

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

EDITORIAL

УДК 616.981.21/.958.7:615.015.8

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-7-22>

НИЗКАЯ ВИРЕМИЯ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ: ПРИЧИНЫ И СЛЕДСТВИЯ

М. Р. Бобкова

Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова, Москва, Россия

Цель: изучение литературы по теме «Низкий уровень виремии (Low-level viremia, LLV) при ВИЧ-инфекции» и систематизация данных по различным темам, включая «определения», «механизмы», «причины», «риски», «клинические последствия», «профилактика» и «управление».

Материалы и методы. Для сбора информации о LLV при ВИЧ-инфекции был проведен комплексный поиск данных литературы. Собранные данные были сгруппированы в соответствии с вышеупомянутыми темами.

Результаты и их обсуждение. Проведена систематизация данных о феномене низкой виремии, его источниках и потенциальных механизмах. Подробно рассмотрены вопросы о санктуариях ВИЧ, клональной экспансии и ее роли в формировании LLV. Дана оценка вклада приверженности, лекарственной устойчивости и лекарственных взаимодействий в частоту LLV. На основе экспертных мнений сформирован алгоритм действий по профилактике LLV и ее преодолению.

Заключение. Феномен LLV активно изучается, есть представление о его источниках и механизмах формирования. На этой основе в ближайшем времени будут разработаны рекомендации для практикующих врачей, которые позволят достигать эффективного вирусологического ответа у всех ВИЧ-инфицированных пациентов.

Ключевые слова: ВИЧ-1, низкая виремия, причины, механизмы, риски, клинические последствия, лекарственная резистентность

Контакт: Бобкова Марина Ридовна, mrbobkova@mail.ru

LOW-LEVEL VIREMIA IN HIV INFECTION: CAUSES AND CONSEQUENCES

M. R. Bobkova

Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia

The aim. This study aimed to review literature on the topic of «Low-level viremia (LLV) in HIV infection» to systematically organize data under various themes, including «definitions», «mechanisms», «causes», «risks», «clinical implications», «prevention», and «management».

Materials and methods. A comprehensive search of literature data was conducted to gather information on LLV in HIV infection. The collected data were categorized into themes based on the aforementioned topics.

Results and discussion. The study involved the systematic organization of data on low viremia, including its sources and potential mechanisms. Detailed discussions were held on questions surrounding HIV sanctuaries, clonal expansion, and their role in LLV formation. Additionally, the contribution of factors such as adherence, drug resistance, and drug interactions to LLV incidence was assessed. Furthermore, an algorithm of actions to prevent and address LLV, based on expert opinions, was developed.

Conclusion. The LLV phenomenon is under active investigation, with an evolving understanding of its sources and formation mechanisms. Based on this knowledge, future recommendations for practitioners are anticipated, aimed at achieving effective virological responses in all HIV-infected patients.

Keywords: HIV-1, low viremia, causes, mechanisms, risks, clinical consequences, drug resistance

Contact: Bobkova Marina Ridovna, mrbobkova@mail.ru

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Бобкова М.Р. Низкая вирусемия при ВИЧ-инфекции: причины и следствия // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, № 2. С. 7–22, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-7-22>.

Conflict of interest: the author stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Bobkova M.R. Low-level viremia in HIV infection: causes and consequences // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2024. Vol. 16, No. 2. P. 7–22, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-7-22>.

Низкая вирусемия при ВИЧ-инфекции: причины и следствия. Комбинированная антиретровирусная терапия (АРТ) составляет основу современного подхода к лечению ВИЧ-инфекции. Целью АРТ является максимальное подавление репликации вируса с последующим восстановлением функции иммунной системы, предотвращением развития патогенеза инфекции и ограничения ее передачи. Признанным показателем успешности АРТ является снижение уровня РНК ВИЧ (вирусной нагрузки, ВН) в плазме крови до неопределяемого уровня. Этот уровень определяется чувствительностью применяемых тест-систем и может существенно различаться между ними (от 20 до 400 копий РНК/мл плазмы), однако общепринятым считается показатель неопределяемости ВН менее 50 копий РНК/мл.

порядков [1, 2]. За ней наступает вторая фаза снижения ВН с периодом полужизни (то есть двукратного сокращения) 2–3 недели. Считается, что эти две фазы связаны с двумя популяциями CD4+ Т-клеток — главных продуцентов вируса, различающимися между собой продолжительностью жизни: первая фаза в значительной степени или полностью обусловлена инфицированными активированными CD4+ Т-клетками, а вторая связана с популяцией долгоживущих покоящихся CD4+ Т-клеток [2]. Есть исследователи, предлагающие другие объяснения существования второй фазы, например, связывая их с функцией цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL), особенно активных в остром периоде инфекции [3]. Точно определить продолжительность второй фазы трудно, так как обычно в ее ходе ВН снижается до неопределяемого уровня.

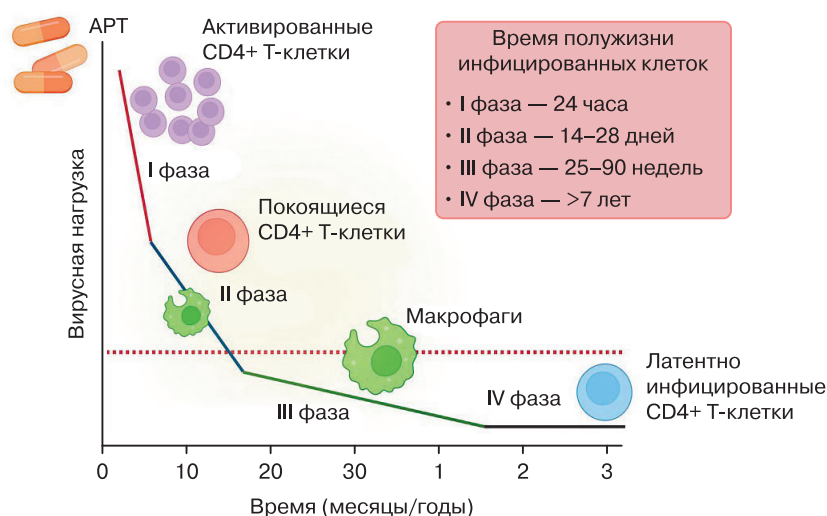


Рис. 1. Кинетика снижения вирусной нагрузки ВИЧ под действием антиретровирусной терапии. Рисунки 1–9 выполнены автором с использованием программы BioRender (biorender.com)

Fig. 1. Kinetics of HIV viral load decline under antiretroviral therapy. Figures 1–9 are made by the author using the BioRender program (biorender.com)

Снижение ВН после начала АРТ наблюдается обычно уже на 1–2-й день и происходит нелинейно в несколько этапов, или фаз. Самая быстрая — первая — продолжается 1–2 дня и приводит к резкому снижению ВН (рис. 1), иногда на несколько

Высококочувствительные методы, позволяющие обнаруживать единичные копии РНК, указывают на наличие еще двух фаз снижения ВН [4]. Третья фаза по разным данным составляет 39–69 недель, причем источником вирусных частиц в это время,

вероятно, являются находящиеся в тканях макрофаги, производящие малое число новых вирионов, но менее доступные для АРТ. Наконец, начало четвертой стадии, еще менее точно определяемое на временной шкале, соответствует стабилизации ВН на очень низком уровне 1–10 копий РНК/мл. Источником вируса на этом этапе считаются фолликулярные дендритные клетки и/или латентно инфицированные CD4+ Т-клетки (резервуары ВИЧ).

Так выглядит кинетика снижения ВН в «классическом» варианте, в реальности наблюдающаяся у большинства (>50%) пациентов. Тем не менее значительная часть из них на протяжении периода лечения испытывает как преходящее, так и стойкое увеличение ВН до уровней, превышающих чувствительность тест-систем. Причины этого явления, как и подходы к решению проблемы, активно обсуждаются в литературе последних лет, сопровождаясь употреблением терминов, среди которых находятся вирусологический неуспех (viral failure), «подскоки» ВН (blips), низкоуровневая (low-level viremia, LLV) и очень низкоуровневая (very low-level viremia, vLLV) вирусемия, далее для удобства называемые низкой (LLV) и очень низкой (vLLV), соответственно.

Определения. Для оценки частоты всех указанных феноменов очень важно наличие единообразия в определениях, однако полный консенсус в этом вопросе до сих пор не достигнут.

Пороговое значение вирусемии низкого уровня тесно ассоциировалось с представлениями о виру-

вень LLV, равный 1000 копий РНК/мл, как порог для принятия клинических решений указан в рекомендациях ВОЗ [5, 6] и Минздрава РФ [7]. Более подробно эта информация изложена в таблице, однако из нее же можно видеть, что большинство специалистов определяют LLV как два или более последовательных показателя ВН ВИЧ в интервале 50–200 копий РНК/мл.

Исходя из этого, ВН в интервале ниже уровня детекции, то есть <50 копий РНК/мл, по мнению большинства, следует считать очень низкой (vLLV) (рис. 2). Наконец, некоторые авторы применяют



Рис. 2. Показатели вирусной нагрузки ВИЧ в интервалах, соответствующих определениям, связанным с низкой вирусемией
Fig. 2. HIV viral load values in intervals corresponding to the definitions associated with low viremia

термин «остаточная вирусемия» (residual viremia), подразумевая под этим наличие в плазме крови единичных копий РНК/мл (1–10), однако строгого количественного определения у этого термина нет,

Таблица

Краткое описание основных терминологических определений, связанных с LLV

Table

A brief description of the main terminological definitions related to LLV

Показатели	U.S. Department of Health and Human Services (DHHS) (2021)	International Antiviral Society–USA Panel (2020)	European AIDS Clinical Society (EACS) (2021)	British HIV Association (BHIVA) (2016)	World Health Organization (WHO) (2016)	Минздрав РФ (2020)
Оптимальная супрессия	20–75	<50	<50	<50	Ниже уровня cut-off	<50
Низкая вирусемия	<200	50–200	50–200	50–200	50–1000	50–1000
«Подскок»	<400	<1000	Не определено	50–200	50–1000	50–200
Вирусологический неуспех	>200	>200	>50	>200	>1000	>50

сологическом неуспехе и до определенного момента колебалось в интервале от 200 до 1000 копий РНК/мл, однако по мере снижения уровня детекции применяемых тест-систем до 50 и даже 20 копий РНК/мл появились расхождения между международными рекомендациями, при этом уро-

и его использование здесь могло бы лишь дезориентировать читателя.

