



А.Г. Дьяченко¹, С.Л. Грабовый², П.А. Дьяченко³,
Е.Н. Горобченко¹

¹ Сумский государственный университет

² Сумский областной центр профилактики и борьбы со СПИДом

³ ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней
имени Л.В. Громашевского НАМН Украины», Киев

Антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции: что, когда и почему?

Достижения антиретровирусной терапии (АРТ) резко улучшили качество жизни ВИЧ-инфицированных. Однако, несмотря на то что мощная комбинированная терапия обычно снижает вирусную нагрузку в плазме ВИЧ-1 пациентов ниже уровня обнаружения рутинными клиническими методами, более чувствительные методы часто выявляют низкий уровень вiremии. Кроме того, у многих пациентов наблюдаются транзиторные эпизоды вiremии выше уровня детекции даже на фоне продолжающейся многие годы АРТ. Неспособность АРТ элиминировать ВИЧ даже у тех пациентов, у которых вирус в течение многих лет не обнаруживают, связана с наличием персистентной инфекции в некоторых клеточных и анатомических резервуарах. Очевидно, латентные резервуары являются главным препятствием эрадикации ВИЧ. Прогресс в эрадикации инфекции требует новых подходов в борьбе с латентностью, которая сохраняется даже в условиях полного прекращения репликации вируса. Настоящий обзор посвящен обсуждению этих перспектив и возможностей клинического применения.

Ключевые слова

Вирус иммунодефицита человека, антиретровирусная терапия, латентность.

Свыше 30 млн человек в мире инфицированы ВИЧ, более 2 млн заболевают ежегодно [59]. Внедрение в широкую медицинскую практику высокоэффективной антиретровирусной терапии (АРТ) коренным образом изменило течение ВИЧ-инфекции и в индивидуальном, и в глобальном планах [32, 33]. Целью АРТ является супрессия репликации вируса, что должно приводить к восстановлению способности иммунной системы бороться с оппортунистическими и другими инфекциями [41]. Новые мощные противовирусные препараты, доступные большинству пациентов, позволяют добиться вирусологического эффекта, т. е. снижения вирусной нагрузки в крови ВИЧ-инфицированных даже в случае безуспешности предшествующего лечения или резистентности вируса к некоторым препаратам [10, 43]. Тема лекарственной устойчивости сохраняет высокую актуальность осо-

бенно для пациентов с длительным течением ВИЧ-инфекции, для лечения которых ранее использовали субоптимальные дозы препаратов или монотерапию. У таких пациентов часто накапливается устойчивость к двум и даже трем классам АРВ препаратов [62]. Однако современные возможности АРТ позволяют оказывать помощь и таким пациентам [11].

Колоссальный прогресс, достигнутый в лечении ВИЧ-инфекции, позволяет инфицированным людям вести почти нормальный образ жизни. 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 виру-

© А.Г. Дьяченко, С.Л. Грабовый, П.А. Дьяченко,
О.М. Горобченко, 2014

са сохраняется годами в таких вирусных резервуарах 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. Все без исключения препараты, применяемые для контроля вирусной репликации, обладают острым или (чаще) хроническим токсическим эффектом. В результате этого ожидаемая продолжительность жизни находящихся на АРТ пациентов более чем на 10 лет меньше, чем общей популяции. У таких индивидуумов гораздо раньше развиваются болезни зрелого и пожилого возраста (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, болезни печени и почек, неврологические дисфункции и т. д.) с сопутствующим увеличением смертности от этих заболеваний. В то же время смертность от заболеваний, ассоциированных с ВИЧ/СПИДом, падает.

Таким образом, парадокс АРТ состоит в том, что, несмотря на мощный противовирусный эффект, элиминировать вирус из организма не удастся. 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 неотличим 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.

В последние годы было установлено, что естественное течение ВИЧ-инфекции можно разделить на две основные фазы. Во время первой (острой) фазы продолжительностью 2–3 нед происходит быстрая гибель основной популяции CD4⁺ Т-лимфоцитов, до 80 % которых сосредоточено в лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником [16]. 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 он является быстрым и также имеет фазовый характер [23, 37, 38, 57]. Вслед за началом высокоактивной 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 ви-

