

Д.Г. Живиця

ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ І СТАРІННЯ: НОВА ПРОБЛЕМА В ЕРУ ЕФЕКТИВНОЇ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»



Після запровадження ефективної антиретровірусної терапії у світі значно зросла частка літніх пацієнтів з ВІЛ-інфекцією. Сьогодні 27 % ВІЛ-інфікованих пацієнтів у Західній Європі та США віком від 50 років. В Україні кількість та відсоток цих пацієнтів також поступово збільшуються. Постійне застосування антиретровірусної терапії сприяло різкому зменшенню захворюваності на опортуністичні інфекції та дозволило пацієнтам з ВІЛ жити довше. Стійка активація імунітету та хронічне запалення, яке зазвичай характеризує імунологічне старіння, є важливим фактором для розвитку супутніх захворювань у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією. Біологічні процеси, які співвідносяться зі старінням, відбуваються раніше у дорослих ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Важливі супутні захворювання, що з'являються з віком (метаболічний синдром, нейрокогнітивні розлади, серцево-судинні захворювання, остеопороз, синдром старечої астенії і онкологічні захворювання), є більш поширеними у ВІЛ-інфікованих, ніж у ВІЛ-неінфікованих осіб. У цьому огляді буде розглянуто роль імунної активації і хронічного запалення

в розвитку найважливіших, асоційованих зі старінням захворювань у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, старіння, хронічне запалення, серцево-судинні захворювання, синдром старечої астенії, онкологічні захворювання, остеопороз, нейрокогнітивні порушення.

Запровадження в кінці минулого століття високоактивної антиретровірусної терапії (АРТ) дозволило значно зменшити ризик розвитку СНІД-індикаторних уражень і підвищити тривалість життя пацієнтів з ВІЛ-інфекцією. На даний час швидкий початок АРТ, незалежно від імунного статусу пацієнта, використання інгібіторів переносу ланцюга інтегразою, які мають потужну протівірусну активність, високий бар'єр резистентності й мінімальні побічні реакції, дозволяють досягти прогнозованої тривалості життя у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, що лише трішки менше, ніж у неінфікованих ВІЛ осіб [1].

За статистичними даними, в країнах Західної Європи і Північної Америки частка ВІЛ-інфікованих осіб у віці 50 років і старше значно збільшилася і досягає 27 % [2]. В Україні серед зареєстрованих у 2018 р. нових випадків ВІЛ-інфекції переважна кількість осіб належить до вікової групи 25-49 років (84,7 %), але поступово зростають кількість і відсоток людей віком старше 50 років (14,8 %), при цьому в південних регіонах частка таких пацієнтів досягає 17,6 % [3].

У зв'язку зі збільшенням тривалості життя пацієнтів з ВІЛ-інфекцією важливий додатковий вплив на розвиток коморбідностей мають процеси старіння. Клінічні прояви не СНІД-асоційованих уражень, що виникають у пацієнтів, залежать від індивідуальних відмінностей, а також від віку і тривалості ВІЛ-інфекції. При цьому деякі розлади, що зазвичай асоціюються зі старечим віком (серцево-судинні захворювання і метаболічні порушення, остеопороз, нейрокогнітивні розлади), з'являються у відносно молодих пацієнтів [4].

В останніх дослідженнях оцінка біологічного віку за показником метилювання в осіб з ВІЛ-інфекцією засвідчила, як мінімум, 5-річне збільшення біологічного віку порівняно з хронологічним. Це свідчить про значний

вплив ВІЛ-інфекції на розвиток передчасного старіння. Важливу роль у розвитку цих порушень відіграє хронічна імунна активація чи хронічне запалення, яке безпосередньо пов'язано з ВІЛ-інфекцією, а, крім того, підсилюється процесами старіння [4, 5].

У когортних дослідженнях частка ВІЛ-інфікованих пацієнтів з коморбідностями і мультиморбідностями зростає з віком, 95 % осіб старше 60 років мають хоча б одне не СНІД-індикаторне захворювання, а кількість лікарських засобів, що приймає пацієнт, досягає 12 на добу. При цьому у пацієнтів старшого віку (45-65 років) затримка початку АРТ має найбільший вплив на летальність, що, ймовірно, відображає суттєвіший вплив ВІЛ-інфекції на імунну систему і менший імунний резерв у цьому віці [6].