В определении понятия «подскока» (всплеска) ВН расхождений во мнениях нет — так называют эпизод повышения ВН (LLV), которому предшествует и за которым следует подавление нагрузки ниже

предела количественного определения [5, 8, 9]. Есть, впрочем, различия в трактовке верхнего предела подъема ВН при «подскоке» — как можно видеть из таблицы, самая высокая граница достигает 1000 копий РНК/мл. Причинами «подскока» принято считать биологические флуктуации (статистические вариации измерения ВН около предела количественного определения), лабораторные ошибки или — чаще всего — нарушения приверженности.

Частота феномена и его причины. Основываясь на приведенных выше определениях и данных литературы, следует признать, что все описанные события являются довольно частыми в клинической практике. Так, «подскоки» >50 копий РНК/мл обнаруживаются у 10–40% людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ) и получающих АРТ [5, 10, 11]. Низкий уровень виремии среди АРТ-пациентов имеет распространенность от 4 до 16% [5, 8, 11–13], хотя некоторые авторы сообщают о необычно низких показателях LLV [14, 15]. Оценивать частоту vLLV на практике очень трудно, и надежных данных в литературе нам найти не удалось.

Попыток анализировать возможные причины LLV было сделано немало, и среди них наиболее вероятными, как и в любых случаях повышения вирусной нагрузки, были недостаточная приверженность пациентов, наличие мутаций лекарственной устойчивости и влияние лекарственных взаимодействий.

Авторы нескольких исследований, посвященных приверженности, использовали для ее оценки разные методы (со слов пациента [16]; пополняемое число таблеток (*pharmacy refill*) [13] и даже терапевтический мониторинг [17]). Независимо от применяемого метода, границы приверженности в большинстве работ были дихотомизированы как $\geq 95\%$ или $<95\%$. Выполненный анализ LLV в двух таким образом сравниваемых группах предсказуемо выявил ее ассоциацию с приверженностью: в группах с меньшей приверженностью доля пациентов с LLV была больше [13]. Разница, впрочем, была не сильно выражена, так как у большинства пациентов уровень приверженности находился ниже 95% (в интервале 84–91%), и приходилось проводить дополнительный статистический анализ.

В работе [16] сравнения проводили между более резко очерченными категориями $<80\%$, 80–95% и $\geq 95\%$, при этом удалось достоверно показать, что в группе с наименьшей приверженностью вероятность LLV была вдвое выше, чем среди тех, у кого этот показатель был максимальным. Наконец, убедительные данные были получены

в исследовании [18], которое позволило количественно оценить вклад приверженности: снижение ее на 5% повышало риск формирования LLV примерно на 10%.

Таким образом, у части пациентов причиной LLV было, по-видимому, хроническое нарушение приверженности, сопровождающееся снижением концентрации лекарств до субоптимальной и продолжением репликации вируса. Эта ситуация предполагала возможность возвращения к полной супрессии ВН после восстановления режима приема препаратов [16]. Действительно, в ряде случаев так и происходило, однако вновь добиться неопределяемой нагрузки удавалось далеко не всегда, и даже при оптимальной ($>95\%$) приверженности примерно у половины пациентов LLV продолжала сохраняться [13].

Анализ генотипа ВИЧ на фоне LLV провести довольно трудно, так как не все тесты способны выявить мутации лекарственной устойчивости при низких ВН. Тем не менее в тех работах, где такой анализ удалось провести, присутствие мутаций было продемонстрировано в 34–37% случаев LLV [11, 16, 19]. Восстановить полную супрессию размножения вируса, сохраняя режим лечения, удалось лишь у немногих пациентов, а для большинства потребовалась замена схемы АРТ [16]. Во всех остальных случаях успешного генотипирования (то есть 63–66%) мутации не были выявлены.

Наконец, некоторое количество случаев LLV было вполне очевидно связано с лекарственными взаимодействиями [15, 20], и вернуть неопределяемый уровень нагрузки удавалось путем исключения этого фактора. Небольшие объемы выборок в указанных исследованиях не дают возможности достоверно оценить вклад лекарственных взаимодействий в установление LLV, но ориентировочно он составляет не более 10%.

Таким образом, по возможному происхождению LLV пациентов можно разделить на тех, у кого: 1) есть мутации лекарственной устойчивости, 2) либо отмечается неоптимальная концентрация препарата, являющаяся следствием низкой приверженности лечению и/или лекарственного взаимодействия, и 3) либо LLV нельзя объяснить ни одной из традиционных причин. Вирусную нагрузку у таких пациентов иногда называют неподавляемой (*non-suppressible viremia*, NSV) [9, 21]. Именно эта, самая немногочисленная (5–15%) группа является наиболее интересной с точки зрения вирусологии и далее будет более подробно рассмотрена.

Возможные источники низкой вирусемии.

Наличие детектируемого уровня ВН ВИЧ на фоне продолжающейся АРТ указывает на факт постоянно-го размножения вируса, при этом происходить оно может только двумя путями: либо в организме человека идет активная репликация ВИЧ в ходе повторения новых циклов заражения клеток, либо новые вирусные частицы образуются в результате активации латентных клеток-резервуаров (рис. 3).

и благодаря этому позволяет достичь высокого уровня продукции вирусных частиц.

Несмотря на некоторые сообщения, подтверждающие факт циклического заражения клеток в санктуариях [26], существует значительное количество доказательств, указывающих на то, что репликация ВИЧ в них, хотя и действительно происходит, не является основным источником вируса при LLV [27]. Главные из этих доводов основаны

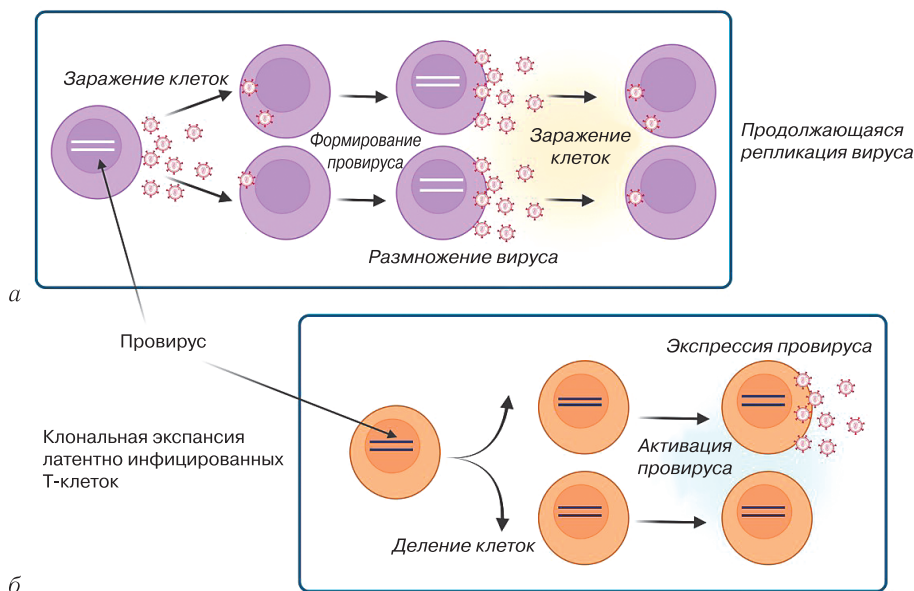


Рис. 3. Два возможных источника вирусных частиц при LLV: *а* — циклическое заражение новых клеток-мишеней; *б* — клональная экспансия клеток-резервуаров

Fig. 3. Two possible sources of viral particles in LLV: *a* — cyclic infection of new target cells; *b* — clonal expansion of reservoir cells

Первый путь в действительности реализуется в форме существования анатомических резервуаров (санктуариев) — зон организма, где размножение ВИЧ слабо ограничено действием АРТ-препаратов вследствие их низкой проникаемости в ткани и органы [22, 23]. Среди них в первую очередь следует упомянуть ЦНС и лимфоузлы, а также лимфоидную ткань ЖКТ и костный мозг. Важной особенностью лимфоузлов является высокая концентрация иммунных клеток, способствующая их многочисленным контактам в ходе формирования иммунного ответа. Это обстоятельство позволяет реализовать способ заражения, называемому «клетка-клетка» (cell-to-cell). Такой способ передачи вируса не требует наличия рецепторов и может происходить в форме переноса вирусных частиц и даже РНК ВИЧ непосредственно через мембраны контактирующих клеток [4, 24, 25]. Способ «клетка-клетка» намного превосходит по эффективности классический способ заражения «вирус-клетка» (рис. 4)

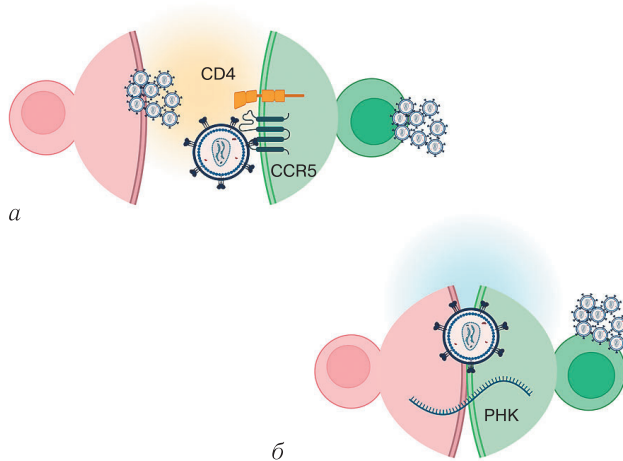


Рис. 4. Способы заражения клеток-мишеней: *а* — «классический» вариант «вирус-клетка» с участием клеточных рецепторов CD4 и CCR5; *б* — вариант «клетка-клетка» — без участия рецепторов

