

ОЦЕНКА БИОМАРКЕРОВ ИММУННОЙ АКТИВАЦИИ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

© 2018 г. Е. В. Чигаева^{1,3}, Н. Ю. Пшеничная^{2,3*}, А. Н. Матузкова²,
А. Б. Стасева², С. Н. Иванова², Т. И. Твердохлебова²

*E-mail: crane@aaanet.ru

¹МБУЗ «Городская больница № 1 им. Н. А. Семашко г. Ростова-на-Дону», Ростов-на-Дону, Россия;

²ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии»
Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия;

³Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России,
Ростов-на-Дону, Россия

Проведено исследование маркеров активации иммунитета 224 больных ВИЧ-инфекцией. На фоне приема антиретровирусной терапии (АРВТ) у пациентов отмечается снижение доли наивных Т-клеток и увеличение уровня Т-клеток памяти. Остаточная хроническая иммунная активация сохраняется даже у больных со стойким подавлением вирусной репликации на фоне приема АРВТ. Коэкспрессия CD38 и HLA-DR на CD8⁺ Т-клетках напрямую коррелировала с концентрацией РНК ВИЧ и обратно коррелировала с уровнем CD4⁺ Т-клеток.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, иммунная активация, Т-лимфоциты, иммунодефицит

DOI: 10.31857/S102872210002677-9

Адрес: 344022 Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, кафедра инфекционных болезней с курсом детских инфекционных болезней ФПК и ППС. Пшеничная Наталья Юрьевна.

Тел: +7863 2320817, 89185535306 (моб.). E-mail: crane@aaanet.ru

Авторы:

Чигаева Е. В., к.м.н., заместитель главного врача по терапевтической работе МБУЗ «Городская больница № 1 им. Н. А. Семашко г. Ростова-на-Дону»; с.н.с. НИИ клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия;

Пшеничная Н. Ю., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней с курсом детских инфекционных болезней ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ»; врач клиники инфекционных и паразитарных болезней ФБУН «Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>, eLibrary SPIN: 5633-7265;

Матузкова А. Н., врач-инфекционист поликлинического отделения Южного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН «Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия;

Стасева А. Б., врач клинической лабораторной диагностики клинко-диагностической лаборатории Южного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН «Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия;

Иванова С. Н., биолог клинко-диагностической лаборатории Южного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН «Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия;

Твердохлебова Т. И., д.м.н., доцент, директор ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия.

Введение. Развивающийся иммунодефицит при ВИЧ-инфекции сопровождается как качественными, так и количественными изменениями субпопуляции лимфоцитов [1, 2, 3]. Активация CD45⁺CD4⁺RA⁻ (наивных CD4-лимфоцитов) и CD45⁺CD4⁺RA⁺ (CD4-клеток памяти) повышает экспрессию на их мембране CCR5-рецепторов, что способствует фиксации возбудителя на поверхности лимфоцита. Эти клетки являются главной мишенью для ВИЧ-инфекции и источником активной репликации ВИЧ [4]. Следствием усиленного выброса в кровоток «молодых» эффекторных Т-лимфоцитов (CD4⁺ и CD8⁺) является динамическое снижение пула наивных и CD4-клеток памяти с последующим снижением эффективности адаптивного иммунитета и так называемым «преждевременным старением» иммунной системы.

Выраженность иммунной активации является дополнительным прогностическим маркером прогрессирования ВИЧ-инфекции [5]. Данный процесс затрагивает, в частности, Т-лимфоциты, которые под действием усиленной иммунной активации экспрессируют маркеры CD38 и HLA-DR. Влияние функции CD8⁺ Т-лим-

фоцитов на прогрессирование ВИЧ-инфекции представляет значительный интерес, поскольку цитотоксические Т-лимфоциты являются основными эффекторными клетками специфического клеточного иммунного ответа. Активированные CD4⁺ лимфоцитами, ВИЧ-специфичные CD8⁺ Т-клетки играют решающую роль в борьбе с репликацией ВИЧ.

Даже после многолетнего подавления репликации ВИЧ с помощью современной АРВТ, не удается достичь полного восстановления иммунной системы, что диктует необходимость дальнейшего изучения патогенеза ВИЧ-инфекции [4].