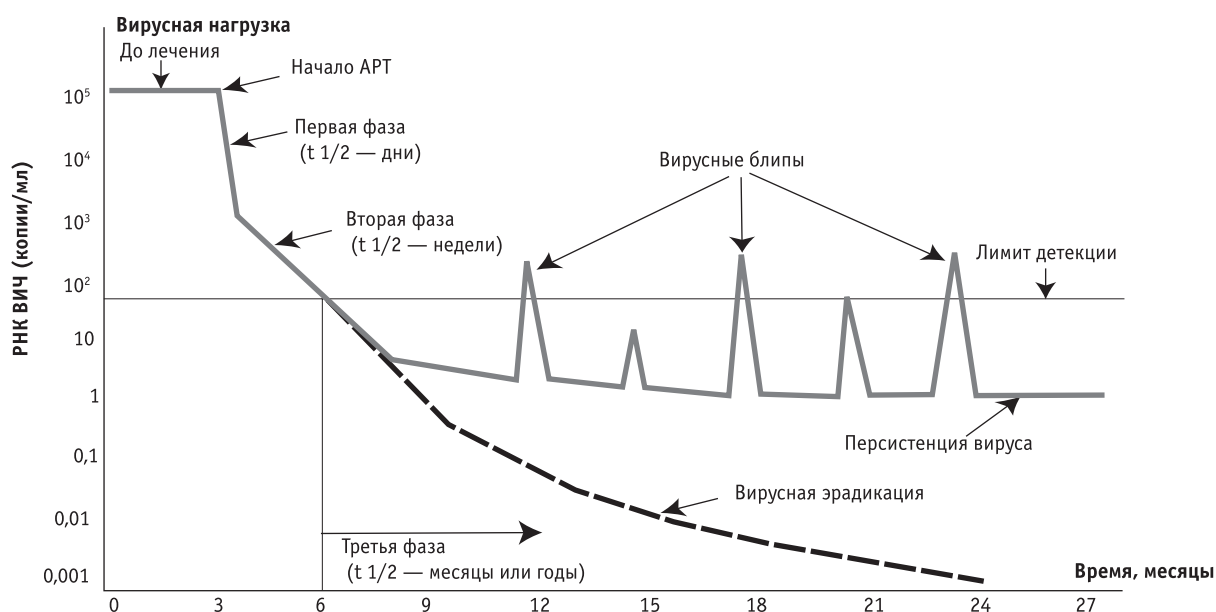


Рис. 1. Схема снижения вирусной нагрузки после начала АРТ [46]

руспродуцирующих клеток погибает, начинается вторая 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 2 нед. 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 (см. рис. 1) [19].

Установление факта, что большая часть плазменного вируса продуцируется клетками с относительно коротким периодом полураспада, позволило прийти к выводу о том, что эрадикация ВИЧ-инфекции при помощи АРТ возможна. Более того, А. Perelson и соавт. [38] 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 высокочувствительными методами удается выявить очень низкий (1–10 копий/мл) уровень виремии [34]. Природа этой остаточной виремии (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 [15]. Альтернативная гипотеза предполагает продукцию вируса латентно инфицированными клетками после их активации, однако без последующих циклов репликации [48]. Результатом одновременной активации значительного количества латентно инфицированных клеток и важнейшим доказательством длительной персистенции ВИЧ-1 являются эпизоды транзитной виремии выше порога обнаружения, т. н. блипы (см. рис. 1) [44]. Частота «блипов» относительно невелика, длительность виремии колеблется от нескольких суток до 3 нед. Вирусная нагрузка при этом возрастает в среднем до 150 копий/мл [13, 14].

Такая длительная персистенция вируса, хотя и на низком уровне, объясняется рядом факто-

ров, 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 [51]. 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 реактивации Т-клеток [8]. Более того, ВИЧ-1 может персистировать в латентной форме в покоящихся CD4⁺ Т-лимфоцитах даже у пациентов, находящихся на АРТ [7, 18]. Эти латентно инфицированные клетки составляют вирусный резервуар, определяемый как тип клеток или анатомическая структура, в которой репликативно компетентная форма вируса персистирует 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 мес, сохраняясь таким образом у находящегося на АРТ пациента пожизненно [50].

Тщательный генетический анализ вирусной РНК из ОВ показал, что она имеет архивный характер и не содержит новых мутаций лекарственной резистентности [40]. Это справедливо даже в отношении пациентов, находящихся на лечении несколько лет препаратами с очень низким генетическим барьером устойчивости [4]. Длительное исследование ОВ показало полное отсутствие эволюционных изменений в генетическом материале вируса [3]. Аналогичная ситуация наблюдается и при вирусных «блипах»: выделяемые при этом вирусы не содержат новых мутаций [31]. 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 [34].

Таким образом, следует считать документально установленным фактом наличие у ВИЧ-инфицированных вирусного резервуара в виде латентно инфицированных клеток, которые устойчивы к супрессивному воздействию высокоактивной АРТ и иммунной системы и способны к активации, сопровождающейся продукцией вируса и виремией, но без новых циклов инфекции и репродукции.

Препараты и протоколы АРТ

В соответствии с Декларацией Генассамблеи ООН [55] 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 в мире с ВИЧ-инфекцией. Широкомасштабное внедрение АРТ с 1995 г. уже предотвратило смерть 2,5 млн человек [59]. 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 [56]. В 2011 г. в Женеве были одобрены рекомендации по ведению больных, включая схемы лечения, в странах с ограниченными ресурсами [13]. МОЗ Украины в целях распространения по всей территории Украины оптимальных методов диагностики и лечения и их унификации принял Приказ № 551 от 12.07.2010 «Прозатвердження 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 [1].

Краткосрочные рекомендации (1–3 года)

Первая линия АРТ

Исходя из вышеперечисленных принципов, в качестве схемы первой линии ВОЗ рекомендует комбинацию двух препаратов из группы NNRTI и одного препарата из группы PI, например, тенофовир (TDF), ламивудин (ЗТС) и эфавиренц (EFV) в одном приеме [58].