Fig. 4. Methods of infection of target cells: *a* — the «classic» variant «virus-cell» with the participation of CD4 and CCR5 cell receptors; *b* — the «cell-cell» variant — without the participation of receptors

на исследовании генетического разнообразия индивидуальной популяции вирусов у пациента. Заражение вирусом новых клеток-мишеней должно было бы приводить к появлению разнообразной популяции вирусов и накоплению новых мутаций, однако анализ демонстрирует отсутствие разнообразия и эволюции последовательностей генома ВИЧ при LLV, а это указывает на то, что появление новых вирусных частиц является главным образом результатом продукции вируса из клеток, инфицированных

выявлены разные участки локализации провируса в хозяйской ДНК. Если же источником вируса являются одни и те же покоящиеся клетки, содержащие один вид ДНК с одинаковой точкой интеграции, генетический анализ выявит полное единообразие провирусов, поскольку независимая интеграция ДНК ВИЧ с идентичной локализацией в разных клетках очевидно невозможна (рис. 5). Именно последний вариант был обнаружен в указанных исследованиях [21, 28, 30–32]: повторное

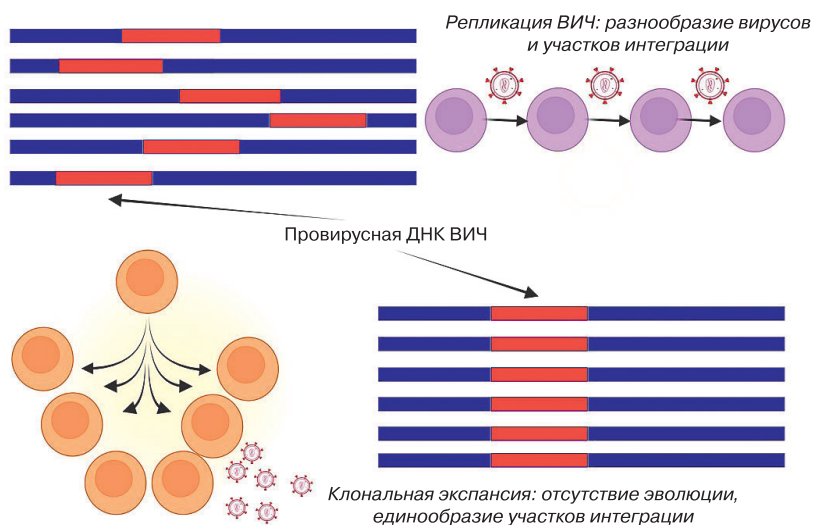


Рис. 5. Локализация участков интеграции провирусной ДНК ВИЧ при активной репликации и клональной экспансии
Fig. 5. Localization of HIV proviral DNA integration sites during active replication and clonal expansion

ранее и время от времени размножающихся в ходе клональной экспансии [9, 22, 23, 27] (см. рис. 3).

Клональной экспансией называют процесс быстрого деления клеток, приводящий к размножению генетически идентичных клонов клеток из одной родительской клетки. Это естественное событие, позволяющее организму создать точно направленный и энергичный иммунный ответ против чужеродного антигена, чтобы защитить организм от инфекции и построить иммунологическую память. Клональная экспансия долгоживущих Т-клеток, латентно инфицированных ВИЧ, может быть важным механизмом поддержания резервуара вируса и источником LLV на фоне супрессивной АРТ [12, 25, 28–30].

Свидетельства такого развития события были получены в работах, посвященных анализу участков интеграции провирусной ДНК у вирусов, выделенных от пациентов с LLV. Основная гипотеза подобных исследований базируется на том, что встраивание провируса в хромосомную ДНК — процесс случайный, поэтому в случае повторяющихся циклов заражения у всех вирусов будут

обнаружение одинаковых провирусных последовательностей в одном и том же участке генома человека отражало событие клональной экспансии.

Таким образом, по всей видимости, поддержание низкого уровня размножения ВИЧ осуществляется с участием двух механизмов — продолжающейся репликации и клональной экспансии Т-клеток, составляющих резервуар вируса, причем ведущая роль принадлежит второму из них [8]. Причиной клональной экспансии может быть как контакт с хронически присутствующими в организме либо в окружающей среде специфическими антигенами, так и физическое или химическое воздействие, хотя полной ясности в этом вопросе лишь предстоит достичь.

Механизмы активации провируса ВИЧ.

Клональная экспансия Т-клеток объясняет причины однородности популяции вируса при LLV, при этом понимание причин активации провируса в покоящихся Т-клетках пока еще не сформировано, хотя некоторые предположения на этот счет уже существуют.

Одно из различий между клетками, продуцирующими вирус в условиях подавления его репликации

(LLV), и теми из них, которые сохраняют состояние латентности, как выяснилось, заключается в том, что провирусная ДНК в этих клетках интегрирована в разные участки генома (хромосомной ДНК).

У эукариот геномная ДНК для поддержания структуры упакована в хроматин, при этом наименьшая субъединица хроматина — нуклеосома — состоит из фрагментов ДНК, обернутых вокруг молекул белков-гистонов (рис. 6). В составе нуклео-

фаги) и их иммунными реакциями. В работе [21] методом транскриптомного анализа были выявлены различия иммунного ответа между NSV и лицами с полностью подавленной ВН. Оказалось, что CD4+ Т-клетки пациентов с NSV, по-видимому, были хорошо подготовлены к выживанию за счет подавления проапоптотических генов и повышения регуляции генов, связанных с антиапоптотическими путями [21]. Увеличение продолжительности жизни, в свою

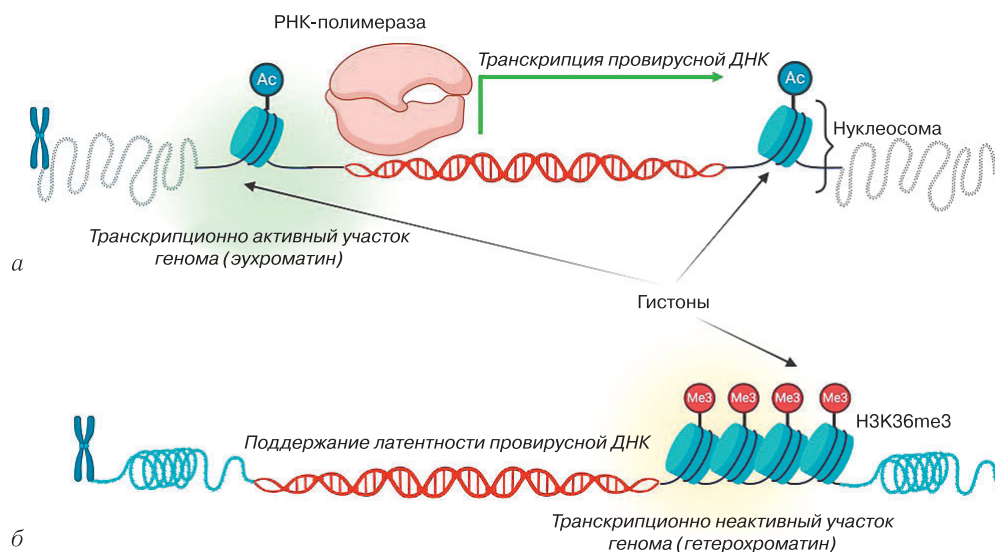


Рис. 6. Состояние провирусной ДНК ВИЧ при интеграции в транскрипционно активный (а) и транскрипционно неактивный (б) участки хроматина

Fig. 6. The state of HIV proviral DNA during integration into transcriptionally active (a) and transcriptionally inactive (b) chromatin regions

сомы гистоны могут подвергаться посттрансляционным модификациям, например метилированию, ацетилированию, фосфорилированию и др. В зависимости от состояния гистонов ДНК может находиться в «закрытой» форме (гетерохроматин) или «открытой» (эухроматин), различающимися степенью доступности ДНК для факторов транскрипции (включая РНК-полимеразу). Все больше данных свидетельствуют о том, что интеграция провируса ВИЧ вблизи транскрипционно активных участков хромосомы (геномный контекст провируса) может влиять на его экспрессию [9, 29, 33]. Провирус, встроившийся вблизи активно транскрибируемого хозяйского гена, имеет больше шансов на собственную экспрессию, так как предположительно оказывается в благоприятном окружении способствующих транскрипции эпигенетических факторов. Одним из таких факторов оказался H3K36me3 — модифицированный гистон H3, известный своим участием в экспрессии генов человека [21].

Долгосрочная судьба латентно инфицированных клеток определяется также типом и свойствами самих клеток (например, CD4+ Т-клетки и макро-

очередь, повышало их шансы на активацию провируса. В этих же исследованиях LLV было продемонстрировано ослабление передачи сигналов, связанных с интерферонами — как IFN- α/β , так и IFN- γ . В другой работе был анализирован уровень активации CD8+ Т-клеток у пациентов с LLV в сравнении с пациентами, достигшими полной супрессии репликации ВИЧ [11]; этот показатель был ожидаемо, хотя и незначительно, повышен в группе LLV. Эти результаты могут указывать на существование потенциальных дефектов иммунного контроля в клетках — резервуарах ВИЧ как фактора, способствующего развитию LLV, хотя механизмы этого феномена еще предстоит понять в полной мере.

Таким образом, состояние периодической активации провируса ВИЧ, приводящее к поддержанию низкой виремии (рис. 7), по всей видимости, определяется совокупностью действия факторов, связанных с особенностями вируса и хозяина, отражающей сложнейший характер из взаимодействия.

