла миллионы жизней по всему миру, хотя до сих пор очень многие нуждающиеся в АРТ не могут ее получить [6]. Однако АРТ весьма дорогостоящая и не везде в мире доступная, что создает дополнительную нагрузку на экономику, прежде всего стран с ограниченными ресурсами. Кроме того, ВИЧ-инфекция превратилась в глобальном масштабе

в одну из ведущих причин заболеваемости и смертности. Хотя АРТ эффективно снижает вирусную нагрузку вплоть до уровня, находящегося за пределами чувствительности метода обнаружения, небольшая популяция латентного, но репликативно компетентного вируса сохраняется годами в вирусных резервуарах, таких как покоящиеся CD4+ Т-клетки и, возможно, в других типах клеток. Перерыв в АРТ может привести к реактивации дремлющего вируса и инфицированию новых поколений клеток. Поэтому для миллионов ВИЧ-инфицированных АРТ продолжается пожизненно. Но не только эта, но и другие очень серьезные проблемы по-прежнему омрачают жизнь инфицированных людей. Среди них наиболее важными являются сокращение ожидаемой продолжительности жизни не менее чем на 10 лет и высокий риск преждевременного развития болезней пожилого возраста. В недавних масштабных когортных исследованиях, проведенных по всему миру, было показано, что несмотря на резкое повышение выживаемости ВИЧ-инфицированных пациентов при современном АРВ-лечении ожидаемая продолжительность жизни у них на 10 и более лет меньше по сравнению с общей популяцией [7; 8]. Частично повышенная смертность может быть результатом факторов риска, присущих потребителям инъекционных наркотиков (ПИН) или коинфекции вирусом гепатита С. Однако в одном из исследований с ограничением числа ПИН указанная тенденция была подтверждена [9]. Не было выявлено также связи между повышенной смертностью и экологическими факторами. Это означает, что вирус, как таковой, является причиной преждевременной смертности даже в условиях пожизненной АРТ. Важно отметить, что 2/3 случаев смерти ВИЧ-инфицированных пациентов в последние годы была следствием заболеваний, ассоциированных не с ВИЧ-инфекцией, а с возрастом (сердечнососудистые заболевания, болезни почек, печени, опухоли, не связанные со СПИДом и т. д.) [10; 11]. Риск появления таких заболеваний возрастает в 1,5–2 раза [12]. Становится очевидным, что традиционное АРВ-лечение не в состоянии привести к эрадикации вируса и восстановлению в полном объеме нарушенного иммунного статуса. Парадокс АРТ состоит в том, что несмотря на практически

100% подавление вирусной репликации эрадикации инфекции не происходит.

Проблема в том, что латентный вирус уклоняется от действия АРТ посредством интеграции провируса в геном клетки хозяина или образования кольцевой замкнутой эписомы (на начальном этапе интеграции) и прекращает транскрипцию. Мишенью всех препаратов и режимов АРТ являются несколько стадий вирусного репликативного цикла, включая проникновение вируса в клетку, обратную транскрипцию, интеграцию и сборку вириона. Однако интегрированный провирус не отличим от ДНК клетки хозяина и поэтому становится недоступным для воздействия. Кроме того, инфицированные клетки, содержащие латентный провирус, не распознаются иммунной системой. Таким образом, латентный провирус избегает воздействия как иммунной системы, так и АРТ. Поэтому возникает потребность скорее не в совершенствовании АРТ, а в разработке новых подходов, основанных на современных данных о патогенезе ВИЧ-инфекции, которые могут стимулировать создание новых поколений препаратов, способных решить волнующие пациентов и врачей проблемы.

Еще одной важной проблемой является сохранение иммунодефицита на фоне противовирусной терапии. АРТ не способна в полном объеме восстановить иммунный статус ВИЧ-инфицированных: содержание CD4+ Т-клеток в периферической крови пациентов, находящихся на АРТ, никогда не возвращается до уровня нормы.

В последние годы установлено, что персистентная активация иммунной системы является главной отличительной чертой хронической фазы ВИЧ-инфекции и гораздо более информативным предиктором прогрессии заболевания до этапа СПИД, чем вирусная нагрузка или содержание CD4+ клеток в периферической крови. Персистентная иммунная активация и воспаление являются также ключевыми детерминантами не связанной со СПИДом заболеваемости и смертности при лечении ВИЧ-инфекции. Например, если супрессивная АРТ заметно снижает иммунную активацию, уровень активации Т-клеток все равно остается аномально высоким, несмотря на годы продолжающейся вирусной супрессии [13]. Более того, повышенные уровни растворимых маркеров воспаления типа ИЛ-6 и

коагуляционного маркера d-Димер тесно ассоциированы с последующей традиционной возрастной смертностью и заболеваемостью сердечнососудистой патологией у находящихся на АРТ индивидуумов [14].

Имеется ряд причин, вызывающих активацию иммунной системы, главная из которых – транслокация бактерий из кишечника. При этом кишечные макрофаги оказываются не в состоянии фагоцитировать транслоцированные бактерии и продукты их распада. В результате микробная транслокация (МТ), сопровождающая раннее и прогрессирующее повреждение кишечного эпителия и утрату в значительной степени макрофагами фагоцитарных свойств, приводит к диссеминации микробных продуктов и системной иммунной активации.

В настоящей работе обсуждаются причины, приводящие к стабилизации хронической ВИЧ-инфекции на фоне интенсивной АРТ.

Препараты и протоколы АРТ и их эффективность

В соответствии с Декларацией Генассамблеи ООН [15] в целях борьбы с эпидемией ВИЧ/СПИД до 2015 г. АРВ-лечением должно быть обеспечено до 15 млн ВИЧ-инфицированных, что составляет не более 50 % людей, живущих с ВИЧ-инфекцией. Широкомасштабное внедрение АРТ с 1995 г. уже предотвратило смерть 2,5 млн человек [16]. Более того, доказано, что АРТ снижает трансмиссию вируса на популяционном уровне, сокращая тем самым размах эпидемии.