АРТ второй линии

Хотя комбинация препаратов первой линии демонстрирует высокую эффективность у большинства пациентов и ее можно применять в течение длительного времени, некоторые из них могут не ответить на лечение. В этом случае следует переходить к схемам второй/третьей линии. При этом желательно сохранить один из ингибиторов протеазы, например, атазанавир плюс ритонавир в низкой дозе (АТV/г) или дарунавир/ритонавир (DRV/г). Это снижает

количество принимаемых таблеток и позволяет делать это однократно. Еще одна возможная схема второй/третьей линии, отличающаяся низкой стоимостью, включает дарунавир (DRV), этавирин (ETV) и ралтегравир (RAL).

Рекомендации для длительного лечения (3–10 лет)

Комбинация TDF (или альтернатива TDF)/ЗТС/EFV может быть основой для длительного лечения. Новейшие препараты, включая недавно одобренные FDA эльвитегравир, кобицистат, тенофовир и эмтрицитабин или основанные на рилпивирине схемы, также пригодны для длительного применения. Ингибитор интегразы долутегравир (DTG) в сочетании с абакавиром и ЗТС также можно применять однократно.

Для последующего (пожизненного) лечения следует применять препараты и их комбинации, имеющие минимальную перекрестную резистентность с препаратами первой линии АРТ в случае ее неудачи. Рекомендуют формулы, основанные на DRV/г или DTG и включающие ингибиторы протеазы.

Когда следует начинать АРТ?

Лучшее время для начала антиретровирусной терапии до сих пор остается предметом интенсивной дискуссии. В идеале лечение должны начинать в первые 2–3 нед после инфекции, т. е. во время острой фазы. Открытие вирусных резервуаров, в которых интегрированный провирус может длительное время персистировать, укрываясь от иммунного ответа и мощной терапии, является важнейшим аргументом в пользу раннего начала лечения и агрессивного его проведения. Поскольку, как только резервуары латентно инфицированных клеток установлены, их эрадикация становится очень трудной. Однако привлекательность ранней терапии ограничивается заболеваемостью и смертностью, которые связаны с кумуляцией токсического эффекта при длительном воздействии препаратов. По сути, выбирая стартовую точку АРТ, врачи вынуждены балансировать между рисками и преимуществами отложенного лечения. В соответствии с консенсусом, основным критерием выбора начала лечения является количество CD4⁺ Т-лимфоцитов в крови (маркер иммунного статуса), а не вирусная нагрузка (маркер вирусной репликативной активности) [52]. Лечение пациентов с выраженными клиническими симптомами должно начинаться независимо от количества CD4⁺ Т-клеток, однако стартовый порог, с которого должны начинать терапию пациентов без симптомов, долгое время оставался неопре-

деленным, что создавало массу трудностей для пациентов, врачей и менеджеров [12]. Разные организации рекомендовали различные стартовые точки лечения, исходя в основном из доступности ресурсов, пока в 2008 г. Международное общество по изучению СПИДа (International AIDS Society) рекомендовало не начинать лечение взрослых ВИЧ-инфицированных людей до тех пор, пока содержание в крови CD4⁺ Т-клеток не снизится ниже 350 клеток/мкл [22]. Со своей стороны ВОЗ рекомендовал в странах с ограниченными ресурсами не начинать терапию пациентов без симптомов, если концентрация Т-клеток превышает 200 клеток/мкл [20]. Таким образом, количество 350 (200) клеток/мкл не имеет серьезного рационального значения, являясь скорее результатом консенсуса. По нашему мнению, при выборе времени начала лечения важное значение имеет также вирусная нагрузка как показатель вирусной репликативной активности. Если при концентрации CD4⁺ лимфоцитов ≥ 300 клеток/мкл вирусная нагрузка составляет ≥ 1000 копий/мл или наблюдается ее быстрый рост, лечение должны начинать немедленно. В противном случае сформировавшийся резервуар латентного вируса будет представлять угрозу для эффективного лечения. В ходе обсуждения этой важной проблемы в последние годы чаще высказывают точку зрения, поддерживающую более раннее начало лечения, т. е. при более высоком содержании CD4⁺ лимфоцитов в крови. К тому же новые менее токсичные и лучше переносимые препараты позволили оптимизировать лечебные схемы и условия приема. В результате более раннее начало лечения позволяет избежать необратимых изменений, вызываемых вирусом, и развития оппортунистических инфекций. Лечение пациентов с высоким содержанием CD4⁺ Т-клеток может снизить инфекционность, играя существенную роль в профилактике трансмиссии вируса в популяции [21]. В многочисленных публикациях показано, что раннее начало лечения позволяет быстро повысить содержание CD4⁺ Т-клеток и поддерживать этот высокий уровень в течение многих лет, в то время как при отложенном лечении не удастся существенно повысить уровень клеток [7, 26, 29, 41, 45, 47, 61]. Метаанализ, проведенный J. Perez-Molina и соавт. [39], поддерживает то же мнение от противоположного: начало АРТ при очень низком содержании CD4⁺ Т-лимфоцитов (меньше 50 и 200 клеток/мл) не имеет существенного лечебного эффекта через 48/96 нед лечения. При этом состав индивидуальных компонентов фармакологической схемы не влияет на конечный результат.