Дефектные геномы ВИЧ. Для полноты оценки состояния LLV необходимо иметь представление не только о количестве вирусной РНК и провирусной

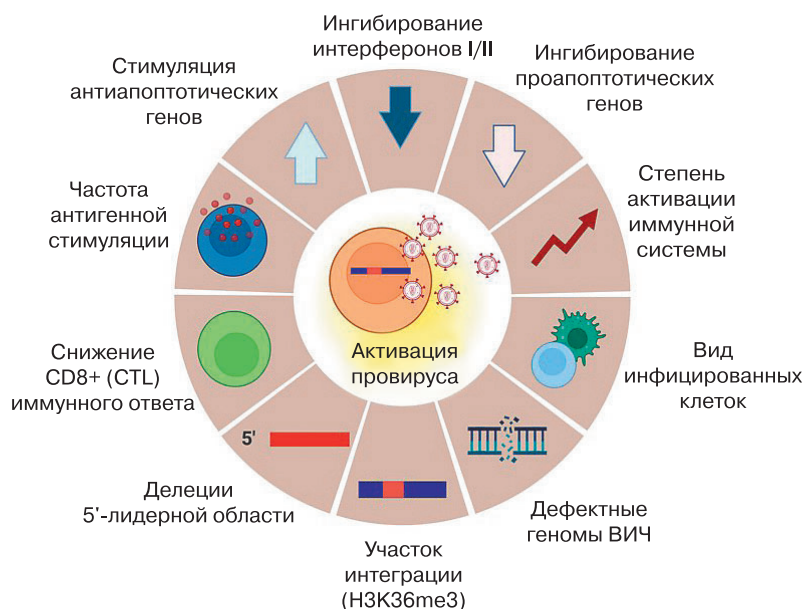


Рис. 7. Потенциальные причины активации провирусной ДНК ВИЧ в клетках-резервуарах
Fig. 7. Potential causes of activation of HIV proviral DNA in reservoir cells

ДНК ВИЧ, но и о ее последовательности. Для того, чтобы вирус сохранял свойство размножаться, его геном (провирусная ДНК) должен иметь все необходимые для репликации гены, то есть быть интактным («неповрежденным»). Этому требованию, как выяснилось, отвечают далеко не все провирусные геномы.

Еще в 2013 году была опубликована сенсационная работа [34], которая продемонстрировала, что 95% вирусных частиц ВИЧ у «успешных» АРТ-пациентов составляют вирусы с так называемыми дефектными геномами, имеющими самые разные

повреждения. Наиболее часто (до 80%) встречаются делеции (нехватки) части генома размером от нескольких до 8000 н.п., при этом отсутствовать в последовательности может любой участок генома (гены *gag*, *pol*, *env*, а также неструктурные гены); реже происходят инсерции (вставки), инверсии («перевороты»), гипермутации (множественные замены) и разрывы цепи ДНК [35] (рис. 8).

Наиболее известным на сегодня дефектом является набор делеций в области 5'-лидерной последовательности (5'-leader) [9, 36], находящейся на 5'-конце провируса в составе LTR (long ter-

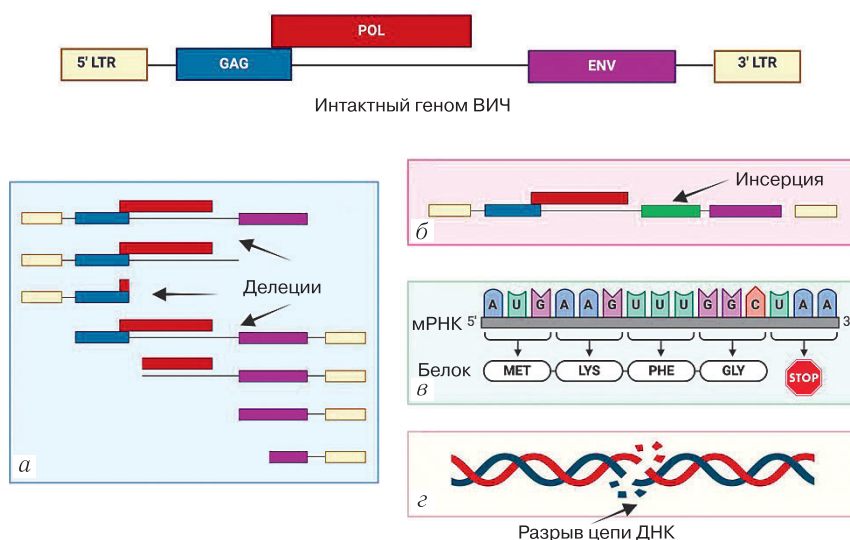


Рис. 8. Варианты дефектных геномов ВИЧ; а — делеции (нехватки) различных участков генома ВИЧ; б — инсерции (вставки); в — формирование стоп-кодонов; г — разрывы цепи ДНК ВИЧ
Fig. 8. Variants of defective HIV genomes; а — deletions (shortages) of various sections of the HIV genome; б — insertions; в — formation of stop codons; г — breaks in the HIV DNA chain

minal repeat). Этот высокоактивный регион содержит регуляторный элемент, связанный с организацией упаковки геномной РНК, обратной транскрипцией, экспрессией провирусных генов и сплайсингом РНК [9]. Делеции 5'-leader'a встречаются у 5–10% вирусов у пациентов с LLV и, вполне возможно, являются одной из ее причин.

Важное для темы настоящего обзора свойство дефектных вирусов — их способность выявляться молекулярными методами наравне с интактными геномами ВИЧ. Фактически, определяя вирусную нагрузку ВИЧ, установить, какая часть детектируемых геномов может стать матрицей для последующей репликации вируса, невозможно. Это ставит правомерный вопрос о том, насколько важно присутствие дефектных вирусов у пациентов, длительно получающих «успешную» АРТ.

Точного и окончательного ответа на этот вопрос нет. Известно, что общей особенностью дефектных вирусов является их неинфекционность, однако при этом они могут продуцировать РНК и даже некоторые белки, принимая участие в патогенезе ВИЧ-инфекции [37, 38]. Заметим, что на фоне «успешной» АРТ иногда действительно выявляются исключительно (100%) дефектные геномы, в том числе в случаях посттерапевтического контроля [39], и по мере увеличения продолжительности эффективного лечения доля дефектных вирусов несколько возрастает [9]. Оценить значение этих наблюдений исследователям предстоит в будущем.

Клинические последствия LLV. Клиническое значение LLV в широком смысле представляет собой предмет особого интереса, однако до сих пор остается не вполне ясным. Наиболее актуальна тема корреляции между LLV, вирусологической неудачей и формированием лекарственной устойчивости ВИЧ. Также крайне интересными, с нашей точки зрения, являются вопросы о состоянии иммунной системы пациентов с LLV, а также рисках передачи ВИЧ, наступления клинических событий и смерти. Далее будут очень кратко приведены некоторые результаты исследований, выполненных в этой области.

Вирусологический ответ. Все исследования связи между LLV и риском вирусологического неуспеха были построены на сравнении двух групп пациентов — с зарегистрированной LLV и полной супрессией ВН. Объемы выборки исчислялись несколькими тысячами участников, исследования были как проспективными, так и ретроспективными и проводились как в странах со средним и низким доходом [14, 40], так

и в высокоразвитых странах [41, 42], при этом в первых из них критерием LLV выбирали 1000 копий РНК/мл в соответствии с рекомендациями ВОЗ, а во вторых — 200 копий РНК/мл в соответствии с рекомендациями международных сообществ (см. таблицу). После регистрации LLV наблюдения за ВН проводили в течение 6–12 месяцев.

Результаты всех исследований продемонстрировали наличие достоверной зависимости между LLV и частотой последующего неуспеха [11, 12, 43], при этом у пациентов с ВН >200 копий РНК/мл риск возрастал в 3–4 раза, а при ВН 400–1000 копий РНК/мл — до 5 раз. Отметим, что риск неуспеха был ниже у пациентов с высокой приверженностью, отсутствием мутаций лекарственной устойчивости в анамнезе и стабильных уровнях LLV [9].

В работе [44] риск вирусологического неуспеха был вдвое ниже у пациентов с ВН <200 копий РНК/мл по сравнению с теми, у кого обнаруживались 200–1000 копий РНК/мл, в связи с чем авторы даже предложили изменить критерий ВОЗ, заданный программой 90–90–90 в целях достижения ограничения эпидемии ВИЧ-инфекции и составляющий 1000 копий РНК/мл в качестве показателя успеха терапии.

Иммунологический ответ. Таких исследований не очень много, при этом сравнения, как правило, проводили в тех же группах, что и для анализа вирусологического неуспеха. Результаты работ [45–47] в целом совпадали: у пациентов с LLV наблюдались более медленное восстановление иммунитета, снижение числа CD8+ Т-клеток и иммунологического индекса CD4/CD8. Скорость восстановления числа CD4+ Т-клеток у пациентов с LLV была снижена [48], причем степень снижения (в примерном интервале от 5% до 50%) зависела от ВН. Напротив, риск снижения числа CD4+ Т-клеток возрастал по мере повышения уровня LLV, особенно в присутствии мутаций лекарственной устойчивости [14, 46]. Уровень активации (CD8+ CD38+) в этой группе также был примерно вдвое [49] или менее [11, 50–52] повышен, при этом разница была сильнее выражена у пациентов с ВН 50–200 копий РНК/мл, чем при ВН <20 копий РНК/мл.

Помимо количественных показателей активации при LLV, изучено было ее качественное содержание, при этом обнаружили очень интересные факты. Известно, что даже у авиремических пациентов, в течение многих лет получающих «успешную» АРТ, активация иммунной системы продолжает повышаться, что служит причиной многих

коморбидных заболеваний [53]. Авторы работы [47] не вполне согласны с вышеупомянутыми данными и указывают на существование отличий в профиле активации иммунных клеток у пациентов с LLV от случаев гиперактивации, типичных для микробной транслокации, сопровождающейся повышением CD38+ CD8+ Т-клеток и снижением отношения CD4:CD8. Для LLV-пациентов характерным было сохранение высокого уровня CD4+ CD38+ Т-клеток. Исследователи высказывают гипотезу о том, что у вирусологических «ответчиков» и «неответчиков» гиперактивацию определяют разные этиологические факторы, что выражается в различных профилях иммунной активации.