Хронічне запалення та імунне старіння

В останні 5-10 років виникла нова концепція патогенезу ВІЛ-інфекції, заснована на швидкому виснаженні CD4-лімфоцитів у кишечнику людини. Суттєве зменшення цих клітин у кишечнику призводить до погіршення захисної функції кишкового епітелію і значного посилення мікробної транслокації. При потраплянні в системну циркуляцію бактерійні токсини викликають стійку системну імунну активацію, що запускає і підтримує хронічне запалення. Як наслідок, навіть якщо пацієнти отримують ефективну АРТ, що забезпечує повну супресію ВІЛ, хронічне запалення, прямо або опосередковано, може бути важливим чинником розвитку не СНІД-індикаторних уражень [7].

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів без АРТ реєструється значне підвищення продукції прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлини- α , інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-1 β), С-реактивного білка, а також активація системи коагуляції. Вміст більшості цих медіаторів запалення знижується на фоні АРТ, але рівень інтерлейкіну-6, С-реактивного білка, D-димера, як правило, залишається високим, що свідчить про підтримку хронічного запалення навіть на фоні лікування [7].

Відомо, що старіння само по собі погіршує функцію слизового бар'єру кишечника, підвищує мікробну транслокацію, що призводить до хронічного запалення і безпосередньо асоціюється з підвищенням захворюваності та смертності у старечому віці. Крім того, під час старіння відбуваються інші значні зміни імунної системи, наприклад інволюція тимусу, зменшення різноманіття Т-клітин, виснаження наївних Т-клітин [8].

Таким чином, при старінні у ВІЛ-інфікованих пацієнтів відбувається поєднання впливу хронічної імунної активації й імунного старіння (англ. – *immunosenescence*), що призводить до розвитку не СНІД-асоційованих уражень і безпосередньо впливає на якість і тривалість життя цих осіб.

Метаболічні порушення і серцево-судинні захворювання

Застосування останніх поколінь антиретровірусних препаратів значно зменшило частоту метаболічних порушень, що спостерігалися ще 5-10 років тому. Але в країнах, що розвиваються, через брак ресурсів пацієнтів з ВІЛ-інфекцією продовжують лікувати препаратами, які більше не використовуються в західних країнах у зв'язку зі значними побічними ефектами, в тому числі метаболічними порушеннями. Найчастіше у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, особливо старшого віку, можуть виникати зміни обміну речовин, схожі на метаболічний синдром, з розвитком гіпертригліцеридемії, гіперхолестеринемії, інсулінорезистентності, які є важливими факторами ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ). Однак, на відміну від загальної популяції, у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією до класичних факторів ризику ССЗ додаються специфічні, такі як хронічна імунна активація і застосування АРТ [9].

Хронічна імунна активація є важливим фактором розвитку метаболічних порушень і ССЗ, а моноцити/макрофаги при цьому є основним джерелом медіаторів запалення. Це підтверджується даними про кореляцію вмісту маркерів активації моноцитів/макрофагів і ступенем ураження судин. Зокрема, вміст сироваткового CD14 пов'язаний з тяжчим атеросклеротичним ураженням сонних артерій, а вміст розчинного CD163 корелює зі запаленням артеріальної стінки. Мала кількість CD4-лімфоцитів, так само, як маркери хронічного запалення, є незалежним фактором ризику ССЗ, а пацієнти, які не змогли відновити нормальний вміст CD4-лімфоцитів, мають вищу захворюваність і летальність від ССЗ [10, 11].

Ризик розвитку ССЗ у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією значно вищий, ніж у не інфікованих ВІЛ осіб того ж віку, навіть на фоні АРТ. При старінні хворих ця особливість виявляється ще яскравіше. За статистичними даними, у країнах, що розвиваються, приблизно 20 % щоденних смертей від ВІЛ-інфекції припадають на ССЗ. Останні дослідження свідчать, що ВІЛ-інфекція безпосередньо пов'язана з розвитком систолічної і діастолічної дисфункції лівого шлуночка, інтерстиціальним фіброзом міокарда та посиленням накопичення жиру в міокарді [12].