К 2012 г. в Федеральном Агентстве США по контролю за лекарственными средствами (FDA) было зарегистрировано и разрешено к применению 27 АРВ препаратов, имеющих в качестве мишени 5 различных этапов жизненного цикла ВИЧ [17]. В Украине разрешены к применению 16 оригинальных монопрепаратов, представленных 87 коммерческими клонами, и 6 комбинаций (23 торговых названия). В 2011 г. в Женеве были одобрены рекомендации по ведению больных, включая схемы лечения, в странах с ограниченными ресурсами [18]. МОЗ Украины с целью распространения по всей территории Украины оптимальных методов диагностики и лечения и их унификации принял Приказ № 551 от 12.07.2010 «**Про затвердження клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків**», в котором

подробно регламентируются все детали лечебно-профилактического ведения ВИЧ-инфицированных.

В основе выбора схемы лечения и набора препаратов лежат следующие ключевые принципы: высокая эффективность, простота применения, толерантность и безопасность, отсутствие выраженных побочных эффектов при длительном применении, универсальность, доступность (ценовая, биологическая), термостабильность [19].

АРТ у восприимчивых пациентов супрессирует все текущие циклы репликации, но не способна полностью элиминировать вирус из организма. Каким образом АРТ может так полно подавлять вирусную репликацию? Стандартный протокол АРТ включает 3 препарата: обычно это два нуклеозид/нуклеотидных аналога ингибиторов обратной транскриптазы (NRTI) и третий препарат может быть либо нуклеозидным ингибитором ОТ (NNRTI), либо ингибитором протеазы (PI) [20]. Детальное изучение АРВ-препаратов показало, что противовирусная активность, оцениваемая как логарифм подавления инфекционной активности, носит ярко выраженную зависимость от класса препаратов и отличается более чем на 9 логарифмов [21].

Наибольшая эффективность отмечена для эфавиренца (EFV), относящегося к группе NNRTI, и набора ингибиторов протеазы, которые демонстрируют $\geq 5 \log$ подавления при средних клинических концентрациях. Наиболее впечатляющей является противовирусная активность препаратов группы PI, дарунавира, индинавира и саквинавира (darunavir, indinavir, saquinavir), которые при максимальной концентрации снижают репликацию вируса на 9 и больше логарифмов. Таким образом, противовирусная активность препаратов групп NNRTI и PI на несколько порядков превышает эффективность препаратов групп NRTI, ингибиторов интегразы или фузии. Становится понятным, почему наиболее эффективный начальный режим АРТ обязательно включает NNRTI и/или PI [20]. Установлено, что даже пропуск приема нескольких доз эфавиренца и дарунавира не влияет на клиническую эффективность [20]. Эти результаты предполагают, что оптимальный режим АРТ полностью прекращает все текущие циклы вирусной репликации. Практически это

означает, что противовирусная терапия достигла потолка своих терапевтических возможностей. При правильном использовании АРТ может поддерживать супрессию вирусной репликации неопределенно долго.

Роль вирусных резервуаров в персистенции вируса

Недавно было установлено, что естественное течение ВИЧ-инфекции можно разделить на две основные фазы: во время первой, острой фазы продолжительностью 2–3 недели происходит быстрая гибель основной популяции CD4+ Т-лимфоцитов, до 80 % которых сосредоточено в лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником [22]. При продуктивной инфекции эти клетки имеют очень короткий период полураспада, погибая в течение первых суток от цитопатического действия вируса или в результате воздействия цитолитических клеточных эффекторных механизмов хозяина. При этом, однако, уровень CD4+ Т-клеток в крови снижается незначительно. Во время второй, медленной фазы инфекции, длящейся месяцами и годами, сочетанное цитотоксическое действие вируса и иммунной системы вызывает нарастающую деплецию Т-лимфоцитов, что, в конечном итоге, приводит к глубокой деструкции иммунной системы.

Изучение вирусологического ответа на АРТ показало, что этот ответ является быстрым и также имеет фазовый характер [23; 24]. Вслед за началом высоко активной АРТ вирусная нагрузка в плазме быстро снижается в результате распада инфицированных CD4+ Т-лимфоцитов, продуцирующих большую часть находящегося в крови вируса (рис. 1). Когда большинство вируспродуцирующих клеток погибает, начинается вторая, медленная фаза клеточной гибели, связанная с минорной популяцией вируспродуцирующих клеток. Последние представлены инфицированными макрофагами, более устойчивыми к цитопатическому действию инфекции или CD4+ Т-клетками, находящимися в состоянии покоя или частичной активации. Кругооборот этих клеток происходит с периодом полураспада около двух недель. Важно отметить, что АРТ блокирует все новые циклы инфекции и вызывает гибель различных популяций клеток, инфицированных до начала терапии. Обычно после нескольких месяцев лечения уровень ВИЧ-1 РНК в плазме крови

падает ниже порогового, определяемого рутинными процедурами (примерно 50 копий/мл). Эта фаза при содержании вирусной РНК менее 50 копий/мл обозначается как третья фаза супрессии вируса в результате действия АРТ (рис. 1) [25].

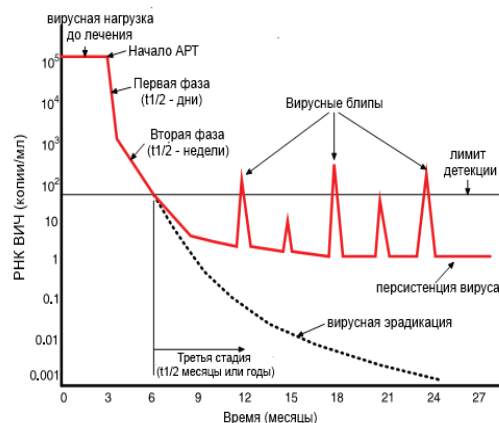


Рис. 1. Схема снижения вирусной нагрузки после начала АРТ [26].