Цель: изучить диагностическую значимость определения маркеров активации иммунитета при проведении мониторинга течения ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы. Исследованы 224 образца периферической крови больных ВИЧ-инфекцией, проходивших диспансерное обследование на базе Южного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИДом Ростовского научно-исследовательского института микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора за период с 2016 по 2017 гг.

Средний возраст больных составил 36,8±0,6 лет. Пациенты в течение последних 6 месяцев не употребляли наркотические вещества, у них отсутствовали острые соматические заболевания, исключена беременность.

Пациенты были распределены на две группы: 1-я – принимающие АРВТ (n=135), 2-я – не получающие АРВТ (n=89). Продолжительность АРВТ в среднем составила 9,0±0,5 лет.

Ключевые параметры клеточного звена иммунитета определяли цитометрическим методом с использованием меченых моноклональных антител («BD Multitests 6 color TBNK», США). Также проводилось определение особенностей изменений фенотипа CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитов по экспрессии иммунологических маркеров CD45, CD38, CD62, RO, RA. Методом RealTime PCR определяли концентрацию РНК ВИЧ (вирусная нагрузка ВИЧ, копий/мл).

Результаты. В 1-й группе пациентов с ВИЧ-инфекцией доля наивных Т-клеток CD4⁺CD45RA⁺CD45R0⁻ составила 14,1±1,4%, во 2-й – 16,4±2,1% (p>0,05). Популяция наивных Т-клеток с фенотипом 62L (CD4⁺CD45RA⁺62L⁺) также преобладала во 2-й группе по сравнению с 1-й (24,5±1,3 и 20,5±1,5 соответственно, p<0,05). Т-клетки «памяти» (CD4⁺CD45RA⁻CD45R0⁺)

определялись на уровне 51,4±1,9% у пациентов 1-й группы и 49,4±1,9% во 2-й группе (p>0,05). Уровень активированных Т-клеток (CD45RA⁺CD45R0⁺) был достоверно выше во 2-й группе пациентов по сравнению с 1-й: 0,3±0,1% против 0,06±0,05% (p<0,05).

Маркер поздней активации иммунитета CD3⁺HLA-DR⁺ в 1-й группе был на уровне 50,8±1,5%, что оказалось достоверно ниже, чем во 2-й – 61,1±2,3%, (p<0,001).

Средние уровни активированных CD8⁺ Т-клеток были значительно выше больных ВИЧ-инфекцией, не принимающих АРВТ. Доля CD3⁺CD8⁺CD38⁺ составила в 1-й группе 56,7±1,7%, тогда как во 2-й – 68,6±2,5% (p<0,001); в 1-й группе уровень CD3⁺CD8⁺HLA-DR⁺ клеток в среднем составил 17,7±1,0%, а во 2-й – 32,3±1,9% (p<0,001). Как и ожидалось, у ВИЧ-инфицированных пациентов, не принимающих АРВТ, наблюдалась более высокая доля CD3⁺CD8⁺CD38⁺HLA-DR⁺ клеток, чем у пациентов на АРВТ (19,5±1,2% против 32,5±2,1%, p<0,001). Причем у больных с полным подавлением концентрации РНК ВИЧ на фоне АРВТ уровень CD3⁺CD8⁺CD38⁺HLA-DR⁺ был достоверно ниже, чем у пациентов с определяемым уровнем вирусной нагрузки ВИЧ (более 10000 копий/мл) – 17,6±1,2% против 36,6±2,9%, p<0,001. Также уровень CD8⁺ клеток с коэкспрессией CD38⁺ и HLA-DR⁺ был достоверно ниже у пациентов с высокой концентрацией CD4⁺ лимфоцитов: при уровне CD4⁺ лимфоцитов более 500 кл. в мкл. – 19,3±1,4%, менее 200 кл. в мкл. – 26,7±3,4%, p<0,05.

Выявлена обратная корреляция между абсолютным количеством CD4⁺ клеток и уровнем CD3⁺CD8⁺CD38⁺HLA-DR⁺ клеток (r=0,4), а также прямая взаимосвязь между концентрацией РНК ВИЧ в крови и уровнями CD3⁺CD8⁺HLA-DR⁺ и CD3⁺CD8⁺CD38⁺HLA-DR⁺ клеток (r=0,35).