АРТ впливає на хронічне запалення через зменшення навантаження ВІЛ і таким чином може зменшувати загальний ризик ССЗ. Втім, застосування антиретровірусних препаратів, таких як абакавір або деяких інгібіторів протеази, в клінічних дослідженнях навпаки було пов'язано з підвищеним ризиком ССЗ і метаболічних порушень. В когортних дослідженнях застосування абакавіру протягом шести місяців було пов'язане з підвищеним ризиком інфаркту міокарда. В той же час, у

дослідженнях вищого рівня (рандомізованих клінічних дослідженнях і метааналізах) цієї залежності доведено не було [13]. Незважаючи на це, за рекомендаціями EACS-2018, абакавір слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з високим кардіоваскулярним ризиком [14].

Інгібітори протеази також можуть мати негативний вплив на метаболічні процеси, викликати дисліпідемію, інсулінорезистентність, а також ССЗ та цереброваскулярні захворювання через індукцію накопичення внутрішньоклітинного холестерину та ліпідів і блокування поглинання глюкози в адипоцитах [15].

Важливим проявом порушень обміну речовин та ендокринної системи на фоні АРТ є синдром ліподистрофії. Морфологічні прояви при цьому можуть включати периферичну ліпоатрофію (атрофія підшкірної жирової тканини на кінцівках, сідницях і обличчі), також ізольоване або поєднане накопичення вісцерального жиру і збільшення підшкірної жирової тканини навколо живота, тулуба, потилиці та шиї). Накопичення вісцеральної жирової тканини є джерелом багатьох прозапальних білків, що підтримують хронічне запалення, і, відповідно, важливим фактором ризику як ССЗ, особливо в осіб старшого віку, так і нейрокогнітивних розладів. Також надмірна кількість жирової тканини може бути одним із факторів, що впливають на прискорену втрату м'язової маси і у старших пацієнтів з ВІЛ-інфекцією призводять до розвитку синдрому старечої астенії [16].

Синдром старечої астенії

На сучасному етапі синдром старечої астенії (англ. *frailty* – крихкість, слабкість, немічність) визнається важливим ВІЛ-асоційованим не СНІД-індикаторним станом. Когортні дослідження засвідчили, що синдром старечої астенії є більш поширеним і виникає в молодшому віці, порівняно з ВІЛ-негативними пацієнтами [17].

Синдром старечої астенії характеризується п'ятьма основними клінічними проявами (за Fried L. et al.): втрата маси тіла; доведене динамометричне зниження сили кисті; виражена слабкість і підвищена втомлюваність; зниження швидкості руху; значне зниження фізичної активності. Синдром старечої астенії розвивається в осіб похилого та старечого віку внаслідок дегенерації, яка пов'язана зі старінням, і проявляється у зниженні психологічного, фізіологічного та соціального функціонування, що надалі збільшує ризик виникнення численних несприятливих подій, зокрема тривалого перебування в лікарні, частих післяопераційних ускладнень та підвищеного ризику смерті. Поширеність синдрому старечої астенії найбільша у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією після 50 років, вона чітко залежить від кількості CD4-лімфоцитів і дещо зменшується на фоні раннього початку АРТ [18].

Важливими аспектами патогенезу синдрому старечої астенії у ВІЛ-інфікованих є зниження маси тіла і хронічна імунна активація. Загалом при старінні завжди реєструється наявність хронічної імунної активації, яка призводить до розвитку синдрому старечої астенії. Доведені чіткі кореляції між наявністю синдрому старечої астенії і підвищеними рівнями маркерів запалення, такими як прозапальні інтерлейкіни, хемокін CXCL-10 та неоптерин. У пацієнтів з ВІЛ-інфекцією відбувається підсилення хронічної імунної активації, що відображається у підвищених рівнях ІЛ-6 та ФНП- α , навіть якщо вони отримують АРТ. Це свідчить про те, що люди, які живуть з ВІЛ, зазнають передчасного або прискореного старіння [19].

