Сравнительная характеристика разных типов спонтанного контроля прогрессирования ВИЧ-инфекции

Мазус А.И.,
Цыганова Е.В.,
Ольшанский А.Я.,
Гейне М.Д.,
Иванников Е.В.,
Глухоедова Н.В.,
Вдовина В.Н.,
Голохвастова Е.Л.

Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИДом
Департамента здравоохранения г. Москвы, 105275, г. Москва, Российская
Федерация

Особенности течения ВИЧ-инфекции неизменно представляют интерес для широкого круга клиницистов.

Цель работы – описание и характеристика пациентов из разных групп спонтанной «непрогрессии» ВИЧ-инфекции.

Материал и методы. В качестве примеров для обсуждения приведены результаты наблюдения за пациентами, состоящими на учете в МГЦ СПИД, чьи особенности течения инфекции укладываются в рамки спонтанной «непрогрессии». Выделена группа из 31 пациента: 15 элитных контроллеров, 12 ВИЧ-контроллеров и 4 контроллера вiremии. Дана характеристика каждой подгруппы.

Результаты и обсуждение. В статье представлен краткий обзор интересной и неоднородной группы ВИЧ-инфицированных пациентов со спонтанным контролем репликации вируса. Даны характеристики разных вариантов отсутствия прогрессирования инфекции, обобщены и изложены известные иммуногенетические особенности этой группы по данным современной литературы. Кроме того, суммированы и изложены освещенные в литературе факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у ВИЧ-инфицированных, в том числе у пациентов без прогрессирования заболевания в отсутствие антиретровирусной терапии, и обобщена важность изучения разных типов спонтанной «непрогрессии» ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова:

ВИЧ, элитные контроллеры, ВИЧ-контроллеры, контроллеры вiremии, «непрогрессоры»

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Мазус А.И., Цыганова Е.В., Ольшанский А.Я., Гейне М.Д., Иванников Е.В., Глухоедова Н.В., Вдовина В.Н., Голохвастова Е.Л. Сравнительная характеристика разных типов спонтанного контроля прогрессирования ВИЧ-инфекции // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 1. С. 28–35. doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-1-28-35

Статья поступила в редакцию 29.08.2019. Принята в печать 13.01.2020.

Comparative characteristics of different types of spontaneous HIV-1 non-progressors

Mazus A.I., Tsyganova E.V., Olshansky A.Ya.,
Heine M.D., Ivannikov E.V., Glukhoedova N.V.,
Vdovina V.N., Golokhvastova E.L.

Moscow City Centre for AIDS Prevention and Treatment,
105275, Moscow, Russian Federation

The aim – to identify and describe different types of spontaneous HIV-1 non-progressors.

Material and methods. We describe the cohort of 31 non-progressors that are under regular medical check-up in Moscow AIDS Center. We identify and characterize 15 elite controllers, 12 HIV controllers and 4 viremic controllers.

Results and discussion. This article provides a brief overview of the interesting and heterogeneous group of patients with long-term control of the HIV-1 replication. We define different variants of HIV-1 non-progression and summarize the main immunologic and genetic characteristics of this group according to the literature. In addition, we discuss the mechanisms underlying HIV-associated cardiovascular disease, including risk factors in patients with long-term spontaneous control of the infection. A better understanding of the mechanisms that underlie virologic control and the long-term clinical outcomes in these groups of patients will be an important step in understanding HIV infection.

Keywords:

HIV, elite controllers, HIV controllers, viremic controllers, «non-progressors»

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For citation: Mazus A.I., Tsyganova E.V., Olshansky A.Ya., Heine M.D., Ivannikov E.V., Glukhoedova N.V., Vdovina V.N., Golokhvastova E.L. Comparative characteristics of different types of spontaneous HIV-1 non-progressors. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2020; 9 (1): 28–35. doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-1-28-35 (in Russian)

Received 29.08.2019. **Accepted** 13.01.2020.

После заражения ВИЧ-1 скорость прогрессирования заболевания значительно варьирует у различных пациентов, что связывают с восприимчивостью и генетической изменчивостью вируса, иммунологическими факторами и сопутствующей патологией [1].

Несмотря на многообразие описанных в научной литературе форм прогрессии заболевания, среди больных ВИЧ-инфекцией выделено несколько основных вариантов течения инфекционного процесса:

- быстрая прогрессия: в отсутствие антиретровирусной терапии (АРТ) заболевание достигает терминальной стадии (уровень $CD4^+$ <300 клеток/мкл) в течение 2–3 лет;
- типичное (обычное) течение ВИЧ-инфекции – прогрессия заболевания до стадии СПИДа без приема АРТ происходит от 3 до 10 лет;
- течение ВИЧ-инфекции с отсутствием признаков прогрессирования без применения АРТ на протяжении ≥ 15 лет – «непрогрессоры».

Описаны разнообразные варианты непрогрессии ВИЧ-инфекции. Среди основных и наиболее часто упоминаемых вариантов можно выделить элитных контроллеров (elite controllers), ВИЧ-контроллеров (HIV controllers) и контроллеров вiremии (viremic controllers) [1, 2]. В группу элитных контроллеров можно отнести пациентов с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ и уровнем $CD4^+$ >500 клеток/мкл при первичном обследовании и в течение всего периода наблюдения, но при этом диагноз ВИЧ-инфекции был неоднократно подтвержден определением антител к ВИЧ.

ВИЧ-контроллеры – пациенты с вирусной нагрузкой РНК ВИЧ до 500 копий/мл и уровнем $CD4^+$ >500 клеток/мкл при первичном обследовании и в течение всего периода наблюдения.