Лекарственная устойчивость. Исследования по возникновению мутаций устойчивости у пациентов с LLV всегда были ограничены чувствительностью применяемых тестов — обычно 500–1000 копий РНК/мл. О частоте встречаемости лекарственной устойчивости у пациентов на фоне зарегистрированной LLV уже было написано выше, а в этом разделе имеется в виду вероятность развития этого феномена спустя некоторое время после выявления низкой вирусемии.

Теоретически, сохранение репликации вируса, пусть и на низком уровне, создает условия для его эволюции, в том числе в направлении приобретения мутаций лекарственной устойчивости [4]. Публикаций, подтверждающих формирование мутаций как последствия наблюдаемой в течение определенного периода LLV, очень немного. Еще около 15 лет назад была продемонстрирована возможность появления таких мутаций у 30% пациентов, имеющих эпизоды LLV за последний год лечения [54]. Позднее эти цифры подтвердились и указывали на частоту мутаций в интервале 21–37% [14, 19, 55], при этом вероятность обнаружения мутаций была ассоциирована с уровнем ВН [19].

Таким образом, формирование лекарственной устойчивости может происходить после регистрации LLV, однако считать этот феномен широко распространенным, по-видимому, оснований нет.

Заболеваемость и смертность. Консенсуса относительно влияния LLV на рост этих показателей не существует. В то время как некоторые исследования утверждают, что стойкая LLV увеличивает риск будущих клинических неудач, другие такого риска не обнаруживают. Различия в методологиях и отсутствие стандартизации объема и характеристик изучаемых популяций затрудняют сравнение результатов.

В большинстве таких исследований речь идет о неСПИД-ассоциированных заболеваниях, развитие которых непосредственно может быть связано с уровнем активации иммунной системы и состояния хронического воспаления. В наиболее масштабном исследовании десятилетней давности с участием более 17 000 пациентов из Европы и США было продемонстрировано увеличение риска СПИДа/смерти в 1,2 раза [56]. В 2020 году в работе шведских исследователей превышение риска оказалось двукратным [57], но только в группе с LLV >200 копий РНК/мл. Зависимость наличия связи между смертностью и LLV от уровня ВН отмечали и другие исследователи — такая ассоциация подтверждалась только при относительно высоких нагрузках (более 400 копий РНК/мл) [5]. Есть и другие работы, описание которых приводится в обзоре [11], результатом которых стал вывод об отсутствии какой-либо связи между СПИДом/смертностью и LLV.

Применительно к отдельным нозологиям данные ограничены. Например, показатели уровня белка GDF-15 и D-dimer'a, связанных с патологией сердечно-сосудистой системы, были достоверно выше (примерно в полтора раза) в группе пациентов с LLV [58], при этом все остальные многочисленные маркеры воспаления не различались между группами с LLV и полной супрессией ВН. Группа ученых из Нидерландов проводила оценку распространенности цирроза и фиброза печени, хронической почечной недостаточности и сердечно-сосудистых заболеваний на большой выборке LLV-пациентов (6440) в сравнении с пациентами с полностью подавленной ВН. Как оказалось, LLV коррелировала лишь с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, причем только при ВН >400 копий РНК/мл, в то время как периодическая вирусемия 50–400 копий РНК/мл не была связана со всеми указанными заболеваниями [59].

Из сказанного выше можно заключить, что влияние LLV на заболеваемость и смертность, вероятно, является весьма умеренным, а оценка его требует дальнейших длительных наблюдений и статистически значимого количества участников.

Передача ВИЧ-инфекции. Вероятность заражения ВИЧ, как известно давно, снижается по мере уменьшения показателя ВН и при недетектируемой нагрузке стремится к нулю («недетектируемый=непередаваемый») [60]. Это дает основания полагать, что риск передачи ВИЧ при LLV, вероятно, будет невысоким. Действительно,

в недавнем систематическом исследовании, включавшем 7762 серодискордантные пары в 25 странах, было убедительно показано, что при снижении ВН <1000 копий РНК/мл риск сексуальной передачи практически отсутствует [61].

Есть, однако, данные о том, что РНК ВИЧ в семенной жидкости все же обнаруживается у 6,6% LLV-пациентов [62]; также есть данные о присутствии РНК ВИЧ в генитальном секрете у женщин [63] в то время, когда РНК ВИЧ в плазме крови уже не обнаруживается. Возможно, это связано со сниженным проникновением АРТ-препаратов в ткани половой сферы. Это же обстоятельство может ограничивать эффективность профилактики вертикальной передачи ВИЧ, хотя риск у LLV-пациентов очень невелик и в работе [64] составил 0,25, 2,0 и 8,5% среди женщин с ВН <50, 50–1000 и >1000 копий РНК/мл, соответственно. Общий вывод по всем видам передачи ВИЧ, по-видимому, состоит в том, что риск передачи ВИЧ существенно ниже при персистирующей LLV, чем в отсутствие лечения, но выше, чем у пациентов со стабильно неопределяемой ВН, причем при vLLV ожидается максимально низкий риск (конкретные данные отсутствуют).

Возможные предикторы риска LLV. Исследования обстоятельств, предсказывающих наступление LLV, единодушно указывают на отсутствие единого прогностического фактора для персистентной вирусемии, и вполне вероятно, что большинство таких случаев являются результатом многофакторного влияния.

В качестве возможных предикторов рассматривались приверженность, ВН и уровень CD4+ Т-клеток перед началом лечения, стадия ВИЧ-инфекции, продолжительность инфекции до начала лечения, способ заражения, пол, возраст, социальное положение, схема лечения, частота «подскоков» и многое другое [5, 10].

Как и можно было предполагать, самыми сильными прогностическими факторами LLV были (не)приверженность лечению и факт (несвоевременного) обращения за медицинской помощью [10].

Для остальных потенциальных факторов прогнозирования LLV ассоциации были выражены не так заметно либо отсутствовали. Так, ВН более 1 млн копий РНК/мл перед началом лечения была связана с возрастанием риска LLV в 2,2 раза [19], хотя эти данные не всегда подтверждались другими учеными [8]. То же касалось периода времени до начала терапии: чем позднее была назначена

АРТ, тем выше была вероятность LLV (примерно в 2,5 раза при сравнении начавших лечение ранее и позднее года после установления диагноза).

Связь LLV с частотой предшествующих «подскоков» отмечалась лишь для относительно высоких значений ВН — от 500 до 999 копий РНК/мл, но не среди тех, у кого регистрировали «подскок» от 50 до 499 копий РНК/мл [5]. Заметим, что этиология этих двух феноменов неодинакова (см. выше), и поэтому ожидать здесь существенных ассоциаций, по-видимому, не следовало.

Большинство демографических и эпидемиологических факторов не были связаны с формированием LLV. Слабая ассоциация была отмечена для возраста <50 лет, принадлежности к черной расе и мужскому полу. Среди социальных факторов проявил некоторую связь с LLV статус беженца [10].

Некоторые антиретровирусные комбинации, как оказалось, могут предрасполагать пациента к LLV, особенно при высоком исходном уровне ВН. Например, схемы, основанные на ННИОТ, реже были связаны со стойким LLV, чем схемы с ингибиторами протеазы (ИП), бустированными ритонавиром, хотя это отмечали не все авторы [8]. Механизм действия лекарства также может влиять на вероятность формирования LLV: так, действующие внеклеточно маравирик и энфувиртид поддерживали более высокий уровень ВН, чем внутриклеточные ингибиторы эфавиренц и ралтегравир [65]. Наконец, способность проникать в ткани также различается между препаратами АРТ и может сказываться на частоте LLV [66].

Профилактика и действия при LLV. С учетом описанных выше рисков профилактика возникновения LLV заключается в соблюдении вполне очевидных требований:

1) рекомендуется начинать лечение как можно раньше независимо от числа CD4+ Т-клеток;

2) первая схема лечения должна быть максимально эффективна с учетом индивидуальных особенностей пациента; режимы, основанные на ингибиторах интегразы (ИИ), позволяют достичь быстрого снижения ВН;

3) перед началом лечения оценить возможность лекарственных взаимодействий и диетические требования;

4) рассмотреть возможность назначения комбинированных препаратов при прогнозируемом нарушении приверженности;

5) предпочтение отдается препаратам с высоким барьером резистентности [8, 9, 12, 43, 67].

Некоторые рекомендации, основанные на мнениях экспертов, существуют и в отношении тех пациентов, у которых LLV уже зарегистрирована.

Поддержание оптимальной внутриклеточной концентрации препаратов АРТ создает условия для полного подавления репликации вируса, и в ряде случаев LLV, связанных с недостаточной приверженностью или взаимодействиями лекарственных препаратов, удастся вернуть ВН к неопределяемому уровню (см. выше). Все действия, направленные на преодоление LLV, следует, таким образом, начинать с оценки приверженности и лекарственных взаимодействий в надежде решить вопрос на этом уровне (рис. 9).

замену препарата, что может дать эффект дополнительного снижения ВН, хотя следует помнить о том, что отсутствие мутаций при LLV также весьма вероятно. Если результат генотипирования ВИЧ получен и указывает на отсутствие мутаций, это означает, что вирус сохраняет чувствительность к схеме АРТ и в замене препаратов необходимости нет.