ВІЛ-асоційовані нейрокогнітивні порушення

Частота нейрокогнітивних порушень у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією в 3-10 разів більша, ніж в загальній популяції. Відомими клінічними проявами ВІЛ-асоційованих нейрокогнітивних порушень є деменція, моторні порушення та зміни поведінки. Ці клінічні розлади мають різний ступінь тяжкості, від безсимптомного нейрокогнітивного порушення і легкого нейрокогнітивного розладу до найтяжчої ВІЛ-асоційованої деменції. Загальна поширеність ВІЛ-асоційованих нейрокогнітивних порушень практично не змінилася і складає біля 50 %, якщо порівнювати періоди до і після ери АРТ. Однак в еру АРТ, поширеність найтяжчої форми, тобто ВІЛ-асоційованої деменції, зменшилася з 18 до 5 %, тоді як показник безсимптомних і легких порушень збільшився – з 12 до 17 % і з 20 до 28 %, відповідно [20].

ВІЛ потрапляє до центральної нервової системи людини невдовзі після інфікування і надалі, навіть у пацієнтів, які отримують АРТ, головний мозок перетворюється у один з головних резервуарів вірусу. На фоні ВІЛ-інфекції відбувається пошкодження нейронів, яке постійно прогресує, і крім безпосередньо ВІЛ, його білків, важливим чинником цього є імунна активація і хронічне запалення, а також деякі антиретровірусні препарати [21].

В міру збільшення віку пацієнтів ризик когнітивних порушень так само збільшується і поєднаний вплив старіння та ВІЛ-інфекції значно підвищує можливість розвитку нейродегенеративних уражень. Про це свідчать дані, що у пацієнтів старшого віку невдовзі після інфікування ВІЛ може виявлятися значне зниження пам'яті, а особи середнього віку з ВІЛ-інфекцією при когнітивному тестуванні виявляються більш схожими на людей похилого віку (61-75 років) [22].

Клінічні прояви ВІЛ-асоційованих нейрокогнітивних порушень можуть суттєво відрізнятися у різних пацієнтів і потребують для діагностики проведення нейрокогнітивного тестування. При цьому скринінг-тести, що

використовуються в рутинній практиці мають низьку чутливість для діагностики легких нейрокогнітивних порушень, а діагноз ВІЛ-асоційованої деменції встановлюється, як правило, методом виключення [23].

Остеопенія і остеопороз

Зменшення мінеральної щільності кісток (МЩК) у ВІЛ-інфікованих, наслідком чого є розвиток остеопенії, остеопорозу та переломів, у міру збільшення віку пацієнтів набуває все більшого значення. Частота переломів при наявності ВІЛ-інфекції підвищується у 2-3 рази порівняно з неінфікованими ВІЛ-особами того ж віку [23].

Зміни МЩК залежать від багатьох традиційних факторів ризику остеопорозу, наявності ВІЛ-інфекції як такої, низького вмісту вітаміну D і тривалості АРТ незалежно від схеми лікування. Крім того, важливим фактором ризику зменшення МЩК у літніх чоловіків і жінок з ВІЛ-інфекцією є зниження маси тіла на фоні старіння [25].

В патогенезі розвитку зменшення МЩК важлива роль належить хронічній імунній активації на фоні віремії, особливо при відсутності АРТ, активації остеокластів білками ВІЛ та індукції апоптозу остеобластів. Це призводить до ремоделювання структури кісток подібно до постменопаузального остеопорозу. Зазначені зміни прогресують у міру старіння пацієнтів з ВІЛ-інфекцією [26].