Контроллеры вiremии – пациенты с вирусной нагрузкой РНК ВИЧ до 2000 копий/мл и уровнем $CD4^+$ >500 клеток/мкл при постановке на диспансерный учет и в течение всего периода наблюдения.

Существуют различия в критериях, которые определяют статус непрогрессии ВИЧ-инфекции, это обусловлено отсут-

ствием общепринятого определения данного типа течения заболевания и некоторой произвольностью в использовании терминов (более 700 терминов) [2].

Отсутствие прогрессирования не всегда сохраняется в каждом конкретном случае по истечении определенного времени. В отдельных публикациях описано такое явление, как потеря статуса «непрогрессор», и оно чаще всего связано с низким исходным показателем иммунорегуляторного индекса и низким количеством $CD4^+$ -лимфоцитов, в то же время уровень вирусной нагрузки РНК ВИЧ является единственным фактором, определяющим потерю этого статуса. Пациенты с уровнем РНК ВИЧ от 50 до 500 копий/мл имеют более высокий риск прогрессирования ВИЧ-инфекции, чем пациенты со значениями РНК ВИЧ <50 копий/мл [3]. Вместе с тем важно отметить, что не опровергнута возможность перехода менее жестких вариантов контроля инфекции в группу элитных контроллеров со временем. Частота встречаемости разных вариантов «непрогрессоров» не вполне установлена – предположительно она в несколько раз выше по сравнению с элитными контроллерами [1, 4]. По приблизительным оценкам доля элитных контроллеров составляет до 0,5% среди всех инфицированных ВИЧ [1, 5, 6].

Механизмы, отвечающие за формирование фенотипа «непрогрессора», в настоящее время идентифицированы лишь частично. Среди генетических особенностей предполагают определенное, но не абсолютное значение низкой экспрессии CCR5 корцептора или его $\Delta 32$ делеционный вариант [7, 8]. Продемонстрировано, что адаптивный иммунный ответ «непрогрессоров» отличается более эффективной цитотоксической активностью $CD8^+$ Т-лимфоцитов [9, 10]. Идентифицированы HLA-аллели, носители которых характеризуются сниженной восприимчивостью к вирусу иммунодефицита, например, такие как DRB1*01, HCP5/B*5701 [11, 12], а такие как HLA B*27 и B*57 находятся в состоянии гиперэкспрессии у «непрогрессоров» [13]. В общей сложности к протективным аллелям исследователи относят B*57:01, B*27:05, B*14/Cw08:02, B*52 и A*25 [1].

Таблица 1. Перенесенные заболевания у пациентов 1-й и 2-й групп

Перенесенные заболевания	Частота заболеваний в группах ВИЧ-инфицированных			
	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
Закрытая черепно-мозговая травма	5	26,7	–	–
Ветряная оспа	3	20	–	–
Хронический пиелонефрит	3	20	–	–
Состояния после оперативных вмешательств	2 ¹	13,3	5 ³	41,6
Заболевания органов малого таза	2 ²	13,3	2 ⁴	16,6
Пневмония	2	13,3	–	–
Бронхиальная астма	1	6,7	–	–
Острый миокардит	1	6,7	–	–
Серозный менингит	1	6,7	–	–
Хронический гастрит	1	6,7	–	–
Инфекции, передаваемые половым путем	1	6,7	1	8,3
Грыжа межпозвоночного диска	1	6,7	–	–

Примечание. ¹ – оперативное вмешательство по поводу искривления носовой перегородки, аппендэктомия; ² – полип цервикального канала; киста яичника; ³ – гистерэктомия, оперативное вмешательство по поводу внематочной беременности, холецистэктомия, литотрипсия, грыжесечение, лапароскопическое удаление кисты яичника; ⁴ – миома матки, дисфункция яичников.

Ряд эпигенетических модификаций, приводящих к экспрессии рестрикционных факторов, по данным литературы, превалирует у «непрогрессоров» [14, 15]. Проводится полногеномный поиск ассоциаций для определения более редких аллельных вариантов, ответственных за вариант течения ВИЧ-инфекции [16].

В то же время прогрессирование ВИЧ-инфекции может коррелировать с сопутствующей инфекцией и активацией звеньев врожденного иммунного ответа, а также предполагается роль микробной бактериальной транслокации из желудочно-кишечного тракта [17]. Парадоксальным образом длительно существующий интерфероновый ответ совместно с продукцией провоспалительных цитокинов привлекает новые клетки-мишени, усиливает репликацию ВИЧ и приводит в конечном итоге к истощению иммунной системы [14]. Показано, что на поздних стадиях ВИЧ-инфекции высокие уровни интерферона α в плазме коррелируют с прогрессией заболевания [18].

Цель исследования – сравнительная оценка разных типов спонтанной непрогрессии ВИЧ-инфекции.

Материал и методы

Исследование проведено на базе Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом Департа-

мента здравоохранения г. Москвы (МГЦ СПИД). Среди пациентов, находящихся под наблюдением и не получающих АРТ, была выделена группа из 47 ВИЧ-инфицированных, диагноз у которых был подтвержден наличием антител к ВИЧ и/или обнаружением РНК ВИЧ в плазме крови. Эти пациенты были отнесены к группе «непрогрессоров».

Диагноз «ВИЧ-инфекция» устанавливали на основании 2-этапного выявления в крови пациента антител к ВИЧ или с помощью количественного определения РНК ВИЧ-1 в острой стадии инфекции.