Установление факта, что большая часть плазменного вируса продуцируется клетками с относительно коротким периодом полураспада, позволило прийти к выводу, что эрадикация ВИЧ-инфекции при помощи АРТ возможна. Более того, Perelson и соавт. [24] предсказали, что эрадикация может наступать после 2–3 лет непрерывного лечения. Однако этим оптимистическим прогнозам не суждено было сбыться. Оказалось, что даже у пациентов с неопределяемой стандартными процедурами в плазме в течение многих лет вирусной РНК высоко чувствительными методами удается все же выявить очень низкий (1–10 копий/мл) уровень вiremии [27]. Природа этой остаточной вiremии (ОВ) остается одной из важнейших проблем ВИЧ-инфекции. Первоначально считалось, что ОВ является свидетельством продолжающихся на низком уровне под супрессивным давлением АРТ циклов вирусной репликации [28]. Альтернативная гипотеза предполагает продукцию вируса латентно инфицированными клетками после их активации, но без последующих циклов репликации [20]. Результатом одновременной активации значительного количества латентно инфицированных клеток и важнейшим доказательством длительной персистенции ВИЧ-1 являются эпизоды транзитной вiremии выше порога обнаружения, т. н. «блипов» (рис. 1) [29]. Частота «блипов»

относительно невелика, длительность виремии колеблется от нескольких дней до 3 недель. Вирусная нагрузка при этом возрастает в среднем до 150 копий/мл [18; 30].

Такая длительная персистенция вируса, хотя и на низком уровне, объясняется рядом факторов, точное значение каждого из которых еще не вполне установлено. Возможно, вирус укрывается от АРТ в анатомических структурах, доступ в которые для препаратов затруднен, например мозг, тестикулы [31]. Однако наиболее вероятным является объяснение, согласно которому вирус устанавливает постоянную латентную инфекцию в покоящихся CD4+ Т-клетках памяти, с высвобождением и возвратом к репликативному циклу при активации Т-клеток [32]. Более того, ВИЧ-1 может персистировать в латентной форме в покоящихся CD4+ Т-лимфоцитах даже у пациентов, находящихся на АРТ [33]. Эти латентно инфицированные клетки составляют *вирусный резервуар*, определяемый как тип клеток или анатомическая структура, в которой репликативно компетентная форма вируса персистировать с более стабильной кинетикой, чем основной пул активно реплицирующегося вируса. Эти клетки, помимо покоящихся CD4+ Т-клеток, включают клеточную линию моноцитов-макрофагов и фолликулярные дендритные клетки. Латентные резервуары имеются у всех пациентов, находящихся на АРТ. Они деградируют медленно, с периодом полураспада около 44 месяцев, сохраняясь таким образом у находящегося на АРТ пациента не менее 80–90 лет, т. е. пожизненно [34].

В то же время завышенными оказались опасения быстрых изменений вирусного генома в процессе лечения с приобретением устойчивости к АРВ-препаратам. Тщательный генетический анализ вирусной РНК из ОВ показал, что она имеет архивный характер и не содержит новых мутаций лекарственной резистентности [35]. Это справедливо даже в отношении пациентов, находящихся на лечении несколько лет препаратами, имеющими очень низкий генетический барьер к устойчивости [21]. Длительное исследование ОВ показало полное отсутствие эволюционных изменений в генетическом материале вируса [36]. Аналогичная ситуация наблюдается и при вирусных «блипах»: выделяемые при этом вирусы не содержат новых мутаций [37]. Замечено, что уровень ОВ коррелирует с

вирусной нагрузкой до начала АРТ, предполагая, что остаточная виремия происходит из длительно существующих вирусных резервуаров, которые больше у пациентов с более высоким уровнем вирусной репликации и вирусной нагрузкой до начала АРТ [38]. Иными словами, при строгом соблюдении режима АРТ мутации в вирусном геноме не формируются.

Роль микробной транслокации в воспалении и прогрессии ВИЧ-инфекции

ВИЧ-инфекция характеризуется прогрессирующей потерей CD4+ Т-клеток и массивной дисрегуляцией иммунной системы, необратимо ведущими к СПИДу. Традиционная модель развития болезни считает, что острая фаза инфекции сопровождается быстрым, но транзитным снижением содержания CD4+ Т-клеток в периферической крови и почти таким же быстрым и полным восстановлением этой потери. Хроническая инфекция, напротив, характеризуется постепенным и глубоким снижением числа CD4+ Т-лимфоцитов (рис. 2). Таким образом, ВИЧ-инфекция, как полагают, патогенетически связана с относительно медленным разрушением пула CD4+ Т-лимфоцитов, что приводит, в конечном итоге, к коллапсу иммунной системы. Эта модель базируется на измерении содержания CD4+ Т-клеток в периферической крови.

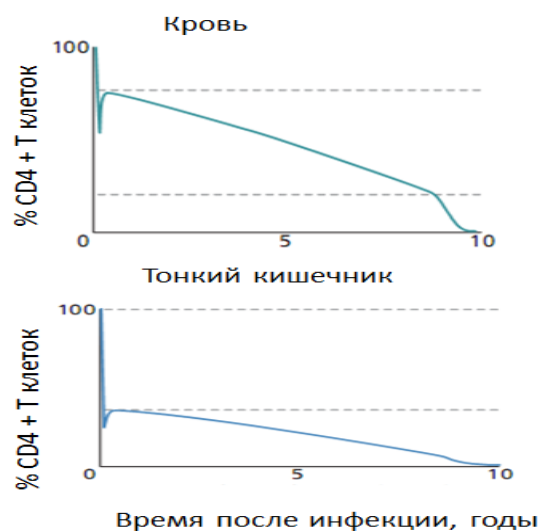


Рис. 2. Модели развития ВИЧ-инфекции: традиционная (верхняя часть) и пересмотренная (нижняя часть рисунка) [39].