Онкологічні захворювання

За статистичними даними, приблизно 30 % випадків смерті у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією викликають онкологічні захворювання. Через поганий противірусний імунний контроль при ВІЛ-інфекції значно підвищується ризик розвитку вірусасоційованих форм раку, таких як саркома Капоші (вірус герпесу людини 8 типу), лімфома (вірус Епштейна-Барр), анальна карцинома (вірус папіломи людини) та рак печінки (віруси гепатитів В і С). На

фоні ефективного АРТ поширеність цих СНІД-індикаторних форм раку значно зменшилася. Однак навіть у пацієнтів з повним відновленням кількості CD4-лімфоцитів на фоні АРТ ризик розвитку всіх онкологічних захворювань залишається на 50 % вище, порівняно із загальною популяцією [27, 28].

При цьому частота не СНІД-індикаторних форм раку (простати, молочної залози і колоректального) значно зростає на фоні старіння, аналогічно з неінфікованими ВІЛ-пацієнтами. Проведені когортні дослідження свідчать про вищий ризик розвитку не СНІД-індикаторних форм раку на фоні меншої кількості CD4-лімфоцитів. На ризик розвитку неходжкінських лімфом і раку легень значний вплив крім ВІЛ-інфекції має вік пацієнта. Стійка хронічна імунна активація, на фоні повної вірусної супресії, чітко асоціюється з розвитком не СНІД-індикаторних форм раку, що підтверджується підвищеними рівнями маркерів хронічного запалення і коагуляції у цих пацієнтів [29, 30].

Таким чином, ранній початок АРТ, використання потужних антиретровірусних препаратів дозволили значно зменшити ризик розвитку СНІД-індикаторних уражень і підвищити тривалість життя пацієнтів з ВІЛ-інфекцією. Але при цьому виникла проблема поєданого впливу хронічної імунної активації і старіння на розвиток супутніх не СНІД-індикаторних захворювань у цих осіб. Особливо це проявляється у ВІЛ-інфікованих пацієнтів старшого і похилого віку, кількість яких з кожним роком в усьому світі збільшується. Це потребує розробки нових лікувальних підходів для впливу на механізми хронічного запалення і заходів зменшення ризику розвитку супутніх захворювань у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією на фоні старіння.

Література

1. Deeks S. G. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease / S. G. Deeks, S. R. Lewin, D. V. Havlir // *Lancet*. – 2013. – N 382. – P. 1525-1533.
2. Centers for Disease Control. Monitoring selected national: HIV prevention and care objectives by using: HIV surveillance data United States and 6 dependent areas // *HIV Surveill. Suppl. Rep.* – 2015. – N 20. – P. 1-70.
3. HIV-infection in Ukraine // Public health center of the Ministry of Health of Ukraine. – 2019. Available at: https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/HIV_in_UA_50_2019.pdf
4. Nasi M. Persistent inflammation in HIV infection: established concepts, new perspectives / M. Nasi, M. Pinti, C. Mussini, A. Cossarizza // *Immunol. Lett.* – 2014. – N 161. – P. 184-188.
5. Inflammaging and anti-inflammaging: the role of cytokines in extreme longevity / P. L. Mincicullo, A. Catalano, G. Mandraffino [et al.] // *Arch. Immunol. Ther. Exp.* – 2016. – N 64. – P. 111-126.
6. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: A collaborative analysis of cohort studies / A. M. Trickey, J. J. Vehreschild, N. Obel [et al.] // *Lancet*. – 2017. – N 4. – P. 349-356.
7. Ageing and inflammation in patients with HIV infection / M. Nasi, S. DeBiasi, L. Gibellini [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2017. – N 187. – P. 44-52.
8. Wang H. HIV enteropathy and aging: gastrointestinal immunity, mucosal epithelial barrier, and microbial translocation / H. Wang, D. P. Kotler // *Curr. Opin. HIV AIDS*. – 2014. – N 9. – P. 309-316.

9. Paula A.A. Metabolic syndrome in HIV-infected individuals: underlying mechanisms and epidemiological aspects / A. A. Paula, M. C. Falcao, M. A. G. Pacheco // *AIDS Res. Ther.* – 2013. – N 10. – P. 32.

10. Sandler N.G. Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV infection / N. G. Sandler, H. Wand, A. Roque // *J. Infect. Dis.* – 2011. – N 3. – P. 780-790.