На первом этапе исследования использовали коммерческие наборы для определения антител к ВИЧ-1/ВИЧ-2 и антигена р-24 вируса методом иммунохемилюминесценции на анализаторе ARCHITECT i2000 (Abbott) или «Дженскрин УЛЬТРА ВИЧ Аг-Аг» (Bio-Rad).

Для подтверждения первично положительных результатов использовали метод вестерн-блота New Lav Blot I (Bio Rad).

В острой стадии заболевания и при последующем наблюдении уровень РНК ВИЧ определяли с использованием набора реагентов для автоматического выделения и количественного определения РНК ВИЧ-1, версия 2.0 (COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HIV-1 Test, version 2.0) (Roche), анализаторы COBAS AmpliPrep, COBAS TaqMan (предел чувствительности – 20 копий/мл).

Для определения стадии ВИЧ-инфекции в момент постановки диагноза и в ходе дальнейшего мониторинга определяли параметры иммунного статуса с помощью моноклональных антител серии CD45/CD4/CD8/CD3, конъюгированных с флюоресцентными красителями FITC/PE/ECD/PC5 (Beckman Coulter) на проточном цитофлюориметре NAVIOS Beckman Coulter.

Критерии включения: уровень CD4⁺ при постановке диагноза и в течение всего периода последующего наблюдения >500 клеток/мкл; уровень вирусной нагрузки РНК ВИЧ от неопределяемой (ниже уровня детекции) до 2000 копий/мл при постановке диагноза и в течение всего периода наблюдения; время от момента установления диагноза ВИЧ-инфекции ≥ 2 лет; отсутствие оппортунистических инфекций; отсутствие АРТ.

Критерии исключения: уровень CD4⁺ при постановке диагноза и в течение всего периода наблюдения <500 клеток/мкл; уровень вирусной нагрузки РНК ВИЧ >2000 копий/мл при постановке диагноза и в течение всего периода наблюдения; АРТ в течение периода наблюдения.

После определения соответствия критериям в исследование был включен 31 пациент с отсутствием признаков прогрессирования ВИЧ-инфекции, как клинических, так и лабораторных. Пациентов разделили на 3 подгруппы, согласно их исходным данным по уровню CD4⁺ лимфоцитов и вирусной нагрузке РНК ВИЧ.

1-я группа – пациенты с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ и уровнем CD4⁺ >500 клеток/мкл при постановке на диспансерный учет и в течение всего периода наблюдения, но при этом диагноз ВИЧ-инфекция был неоднократно подтвержден определением антител к ВИЧ. Согласно принятым международным критериям, этих пациентов можно рассматривать как группу элитных контроллеров.

2-я группа – пациенты с вирусной нагрузкой РНК ВИЧ до 500 копий/мл и уровнем CD4⁺ >500 клеток/мкл при постановке на диспансерный учет и в течение всего периода наблюдения – группа ВИЧ-контроллеров.

3-я группа – пациенты с вирусной нагрузкой РНК ВИЧ до 2000 копий/мл и уровнем CD4⁺ >500 клеток/мкл при постановке на диспансерный учет и в течение всего периода наблюдения – контроллеры виремии.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистических программ SPSS (SPSS Statistics 17.0), включающего описательную и непараметрическую сравнительную статистику по критерию Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Характеристика исследуемых групп

В 1-ю группу включены 15 пациентов (10 мужчин и 5 женщин); средний возраст – 44,3±10,2 года (медиана – 41 год). В группе преобладали пациенты молодого возраста от 18 до 44 лет (9 человек, 60%).

Большинство пациентов (9 из 15, 60%) были инфицированы ВИЧ-1 половым путем, в то время как 33,3% (5 человек) – парентеральным.

Перенесенные заболевания пациентов данной группы представлены в табл. 1.

Среди сопутствующих заболеваний преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы (табл. 2), у 7 (46,7%) пациентов сопутствующих заболеваний на момент исследования не выявлено.

В 1-й группе 3 (20%) пациента принимали препараты из нескольких фармакологических групп для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы: β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, диуретики, статины. Пациент с сахарным диабетом 1-го типа (6,7%) постоянно получал заместительную терапию препаратами инсулина.

Во 2-ю группу включены 12 пациентов (7 мужчин и 5 женщин); средний возраст составил 51,8±13,7 года (медиана – 55,5 года). В данной группе преобладали люди средней возрастной группы от 45 до 59 лет (50%, 6 человек), пациенты молодого возраста от 18 до 44 лет и старше 60 лет составили одинаковое количество – по 3 (25%) человека соответственно.

Учитывая данные анамнеза, в данной группе наиболее частым путем передачи ВИЧ был половой (66,7%, 8 человек), в 33,3% случаев (4 человека) – парентеральный.

Перенесенные заболевания в данной группе представлены в табл. 1.

Среди сопутствующих заболеваний в этой группе также преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы (см. табл. 2).

Среди пациентов 2-й группы 3 (25%) человека постоянно принимали препараты из различных фармакологических групп для лечения сердечно-сосудистых заболеваний: β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, диуретики, статины.