Лишь недавно стала очевидной потенциальная важность воздействия

микробных продуктов, попадающих в кровь в результате нарушения эпителиального барьера кишечника у ВИЧ-позитивных индивидуумов, на развитие заболевания. Впервые указали на возможную причинную связь между воспалением, прогрессией ВИЧ-инфекции и циркулирующими уровнями бактериальных продуктов Stein и соавт. в 1997 г. Было установлено, что относительные уровни бутирата, уникального продукта микробного метаболизма, и провоспалительного цитокина ИЛ-6 были увеличены у ВИЧ-инфицированных пациентов с потерей веса по сравнению с ВИЧ-инфицированными пациентами без потери веса и по сравнению с контрольной группой [40]. Хроническая иммунная активация, характеризующаяся поликлональной активацией В-клеток, была зарегистрирована еще в начале эпидемии ВИЧ-инфекции, а затем стали очевидными высокие значения активированных Т-клеток и повышенные уровни циркулирующих цитокинов. Однако иммунная активация долгое время считалась результатом неспособности организма хозяина контролировать вирус, что через усиление функциональных нарушений работы иммунной системы неизбежно должно приводить к прогрессирующему иммунодефициту [41]. Последующие исследования показали, что тотальная деструкция CD4+ Т-лимфоцитов кишечной лимфоидной ткани (ЛТК) является ранним и ключевым событием в патогенезе ВИЧ/ВИО-инфекции человека и макаков-резусов [42; 43]. Важно отметить, что восстановление мукозного иммунитета было замедленным и неполным даже после эффективной АРТ [42]. Известно, что большая часть лимфоидной ткани организма (до 80 % всех Т-лимфоцитов) сосредоточена в области кишечника (ЛТК/GALT, gut-associated lymphoid tissue). Известно также, что при лентивирусной инфекции людей и макаков первыми мишенями и местами репликации вируса становятся мукозные CD4+ Т-клетки памяти, которые несут корецептор CCR5 ВИЧ и составляют большинство CD4+ Т-клеток в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) [44]. Содержание CD4+ CCR5+ Т-клеток в ЛТК достигает 70 % от общего количества лимфоцитов, в то время как в крови и лимфоузлах их не более 12 и 8 % соответственно [45]. Эффекторная клетка памяти располагается главным образом вне лимфоидной ткани и эффекторных сайтов, в то

время как CCR5+ Т-клетки находятся в крови и лимфоузлах. Поэтому периферические CD4+ Т-клетки не подвержены массивной деструкции во время острой фазы инфекции [45]. Динамическое исследование деплеции CD4+ Т-клеток у макаков при острой ВИО-инфекции показало, что к 17-му дню в лимфоидной ткани тонкой кишки наблюдается почти тотальное разрушение популяции CD4+ Т-клеток памяти, в то время как в крови, мезентериальных и ингинальных лимфоузлах общее содержание CD4+ Т-лимфоцитов транзиторно снижается не более чем на 15 – 20 % [39] (рис. 3).

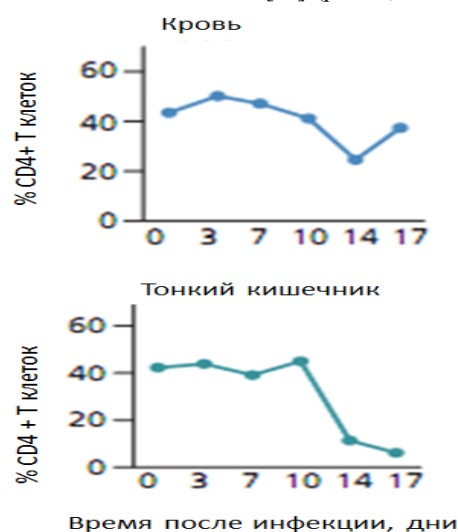


Рис. 3. Деплеция CD4+ Т-клеток в периферической крови и лимфоидной ткани тонкого кишечника [Адаптировано из 39].

Полученные данные коренным образом меняют наши представления о патогенезе ВИЧ-инфекции: наиболее драматические события, определяющие дальнейшее течение патологического процесса, происходят на ранних его этапах, в первые 2 – 4 недели острой фазы заболевания. Этиологическое значение раннего повреждения лимфоидной ткани кишечника для прогрессирования заболевания не было оценено по достоинству до 2006 г., когда Brenchley и соавт. описали транслокацию микробов или микробных продуктов без явных признаков бактериемии как одну из основных причин системной иммунной активации при ВИЧ/ВИО-инфекции [46]. Исследователи измерили изменения содержания в плазме крови липополисахарида (ЛПС), основного компонента клеточных мембран грамотрицательных бактерий, имеющего сильные иммуногенные свойства, который широко используется в качестве маркера МТ. У ВИЧ-позитивных и больных СПИДом

пациентов уровни ЛПС были значительно повышены. Важно отметить, что уровень ЛПС может быть временно уменьшен у восприимчивых к ВИО-инфекции макак-резусов в результате лечения антибиотиками. Повышенные уровни растворимого CD14 (sCD14), который продуцируют CD14+ моноциты/макрофаги в ответ на стимуляцию ЛПС, наблюдаются в начале ВИЧ-инфекции и на стадии СПИДа. Титры природных антител всех классов и особенно IgM к олигосахаридному ядру ЛПС (EndoCAb), которые связывают и удаляют ЛПС из кровотока, были ниже в острой фазе в начале инфекции по сравнению с неинфицированной популяцией. Авторы сообщили о высокой положительной корреляции между уровнями ЛПС в плазме и количеством циркулирующих CD8+ Т-клеток с активированным CD38+ HLA-DR+ фенотипом, что является предиктором смертности от ВИЧ-инфекции [47]. У лиц с низкой или неопределяемой вирусной нагрузкой в отсутствие АРВ-терапии наблюдался более низкий уровень иммунной активации в сочетании с более высокими уровнями ЛПС и EndoCAb, но более низкими уровнями sCD14 по сравнению с теми, у кого ВИЧ-инфекция быстро прогрессирует. Таким образом, в случае успешного контроля организмом ВИЧ-инфекции увеличенная МТ уравнивается увеличением нейтрализации ЛПС, что в сочетании со снижением системного ответа на ЛПС формирует эффективный барьер против хронического воспаления [46]. Интересно, что у отвечающих на АРТ пациентов МТ частично подавлена. Позже было показано, что ответ на АРТ может приводить к нормализации Т-клеточных субпопуляций и уменьшать олигоклональную экспансию Т-клеток, однако уровень активированных CD8+ Т-клеток остается повышенным [48].