Общий вывод исследователей таков: раннее начало АРТ более благоприятно для пациентов по сравнению с текущими рекомендациями, лечение следует начинать при концентрации клеток по крайней мере выше 350 в 1 мкл или даже выше 500 клеток/мкл. Эта точка зрения находит отражение в последних клинических рекомендациях [35, 36, 45]. Лишь немногие исследователи поддерживают действующие рекомендации [49].

К тому же раннее начало лечения ограничивает количество латентно инфицированных клеток, уменьшая латентные резервуары [6]. M. Strain и соавт. [53] показали, что ранняя терапия может уменьшить размер и ускорить распад латентного резервуара. Впрочем частичное сокращение латентного резервуара может не иметь значительных клинических преимуществ, поскольку теоретически даже одна вирусная частица или провирусный геном могут привести к реинфекции. Это касается прежде всего пациентов, которые прерывают лечение на фоне длительной глубокой супрессии. Тем более что латентный вирусный пул имеет гетерогенный и динамичный состав, персистируя в различных клетках и анатомических резервуарах, что еще более осложняет эрадикацию [54].

Эффективность АРТ с точки зрения фармакодинамики

Итак, АРТ у восприимчивых пациентов супрессирует все текущие циклы репликации, не влияя на стабильные вирусные резервуары. Каким образом АРТ может так полно подавлять вирусную репликацию? Стандартный протокол АРТ включает три 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) [4]. Чтобы оценить, насколько эффективно АРТ подавляет репликацию вируса *in vivo*, нужно количественно определить способность отдельных противовирусных препаратов или их комбинаций супрессировать вирусную репликацию при клинически значимых концентрациях. Важнейшими фармакокинетическими параметрами лекарственных средств являются клинически значимая концентрация (D), концентрация препарата, которая на 50 % подавляет ожидаемый эффект (IC₅₀) и наклон кривой (m), описывающий зависимость «доза — эффект». Используя одноэтапный анализ и математическую модель, основанную на этих параметрах, удалось показать, что значения m различны для разных классов противовирусных препаратов и являются внутренней характеристикой каждого из них [48].

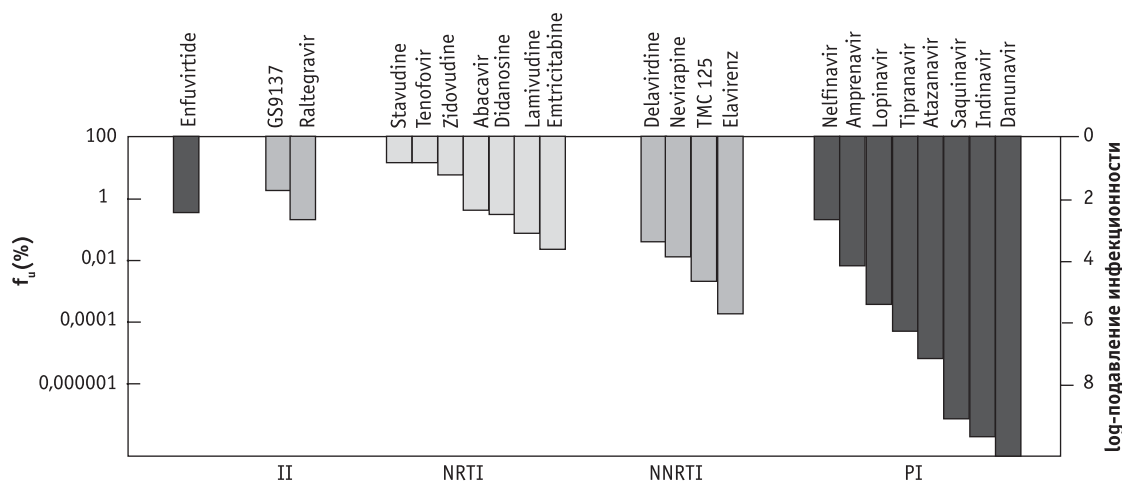


Рис. 2. Относительная эффективность противовирусных препаратов при максимальных концентрациях (C_{max}). Относительная эффективность равна логарифму уменьшения инфекционности при клинически значимых концентрациях ($1/f_u$) [48]

PI — ингибиторы (И) слияния, II — И интеграции, NRTI — нуклеозидные И обратной транскриптазы, NNRTI — ненуклеозидные И обратной транскриптазы, PI — И протеазы

Согласно полученным данным, наименьший, близкий к 1 наклон кривой, характерный для некооперативных реакций, присущ препаратам группы NRTI и ингибиторам интегразы. Напротив, NNRTI, PI и ингибиторы слияния имели наклон кривой, больший 1. Противовирусная активность препаратов носила ярко выраженную зависимость от класса препаратов и отличалась более чем на 9 логарифмов (рис. 2). Наибольшее значение наклона кривой отмечалось для эфавиренца (EFV), относящегося к группе NNRTI, и набора ингибиторов протеазы, которые демонстрируют больше 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, что объясняет, почему наиболее эффективный начальный режим АРТ инвариантно включает NNRTI и/или PI [4]. Установлено, что даже пропуск приема нескольких доз эфавиренца и дарунавира не влияет на клиническую эффективность [4]. Эти результаты предполагают, что оптимальный режим АРТ полностью прекращает все текущие циклы вирусной репликации. При правильном использовании АРТ может поддерживать супрессию вирусной репликации неопределенно долго.