Таблица 2. Сопутствующие заболевания у пациентов 1-й и 2-й групп

Сопутствующие заболевания	Частота заболеваний в группах ВИЧ-инфицированных			
	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
Сердечно-сосудистые заболевания	4 ¹	26,7	6 ³	50
Хронический гепатит С	2	13,3	1	8,3
Заболевания органов малого таза	2 ²	13,3	–	–
Опийная наркомания	1	6,7	1	8,3
Сахарный диабет 1-го типа	1	6,7	2	16,6
Сахарный диабет 2-го типа	–	–	1	8,3
Гипертиреоз	–	–	1	8,3

Примечание. ¹ – гипертоническая болезнь (20%; n=3), ишемическая болезнь сердца: постинфарктный кардиосклероз (6,7%; n=1); ² – миома матки (6,7%; n=1), эндометриоз (6,7%; n=1); ³ – гипертоническая болезнь, цереброваскулярная болезнь, инфаркт головного мозга в вертебробазилярной артериальной системе, ишемическая болезнь сердца: фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма, хроническая сердечная недостаточность 2А степени.

В 3-ю группу включены 4 пациента (2 мужчины и 2 женщины); средний возраст – 43±8,5 года (медиана – 44 года). Из анамнеза установлено, что у всех 4 пациентов в 3-й группе был половой путь передачи возбудителя ВИЧ-инфекции.

Из перенесенных заболеваний у 2 пациентов отмечено состояние после оперативных вмешательств (аппендэктомия, лапароскопическое удаление кисты яичника), в одном случае – острый панкреатит.

Сопутствующая патология среди пациентов 3-й группы выявлена в 1 случае – токсический гепатит с исходом в цирроз печени, у 1 пациента диагностирована депрессия. Пациент с установленным диагнозом «депрессия» постоянно принимает антидепрессанты.

Самым распространенным сопутствующим заболеванием у пациентов «непрогрессоров» были заболевания сердечно-сосудистой системы, что соответствует опубликованным в мире данным.

Сравнительная характеристика трех групп по отдельным клинико-лабораторным показателям представлена в табл. 3.

Поскольку численность 3-й группы мала (всего 4 человека), затруднительно ее достоверное сравнение с двумя другими группами.

При сравнении группы элитных контроллеров с группой ВИЧ-контроллеров обращает внимание, что по исходному уровню CD4⁺-лимфоцитов (на момент постановки на учет) эти две группы достоверно отличались между собой, причем в группе ВИЧ-контроллеров содержание этой популяции лимфоцитов было достоверно выше (p=0,045). При последующем наблюдении и обследовании эти отличия нивелировались. Учитывая то, что уровень CD4⁺-клеток даже в пределах нормальных значений может колебаться в результате воздействия множества независимых факторов, данные различия между группами не представляются существен-

Таблица 3. Сравнительная характеристика групп «непрогрессоров», медиана [*min*; *max*]

Критерий сравнения	Группа пациентов			p
	1-я (n=15)	2-я (n=12)	3-я (n=4)	
Стаж инфицирования, годы	6 [2; 19]	4,5 [2; 9]	5,5 [2; 7]	0,147
CD4 ⁺ при постановке на учет, клеток/мкл	709 [507; 1374]	1014 [708; 1477]	863 [590; 953]	0,045*
РНК ВИЧ при постановке на учет, копий/мл	н/о	70 [н/о; 404]	99 [н/о; 859]	–
CD4 ⁺ на момент статистической обработки, клеток/мкл	824 [542; 2498]	947 [650; 1396]	874 [627; 1632]	0,223
РНК ВИЧ максимум, копий/мл	н/о	191 [56; 591]	912 [858; 1168]	–
РНК ВИЧ на момент статистической обработки, копий/мл	н/о	67 [н/о; 202]	224 [н/о; 858]	–

Примечание. н/о – не обнаруживаемый уровень РНК ВИЧ по референсу лаборатории; p – вероятность различий по критерию Манна–Уитни для групп элитных контроллеров (1) и ВИЧ-контроллеров (2); * – достоверность различий при $p < 0,05$.

ными и значимыми. Однако обращает внимание тот факт, что и в группе ВИЧ-контроллеров, и среди контроллеров вiremии были пациенты, у которых уровень РНК ВИЧ был на неопределяемом уровне или в момент постановки на учет, или во время последнего тестирования, т.е. фактически на тот момент соответствовал показателям элитных контроллеров. Подобное наблюдение может указывать на гибкость границ данных групп и, вероятно, возможность перехода со временем в статус «элитного контроллера». Точно также нельзя исключить и вариант потери статуса «непрогрессор» [3].

В настоящее время доказано, что при ВИЧ-инфекции имеется высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [19–23]. Этому способствует, помимо ассоциированных с ВИЧ факторов, накопление висцерального жира, системное воспаление и нежелательное действие некоторых антиретровирусных препаратов (бустированные ритонавиром ингибиторы протеазы; аналоги тимидина – зидовудин, фосфазад, ставудин) [24]. В исследовании E. Losina и соавт., посвященном прогнозированию развития риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ВИЧ-инфекцией, установлено, что риск развития сердечно-сосудистых заболеваний к 60 годам у неинфицированных ВИЧ мужчин составляет 12,8%, у женщин – 9,4%. У ВИЧ-инфицированных пациентов, включая «непрогрессоров», риск равен 20,5 и 13,8% соответственно. Совокупный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в течение всей жизни повышен у ВИЧ-инфицированных пациентов мужского пола до 64,8% по сравнению с не инфицированными ВИЧ мужчинами (54,8%). Однако у ВИЧ-инфицированных женщин даже после 70 лет совокупный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в целом немного превысил риск развития этой патологии по сравнению с не инфицированными ВИЧ (46,8 против 43,8%) [25].