Прямые данные, подтверждающие роль микробной транслокации как фактора, вызывающего патологическую иммунную активацию при хронической ВИЧ/ВИО-инфекции, были недавно получены Estes и соавт. [49]. Используя количественный и качественный иммуногистологический анализ в динамике развития ВИО-инфекции, авторы показали, что: 1 – микробные продукты можно обнаружить в *lamina propria* (LP) толстой кишки, в дренажных и дистальных лимфоузлах, и в печени хронически ВИО-инфицированных

макак-резусов (МР); 2 – микробная транслокация ассоциирована с нарушением интегральной целостности кишечного барьера ВИО-инфицированных МР; 3 – степень эпителиальных повреждений коррелирует с интенсивностью микробной транслокации; 4 – повреждение эпителиального барьера и микробная транслокация начинаются, похоже, в поздней стадии острой инфекции (на 14-й день после инфицирования); 5 – присутствие микробных продуктов во множестве анатомических сайтов ассоциировано с экспрессией IFN- α и IL-18 в отсутствие значимой локальной вирусной репликации в LP, что согласуется с прямой активацией иммунной системы; 6 – макрофаги хронически ВИО-инфицированных МР кажутся функционально неполноценными по отношению к их способности фагоцитировать транслоцированные микробные продукты; 7 – ни нарушение эпителиального барьера, ни инфильтрация микробных продуктов в LP не происходит во время хронической фазы ВИО-инфекции обезьян вида *Sooty mangabeys* (SM), у которых в отличие от МР не происходит патологического прогрессирования естественной ВИО-инфекции. Кроме того, при патогенной ВИО-инфекции снижается уровень экспрессии генов, регулирующих целостность эпителиального барьера, важные пищеварительные и метаболические функции при одновременном повышении транскрипции генов, связанных с иммунной активацией и воспалением [49].

Таким образом, при патогенной ВИО-инфекции МР происходит повреждение эпителиального барьера ЖКТ, следствием чего является микробная транслокация и, как результат, персистентная локальная иммунная активация, в основе которой лежит проникновение микробных продуктов типа ЛПС в кровотоки и продукция провоспалительных цитокинов IFN- α и IL-18, в том числе в дистальных лимфоузлах. Напротив, при быстром разрешении иммунной активации в острой фазе ВИО-инфекции мангобеев хроническая инфекция не сопровождается персистентной иммунной активацией, поскольку не наблюдается повреждения кишечного барьера и микробной транслокации. Помимо ЛПС при хронической ВИО-инфекции МР и ВИЧ-инфекции людей в крови возрастает уровень ЛПС-связывающего белка и sCD14 [50].

Эти и другие данные четко подтверждают предположение, что ЛПС прямо стимулирует иммунную систему *in vivo*.

Во время хронической фазы инфекции оставшиеся CD4+ Т-клетки медленно разрушаются в лимфоузлах, эффекторных тканях и крови, пока большинство из них не погибнет, что приводит к развитию оппортунистических инфекций и терминальной стадии заболевания, известной как СПИД. При хронической инфекции важнейшим предиктором развития заболевания является уровень иммунной активации, которая характеризуется ускоренным клеточным циклом, высоким уровнем апоптоза лимфоцитов, нарушением регуляции клеточного цикла и повышенным уровнем провоспалительных цитокинов [51; 52]. Таким образом, массивная инфекция CD4+ Т-клеток в ЛТК прямо ассоциирована с воспалением слизистой кишечника и нарушением целостности кишечного барьера, что приводит к транслокации бактерий из просвета кишки в периферическую кровь [46]. МТ и персистентная иммунная активация вызывают, в числе прочего, активацию фагоцитарной системы, о чем можно судить по уровню IFN- α , однако эффективного фагоцитоза микробных продуктов моноцитами/макрофагами при этом не наблюдается, что свидетельствует о функциональной неполноценности этих клеток при ВИЧ-инфекции [53]. Анализ восстановления иммунитета после АРТ показал, что быстрое восстановление числа CD4+ Т-клеток до ≥ 500 кл/мкл обусловлено более низким стартовым (до АРТ) уровнем ЛПС и более высоким уровнем sCD14 [54]. Поэтому отсутствие восстановления CD4 у лиц с подавленной репликацией вируса может быть вызвано активацией иммунной системы, обусловленной повышенными концентрациями ЛПС и других микробных продуктов в русле крови, что связано с изменениями кишечной проницаемости [55]. Из этого следует, что АРВ-терапия должна быть подкреплена механизмами, которые смогут обеспечить снижение проницаемости кишечного барьера, прежде всего за счет оптимизации кишечной микрофлоры, стимулирование неспецифических факторов очистки крови от бактерий и их продуктов, снижение патологической активации иммунной системы после острой ВИЧ-инфекции.

Роль Th17-лимфоцитов и регуляторных (Treg)-лимфоцитов в патогенезе ВИЧ-инфекции

Лимфоидная ткань кишечника является основным участком репликации вируса, поэтому гибель CD4+ Т-клеток на ранних фазах острой HIV- и SIV-инфекции [42; 45], апоптоз эпителиальных клеток и потеря интегральной целостности слизистой приводят к аномально высокому уровню МТ, которая индуцирует активацию иммунной системы [56]. Th17-лимфоциты являются важнейшей и крупнейшей субпопуляцией CD4+ Т-клеток. Они играют ключевую роль в борьбе против микробной транслокации, стимулируя пролиферацию эпителиальных клеток, продукцию ими антибактериальных дефензинов и рекрутирование нейтрофилов в мукозную лимфоидную ткань для элиминации бактерий и их продуктов. Известно, что при хронической ВИЧ/ВИО-инфекции в LP наблюдается только ограниченная вирусная репликация, т. е. повреждение эпителиального барьера не может быть следствием прямого действия вируса. Наиболее вероятный механизм связан с преимущественной потерей Th17-клеток в ЛТК при лентивирусной инфекции [57], поскольку именно эти клетки продуцируют цитокины, важные для пролиферации энтероцитов, и антибактериальные дефензивы, а IL-17, как было недавно показано, супрессирует опосредованное клетками Th1 повреждение кишечного эпителия. Сохранение этой субпопуляции клеток в кишечнике хронически ВИО-инфицированных мангобеев способствует сохранению целостности эпителиального барьера.