Тем не менее в указанной ситуации некоторыми исследователями были выполнены попытки модификации (интенсификации) схем АРТ, при этом производились замены (например, ИП на ИИ) либо добавление препарата (например, маравирока) к схеме. Результаты, полученные разными авторами, разнились, и некоторые из них указыва-

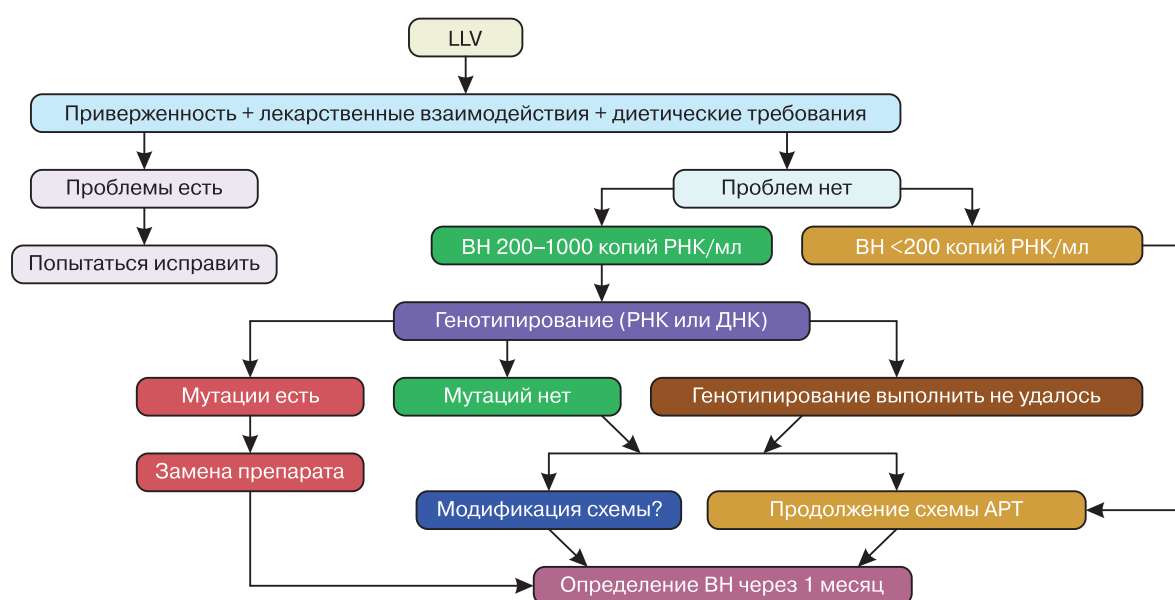


Рис. 9. Модель алгоритма действий при обнаружении LLV при ВИЧ-инфекции

Fig. 9. A model of the algorithm of actions when detecting LLV in HIV infection

Все остальные случаи нуждаются в исследовании возможной лекарственной устойчивости ВИЧ, однако на этом пути возникают проблемы, связанные со сложностями генотипирования при низких нагрузках. Большинство тестов для анализа генома ВИЧ надежно работают при ВН >500–1000 копий РНК/мл, хотя многие лаборатории имеют опыт работы и с меньшими нагрузками, и использование этого опыта может оказаться очень полезным [67]. Альтернативой такому подходу может стать анализ провирусной ДНК, однако этот вид анализа не выполняется рутинно в лабораториях страны. Возможно, в будущем эти проблемы можно будет отчасти решить путем применения методов секвенирования нового поколения (NGS).

Обнаружение мутаций лекарственной устойчивости дает возможность с уверенностью произвести

ли на дополнительное снижение ВН, достигнутое путем замены схемы АРТ [68], однако большинство сошлось во мнении, что интенсификация АРТ не способна значительно снизить уровень остаточной вирусемии [4, 43, 69, 70].

Если генотипирование не удастся выполнить или оно недоступно, то у врача остается выбор между продолжением схемы лечения или ее заменой [8], основанный на оценке индивидуальной ситуации. Международные рекомендации упоминают возможность проведения в этот момент терапевтического мониторинга лекарственных препаратов (therapeutic drug monitoring) в целях оценки их реальной концентрации у пациентов [43].

Прочие рекомендации нескольких групп экспертов [8, 67] по замене/продолжению схемы мало различаются между собой и советуют учитывать:

- 1) историю лечения пациента;
- 2) все анализы генотипа ВИЧ, выполненные в прошлом («исторический генотип»);
- 3) генетический барьер резистентности препаратов АРТ;
- 4) продолжительность LLV;
- 5) уровень и траекторию изменения ВН (большинство экспертов не рекомендуют замену схемы при ВН <200 копий РНК/мл);
- 6) клинические и иммунологические данные;
- 7) предпочтение при замене схемы отдадут препаратам из группы ИИ второго поколения (долутегравир, биктегравир); ожидается, что эффективными могут быть препараты новых классов (ленакапавир).

Проблема низкой вирусемии, с которой уже столкнулись многие клиницисты, очевидным образом будет расти по мере расширения программ АРТ. Вопрос о ее причинах, механизмах и путях преодоления активно изучается и обсуждается в научных кругах, при этом тему значительно усложняет отсутствие единства в определениях самого феномена. Тем не менее уже достигнуто некоторое понимание источников LLV, есть представление

о способах ее предотвращения и действиях, направленных на достижение полного контроля над вирусной нагрузкой.

Тот факт, что LLV не безразлична для патогенеза и клинического течения ВИЧ-инфекции, не вызывает сомнений, однако в настоящее время в руководствах не существует четких и окончательных указаний по ведению LLV, а это может приводить к назначению ненужных анализов и замене эффективных препаратов. В этом обзоре была предпринята попытка систематизировать имеющиеся в литературе мнения, представления и рекомендации с целью создания базы для принятия научно обоснованных клинических решений с учетом сведений, которыми располагает вирусологическая наука. По мере накопления данных исследований и развития представлений об LLV будут созданы эффективные алгоритмы противодействия этому явлению и достижения полного вирусологического ответа у всех без исключения пациентов.

Исследование выполнено с привлечением средств гранта Российского научного фонда № 22-15-00117, <https://rscf.ru/project/22-15-00117>.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Palmer S., Maldarelli F., Wiegand A., Bernstein B., Hanna G.J., Brun S.C., Kempf D.J., Mellors J.W., Coffin J.M., King M.S. Low-level viremia persists for at least 7 years in patients on suppressive antiretroviral therapy // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008. Vol. 105, No. 10. P. 3879–3884.
2. Perelson A.S., Ribeiro R.M. Modeling the within-host dynamics of HIV infection // *BMC Biol.* 2013. Vol. 11. P. 96.
3. Arnaout R.A., Nowak M.A., Wodarz D. HIV-1 dynamics revisited: biphasic decay by cytotoxic T lymphocyte killing? *Proceedings Biological sciences* // *The Royal Society*. 2000. Vol. 267, No. 1450. P. 1347–1354.
4. Sahu G.K. Potential implication of residual viremia in patients on effective antiretroviral therapy // *AIDS research and human retroviruses*. 2015. Vol. 31, No. 1. P. 25–35.
5. Service R.R. Low-level HIV viremia: Definitions, predictors, mechanisms, and clinical outcomes // *Toronto O.N. The Ontario HIV Treatment Network*. Vol. 2022. Available from: https://www.ohtn.on.ca/wp-content/uploads/2022/01/RR166_Low-level-viremia_version2.pdf. Accessed on March 26, 2024.
6. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. 2nd ed. 2016 [11.02.2024]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549684>. Accessed on March 26, 2024.
7. Министерство здравоохранения РФ. Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у взрослых» 2020. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/79_1. Accessed on March 26, 2024.
8. Ryscavage P., Kelly S., Li J.Z., Harrigan P.R., Taiwo B. Significance and clinical management of persistent low-level viremia and very-low-level viremia in HIV-1-infected patients // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014. Vol. 58, No. 7. P. 3585–3598.
9. Wu F., Simonetti F.R. Learning from Persistent Viremia: Mechanisms and Implications for Clinical Care and HIV-1 Cure // *Current HIV/AIDS reports*. 2023. Vol. 20, No. 6. P. 428–439.
10. Bouchard A., Bourdeau F., Roger J., Taillefer V.T., Sheehan N.L., Schnitzer M., Wang G., Jean Baptiste François I.J., Therrien R. Predictive Factors of Detectable Viral Load in HIV-Infected Patients // *AIDS research and human retroviruses*. 2022. Vol. 38, No. 7. P. 552–560.
11. Crespo-Bermejo C., de Arellano E.R., Lara-Aguilar V., Valle-Millares D., Gomez-Lus M.L., Madrid R., Martin-Carbonero L., Briz V. Persistent low-Level viremia in persons living with HIV undertreatment: An unresolved status // *Virulence*. 2021. Vol. 12, No. 1. P. 2919–2931.