Результаты ранее проведенных исследований показали, что у ВИЧ-инфицированных пациентов имеются высокие риски развития коронарного атеросклероза и, как следствие, формирования различных болезней сердца и сосудов по сравнению с неинфицированными ВИЧ (78 против 42%) [26, 27]. При этих состояниях обнаруживают такие маркеры иммунной активации, как sCD163, sCD14, CD14⁺/CD16⁺-моноциты, CD11b⁺-моноциты, CD38/HLA-DR, растворимая молекула адгезии сосудистых клеток-1 (sVCAM-1), Р-селектин, эндотелиальные клетки-предшественники. Выявление в плазме крови растворимого CD163 (sCD163) –

специфичного маркера активации моноцитов/макрофагов коррелирует с наличием некальцифицированных атеросклеротических бляшек среди молодых ВИЧ-инфицированных мужчин [28].

Несмотря на неопределяемую РНК ВИЧ при эффективной АРТ, течение ВИЧ-инфекции характеризуется нарушениями в системе адаптивного и врожденного иммунитета [29, 30]. Установлено, что у ВИЧ-инфицированных пациентов, включая группу «непрогрессоров», обнаруживают маркеры иммунной активации и системного воспаления. Более того, у «элитных контроллеров» значения маркеров иммунной активации в ряде случаев могут превышать не только показатели у здоровых людей, но и у ВИЧ-инфицированных при эффективной АРТ и подавленной репликации ВИЧ, что является важным фактором в патогенезе сердечно-сосудистой патологии [31, 32]. Продолжающиеся и сохраняющиеся нарушения адаптивного иммунитета, вероятно, способствуют системному воспалению и усиливают классические проатерогенные механизмы.

У «непрогрессоров» поддерживается неопределяемый уровень РНК ВИЧ на протяжении всего течения болезни, в связи с чем они представляют собой идеальную выборку для изучения роли иммунной активации в развитии атеросклероза и другой сердечно-сосудистой патологии без сопутствующих эффектов АРТ или высокого уровня репликации ВИЧ.

В исследовании F. Pereyra и соавт. были получены данные, что распространенность атеросклероза и маркеров иммунной активации были выше в группе «элитных контроллеров» (78%) по сравнению с ВИЧ-инфицированными «прогрессорами» (60%) и ВИЧ-неинфицированными (42%) [27]. T. Crowell и соавт. изучали частоту госпитализаций среди групп «непрогрессоров» и ВИЧ-инфицированных пациентов, постоянно принимающих АРТ. Показана более высокая частота госпитализации среди пациентов со спонтанным контролем репликации вируса по сравнению с больными ВИЧ-инфекцией на фоне приема АРТ. Сердечно-сосудистые заболевания стали основным поводом для обращения за медицинской помощью у пациентов «непрогрессоров» (31,1%) [33].

Таким образом, группа «непрогрессоров» среди всех ВИЧ-инфицированных является значимой, но малоизученной. Данную группу пациентов выделяют и среди ВИЧ-инфицированных пациентов, стоящих на учете в МГЦ СПИД. Это пациенты с уровнем CD4⁺-лимфоцитов не ниже 500 клеток/мкл,

имеющие неопределяемый (ниже уровня детекции) уровень вирусной нагрузки РНК ВИЧ и/или в пределах минимальных значений (до 2000 копий/мл) при постановке на учет и в течение всего периода наблюдения, никогда не принимавшие АРТ, не имеющие в анамнезе оппортунистических заболеваний и патологий, связанных с ВИЧ (ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные расстройства, ВИЧ-ассоциированная дистальная сенсорная нейропатия, ВИЧ-ассоциированная нефропатия, ВИЧ-ассоциированный гломерулонефрит, ВИЧ-ассоциированная легочная гипертензия, ВИЧ-энтеропатия, гематологические нарушения). Среди них также можно выделить группы элитных контроллеров, ВИЧ-контроллеров и контроллеров виремии. Возможен переход пациента как в группу с более жестким контролем виремии, так и в группу с типичным прогрессированием болезни. Установлено, что ВИЧ прямо или опосредованно может способствовать поддержанию системного воспаления, приво-

дить к хронической иммунной активации, а по истечении времени – к иммунному истощению и преждевременному старению [34].

«Непрогрессоры», так же как и все ВИЧ-инфицированные, подвержены высокому риску развития различной сердечно-сосудистой патологии. Частота развития сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализаций в кардиологические отделения в этой группе значительно выше в связи с развитием системного воспаления и иммунной активации, что усугубляет атерогенез.

Принимая к сведению все вышеизложенное, своевременная оценка рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний должна быть составной частью ведения ВИЧ-инфицированных пациентов. Реализация стратегии профилактики сердечно-сосудистых заболеваний может повысить качество жизни как «непрогрессоров», так и всех ВИЧ-инфицированных пациентов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

МГЦ СПИД, Москва, Российская Федерация:

Мазус Алексей Израилевич (Alexey I. Mazus) – доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции Департамента здравоохранения г. Москвы, руководитель

E-mail: aids@spid.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2581-1443>

Цыганова Елена Валерьевна (Elena V. Tsyganova) – кандидат медицинских наук, врач-инфекционист, заведующая научно-клиническим отделом

E-mail: TsyganovaElena@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3410-2510>

Ольшанский Александр Яковлевич (Alexandr Ya. Olshansky) – кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики высшей категории, заведующий центральной лабораторией диагностики ВИЧ-инфекции

E-mail: olshanskiy1@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8283-0670>

Гейне Маргарита Дмитриевна (Margarita D. Geyne) – врач клинической лабораторной диагностики высшей категории, центральная лаборатория диагностики ВИЧ-инфекции

E-mail: margogeyne@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9129-3720>