Обсуждение/выводы. ВИЧ-инфекция вызывает выраженную активацию как врожденного, так и адаптивного иммунитета, индуцирует и поддерживает в организме системное воспаление. У ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне приема АРВТ отмечается снижение доли наивных Т-клеток и увеличение уровня Т-клеток памяти.

АРВТ снижает активацию Т-клеток, но не нормализует ее. Доля CD8⁺ Т-лимфоцитов, несущих на своей поверхности CD38 и HLA-DR, остается повышенной даже при полном (менее 50 копий/мл) подавлении вирусной нагрузки.

Уровни CD8⁺CD38⁺HLA-DR⁺ Т-клеток коррелируют с концентрацией РНК ВИЧ, уменьшаясь при подавлении репликации ВИЧ на фоне АРВТ. Таким образом, постоянно высокие уровни CD38⁺HLA-DR⁺клеток могут быть индикатором репликации ВИЧ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Miedema F., Tesselaar K., Baarle D. V., Borghans J., Hazenberg M., De Boer R. J. Immune Activation and Collateral Damage in AIDS Pathogenesis. *Front Immunol.* 2013. Vol.4. P. 298.
2. Sokoya T., Steel H. C., Nieuwoudt M., Rossouw T. M. HIV as a Cause of Immune Activation and Immunosenescence. *Mediators of Inflammation.* 2017. Vol.2017.
3. Paiardini M., Muller-Trutwin M. HIV-associated chronic immune activation. *Immunol. Rev.* 2013. Vol. 254. P. 78–101.
4. Rallón N., Sempere-Ortells J. M., Soriano V., Benito J. M. Central memory CD4 T cells are associated with incomplete restoration of the CD4 T cell pool after treatment-induced long-term undetectable HIV viraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2013. Vol. 68. N11. P. 2616–2625.
5. Deeks S. G., Tracy R., Douek D. C. Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection. *Immunity.* 2013. Vol. 39. N4. P. 633–645.

EVALUATION OF BIOMARKERS OF IMMUNE ACTIVATION IN PATIENTS WITH HIV INFECTION

© 2018 E. V. Chigaeva^{1,3}, N. Yu. Pshenichnaya^{2,3*}, A. N. Matuzkova², A. B. Staseva², S. N. Ivanova², T. I. Tverdokhlebova²

*E-mail: crane@aaanet.ru

¹N. A. Semashko City hospital № 1 of Rostov-on-Don, Rostov-on-Don, Russia;

²Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology, Rostov-on-Don, Russia;

³Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

Biomarkers of immune activation were evaluated in 224 patients with HIV-infection. In spite of taking antiretroviral therapy (ARVT), patients demonstrated a decrease in the proportion of naive T-cells and an increase in the level of memory T-cells. Residual chronic immune activation exist even in patients with persistent suppression of viral replication due to ARVT. Coexpression of CD38 and HLA-DR on CD8⁺ T-cells directly correlated with HIV viremia and inversely correlated with the level of CD4⁺ T cells.

Key words: HIV-infection, immune activation, T-lymphocytes, immunodeficiency

Authors:

Chigaeva E. V., PhD, deputy chief physician for therapeutic work of N. A. Semashko City hospital No1 of Rostov-on-Don; Senior researcher of Research Institute of clinical immunology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

Pshenichnaya N. Yu., ✉ DrSci, professor, head of infectious diseases department of the postgraduate faculty of physicians, Rostov State Medical University; infectious diseases physician, clinic of infectious diseases and parasitology, Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>, eLibrary SPIN: 5633–7265;

344022, Rostov-on-Don, Nakhchevansky lane, 29, Phone: 8(863)2320817, **E-mail:** crane@aaanet.ru;

Matuzkova A. N., infectious diseases physician, polyclinic department, Southern Center for AIDS prevention and control, Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology, Rostov-on-Don, Russia;

Staseva A. B., doctor of clinical laboratory diagnostics, Clinical Diagnostics Laboratory, Southern Center for AIDS prevention and control, Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology, Rostov-on-Don, Russia;

Ivanova S. N., biologist, Clinical Diagnostics Laboratory, Southern Center for AIDS prevention and control, Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology, Rostov-on-Don, Russia;

Tverdokhlebova T. I., DrSci, Associate Professor, Director of the Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology, Rostov-on-Don, Russia.