11. Stein J. H. Inflammation, immune activation, and CVD risk in individuals with HIV infection / J. H. Stein, P. Y. Hsue // *JAMA.* – 2012. – N 308 (4). – P. 405-406.

12. Kaplan R.C. Recent insights into cardiovascular disease (CVD) risk among HIV-infected adults / R. C. Kaplan, D. B. Hanna, J. R. Kizer // *Curr. HIV/AIDS Rep.* – 2016. – N 13. – P. 44-52.

13. No association of abacavir use with myocardial infarction: Findings of an FDA meta-analysis / X. Ding, E. Andraca-Carrera, C. Cooper [et al.] // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* – 2012. – N 61. – P. 441-447.

14. EACS Guidelines version 9.1, October 2018 // EACS. – 2018. Available at: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>

15. Lv Z. HIV protease inhibitors: a review of molecular selectivity and toxicity. / Z. Lv, Y. Chu, Y. Wang // *HIV AIDS.* – 2015. – N 7. – P. 95-104.

16. A new frailty syndrome: central obesity and frailty in older adults with the human immunodeficiency virus / K. Shah, T. N. Hilton, L. Myers [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2012. – N60. – P. 545-549.

17. Age, comorbidities, and aids predict a frailty phenotype in men who have sex with men / K. N. Althoff, L. P. Jacobson, R. D. Cranston [et al.] // *J. Gerontol.* – 2014. – N 69. – P. 189-198.

18. A frailty index predicts survival and incident multi morbidity independent of markers of HIV disease severity / G. Guaraldi, T. D. Brothers, S. Zona [et al.] // *AIDS.* – 2015. – N 29. – P. 1633-1641.

19. Leng S. X. Understanding frailty, ageing, and inflammation in HIV infection / S. X. Leng, J. B. Margolick // *Curr. HIV/AIDS Rep.* – 2015. – N 12. – P. 25-32.

References

1. Deeks, S.G., Lewin, S.R., Havlir, D.V. (2013). The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet*, 382, 1525-1533.

2. Centers for Disease Control. (2015). Monitoring selected national: HIV prevention and care objectives by using: HIV surveillance data—United States and 6 dependent areas. *HIV Surveill. Suppl. Rep.*, 20, 1-70.

3. Public health center of the Ministry of Health of Ukraine (2018). *HIV-infection in Ukraine*. Kyiv.

4. Nasi, M., Pinti, M., Mussini, C., and Cossarizza, A. (2014). Persistent inflammation in HIV infection: established concepts, new perspectives. *Immunol. Lett.* 161, 184-188.

5. Minciullo, P.L., Catalano, A., Mandraffino, G., Casciaro, M., Crucitti, A., Maltese, G. ... Basile, G. (2016). Inflammaging and anti-inflammaging: the role of cytokines in extreme longevity. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 64, 111-126.

6. Trickey, A.M.M., Vehreschild, J.J., Obel, N., Gill, M.J., Crane, H.M., Boesecke, C. ... Sterne, J.A.C. (2017). Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: A collaborative analysis of cohort studies. *Lancet*, 4, 349-356.

7. Nasi, M., DeBiasi, S., Gibellini, L., Bianchini, E., Pecorini, S., Bacca, V. ... Cossarizza, A. (2017). Ageing and inflammation in patients with HIV infection. *Clin. Exp. Immunol.* 187, 44-52.

20. Valcour V. G. HIV, ageing, and cognition: emerging issues / V. G. Valcour // *Top. Antivir. Med.* – 2013. – N 21. – P. 119-123.

21. Persistence of HIV associated cognitive impairment, inflammation, and neuronal injury in era of highly active antiretroviral treatment / J. Harezlak, S. Buchthal, M. Taylor [et al.] // *AIDS.* – 2011. – N 25. – P. 625-633.

22. Verbal memory declines more rapidly with age in HIV infected versus uninfected adults / T. R. Seider, X. Luo, A. Gongvatana [et al.] // *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* – 2014. – N 36. – P. 356-367.

23. Neuropsychological screening tools in Italian HIV patients: a comparison of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Mini Mental State Examination (MMSE) / B. Milanini, N. Ciccarelli, M. Fabbiani [et al.] // *Clin. Neuropsychol.* – 2016. – N 30. – P. 1457-1468.