Таким образом, ранняя и массивная потеря Th17-клеток из ЛТК во время ВИЧ/ВИО-инфекции является ключевой детерминантой микробной транслокации [58]. При этом деплеция Th17-клеток сопровождается дифференцировкой Treg-клеток из общего с Th17-лимфоцитами пула предшественников и их экспансией, приводя к замкнутому циклу МТ- и деплеции Th17-клеток. Следует, однако, указать, что указанные события характерны лишь для патологической ВИО-инфекции макак-резусов, в то время как у мангобеев и зеленых обезьян при естественной инфекции и выраженной деплеции CD4+ Т-клеток МТ и хронической иммунной активации не наблюдается. Более того, даже при длительной

деплеции CD4+ Т-лимфоцитов инфекция имеет ограниченный характер и не прогрессирует до стадии иммунодефицита.

Повышение микробной транслокации на ранних стадиях заболевания ассоциировано также со значительными изменениями бактериальной флоры кишечника и усилением мукозного воспаления [59]. Однако остается неясным, являются ли изменения микробной флоры причиной или следствием мукозного воспаления и микробной транслокации. Хотя маркеры микробной транслокации (например, уровни бактериальных липополисахаридов, растворимого CD14 и бактериальной 16S рДНК) снижаются в ходе супрессивной АРТ, они остаются персистентно аномальными даже после нескольких лет лечения [60]. При этом восстановление CD4+ Т-клеток в ЛТК происходит много медленнее, чем в периферической крови, а деплеция Th17 клеток сохраняется, очевидно, пожизненно [42]. Высокий уровень в крови ЛПС и других бактериальных продуктов приводит к экспрессии моноцитами тканевых факторов, которые, в свою очередь, активируют каскад коагуляции, о чем можно судить по уровню маркера коагуляции d-Димера с последующим образованием тромбов. В конечном итоге это приводит к развитию сердечнососудистых заболеваний, часто с тромбоэмболическими осложнениями.

Выводы

Несмотря на длительное применение высоко-активной комбинированной АРТ, вызывающей глубокую супрессию вируса, в организме инфицированных пациентов сохраняется остаточная вирусемия, которая является результатом продукции вируса в стабильных вирусных резервуарах. Вирус, продуцируемый латентно инфицированными клетками после их активации, попадает в плазму, но не может инфицировать новые клетки из-за ингибирующего эффекта препаратов. Современная АРТ достигла потолка эффективности, поэтому дальнейший прогресс в лечении ВИЧ-инфекции возможен при использовании новых подходов, в том числе направленных на ликвидацию латентности и стабильных вирусных резервуаров.

Список литературы

1. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection / R. M. Gulick, J. Lalezari,

J. Goodrich [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 1429–41.

2. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection / R. T. Steigbigel, D. A. Cooper, P. N. Kumar [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 339–354.
3. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies / J. A. Sterne, M. May, D. Costagliola [et al.] // *Lancet.* – 2009. – Vol. 373. – P. 1352–1363.
4. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival / M. M. Kitahata, S. J. Gange, A. G. Abraham [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 1815–1826.
5. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study / S. Emery, J. A. Neuhaus, A. N. Phillips [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 197. – P. 1133–1144.
6. UNAIDS. Report on the global AIDS epidemic: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and World Health Organization (WHO). – 2008. – P. 1–36.
7. Continued improvement in survival among HIV-infected individuals with newer forms of highly active antiretroviral therapy / V. D. Lima, R. S. Hogg, P. R. Harrigan [et al.] // *Aids.* – 2007. – Vol. 21. – P. 685–692.
8. Collaboration TATC. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies // *The Lancet.* – 2008. – Vol. 372. – P. 293–299.
9. Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population / K. Bhaskaran, O. Hamouda, M. Sannes [et al.] // *JAMA.* – 2008. – Vol. 300. – P. 51.
10. Deeks S. G. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity / S. G. Deeks, A. N. Phillips // *BMJ.* – 2009. – Vol. 338. – P. 3172.
11. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The “Mortalite 2000 and 2005” surveys (ANRS EN19 and Mortavic) / C. Lewden, T. May, E. Rosenthal [et al.] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2008. – Vol. 48. – P. 590–598.
12. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease /

- V. A. Triant, H. Lee, C. Hadigan, S. K. Grinspoon // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92. – P. 2506–2512.
13. Serum immune activation markers are persistently increased in patients with HIV infection after 6 years of antiretroviral therapy despite suppression of viral replication and reconstitution of CD4+ T cells / M. A. French, M. S. King, J. M. Tschampa [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 200. – P. 1212–1215.
 14. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection / L. H. Kuller, R. Tracy, W. Bellosso [et al.] // *PLoS Med.* – 2008. – Vol. 5:e203.
 15. United Nations General Assembly. Political declaration on HIV/AIDS: intensifying our efforts to eliminate HIV/AIDS. United Nations General Assembly Resolution 65/277. – New York, United Nations, 2011.
 16. WHO, UNICEF, UNAIDS. Progress report 2011. Global HIV/AIDS response Epidemic update and health sector progress towards universal access. WHO, UNICEF, UNAIDS. Geneva, Switzerland. – December, 2011.
 17. US Food and Drugs Administration. Antiretroviral drugs used in the treatment of HIV infection, 2012.
 18. Viral blip dynamics during highly active antiretroviral therapy / M. Di Mascio, M. Markowitz, M. Louie [et al.] // *J. Virol.* – 2003. – Vol. 77. – P. 12165–12172.
 19. Preferred antiretroviral drugs for the next decade of scale up / I. Andrieux-Meyer, A. Calmy, P. Cahn [et al.] // *J. Int. AIDS Soc.* – 2012. – Vol. 15. – P. 17986.
 20. Bartlett J.G. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents / J.G. Bartlett, H. C. Lane. – 2007. Available at: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
 21. Shen L. Viral reservoirs, residual viremia, and the potential of highly active antiretroviral therapy to eradicate HIV infection / L. Shen, R. F. Siliciano // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 122 (1). – P. 22–28.
 22. Douek D. HIV Disease Progression: Immune Activation, Microbes, and a Leaky Gut / D. Douek // *Top. HIV Med.* – 2007. – Vol. 15 (4). – P. 114–117.
 23. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time / A. S. Perelson, A. U. Neumann, M. Markowitz [et al.] // *Science.* – 1996. – Vol. 271. – P. 1582–1586.
 24. Decay characteristics of HIV-1-infected compartments during combination therapy / A. S. Perelson, P. Essunger, Y. Cao [et al.] // *Nature.* – 1997. – Vol. 387. – P. 188–91.
 25. Finzi D. Viral dynamics in HIV-1 infection / D. Finzi, R. Siliciano // *Cell.* – 1998. – Vol. 93. – P. 665–671.
 26. Rong L. Modeling Latently Infected Cell Activation: Viral and Latent Reservoir Persistence, and Viral Blips in HIV-infected Patients on Potent Therapy / L. Rong, A. S. Perelson // *PLoS Comput Biol.* – 2009. – Vol. 5 (10): e1000533. doi:10.1371/journal.pcbi.1000533.
 27. Low-level viremia persists for at least 7 years in patients on suppressive antiretroviral therapy / S. Palmer, F. Maldarelli, A. Wiegand [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2008. – Vol. 105. – P. 3879–3884.
 28. Residual HIV-1 RNA in blood plasma of patients taking suppressive highly active antiretroviral therapy / G. Dornadula, H. Zhang, B. VanUitert [et al.] // *JAMA.* – 1999. – Vol. 282. – P. 1627–1632.
 29. The decay of the latent reservoir of replication-competent HIV-1 is inversely correlated with the extent of residual viral replication during prolonged anti-retroviral therapy / B. Ramratnam, J. E. Mittler, L. Zhang [et al.] // *Nat. Med.* – 2000. – Vol. 6. – P. 82–85.
 30. Duration of an intermittent episode of viremia / M. Di Mascio, J. K. Percus, O. E. Percus [et al.] // *Bull. Math. Biol.* – 2005. – Vol. 67. – P. 885–900.
 31. Long-term persistence of transmitted HIV drug resistance in male genital tract secretions: implications for secondary transmission / D. M. Smith, J. K. Wong, H. Shao [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 196. – P. 356–360.
 32. Induction of HIV-1 replication in latently infected CD4+ T cells using a combination of cytokines / T. W. Chun, D. Engel, S. B. Mizell [et al.] // *J. Exp. Med.* – 1998. – Vol. 188. – P. 83–91.
 33. Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection / T. W. Chun, L. Carruth, D. Finzi [et al.] // *Nature.* – 1997. – Vol. 387. – P. 183–188.
 34. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells / J. D. Siliciano,

- J. Kajdas, D. Finzi [et al.] // *Nat. Med.* – 2003. – Vol. 9. – P. 727–728.
35. Continued production of drug-sensitive human immunodeficiency virus type 1 in children on combination antiretroviral therapy who have undetectable viral loads / D. Persaud, G. K. Siberry, A. Ahonkhai [et al.] // *J. Virol.* – 2004. – Vol. 78. – P. 968–979.
36. Residual human immunodeficiency virus type 1 viremia in some patients on antiretroviral therapy is dominated by a small number of invariant clones rarely found in circulating CD4+ T cells / J. R. Bailey, A. R. Sedaghat, T. Kieffer [et al.] // *J. Virol.* – 2006. – Vol. 80. – P. 6441–6457.
37. Intermittent HIV-1 viremia (blips) and drug resistance in patients receiving HAART / R. E. Nettles, T. L. Kieffer, P. Kwon [et al.] // *JAMA.* – 2005. – Vol. 293. – P. 817–829.
38. Low-level viremia persists for at least 7 years in patients on suppressive antiretroviral therapy / S. Palmer, F. Maldarelli, A. Wiegand [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2008. – Vol. 105. – P. 3879–3884.
39. Douek D. HIV Disease Progression: Immune Activation, Microbes, and a Leaky Gut / D. Douek // *Top. HIV Med.* – 2007. – Vol. 15(4). – P. 114–117.
40. Weight loss, the gut and the inflammatory response in aids patients / T. P. Stein, B. Koerner, M. D. Schluter [et al.] // *Cytokine.* – 1997. – Vol. 9. – P. 143–147.
41. Pathogenesis of HIV infection: What the virus spares is as important as what it destroys / Z. Grossman, M. Meier-Schellersheim, W. E. Paul, L. J. Picker // *Nat. Med.* – 2006. – Vol. 12. – P. 289–295.
42. Severe CD4+ T-cell depletion in gut lymphoid tissue during primary human immunodeficiency virus type 1 infection and substantial delay in restoration following highly active antiretroviral therapy / M. Guadalupe, E. Reay, S. Sankaran [et al.] // *J. Virol.* – 2003. – Vol. 77. – P. 11708–11717.
43. Massive infection and loss of memory CD4+ T cells in multiple tissues during acute SIV infection / J. J. Mattapallil, D. C. Douek, B. Hill [et al.] // *Nature.* – 2005. – Vol. 434. – P. 1093–1097.
44. Biology of CCR5 and its role in HIV infection and treatment / M. M. Lederman, A. Penn-Nicholson, M. Cho, D. Mosier // *JAMA.* – 2006. – Vol. 296. – P. 815–826.
45. CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract / J. M. Brenchley, T. W. Schacker, L. E. Ruff [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2004. – Vol. 200. – P. 749–759.
46. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection / J. M. Brenchley, D. A. Price, T. W. Schacker [et al.] // *Nat. Med.* – 2006. – Vol. 12. – P. 1365–1371.
47. Shorter survival in advanced human immunodeficiency virus type 1 infection is more closely associated with T lymphocyte activation than with plasma virus burden or virus chemokine coreceptor usage / J. V. Giorgi, L. E. Hultin, J. A. McKeating [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1999. – Vol. 179. – P. 859–870.
48. Antiretroviral therapy corrects HIV-1-induced expansion of CD8+ CD45RA+ CD27–CD11a(bright) activated T cells / L. Yin, C. A. Rodriguez, W. Hou [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 122. – P. 166–172.
49. Damaged Intestinal Epithelial Integrity Linked to Microbial Translocation in Pathogenic SIV Infections / J. D. Estes, L. D. Harris, N. R. Klatt. [et al.] // *PLoS Pathog.* – 2010. – Vol. 6(8): e1001052. doi:10.1371/journal.ppat.1001052.
50. Microbial translocation is associated with increased monocyte activation and dementia in AIDS patients / P. Ancuta, A. Kamat, K. J. Kunstman [et al.] // *PLoS ONE.* – 2008. – 3: e2516.
51. Cell-cycle dysregulation in the immunopathogenesis of AIDS / M. Paiardini, B. Cervasi, R. Dunham [et al.] // *Immunol. Res.* – 2004. – Vol. 29. – P. 253–268.
52. Perturbations of cell cycle control in T cells contribute to the different outcomes of simian immunodeficiency virus infection in rhesus macaques and sooty mangabeys / M. Paiardini, B. Cervasi, B. Sumpter [et al.] // *J. Virol.* – 2006. – Vol. 80. – P. 634–642.
53. Inadequate clearance of translocated bacterial products in HIV-infected humanized mice / U. Hofer, E. Schlaepfer, S. Baenziger [et al.] // *PLoS Pathog.* 2010;6 doi: 10.1371/journal.ppat.1000867.
54. Biological determinants of immune reconstitution in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: The role of interleukin 7 and interleukin 7 receptor alpha