Иванников Евгений Васильевич (Evgeniy V. Ivannikov) – врач-инфекционист высшей категории, заведующий поликлиническим отделением

E-mail: patin1961@yandex.ru

Глухоедова Наталия Владимировна (Natalya V. Gluhoedova) – кандидат медицинских наук, врач-инфекционист научно-клинического отдела

E-mail: febris1@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2414-6103>

Вдовина Вероника Николаевна (Veronika N. Vdovina) – врач клинической лабораторной диагностики высшей категории, центральная лаборатория диагностики ВИЧ-инфекции

E-mail: veronikav07@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7260-1997>

Голохвастова Елена Львовна (Elena L. Golokhvastova) – кандидат медицинских наук, врач-инфекционист высшей категории, заведующая поликлиническим отделением

E-mail: golokhvastova@spid.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Gonzalo-Gil E., Ikediobi U., Sutton R.E. Mechanisms of virologic control and clinical characteristics of HIV+ elite/viremic controllers // *Yale J. Biol. Med.* 2017. Vol. 90, N 2. P. 245–259.

2. Gurdasani D.A., Iles L., Dillon D.G. et al. A systematic review of definitions of extreme phenotypes of HIV control and progression the UK HIV Genomics Consortium // *AIDS*. 2014. Vol. 28, N 2. P. 149–162.

3. Grabar S., Selinger-Leneman H., Abgrall S. et al. Loss of long-term non-progressor and HIV controller status over time in the French Hospital Database on HIV – ANRS CO4 // *PLoS One*. 2017. Vol. 12, N 10. Article ID e0184441.
4. Okulicz J.F., Marconi V.C., Landrum M.L. et al. Clinical outcomes of elite controllers, viremic controllers, and long-term nonprogressors in the US Department of Defense HIV natural history study // *J. Infect. Dis.* 2009. Vol. 200, N 11. P. 1714–1723.
5. Lambotte O., Boufassa F., Madec Y. et al. HIV controllers: a homogeneous group of HIV-1-infected patients with spontaneous control of viral replication // *Clin. Infect. Dis.* 2005. Vol. 41, N 7. P. 1053–1056.
6. Grabar S., Selinger-Leneman H., Abgrall S. et al. Prevalence and comparative characteristics of long-term nonprogressors and HIV controller patients in the French Hospital Database on HIV // *AIDS*. 2009. Vol. 23, N 9. P. 1163–1169.
7. Meijerink H., Indrati A.R., van Crevel R. et al. The number of CCR5 expressing CD4+ T lymphocytes is lower in HIV-infected long-term non-progressors with viral control compared to normal progressors: a cross-sectional study // *BMC Infect. Dis.* 2014. N 14. P. 683.
8. Smith M.W., Dean M., Carrington M. et al. Contrasting genetic influence of CCR2 and CCR5 variants on HIV-1 infection and disease progression. Hemophilia Growth and Development Study (HGDS), Multicenter AIDS Cohort Study (MACS), Multicenter Hemophilia Cohort Study (MHCS), San Francisco City Cohort (SFCC), ALIVE Study // *Science*. 1997. Vol. 15, N 277. P. 959–965.
9. Yan J., Sabbaj S., Bansal A. et al. HIV-specific CD8+ T cells from elite controllers are primed for survival // *J. Virol.* 2013. Vol. 87, N 9. P. 5170–5181.
10. Slichter C.K., Friedrich D.P., Smith R.J. et al. Measuring inhibition of HIV replication by ex vivo CD8(+) T cells // *J. Immunol. Methods*. 2014. Vol. 404. P. 71–80.
11. Fellay J., Ge D., Shianna K.V. et al. Common genetic variation and the control of HIV-1 in humans // *PLoS Genet.* 2009. Vol. 5, N 12. Article ID e1000791.
12. MacDonald K.S., Fowke K.R., Kimani J. et al. Influence of HLA supertypes on susceptibility and resistance to human immunodeficiency virus type 1 infection // *J. Infect. Dis.* 2000. Vol. 181, N 5. P. 1581–1589.
13. Santos J.S., Ribeiro C.E., Almeida S.M. et al. Clinical, virologic and immunological outcomes in a cohort of long-term non-progressor HIV infected patients, Southern Brazil // *J. AIDS Clin. Res.* 2015. Vol. 6, N 9. doi: 10.4172/2155-6113.1000502
14. Bosinger S.E., Uday N.S. Type I interferon: understanding its role in HIV pathogenesis and therapy // *Curr. HIV/AIDS Rep.* 2015. Vol. 12, N 1. P. 41–53.
15. Palacios J.A., Perez-Pinar T., Toro C. et al. Long-term nonprogressor and elite controller patients who control viremia have a higher percentage of methylation in their HIV-1 proviral promoters than aviremic patients receiving highly active antiretroviral therapy // *J. Virol.* 2012. Vol. 86, N 23. P. 13 081–13 084.
16. Nissen S., Christiansen M., Helleberg M. et al. Whole exome sequencing of HIV-1 long-term non-progressors identifies rare variants in genes encoding innate immune sensors and signaling molecules // *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8, N 1. Article ID 15253.
17. Brenchley J.M., Price D.A., Schacker T.W. et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection // *Nat. Med.* 2006. Vol. 12, N 12. P. 1365–1371.
18. Accchioni C., Marsili G., Perrotti E. et al. Type I IFN—a blunt spear in fighting HIV-1 infection // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015. Vol. 26, N 2. P. 143–158.
19. Freiberg M. S., Chang C.H., Skanderson M. et al. Association between HIV infection and the risk of heart failure with reduced ejection fraction and preserved ejection fraction in the antiretroviral therapy era: results from the Veterans Aging Cohort Study // *JAMA Cardiol.* 2017. Vol. 2, N 5. P. 536–546.
20. Deeks S.G., Lewin S.R., Havlir D.V. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease // *Lancet*. 2013. Vol. 382, N 9903. P. 1525–1533.
21. D'Ascenzo F., Cerrato E., Calcagno A. et al. High prevalence at computed coronary tomography of non-calcified plaques in asymptomatic HIV patients treated with HAART: a meta-analysis // *Atherosclerosis*. 2015. Vol. 240, N 1. P. 197–204.
22. Hsue P.Y., Waters D.D. Time to recognize HIV infection as a major cardiovascular risk factor // *Circulation*. 2018. Vol. 138, N 11. P. 1113–1115.
23. Hsue P.Y., Waters D.D. HIV infection and coronary heart disease: mechanisms and management // *Nat. Rev. Cardiol.* 2019. Vol. 16, N 12. P. 745–759. doi: 10.1038/s41569-019-0219-9
24. Бартлетт Дж., Редфилд Р., Фам П., Мазус А.И. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. М.: ГРАНТ, 2013. 696 с.
25. Losina E., Hyle E.P., Borre E.D. et al. Projecting 10-year, 20-year, and lifetime risks of cardiovascular disease in persons living with human immunodeficiency virus in the United States // *J. Clin. Infect. Dis.* 2017. Vol. 65, N 8. P. 1266–1271.
26. Post W.S., Budoff M., Kingsley L. et al. Associations between HIV infection and subclinical coronary atherosclerosis: the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) // *Ann. Intern. Med.* 2014. Vol. 160, N 7. P. 458–467.
27. Pereyra F., Lo J., Triant V.A. et al. Increased coronary atherosclerosis and immune activation in HIV-1 elite controllers // *AIDS*. 2012. Vol. 26, N 18. P. 2409–2412.
28. Kearns A., Gordon J., Burdo T.H., Qin X. HIV-1-associated atherosclerosis: unraveling the missing link // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017. Vol. 69, N 25. P. 3084–3098.
29. Paiardini M., Müller-Trutwin M. HIV-associated chronic immune activation // *J. Immunol. Rev.* 2013. Vol. 254, N 1. P. 78–101.
30. Sauce D., Larsen M., Fastenackels S. et al. HIV disease progression despite suppression of viral replication is associated with exhaustion of lymphopoiesis // *Blood*. 2011. Vol. 117, N 19. P. 5142–5151.
31. Longenecker C.T., Sullivan C., Baker J.V. Immune activation and cardiovascular disease in chronic HIV infection // *Curr. Opin. HIV AIDS*. 2016. Vol. 11, N 2. P. 216–225.
32. Hunt P.W., Brenchley J., Sinclair E. et al. Relationship between T cell activation and CD4+ T cell count in HIV-seropositive individuals with undetectable plasma HIV RNA levels in the absence of therapy // *J. Infect. Dis.* 2008. Vol. 197, N 1. P. 126–133.
33. Crowell T.A., Gebo K.A., Blankson J.N. et al. Hospitalization rates and reasons among HIV elite controllers and persons with medically controlled HIV infection // *J. Infect. Dis.* 2015. Vol. 211, N 11. P. 1692–1702.
34. Zicari S., Sessa L., Cotugno N. et al. Immune activation, inflammation, and non-AIDS co-morbidities in HIV-infected patients under long-term ART // *Viruses*. 2019. Vol. 11, N 3. doi: 10.3390/v11030200