12. Bai R., Lv S., Wu H., Dai L. Low-level Viremia in Treated HIV-1 Infected Patients: Advances and Challenges // *Current HIV research*. 2022. Vol. 20, No. 2. P. 111–119.
13. Maggiolo F., Di Filippo E., Comi L., Callegaro A., Colombo G.L., Di Matteo S., Valsecchi D., Rizzi M. Reduced adherence to antiretroviral therapy is associated with residual low-level viremia // *Pragmat. Obs. Res.* 2017. Vol. 8. P. 91–97.
14. Elvstam O., Malmborn K., Elen S., Marrone G., Garcia F., Zazzi M., Sonnerborg A., Bohm M., Seguin-Devaux C., Bjorkman P. Virologic Failure Following Low-level Viremia and Viral Blips During Antiretroviral Therapy: Results From a European Multicenter Cohort // *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2023. Vol. 76, No. 1. P. 25–31.
15. Taramasso L., Magnasco L., Bruzzone B., Caligiuri P., Bozzi G., Mora S., Balletto E., Tatarelli P., Giacomini M., Di Biagio A. How relevant is the HIV low level viremia and how is its management changing in the era of modern ART? A large cohort analysis // *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2020. Vol. 123. P. 104255.
16. Inzaule S.C., Bertagnolio S., Kityo C.M., Siwale M., Akanmu S., Wellington M., de Jager M., Ive P., Mandalika K., Stevens W., Boender T.S., Ondo P., Sigaloff K.C.E., Rinke de Wit T.F., Hamers R.L. The relative contributions of HIV drug resistance, nonadherence and low-level viremia to viremic episodes on antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa // *AIDS (London, England)*. 2020. Vol. 34, No. 10. P. 1559–1566.
17. Castillo-Mancilla J.R., Morrow M., Coyle R.P., Coleman S.S., Zheng J.H., Ellison L., Bushman L.R., Kiser J.J., Anderson P.L., MaWhinney S. Low-Level Viremia Is Associated With Cumulative Adherence to Antiretroviral Therapy in Persons With HIV // *Open forum infectious diseases*. 2021. Vol. 8, No. 9. P. ofab463.
18. Konstantopoulos C., Ribaudo H., Ragland K., Bangsberg DR., Li J.Z. Antiretroviral regimen and suboptimal medication adherence are associated with low-level human immunodeficiency virus viremia // *Open forum infectious diseases*. 2015. Vol. 2, No. 1. P. ofu119.
19. Taiwo B., Gallien S., Aga E., Ribaudo H., Haubrich R., Kuritzkes D.R., Eron J.J., Jr. Antiretroviral drug resistance in HIV-1-infected patients experiencing persistent low-level viremia during first-line therapy // *The Journal of infectious diseases*. 2011. Vol. 204, No. 4. P. 515–520.
20. Hsu J.Y., Sun H.Y., Hsieh T.W., Chang S.Y., Chuang Y.C., Huang Y.S., Hsiao C.Y., Su Y.C., Liu W.C., Chang S.F., Hung C.C. Incidence of low-level viremia and its impact on virologic failure among people living with HIV-1 who switched to elvitegravir-based antiretroviral therapy // *J. Glob Antimicrob. Resist.* 2022. Vol. 29. P. 7–16.
21. Mohammadi A., Etemad B., Zhang X., Li Y., Bedwell G.J., Sharaf R., Kittilson A., Melberg M., Wong C., Fajnzylber J., Worrall D.P., Rosenthal A., Jordan H., Jilg N., Kaseke C., Giguel F., Lian X., Deo R., Gillespie E., Chishti R., Abrha S., Adams T., Siagian A., Anderson P.L., Deeks S.G., Lederman M.M., Yawetz S., Kuritzkes D.R., Lichterfeld M.D., Tsibris A., Carrington M., Brumme Z.L., Castillo-Mancilla J.R., Engelman A.N., Gaiha G.D., Li J.Z. Viral and Host Mediators of Non-Suppressible HIV-1 Viremia. *medRxiv*. 2023.
22. Бобкова М.Р. Латентность ВИЧ. М.: Человек, 2021. 228 p. [Bobkova M.R. HIV latency. Moscow: Man, 2021. 228 p. (In Russ.)].
23. Бобкова М.Р. Стратегии излечения ВИЧ-инфекции: основные методологические подходы и проблемы их реализации // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020. Vol. 12, No. 1. P. 22–31. [Bobkova M.R. Strategies for curing HIV infection: main methodological approaches and problems of their implementation. *HIV infection and immunosuppression*, 2020, Vol. 12, No. 1, pp. 22–31 (In Russ.)].
24. Bai R., Lv S., Wu H., Dai L. Insights into the HIV-1 Latent Reservoir and Strategies to Cure HIV-1 Infection // *Dis Markers*. 2022. Vol. 2022. P. 6952286.
25. Virgilio M.C., Collins K.L. The Impact of Cellular Proliferation on the HIV-1 Reservoir // *Viruses*. 2020. Vol. 12, No. 2.
26. Lorenzo-Redondo R., Fryer H.R., Bedford T., Kim E.Y., Archer J., Pond S.L.K., Chung Y.S., Penugonda S., Chipman J., Fletcher C.V., Schacker T.W., Malim M.H., Rambaut A., Haase A.T., McLean A.R., Wolinsky S.M. Persistent HIV-1 replication maintains the tissue reservoir during therapy // *Nature*. 2016. Vol. 530, No. 7588. P. 51–56.
27. Simonetti F.R., Kearney M.F. Review: Influence of ART on HIV genetics // *Current opinion in HIV and AIDS*. 2015. Vol. 10, No. 1. P. 49–54.
28. Bui J.K., Sobolewski M.D., Keele B.F., Spindler J., Musick A., Wiegand A. Luke B.T., Shao W., Hughes SH, Coffin J.M., Kearney M.F., Mellors J.W. Proviruses with identical sequences comprise a large fraction of the replication-competent HIV reservoir // *PLoS pathogens*. 2017. Vol. 13, No. 3. P. e1006283.
29. Linden N., Jones R.B. Potential multi-modal effects of provirus integration on HIV-1 persistence: lessons from other viruses // *Trends in immunology*. 2022. Vol. 43, No. 8. P. 617–629.
30. Maldarelli F. The role of HIV integration in viral persistence: no more whistling past the proviral graveyard // *The Journal of clinical investigation*. 2016. Vol. 126, No. 2. P. 438–447.
31. Halvas E.K., Joseph K.W., Brandt L.D., Guo S., Sobolewski M.D., Jacobs J.L., Tumiotto C., Bui J.K., Cyktor J.C., Keele B.F., Morse G.D., Bale M.J., Shao W., Kearney M.F., Coffin J.M., Rausch J.W., Wu X., Hughes S.H., Mellors J.W. HIV-1 viremia not suppressible by antiretroviral therapy can originate from large T cell clones producing infectious virus // *The Journal of clinical investigation*. 2020. Vol. 130, No. 11. P. 5847–5857.
32. Maldarelli F., Wu X., Su L., Simonetti F.R., Shao W., Hill S., Spindler J., Ferris A.L., Mellors J.W., Kearney M.F., Coffin J.M., Hughes S.H. HIV latency. Specific HIV integration sites are linked to clonal expansion and persistence of infected cells // *Science (New York, NY)*. 2014. Vol. 345, No. 6193. P. 179–183.

33. Lyons D.E., Kumar P., Roan N.R., Defechereux P.A., Feschotte C., Lange U.C., Murthy N., Sameshima P., Verdin E., Ake J.A., Parsons M.S., Nath A., Gianella S., Smith D.M., Kallas E.G., Villa T.J., Strange R., Mwesigwa B., Furler O'Brien R.L., Nixon D.F., Ndhlovu L.C., Valente S.T., Ott M. HIV-1 Remission: Accelerating the Path to Permanent HIV-1 Silencing // *Viruses*. 2023. Vol. 15, No. 11.
34. Ho Y.C., Shan L., Hosmane N.N., Wang J., Laskey S.B., Rosenbloom D.I., Lai J., Blankson J.N., Siliciano J.D., Siliciano R.F. Replication-competent noninduced proviruses in the latent reservoir increase barrier to HIV-1 cure // *Cell*. 2013. Vol. 155, No. 3. P. 540–551.
35. Bruner K.M., Murray A.J., Pollack R.A., Soliman M.G., Laskey S.B., Capoferri A.A., Lai J., Strain M.C., Lada S.M., Hoh R., Ho Y.C., Richman D.D., Deeks S.G., Siliciano J.D., Siliciano R.F. Defective proviruses rapidly accumulate during acute HIV-1 infection // *Nature medicine*. 2016. Vol. 22, No. 9. P. 1043–1049.
36. White J.A., Wu F., Yasin S., Moskovljevic M., Varriale J., Dragoni F., Camilo-Contreras A., Duan J., Zheng M.Y., Tadzong N.F., Patel H.B., Quiambao J.M.C., Rhodehouse K., Zhang H., Lai J., Beg S.A., Delannoy M., Kilcrease C., Hoffmann C.J., Poulin S., Chano F., Tremblay C., Cherian J., Barditch-Crovo P., Chida N., Moore R.D., Summers M.F., Siliciano R.F., Siliciano J.D., Simonetti F.R. Clonally expanded HIV-1 proviruses with 5'-leader defects can give rise to nonsuppressible residual viremia // *The Journal of clinical investigation*. 2023. Vol. 133, No. 6.
37. Genoyer E., López C.B. The Impact of Defective Viruses on Infection and Immunity // *Annual review of virology*, 2019, Vol. 6, No. 1. P. 547–566.
38. Kuniholm J., Coote C., Henderson A.J. Defective HIV-1 genomes and their potential impact on HIV pathogenesis. *Retrovirology*. 2022. Vol. 19, No. 1. P. 13.
39. Etemad B., Sun X., Li Y., Melberg M., Moisi D., Gottlieb R., Ahmed H., Aga E., Bosch R.J., Acosta E.P., Yuki Y., Martin M.P., Carrington M., Gandhi R.T., Jacobson J.M., Volberding P., Connick E., Mitsuyasu R., Frank I., Saag M., Eron J.J., Skiest D., Margolis D.M., Havlir D., Schooley R.T., Lederman M.M., Yu X.G., Li J.Z. HIV post-treatment controllers have distinct immunological and virological features // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2023. Vol. 120, No. 11. P. e2218960120.
40. Kanapathipillai R., McManus H., Cuong DD., Ng OT., Kinh NV., Giles M., Read T., Woolley I. The significance of low-level viraemia in diverse settings: analysis of the Treat Asia HIV Observational Database (TAHOD) and the Australian HIV Observational Database (AHOD) // *HIV medicine*. 2014. Vol. 15, No. 7. P. 406–416.
41. Antiretroviral Therapy Cohort C., Vandenhende M.A., Ingle S., May M., Chene G., Zangerle R., Van Sighem A., Gill M.J., Schwarze-Zander C., Hernandez-Novoa B., Obel N., Kirk O., Abgrall S., Guest J., Samji H., D'Arminio Monforte A., Llibre J.M., Smith C., Cavassini M., Burkholder G.A., Shepherd B., Crane H.M., Sterne J., Morlat P. Impact of low-level viremia on clinical and virological outcomes in treated HIV-1-infected patients // *AIDS (London, England)*. 2015. Vol. 29, No. 3. P. 373–383.
42. Fleming J., Mathews W.C., Rutstein R.M., Aberg J., Somboonwit C., Cheever L.W., Berry S.A., Gebo K.A., Moore R.D., Network HIVR. Low-level viremia and virologic failure in persons with HIV infection treated with antiretroviral therapy // *AIDS (London, England)*. 2019. Vol. 33, No. 13. P. 2005–2012.
43. Sarmati L., D'Ettorre G., Parisi S.G., Andreoni M. HIV Replication at Low Copy Number and its Correlation with the HIV Reservoir: A Clinical Perspective // *Current HIV research*. 2015. Vol. 13, No. 3. P. 250–257.
44. Esber A., Polyak C., Kiweewa F., Maswai J., Owuoth J., Maganga L., Adamu Y., Hickey P.W., Ake J.A., Crowell T.A. Persistent Low-level Viremia Predicts Subsequent Virologic Failure: Is It Time to Change the Third 90? // *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2019. Vol. 69, No. 5. P. 805–812.
45. Bandera A., Colella E., Rizzardini G., Gori A., Clerici M. Strategies to limit immune-activation in HIV patients // *Expert review of anti-infective therapy*. 2017. Vol. 15, No. 1. P. 43–54.
46. Liu P., You Y., Liao L., Feng Y., Shao Y., Xing H., Lan G., Li J., Ruan Y., Li D. Impact of low-level viremia with drug resistance on CD4 cell counts among people living with HIV on antiretroviral treatment in China // *BMC infectious diseases*. 2022. Vol. 22, No. 1. P. 426.
47. Younas M., Psomas C., Reynes C., Cezar R., Kundura L., Portalès P., Merle C., Atoui N., Fernandez C., Le Moing V., Barbuat C., Sotto A., Sabatier R., Winter A., Fabbro P., Vincent T., Reynes J., Corbeau P. Residual Viremia Is Linked to a Specific Immune Activation Profile in HIV-1-Infected Adults Under Efficient Antiretroviral Therapy // *Frontiers in immunology*. 2021. Vol. 12. P. 663843.
48. Bai R., Lv S., Hua W., Su B., Wang S., Shao Y., Li Z., Liu A., Sun L., Dai L. Factors associated with human immunodeficiency virus-1 low-level viremia and its impact on virological and immunological outcomes: A retrospective cohort study in Beijing, China // *HIV medicine*. 2022. Vol. 23, Suppl. 1. P. 72–83.
49. Karlsson A.C., Younger S.R., Martin J.N., Grossman Z., Sinclair E., Hunt P.W., Hagos E., Nixon D.F., Deeks S.G. Immunologic and virologic evolution during periods of intermittent and persistent low-level viremia // *AIDS (London, England)*. 2004. Vol. 18, No. 7. P. 981–989.
50. Deeks S.G., Martin J.N., Sinclair E., Harris J., Neillands T.B., Maecker H.T., Hagos E., Wrinn T., Petropoulos C.J., Bredt B., McCune J.M. Strong cell-mediated immune responses are associated with the maintenance of low-level viremia in antiretroviral-treated individuals with drug-resistant human immunodeficiency virus type 1 // *The Journal of infectious diseases*. 2004. Vol. 189, No. 2. P. 312–321.
51. Zheng L., Taiwo B., Gandhi R.T., Hunt P.W., Collier A.C., Flexner C., Bosch R.J. Factors associated with CD8+ T-cell activation in HIV-1-infected patients on long-term antiretroviral therapy // *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2014. Vol. 67, No. 2. P. 153–160.