24. Erlandson K. M. More than osteoporosis: age-specific issues in bone health / K. M. Erlandson, G. Guaraldi, J. Falutz // *Curr. Opin. HIV AIDS.* – 2016. – N 11. – P. 343-350.

25. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen / T. T. Brown, M. S. King, R. B. Qaqish [et al.] // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* – 2009. – N 51. – P. 554-561.

26. Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system / V. A. Triant, T. T. Brown, H. Lee [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – N 93. – P. 3499-3504.

27. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996–2006: Collaborative analysis of 13 HIV cohort studies // *Clin. Infect. Dis.* – 2010. – N 50. – P. 387-1396.

28. Yanik E. L. Cancer risk among the HIV infected elderly in the United States / E.L. Yanik, H.A. Katki, E.A. Engels // *AIDS.* – 2016. – N 30. – P. 1663-1668.

29. Cutrell J. Non-aids-defining cancers among HIV-infected patients / J. Cutrell, R. Bedimo // *Curr. HIV/AIDS Rep.* – N 10. – P. 207-216.

30. Predicting risk of cancer during HIV infection: The role of inflammatory and coagulation biomarkers / A. H. Borges, M. J. Silverberg, D. Wentworth [et al.] // *AIDS.* – 2013. – N 27. – P. 1433-1441

8. Wang, H., Kotler, D.P. (2014). HIV enteropathy and aging: gastrointestinal immunity, mucosal epithelial barrier, and microbial translocation. *Curr. Opin. HIV AIDS*, 9, 309-316.

9. Paula, A.A., Falcao, M.C., & Pacheco, A.G. (2013). Metabolic syndrome in HIV-infected individuals: underlying mechanisms and epidemiological aspects. *AIDS Res. Ther.*, 10, 32.

10. Sandler, N.G., Wand, H., Roque, A., Law, M., Nason, M.C., Nixon, D.E., ... Douek, D.C. (2011). Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV infection. *J. Infect. Dis.*, 03, 780-790.

11. Stein, J.H., Hsue, P.Y. (2012). Inflammation, immune activation, and CVD risk in individuals with HIV infection. *JAMA*: 308(4), 405-406.

12. Kaplan, R.C., Hanna, D.B., Kizer, J.R. (2016). Recent insights into cardiovascular disease (CVD) risk among HIV-infected adults. *Curr. HIV/AIDS Rep*, 13, 44-52.

13. Ding, X., Andraca-Carrera, E., Cooper, C., Miele, P., Kornegay, C., Soukup, M., Marcus, K.A. (2012). No association of abacavir use with myocardial infarction: Findings of an FDA meta-analysis. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.*, 61, 441-447.

14. EACS. (2018). EACS Guidelines version 9.1, October 2018. Available at: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>