Новые принципы лечения латентной ВИЧ-инфекции

Хотя сегодня АРТ практически достигла предела теоретической эффективности, полностью подавляя репликативную активность вируса в продуктивно инфицированных клетках, элиминировать вирус из организма не удастся. Главным препятствием на пути эрадикации вируса является провирусная латентность ВИЧ-1 в покоящихся $CD4^+$ Т-клетках памяти. Интегрированная в геном хозяина репликативно компетентная вирусная ДНК может оставаться молчащей неопределенно долгое время, избегая тем самым воздействия АРТ и иммунной системы. Поэтому целью стратегии АРТ является индукция и очистка, известные как стратегия *kick and kill*, т. е. индукция транскрипции немого провируса, делая его чувствительным к иммунному и лекарственному воздействию [5]. Одним из потенциальных инструментов в борьбе с латентностью являются ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC). Этот фермент удаляет ацетиловые группы из гистоновых хвостов, снижая транскрипцию с клеточных и вирусных промоторов. Известны два ингибитора HDAC — вориностат (VOR) и вальпроевая кислота (VPA), которые активизируют транскрипцию ВИЧ на клеточных моделях и в культуре клеток пациента *ex vivo*. Оба препарата проходят клинические испытания [2, 28]. В пилотных клинических исследованиях VPA получены противоречивые результаты. Что касается VOR, то предварительные результаты более обнадеживающие. После одной дозы препарата в 400 мг содержание ВИЧ-1 РНК в покоящихся $CD4^+$ Т-клетках зна-

чительно (в 3–9 раз) возрастает, что свидетельствует о разрушении латентности [2]. Другие препараты из этой же группы проходят II фазу клинических испытаний [60]. Еще один потенциальный индуктор транскрипции — дисульфирам — является цинкхелирующим средством, метаболит которого (диэтилпирикарбамат) также способен активизировать экспрессию ВИЧ в культуре клеток. В ходе пилотного исследования с участием 14 пациентов было показано умеренное, но статистически значимое повышение уровня ВИЧ-1 РНК в плазме [17]. Эти исследования доказывают, что вирусная латентность может быть разрушена.

Еще одно многообещающее направление — генетическая модификация вирусной мишени, делающей ее невосприимчивой к вирусу. Известно, что индивидуумы, гомозиготные по природной мутации *ccr5Δ32* корцептора CCR5, устойчивы к R5-тропным вариантам ВИЧ-1. Ценность этого подхода оценена после эпизода с т. н. берлинским пациентом. У этого ВИЧ-инфицированного пациента развилась миелоидная лейкемия, вследствие чего ему после лучевой и химиотерапии были пересажены гематопоэтические стволовые клетки от гомозиготного по *ccr5Δ32* донора. В результате после 7 лет без лечения у него не определяется вирусная нагрузка при чувствительности метода 1 копия/мл [24]. Был разработан метод, позволяющий инактивировать определенный ген при помощи цинкфингернуклеазы (ZFN), которая специфически взаимодействует с ДНК-последовательностью. При этом из крови больного изолируют CD4⁺ Т-лимфоциты или стволовые клетки и обра-

батывают их *ex vivo* ZFN. После этого лимфоциты интенсивно пролиферируют *in vitro* и затем возвращают в кровяное русло того же больного. Аналогичным образом поступают с корцептором CCR4 в случае X4-тропных субтипов вируса. Продолжаются клинические испытания безопасности и эффективности аутологических клеток CCR5-ZFN, известных как SB-728-T. Предварительные результаты показывают значительное повышение уровня CD4⁺ Т-клеток [25, 27]. Более того, клетки SB-728-T не только персистируют длительное время, но и пролиферируют, и даже переносятся в лимфоидную ткань кишечника.

Заключение

Таким образом, в условиях применения высокоактивной и продолжающейся годами антиретровирусной терапии, вызывающей глубокую супрессию вируса, в организме инфицированных пациентов поддерживается остаточная вирусная нагрузка, которая является результатом продукции вируса в стабильных вирусных резервуарах, но без дополнительных циклов репликации. Вирус, продуцируемый латентно инфицированными клетками после их активизации, попадает в плазму, но не может инфицировать новые клетки из-за ингибирующего эффекта препаратов. Современная антиретровирусная терапия 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.

Авторы выражают глубокую благодарность О.П. Юрченко за техническую помощь в работе.