- and microbial translocation / R. Rajasuriar, D. Booth, A. Solomon [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 202. – P. 1254–1264. doi: 10.1086/656369.
55. Immune activation, apoptosis, and Treg activity are associated with persistently reduced CD4+ T-cell counts during antiretroviral therapy / S. Piconi, D. Trabattoni, A. Gori [et al.] // *AIDS.* – 2010. – Vol. 24. – P. 1991–2000. doi: 10.1097 / QAD. 0b013e32833c93ce.
56. Simian immunodeficiency virus-induced intestinal cell apoptosis is the underlying mechanism of the regenerative enteropathy of early infection / Q. Li, J. D. Estes, L. Duan [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 197. – P. 420–429.
57. Brenchley J. M. Differential Th17 CD4 T-cell depletion in pathogenic and nonpathogenic lentiviral infections / J. M. Brenchley, M. Paiardini, K. S. Knox // *Blood.* – 2008. – Vol. 112. – P. 2826–2835.
58. Critical loss of the balance between Th17 and T regulatory cell populations in pathogenic SIV infection / D. Favre, S. Lederer, B. Kanwar [et al.] // *PLoS Pathog* 2009;5:e1000295.
59. Early impairment of gut function and gut flora supporting a role for alteration of gastrointestinal mucosa in human immunodeficiency virus pathogenesis / A. Gori, C. Tincati, G. Rizzardini [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2008. – Vol. 46. – P. 757–758.
60. Plasma Levels of Bacterial DNA Correlate with Immune Activation and the Magnitude of Immune Restoration in Persons with Antiretroviral-Treated HIV Infection / W. Jiang, M. M. Lederman, P. Hunt [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 199. – P. 1177–1185.

БЛИСК ІЗЛИДНІ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

¹⁾Дьяченко А. Г., ²⁾Дьяченко П. А., ¹⁾Горобченко К. М.

¹⁾Сумський державний університет,

вул. Римського-Корсакова, 2, Суми, Україна, 40007;

²⁾Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського АМН України,
вул. Амосова, 5, Київ, Україна, 03038

Досягнення антиретровірусної терапії (АРТ) значно поліпшили якість життя ВІЛ-інфікованих людей. Втім, попри потужну комбіновану терапію чутливі методи часто виявляють низький рівень віремії. До того ж у багатьох пацієнтів спостерігаються транзиторні випадки віремії вище рівня детекції. Нездатність АРТ виділити вірус навіть у тих пацієнтів, у яких він не визначається протягом багатьох років, пов'язана з наявністю персистентної інфекції в деяких клітинних та анатомічних резервуарах. Очевидно, латентні резервуари є головною перешкодою ерадикації ВІЛ. Крім того, навіть глибока супресія вірусної реплікації не відновлює в повному обсязі імунний статус, порушений унаслідок ВІЛ-інфекції. Це відбувається внаслідок хронічної активації імунної системи, викликаній підвищенням проникності кишкового бар'єра та транслокацією бактерій та продуктів їх розпаду. Прогрес в ерадикації інфекції потребує нових підходів у боротьбі з латентністю та імунodefіцитом.

Ключові слова: вірус імунodefіциту людини (ВІЛ), ВІЛ-інфекція, латентність, антиретровірусна терапія (АРТ), мікробна транслокація (МТ), імунна активація.

LUSTER AND POVERTY OF HIV-INFECTION ANTIRETROVIRAL THERAPY

¹⁾Dyachenko A. G., ²⁾Dyachenko P. A., ¹⁾Gorobchenko K. M.

¹⁾Sumy State University,

2, Rymkogo-Korsakova St., Sumy, Ukraine, 40007;

²⁾Centre of Epidemiology and Infectious Diseases named after L. V. Gromashevskiy AMS of Ukraine,
5, Amosov St., Kiev, Ukraine, 03038

Advances in antiretroviral therapy (ART) have drastically improved the quality of life for people with HIV infection. However, complex therapy leads to suppression of plasma viral loads in HIV-1 patients. Despite this therapy, a low level of viremia in plasma can be frequently detected by sensitive clinical assays. Additionally, many patients experience transient episodes of viremia above the detection limit, even if they have been undergoing highly suppressive therapy for many years. Failure of HAART to eradicate HIV associates with the

existence of persistent infection in certain cellular and anatomical reservoirs. The latent reservoir considers being the major hurdle in HIV eradication. In addition, deep suppression of viral replication does not restore the immune status fully that was effected by HIV infection. This is a consequence of chronic immune activation, caused by the increased permeability of the intestinal barrier and translocation of bacteria and products of their decay. Progress in the infection eradication requires new approaches in the fight against latency and immunodeficiency.

Key words: human immunodeficiency virus (HIV), HIV-infection, latency, antiretroviral therapy (ART), microbial translocation (MT), immune activation.