15. Lv, Z., Chu, Y., Wang, Y. (2015). HIV protease inhibitors: a review of molecular selectivity and toxicity. *HIV AIDS*, 7, 95-104.
16. Shah, K., Hilton, T.N., Myers, L., Pinto, J.F., Luque, A.E., & Hall, W.J. (2012). A new frailty syndrome: central obesity and frailty in older adults with the human immunodeficiency virus. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 60, 545-549.
17. Althoff, K.N., Jacobson, L.P., Cranston, R.D., Detels, R., Phair, J.P., Li, X., & Margolick, J.B. (2014). Age, comorbidities, and aids predict a frailty phenotype in men who have sex with men. *J. Gerontol.*, 69, 189-198.
18. Guaraldi, G., Brothers, T.D., Zona, S., Stentarelli, C., Carli, F., Malagoli, A., ... Rockwood, K. (2015). A frailty index predicts survival and incident multi morbidity independent of markers of HIV disease severity. *AIDS*, 29, 1633-1641.
19. Leng, S.X., & Margolick, J.B. (2015). Understanding frailty, ageing, and inflammation in HIV infection. *Curr. HIV/AIDS Rep.*, 12, 25-32.
20. Valcour, V.G. (2013). HIV, ageing, and cognition: emerging issues. *Top. Antivir. Med.*, 21, 119-123.
21. Harezlak, J., Buchthal, S., Taylor, M., Schifitto, G., Zhong, J., Daar, E., ... Navia, B. (2011). Persistence of HIV associated cognitive impairment, inflammation, and neuronal injury in era of highly active antiretroviral treatment. *AIDS*, 25, 625-633.
22. Seider, T.R., Luo X, Gongvatana, A., Devlin, K.N., de la Monte, S.M., Chasman, J.D., ... Cohen, R.A. (2014). Verbal memory declines more rapidly with age in HIV infected versus uninfected adults. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.*, 36, 356-367.
23. Milanini, B., Ciccarelli, N., Fabbiani, M., Baldonero, E., Limiti, S., Gagliardini, R., ... Di Giambenedetto, S. (2016). Neuropsychological screening tools in Italian HIV patients: a comparison of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Mini Mental State Examination (MMSE). *Clin. Neuropsychol.*, 30, 1457-1468.
24. Erlandson, K.M., Guaraldi, G., & Falutz, J. (2016). More than osteoporosis: age-specific issues in bone health. *Curr. Opin. HIV AIDS*, 11, 343-350.
25. Brown, T.T., Mc Comsey, G.A., King, M.S., Qaqish, R.B., Bernstein, B.M., da Silva, B.A. (2009). Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 51, 554-561.
26. Triant, V.A., Brown, T.T., Lee, H., Grinspoon, S.K. (2008). Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 93, 3499-3504.
27. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. (2010). Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996–2006: Collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clin. Infect. Dis.*, 50, 1387-1396.
28. Yanik, E.L., Katki, H.A., & Engels, E.A. (2016). Cancer risk among the HIV infected elderly in the United States. *AIDS*, 30, 1663-1668.
29. Cutrell, J., & Bedimo, R. (2013). Non-aids-defining cancers among HIV-infected patients. *Curr. HIV/AIDS Rep.*, 10, 207-216.
30. Borges, A.H., Silverberg, M.J., Wentworth, D., Grulich, A.E., Fatkenheuer, G., Mitsuyasu, R. ... Lundgren, J.D. (2013). Predicting risk of cancer during HIV infection: The role of inflammatory and coagulation biomarkers. *AIDS*, 27, 1433-1441.

HIV-INFECTION AND AGING: NEW PROBLEM IN THE ERA OF EFFECTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY

D. H. Zhyvytsia

Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education
Ministry of Health of Ukraine

SUMMARY. *The proportion of elderly HIV-infected patients has greatly increased in the world, when effective antiretroviral therapy became available. Today, 27 % of HIV-infected patients in Western Europe and USA are 50 and older. In Ukraine, the number and percentage of these patients is also gradually increasing. Antiretroviral therapy has dramatic reduction in opportunistic infection incidence and allow people to live longer with HIV. A persistent immune activation and chronic inflammation that typically characterizes immunological ageing is an essential contributor to several comorbidities in the setting of HIV infection. Biological processes that correlate with aging occur earlier in the adult HIV infected patients. Important comorbidities that increase with age (metabolic syndrome, neurocognitive disorders, cardiovascular diseases, osteoporosis, frailty and cancers) are more prevalent in HIV-infected persons than in HIV-*

uninfected persons. This review will discuss the role of immune activation and chronic inflammation on the most important age-related illnesses in HIV infected patients.

Key words: *HIV-infection; ageing; chronic inflammation; cardiovascular disease; frailty; cancer; osteoporosis; neurocognitive impairment.*

Відомості про автора:

Живиця Дмитро Георгійович – д. мед. н., професор, завідувач кафедри інфекційних хвороб ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»; e-mail: dzmag@ukr.net

Information about author:

Zhyvytsia D. H. – MD, Professor, Head of the Infectious Diseases Department, Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education of Ministry of Health of Ukraine; e-mail: dzmag@ukr.net; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0248-0995>

Конфлікт інтересів: немає.

Author have no conflict of interest to declare.

Отримано 1.09.2019 р.