52. Han J., Mu W., Zhao H., Hao Y., Song C., Zhou H., Sun X., Li G., Dai G., Zhang Y., Zhang F., Zeng H. HIV-1 low-level viremia affects T cell activation rather than T cell development in school-age children., adolescents., and young adults during antiretroviral therapy // *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2020. Vol. 91. P. 210–217.
53. Utay N.S., Hunt P.W. Role of immune activation in progression to AIDS // *Current opinion in HIV and AIDS*. 2016. Vol. 11, No. 2. P. 131–137.
54. Delaugerre C., Gallien S., Flandre P., Mathez D., Amarsy R., Ferret S., Timsit J., Molina J.M., de Truchis P. Impact of low-level-viremia on HIV-1 drug-resistance evolution among antiretroviral treated-patients // *PloS One*. 2012. Vol. 7, No. 5. P. e36673.
55. Chaussade H., Tumiotto C., Le Marec F., Leleux O., Lefèvre L., Lazaro E., Lafon M.E., Nyamankolly E., Duffau P., Neau D., Bellecave P., Bonnet F. A Low Level of Darunavir Resistance-Associated Mutation Emergence in Patients With Virological Failure During Long-term Use of Darunavir in People With HIV. The ANRS CO3 Aquitaine Cohort // *Open forum infectious diseases*. 2020. Vol. 7, No. 12. P. ofaa567.
56. Vandenhende M., Ingle S., May M. et al. Impact of Low-Level Viremia On Clinical and Virological Outcomes in Treated HIV Infected Patients. 21st Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection (CROI 2014). Boston, 2014.
57. Elvstam O., Marrone G., Medstrand P., Treutiger C.J., Sönnernborg A., Gisslén M., Björkman P. All-Cause Mortality and Serious Non-AIDS Events in Adults With Low-level Human Immunodeficiency Virus Viremia During Combination Antiretroviral Therapy: Results From a Swedish Nationwide Observational Study // *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2021. Vol. 72, No. 12. P. 2079–2086.
58. Elvstam O., Medstrand P., Jansson M., Isberg P.E., Gisslén M., Björkman P. Is low-level HIV-1 viraemia associated with elevated levels of markers of immune activation., coagulation and cardiovascular disease? // *HIV medicine*. 2019. Vol. 20, No. 9. P. 571–580.
59. Zhang S., van Sighem A., Kesselring A., Gras L., Smit C., Prins J.M., Kauffmann R., Richter C., de Wolf F., Reiss P. Episodes of HIV viremia and the risk of non-AIDS diseases in patients on suppressive antiretroviral therapy // *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2012. Vol. 60, No. 3. P. 265–272.
60. UNAIDS. «Undetectable = untransmittable». Available from: <https://www.unaids.org/en/resources/presscentre/featurestories/2018/july/undetectable-untransmittable>. Accessed on March 26., 2024.
61. Broyles L.N., Luo R., Boeras D., Vojnov L. The risk of sexual transmission of HIV in individuals with low-level HIV viraemia: a systematic review // *Lancet*. 2023. Vol. 402., No. 10400. P. 464–471.
62. Lambert-Niclot S., Tubiana R., Beaudoux C., Lefebvre G., Caby F., Bonmarchand M., Naouri M., Schubert B., Dommergues M., Calvez V., Flandre P., Poirot C., Marcelin A.G. Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma on a 2002–2011 survey // *AIDS (London, England)*. 2012. Vol. 26, No. 8. P. 971–975.
63. Cu-Uvin S., DeLong A.K., Venkatesh K.K., Hogan J.W., Ingersoll J., Kurpewski J., De Pasquale M.P., D'Aquila R., Caliendo A.M. Genital tract HIV-1 RNA shedding among women with below detectable plasma viral load // *AIDS (London, England)*. 2010. Vol. 24, No. 16. P. 2489–2497.
64. Myer L., Phillips T.K., McIntyre J.A., Hsiao N.Y., Petro G., Zerbe A., Ramjith J., Bekker L.G., Abrams E.J. HIV viraemia and mother-to-child transmission risk after antiretroviral therapy initiation in pregnancy in Cape Town., South Africa // *HIV medicine*. 2017. Vol. 18, No. 2. P. 80–88.
65. Weichselder M., Reitz M., Latinovic O.S. Past HIV-1 Medications and the Current Status of Combined Antiretroviral Therapy Options for HIV-1 Patients // *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13, No. 11.
66. Nicol M.R., McRae M. Treating viruses in the brain: Perspectives from NeuroAIDS // *Neurosci Lett*. 2021. Vol. 748. P. 135691.
67. Hanners E.K., Benitez-Burke J., Badowski M.E. HIV: how to manage low-level viraemia in people living with HIV // *Drugs in context*. 2022. Vol. 11.
68. Nziro M.M., Waruhiu C.N., Kang'ethe J.M., Budambula N.L.M. HIV Virologic Failure among Patients with Persistent Low-Level Viremia in Nairobi, Kenya: It Is Time to Review the >1000 Virologic Failure Threshold // *BioMed research international*. 2023. Vol. 2023. P. 8961372.
69. Puertas M.C., Massanella M., Llibre J.M., Ballester M., Buzon M.J., Ouchi D., Esteve A., Boix J., Manzardo C., Miró J.M., Gatell J.M., Clotet B., Blanco J., Martinez-Picado J. Intensification of a raltegravir-based regimen with maraviroc in early HIV-1 infection // *AIDS (London, England)*. 2014. Vol. 28, No. 3. P. 325–334.
70. Hatano H., Strain M.C., Scherzer R., Bacchetti P., Wentworth D., Hoh R., Martin J.N., McCune J.M., Neaton J.D., Tracy R.P., Hsue P.Y., Richman D.D., Deeks S.G. Increase in 2-long terminal repeat circles and decrease in D-dimer after raltegravir intensification in patients with treated HIV infection: a randomized., placebo-controlled trial // *The Journal of infectious diseases*. 2013. Vol. 208, No. 9. P. 1436–1442.

Поступила в редакцию / Received by the Editor: 26.03.2024 г.

Сведения об авторе:

Бобкова Марина Ридовна — доктор биологических наук, главный специалист лаборатории биологии лентивирусов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова»; 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а; e-mail: mrbobkova@mail.ru; ORCID 0000–0001–5481–8957; SPIN 3912–8165.