REFERENCES

1. Gonzalo-Gil E., Ikediobi U., Sutton R.E. Mechanisms of virologic control and clinical characteristics of HIV+ elite/viremic controllers. *Yale J Biol Med.* 2017; 90 (2) 245–59.
2. Gurdasani D.A., Iles L., Dillon D.G., et al. A systematic review of definitions of extreme phenotypes of HIV control and progression the UK HIV Genomics Consortium. *AIDS*. 2014; 28 (2): 149–62.
3. Grabar S., Selinger-Leneman H., Abgrall S., et al. Loss of long-term non-progressor and HIV controller status over time in the French Hospital Database on HIV – ANRS CO4. *PLoS One*. 2017; 12 (10): e0184441
4. Okulicz J.F., Marconi V.C., Landrum M.L., et al. Clinical outcomes of elite controllers, viremic controllers, and long-term nonprogressors in the US Department of Defense HIV natural history study. *J Infect Dis.* 2009; 200 (11): 1714–23.
5. Lambotte O., Boufassa F., Madec Y., et al. HIV controllers: a homogeneous group of HIV-1-infected patients with spontaneous control of viral replication. *Clin Infect Dis.* 2005; 41 (7): 1053–6.
6. Grabar S., Selinger-Leneman H., Abgrall S., et al. Prevalence and comparative characteristics of long-term nonprogressors and HIV controller patients in the French Hospital Database on HIV. *AIDS*. 2009; 23 (9): 1163–9.
7. Meijerink H., Indrati A.R., van Crevel R., et al. The number of CCR5 expressing CD4+ T lymphocytes is lower in HIV-infected long-term non-progressors with viral control compared to normal progressors: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2014; 14: 683.
8. Smith M.W., Dean M., Carrington M., et al. Contrasting genetic influence of CCR2 and CCR5 variants on HIV-1 infection and disease pro-

