

УДК 616.98:616-08-035

ОГРАНИЧЕННЫЙ ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ НА ФОНЕ ВИРУСОЛОГИЧЕСКИ ЭФФЕКТИВНОЙ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

А.Ф. Олейник, А.Т. Бешимов, В.Х. Фазылов

Исследованы возможности восстановления иммунной системы на фоне вирусологически эффективной антиретровирусной терапии. Определены условия для достижения оптимальных иммунологических параметров антиретровирусной терапии.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция; антиретровирусная терапия; восстановление иммунной системы.

LIMITED POTENTIAL IMMUNE SYSTEM RESTORATION ON HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY WITH VIROLOGICAL EFFECTIVE

A.F. Oleynik, A. T. Beshimov, V.Kh. Fazylov

Research of the immune system restoration on highly active antiretroviral therapy with virological effective is considered. The conditions for optimal immunological parameters of antiretroviral therapy are defined.

Keywords: HIV-infection; antiretroviral therapy; immune system restoration.

С появлением антиретровирусной терапии (АРВТ) ВИЧ-инфекция перешла в разряд терапевтически контролируемых заболеваний [1]. Основными задачами АРВТ являются вирусологический и иммунологический ответы на нее, так как улучшение показателей выживаемости среди ВИЧ-инфицированных пациентов на АРВТ обусловлено, главным образом, приростом количества лимфоцитов CD4 на фоне снижения РНК ВИЧ. Однако, по данным некоторых исследований, 15 % [2], других – 17 % [3] пациентов не демонстрируют прироста лимфоцитов CD4 на фоне вирусологически эффективной АРВТ. В швейцарском когортном исследовании только у 39 % начавших АРВТ пациентов, количество лимфоцитов CD4 превысило 500 клеток/мкл [4]. Вероятно, одним из ведущих факторов, способствующих ограничению восстановления иммунной системы на АРВТ, является низкий уровень CD4 лимфоцитов до лечения [5]. Неблагоприятные последствия низкого количества лимфоцитов CD4 на момент начала АРВТ часто сохраняются в течение длительного времени. В одном исследовании установлено, что у 25 % пациентов с низкими количественными показателями лимфоцитов CD4 на момент начала АРВТ количество лимфоцитов CD4 не достигло нормальных значений (не менее 500 клеток/мкл) даже спустя 10 лет получения вирусологически

эффективной АРВТ [6]. Во французском исследовании Orleans было показано, что единственным предиктором достижения “нормальных” параметров иммунной системы на АРВТ является надир CD4 лимфоцитов более 500 клеток/мкл [7].

Согласно протоколу диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом от 2014 г., по иммунологическим показателям АРВТ следует назначить пациентам с количеством CD4 лимфоцитов < 350 клеток/мкл. При уровне CD4-лимфоцитов от 350 до 499 клеток/мкл лечение назначается лишь определенным категориям пациентов (ВН > 100 тыс. копий/мл, пациентам старше 50 лет, больным ХГС) [8]. Таким образом, начиная лечение с показателей CD4 лимфоцитов < 350 клеток/мкл, есть риск “неполного” восстановления иммунной системы с длительным сохранением низкого количества лимфоцитов CD4. Стабильно низкие показатели количества лимфоцитов CD4 связаны с повышенным риском наступления стадии СПИДа. Кроме того, в этой группе пациентов отмечается небольшое увеличение показателей смертности, не связанной со СПИД-индикаторными заболеваниями [9, 10].

Целью нашего исследования явилось определение доли пациентов с ВИЧ-инфекцией, достиг-

ших на фоне АРВТ оптимальных иммунологических показателей ($CD4 > 800$ клеток/мкл или $CD4 > 500$ клеток/мкл, ИРИ > 1) в зависимости от количества $CD4$ лимфоцитов перед началом терапии.

Материалы и методы. На базе Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ МЗ РТ (г. Казань) проведено ретроспективное и проспективное (для части пациентов) когортное исследование. В исследование включены пациенты, начавшие АРВТ в фазу хронической ВИЧ-инфекции. Длительность лечения составила не менее одного года. У всех пациентов достигнута супрессия РНК ВИЧ через 6 месяцев от начала АРВТ, которая удерживалась на протяжении всего периода наблюдения.

Под наблюдением находилось 118 пациентов с ВИЧ-инфекцией в возрасте ($M \pm SD$) $34,6 \pm 8,2$ года (61 % – мужчины). Путь заражения в 60 % случаев парентеральный при инъекционном употреблении психоактивных веществ, в 38 % – половой гетеросексуальный, в 2 % – половой гомосексуальный. Средний стаж инфицирования ВИЧ до начала лечения – $5,99 \pm 3,39$ года. Установлены следующие стадии ВИЧ-инфекции (Российская классификация ВИЧ-инфекции, 2006 г.): 3 – 36,5 %, 4А – 39 %, 4Б – 22 %, 4В – 2,5 % пациентов. У больных, находящихся на стадии вторичных заболеваний, регистрировались: кандидоз (69,3 %), туберкулез (25,3 %), волосистая лейкоплакия языка (24 %), герпетическая инфекция (14,7 %), гематологические нарушения (36 %), пневмоцистная пневмония и ЦМВИ (по 1,3 %) и др. У 3,4 % пациентов отмечено прогрессирование ВИЧ-инфекции на фоне АРВТ. 56 % пациентов имели сочетанную инфекцию ВИЧ/ВГС, 2,5 % – ВИЧ/ВГВ, 6 % – ВИЧ/ВГС/ВГВ. Средняя длительность АРВТ – $2,67 \pm 1,43$ года. Антиретровирусная терапия назначалась после подписания пациентом информированного согласия и проводилась согласно Клиническим рекомендациям “ВИЧ-инфекция и СПИД” Федерального научно-методического центра с использованием схем моно- и комбинированных антиретровирусных препаратов различных классов.