Список литературы

- Andrieux-Meyer I., Calmy A., Cahn P. et al. Preferred antiretroviral drugs for the next decade of scale up // J. Int. AIDS Soc.— 2012.— Vol. 15.— P. 17986.
- Archin N.M. et al. Administration of vorinostat disrupts HIV-1 latency in patients on antiretroviral therapy // Nature.— 2012.— Vol. 487.— P. 482–485.
- Bailey J.R., Sedaghat A.R., Kieffer T. et al. 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. Virol.— 2006.— Vol. 80.— P. 6441–6457.
- Bartlett J.G., Lane H.C. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. 2007. Available at: <http://aidsinfo.nih.gov/content/files/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed January 2008.
- Barton K.M., Burch B.D., Soriano-Sarabia N., Margolis D.M. Prospects for Treatment of Latent HIV // Clin. Pharmac. Therapeutics.— 2013.— Vol. 93.— P. 46–56.
- Blankson J.N., Finzi D., Pierson T.C. et al. Biphasic decay of latently infected CD4⁺ T cells in acute human immunodeficiency virus type 1 infection // J. Infect. Dis.— 2000.— Vol. 182.— P. 1636–1642.
- Braithwaite R.S., Roberts M.S., Chang C.C. et al. Influence of alternative thresholds for initiating HIV treatment on quality-adjusted life expectancy: a decision model // Ann. internal med.— 2008.— Vol. 148 (3).— P. 178–185.
- Chun T.W., Engel D., Mizell S.B. et al. Induction of HIV-1 replication in latently infected CD4⁺ T cells using a combination of cytokines // J. Exp. Med.— 1998.— Vol. 188.— P. 83–91.
- Chun T.W., Carruth L., Finzi D. et al. Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection // Nature.— 1997.— Vol. 387.— P. 183–188.
- Clotet B., Bellos N., Molina J.M. et al. Efficacy and safety of darunavir— ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: A pooled subgroup analysis of data from two randomised trials // Lancet.— 2007.— Vol. 369 (9568).— P. 1169–1178.
- Cossarini F., Spagnuolo Vol., Gianotti N. et al. Management of HIV infection after triple class failure // N. Microbiolog.— 2013.— Vol. 36.— P. 23–39.
- Deeks S.G. Antiretroviral treatment of HIV infected adults // BMJ.— 2006.— Vol. 332 (7556).— P. 1489.
- Di Mascio M., Markowitz M., Louie M. et al. Viral blip dynamics during highly active antiretroviral therapy // J. Virol.— 2003.— Vol. 77.— P. 12165–12172.
- Di Mascio M., Percus J.K., Percus O.E. et al. Duration of an