- gression. Hemophilia Growth and Development Study (HGDS), Multicenter AIDS Cohort Study (MACS), Multicenter Hemophilia Cohort Study (MHCS), San Francisco City Cohort (SFCC), ALIVE Study. *Science*. 1997; 15 (277): 959–65.
9. Yan J., Sabbaj S., Bansal A., et al. HIV-specific CD8+ T cells from elite controllers are primed for survival. *J Virol*. 2013; 87 (9): 5170–81.
10. Slichter C.K., Friedrich D.P., Smith R.J., et al. Measuring inhibition of HIV replication by ex vivo CD8(+) T cells. *J Immunol Methods*. 2014; 404: 71–80.
11. Fellay J., Ge D., Shianna K.V., et al. Common genetic variation and the control of HIV-1 in humans. *PLoS Genet*. 2009; 5 (12): e1000791.
12. MacDonald K.S., Fowke K.R., Kimani J., et al. Influence of HLA supertypes on susceptibility and resistance to human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis*. 2000; 181 (5): 1581–9.
13. Santos J.S., Ribeiro C.E., Almeida S.M., et al. Clinical, virologic and immunological outcomes in a cohort of long-term non-progressor HIV infected patients, Southern Brazil. *J AIDS Clin Res*. 2015; 6 (9). doi: 10.4172/2155-6113.1000502
14. Bosinger S.E., Utay N.S. Type I interferon: understanding its role in HIV pathogenesis and therapy. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2015; 12 (1): 41–53.
15. Palacios J.A., Perez-Pinar T., Toro C., et al. Long-term nonprogressor and elite controller patients who control viremia have a higher percentage of methylation in their HIV-1 proviral promoters than aviremic patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Virol*. 2012; 86 (23): 13 081–4.
16. Nissen S., Christiansen M., Helleberg M., et al. Whole exome sequencing of HIV-1 long-term non-progressors identifies rare variants in genes encoding innate immune sensors and signaling molecules. *Sci Rep*. 2018; 8 (1): 15253.
17. Brenchley J.M., Price D.A., Schacker T.W., et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med*. 2006; 12 (12): 1365–71.
18. Acchioni C., Marsili G., Perrotti E., et al. Type I IFN—a blunt spear in fighting HIV-1 infection. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015; 26 (2): 143–58.
19. Freiberg, M. S., Chang C.H., Skanderson M., et al. Association between HIV infection and the risk of heart failure with reduced ejection fraction and preserved ejection fraction in the antiretroviral therapy era: results from the Veterans Aging Cohort Study. *JAMA Cardiol*. 2017; 2 (5): 536–46.
20. Deeks, S.G., Lewin S.R., Havlir D.V. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet*. 2013; 382 (9903): 1525–33.
21. D'Ascenzo F., Cerrato E., Calcagno A., et al. High prevalence at computed coronary tomography of non-calcified plaques in asymptomatic HIV patients treated with HAART: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2015; 240 (1): 197–204.
22. Hsue P.Y., Waters D.D. Time to recognize HIV infection as a major cardiovascular risk factor. *Circulation*. 2018; 138 (11): 1113–5.
23. Hsue P.Y., Waters D.D. HIV infection and coronary heart disease: mechanisms and management. *Nat Rev Cardiol*. 2019; 16 (12): 745–59. doi: 10.1038/s41569-019-0219-9
24. Bartlett J.G., Redfield R.R., Pham P.A., Mazus A.I. Clinical aspects of HIV infection. Moscow: GRANAT, 2013: 696 p. (in Russian)
25. Losina E., Hyle E.P., Borre E.D., et al. Projecting 10-year, 20-year, and lifetime risks of cardiovascular disease in persons living with human immunodeficiency virus in the United States. *J Clin Infect Dis*. 2017; 65 (8): 1266–71.
26. Post W.S., Budoff M., Kingsley L., et al. Associations between HIV infection and subclinical coronary atherosclerosis: the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *Ann Intern Med*. 2014; 160 (7): 458–67.
27. Pereyra F., Lo J., Triant V.A., et al. Increased coronary atherosclerosis and immune activation in HIV-1 elite controllers. *AIDS*. 2012; 26 (18): 2409–12.
28. Kearns A., Gordon J., Burdo T.H., Qin X. HIV-1-associated atherosclerosis: unraveling the missing link. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69 (25): 3084–98.
29. Paiardini M., Müller-Trutwin M. HIV-associated chronic immune activation. *J Immunol Rev*. 2013; 254 (1): 78–101.
30. Sauce D., Larsen M., Fastenackels S., et al. HIV disease progression despite suppression of viral replication is associated with exhaustion of lymphopoiesis. *Blood*. 2011; 117 (19): 5142–51.
31. Longenecker C.T., Sullivan C., Baker J.V. Immune activation and cardiovascular disease in chronic HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016; 11 (2): 216–25.
32. Hunt P.W., Brenchley J., Sinclair E., et al. Relationship between T cell activation and CD4+ T cell count in HIV-seropositive individuals with undetectable plasma HIV RNA levels in the absence of therapy. *J Infect Dis*. 2008; 197 (1): 126–33.
33. Crowell T.A., Gebo K.A., Blankson J.N., et al. Hospitalization rates and reasons among HIV elite controllers and persons with medically controlled HIV infection. *J Infect Dis*. 2015; 211 (11): 1692–702.
34. Zicari S., Sessa L., Cotugno N., et al. Immune activation, inflammation, and non-AIDS co-morbidities in HIV-infected patients under long-term ART. *Viruses*. 2019; 11 (3). doi: 10.3390/v11030200