- intermittent episode of viremia // *Bull. Math. Biol.*— 2005.— Vol. 67.— P. 885–900.
15. Dornadula G., Zhang H., VanUitert B. et al. Residual HIV-1 RNA in blood plasma of patients taking suppressive highly active antiretroviral therapy // *JAMA.*— 1999.— Vol. 282.— P. 1627–1632.
 16. Douek D. HIV Disease Progression: Immune Activation, Microbes, and a Leaky Gut // *ToP. HIV Med.*— 2007.— Vol. 15 (4).— P. 114–117.
 17. Doyon G., Zerbato J., Mellors J.W., Sluis-Cremer N. Disulfiram reactivates latent HIV-1 expression through depletion of the phosphatase and tensin homolog (PTEN). *AIDS* (2012); e-pub ahead of print 27 June 2012.
 18. Finzi D., Hermankova M., Pierson T. et al. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy // *Science.*— 1997.— Vol. 278.— P. 1295–1300.
 19. Finzi D., Siliciano R. Viral dynamics in HIV-1 infection // *Cell.*— 1998.— Vol. 93.— P. 665–671.
 20. Gilks C., Vitorio M. and the World Health Organisation guidelines development group. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach-2006 revision.
 21. Granich R.M., Gilks C.F., Dye C. et al. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model // *Lancet.*— 2009.— Vol. 373 (9657).— P. 48–57.
 22. Hammer S.M., Eron J.Jr., Reiss P. et al. International AIDS Society-USA. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society—USA panel // *JAMA.*— 2008.— Vol. 300 (5).— P. 555–570.
 23. Ho D.D., Neumann A.U., Perelson A.S. et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection // *Nature.*— 1995.— Vol. 373.— P. 123–126.
 24. Hütter G. et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stemcell transplantation // *N. Engl. J. Med.*— 2009.— Vol. 360.— P. 692–698.
 25. June C. et al. Introduction of acquired CCR5 deficiency with zinc finger nuclease— modified autologous CD4 T cells (SB-728-T) correlates with increases in CD4 count and effects on viral load in HIV-infected subjects. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, 5–8 March 2012.
 26. Kitahata M.M., Gange S.J., Abraham A.G. et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival // *N. Engl. J. Med.*— 2009.— Vol. 360.— P. 1815–1826.
 27. Lalezari J. et al. A single infusion of zinc finger nuclease CCR5 modified autologous CD4 T cells (SB-728-T) increases CD4 counts and leads to decrease in HIV proviral load in an aviremic HIV-infected subject. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, 5–8 March 2012.
 28. Lehrman G. et al. Depletion of latent HIV— 1 infection in vivo: a proof-of-concept study // *Lancet.*— 2005.— Vol. 366.— P. 549–555.
 29. Loka J.J., Boscha R.J., Benson C.A. et al. Long-term increase in CD4⁺ T-cell counts during combination antiretroviral therapy for HIV-1 infection // *AIDS.*— 2010.— Vol. 24 (12).— P. 1867–1876. doi:10.1097/QAD.0b013e32833adbcf.
 30. Lynch S., Ford N., van Cutsem G. et al. Getting HIV treatment to the most people // *Science.*— 2012.— Vol. 337 (6092).— P. 298–300.
 31. Nettles R.E., Kieffer T.L., Kwon P. et al. Intermittent HIV-1 viremia (blips) and drug resistance in patients receiving HAART // *JAMA.*— 2005.— Vol. 293.— P. 817–829.
 32. Palella F.J., Delaney K.M., Moorman A.C. et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV outpatient study investigators // *N. Engl. J. Med.*— 1998.— Vol. 338 (13).— P. 853–860.
 33. Palella F.J., JR, Baker R.K., Moorman A.C. et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study // *J. AIDS.*— 2006.— Vol. 43 (1).— P. 27–34.
 34. Palmer S., Maldarelli F., Wiegand A. et al. Low-level viremia persists for at least 7 years in patients on suppressive antiretroviral therapy // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 2008.— Vol. 105.— P. 3879–3884.
 35. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Washington, DC: Dept. Health and Human Services; November 32008. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents; P. 1–139.
 36. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Dept. of Health and Human Services; December 12009. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents; P. 1–161.
 37. Perelson A.S., Neumann A.U., Markowitz M. et al. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time // *Science.*— 1996.— Vol. 271.— P. 1582–1586.
 38. Perelson A.S., Essunger P., Cao Y. et al. Decay characteristics of HIV-1-infected compartments during combination therapy // *Nature.*— 1997.— Vol. 387.— P. 188–191.
 39. Perez-Molina J.A., Diaz-Mendez M., Plana M. et al. Very late initiation of HAART impairs treatment response at 48 and 96 weeks: results from a meta— analysis of randomized clinical trials // *J. Antimicrob. Chemother.*— 2012.— Vol. 67.— P. 312–321.
 40. Persaud D., Siberry G.K., Ahonkhai A. et al. Continued production of drug-sensitive human immunodeficiency virus type 1 in children on combination antiretroviral therapy who have undetectable viral loads // *J. Virol.*— 2004.— Vol. 78.— P. 968–979.
 41. Phillips A.N., Gazzard B. et al. Rate of AIDS diseases or death in HIV-infected antiretroviral therapy-naive individuals with high CD4 cell count // *AIDS.*— 2007.— Vol. 21 (13).— P. 1717–1721.
 42. Phillips A.N., Gazzard B.G., Clumeck N. et al. When should antiretroviral therapy for HIV be started? // *BMJ.*— 2007.— Vol. 334.— P. 76–78.
 43. Pichenot M., Deuffic-Burban S., Cuzin L., Yazdanpanah Y. Efficacy of new antiretroviral drugs in treatment— experienced HIV-infected patients: a systematic review and meta— analysis of recent randomized controlled trials // *HIV Medicine.*— 2012.— Vol. 13 (3).— P. 148–155.
 44. Ramratnam B., Mittler J.E., Zhang L. et al. The decay of the latent reservoir of replication-competent HIV-1 is inversely correlated with the extent of residual viral replication during prolonged antiretroviral therapy // *Nat. Med.*— 2000.— Vol. 6.— P. 82–85.
 45. Robbins G.K., Spritzler J.G., Chan E.S. et al. Incomplete reconstitution of T cell subsets on combination antiretroviral therapy in the AIDS Clinical Trials Group protocol 384 // *Clin. Infect. Dis.*— 2009.— Vol. 48.— P. 350–361.
 46. Rong L., Perelson A.S. (2009) Modeling Latently Infected Cell Activation: Viral and Latent Reservoir Persistence, and Viral Blips in HIV— infected Patients on Potent Therapy // *PLoS Comput Biol* 5(10): e1000533. doi:10.1371/journal.pcbi.1000533.
 47. Sabin C.A., Phillips A.N. Should HIV therapy be started at a CD4 cell count above 350 cells/microl in asymptomatic HIV-1-infected patients? // *Curr. Opin. Infect. Dis.*— 2009.— Vol. 22.— P. 191–197.
 48. Shen L., Siliciano R.F. Viral reservoirs, residual viremia, and the potential of highly active antiretroviral therapy to eradicate HIV infection // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 2008.— Vol. 122 (1).— P. 22–28.
 49. Siegfried N., Uthman O.A., Rutherford G.W. Optimal time for initiation of antiretroviral therapy in asymptomatic, HIV-infected, treatment-naive adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 3. Art. No.: CD008272.
 50. Siliciano J.D., Kajdas J., Finzi D. et al. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4⁺ T cells // *Nat. Med.*— 2003.— Vol. 9.— P. 727–728.
 51. Smith D.M., Wong J.K., Shao H. et al. Long-term persistence of transmitted HIV drug resistance in male genital tract secretions: implications for secondary transmission // *J. Infect. Dis.*— 2007.— Vol. 196.— P. 356–360.
 52. Sterling T.R., Chaisson R.E., Moore R.D. HIV-1 RNA, CD4 T-lymphocytes, and clinical response to highly active antiretroviral therapy // *AIDS.*— 2001.— Vol. 15 (17).— P. 2251–2257.
 53. Strain M.C., Little S.J., Daar E.S. et al. Effect of treatment, during primary infection, on establishment and clearance of cellular reservoirs of HIV-1 // *J. Infect. Dis.*— 2005.— Vol. 191.— P. 1410–1418.
 54. Strain M.C., Gunthard H.F., Havlir D. V. et al. Heterogeneous clearance rates of long-lived lymphocytes infected with HIV:

- intrinsic stability predicts lifelong persistence // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 2003.— Vol. 100.— P. 4819–4824.
55. 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.
 56. US Food and Drugs Administration. Antiretroviral drugs used in the treatment of HIV infection, 2012.
 57. Wei X., Ghosh S.K., Taylor M.E. et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection // Nature.— 1995.— Vol. 373.— P. 117–122.
 58. WHO. Short-term priorities for antiretroviral drug optimization: meeting report. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011.
 59. 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.
 60. Wightman F., Ellenberg P., Churchill M., Lewin S.R. HDAC inhibitors in HIV // Immunol. Cell Biol.— 2012.— Vol. 90.— P. 47–54.
 61. Wood R., Lawn S.D. Should the CD4 threshold for starting ART be raised? // Lancet.— 2009.— Vol. 373.— P. 1314–1316.
 62. Yamashita T.E., Phair J.P., Munoz A. et al. Immunologic and virologic response to highly active antiretroviral therapy in the multicenter AIDS cohort study // AIDS.— 2001.— Vol. 15 (6).— P. 735–746.

А.Г. Дьяченко¹, С.Л. Грабовий², П.А. Дьяченко³, О.М. Горобченко¹

¹Сумський державний університет

²Сумський обласний центр профілактики і боротьби зі СНІДом

³ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України», Київ

Антиретровірусна терапія ВІЛ-інфекції: що, коли й чому?

Досягнення антиретровірусної терапії (АРТ) різко поліпшили якість життя ВІЛ-інфікованих. Проте хоча потужна комбінована терапія зазвичай знижує вірусне навантаження в плазмі ВІЛ-1 пацієнтів понад рівень, який визначають рутинними клінічними методами, чутливіші методи часто дають змогу виявити низький рівень віремії. Крім того, у багатьох пацієнтів спостерігаються транзиторні епізоди віремії понад рівень детекції навіть на тлі АРТ, що триває багато років. Нездатність АРТ елімінувати ВІЛ навіть у тих пацієнтів, у яких вірус протягом багатьох років не виявляють, пов'язана з наявністю персистентної інфекції в деяких клітинних і анатомічних резервуарах. Очевидно, латентні резервуари є головною перешкодою щодо ерадикації ВІЛ. Прогрес в ерадикації інфекції вимагає нових підходів у боротьбі з латентністю, яка зберігається навіть в умовах повного припинення реплікації вірусу. Пропонований огляд присвячено обговоренню цих перспектив і можливостей клінічного застосування.

Ключові слова: вірус імунодефіциту людини, антиретровірусна терапія, латентність.

A.G. Dyachenko¹, S.L. Grabovyi², P.A. Dyachenko³, Ye.N. Gorobchenko¹

¹Sumy State University, Sumy, Ukraine

²Sumy Regional AIDS Profilaxis and Control Center, Sumy, Ukraine

³SI «Gromashevsky Research Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Antiretrovirus therapy: what, when, and why?

Advances in antiretroviral therapy (ART) have drastically improved the quality of life for people with HIV infection. But despite of potent combination therapy usually suppresses plasma viral loads in HIV-1 patients below the detection limit of conventional clinical assays, a low level of viremia frequently can be detected in plasma by more sensitive assays. Additionally, many patients experience transient episodes of viremia above the detection limit even after being on highly suppressive therapy for many years. Failure of HAART to eradicate HIV, even in patients with undetectable virus levels for many years, associates with the existence of persistent infection in certain cellular and anatomical reservoirs. The latent reservoirs appear to be the major hurdles in HIV eradication. Progress toward eradication of the infection will require novel approaches to target the latency that persist even when viral replication is completely halted. This review will discuss these strategies and their potential for clinical development.

Key words: human immunodeficiency virus (HIV), antiretroviral therapy (ART), latency.

Контактна інформація:

Дьяченко Анатолій Григорович, д. мед. н., проф. кафедри гігієни та екології з курсом мікробіології, вірусології та імунології
40018, м. Суми, вул. Санаторна, 31. E-mail: ag_dyachenko@list.ru

Стаття надійшла до редакції 18 вересня 2013 р.