Схема первой линии включала в себя: AZT + 3ТС – 52,5 %, ННИОТ – 60 %, ИП – 37,5 %, ИИ – 2,5 %. До начала лечения среднее значение РНК ВИЧ в плазме крови составило 243955 ± 721399 коп/мл, средний абсолютный и относительный уровень лимфоцитов $CD4$ в периферической крови – $212 \pm 121,7$ клеток/мкл и $15,5 \pm 7,2$ %, соответственно, иммунорегуляторный индекс (ИРИ) составил $0,28 \pm 0,19$. В зависимости от уровня $CD4$ лимфоцитов до начала АРВТ пациенты были разделены на четыре группы: 1-я – $CD4$ 0–99 клеток/мкл – 15 (12,7 %) чел.; 2-я – $CD4$ 100–199 клеток/

мкл – 51 (43,2 %) чел.; 3-я – $CD4$ 200–349 клеток/мкл – 43 (35,4 %) чел.; 4-я $CD4 > 350$ клеток/мкл – 9 (7,6 %) чел.

Лабораторные методы. Определение основных лабораторных параметров проводилось непосредственно перед началом АРВТ, далее каждые 3–4 месяца во время плановой диспансеризации пациентов. Оценка достижения оптимальных иммунологических параметров проводилась через 6 и 12 месяцев лечения, далее ежегодно. Количественное определение РНК ВИЧ в плазме крови выполнялось методом ПЦР (порог определения РНК ВИЧ составил 150 коп/мл), количество $CD4$ лимфоцитов определялось методом проточной цитофлюориметрии с использованием моноклональных антител.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы StatPlus 2009. Нормальность распределения количественного признака в вариационном ряду оценивалась с помощью критерия Шапиро – Уилка. При сравнении двух непрерывных рядов данных использовали t -критерий Стьюдента. При сравнении более двух групп применялся дисперсионный анализ. Критический уровень статистической значимости p при проведении всех разделов исследования считали равным 0,05.

Результаты исследования. Пациенты были разделены на четыре группы в зависимости от надир $CD4$ лимфоцитов. Группы сравнивали между собой по демографическим, эпидемиологическим и клиническим данным. Краткая характеристика исследуемых групп представлена в таблице 1.

Восстановление лимфоцитов $CD4$ на фоне АРВТ в группах сравнения происходило неодинаково. Выявлено статистически значимое различие между группами по уровню $CD4$ лимфоцитов на всех этапах лечения (до начала терапии, через 6, 12, 24 и 36 месяцев лечения). Среднее значение $CD4$ лимфоцитов ($M \pm SD$) на старте терапии составило $58,7 \pm 20,7$; 161 ± 25 ; 267 ± 43 ; 292 ± 192 клеток/мкл в 1-й, 2-й, 3-й и 4-й группах, соответственно ($p < 0,001$). Через 6, 12 и 24 месяца от старта терапии среднее абсолютное значение $CD4$ лимфоцитов сохранило статистически подтвержденную закономерность распределения в группах от наименьшего показателя в 1-й группе к наибольшему в 4-й. Вышеперечисленный показатель составил через 6 месяцев лечения 159 ± 95 ; 298 ± 43 ; 407 ± 152 ; 484 ± 208 клеток/мкл в 1-й, 2-й, 3-й и 4-й группах, соответственно ($p < 0,001$); через 1 год лечения – 251 ± 111 ; 340 ± 232 ; 446 ± 159 ; 552 ± 194 клеток/мкл в 1-й, 2-й, 3-й и 4-й группах, соответственно ($p < 0,001$); через 2 года лечения – 263 ± 185 ; 394 ± 197 ; 511 ± 202 ; 718 ± 313 клеток/

Таблица 1 – Характеристика исследуемых групп

Демографическая, эпидемиологическая и клиническая характеристика пациентов	CD4 0–99 клеток/мкл, n = 15	CD4 100–199 клеток/мкл, n = 51	CD4 200–350 клеток/мкл, n = 43	CD4 > 350 клеток/мкл, n = 9	F	P
Мужчины	14 (93,3 %)	31 (60,8 %)	25 (58,1 %)	2 (22,2 %)	4,475	0,005
Женщины	1 (6,7 %)	20 (39,2 %)	18 (41,9 %)	7 (77,8 %)		
Возраст, г., M±SD	31,3 ± 3,5	35 ± 8,8	35,7 ± 8,9	31,7 ± 5,6	1,485	0,222
Путь заражения: в/в	12 (80,0 %)	28 (54,9 %)	25 (58,1 %)	6 (66,7 %)	1,088	0,357
половой гетеросексуальный	3 (20,0 %)	22 (43,1 %)	17 (39,5 %)	3 (33,3 %)		
половой гомосексуальный	–	1 (2,0 %)	1 (2,3 %)	–		
Длительность инфицирования до начала АРВТ, г., M ± SD	9,35 ± 2,49	7,48 ± 3,67	6,77 ± 3,41	7,27 ± 6,38	1,238	0,299
Стадия ВИЧ-инфекции: 3	–	19 (37,3 %)	20 (46,5 %)	4 (44,4 %)	3,578	0,016
4А	7 (46,7 %)	16 (31,4 %)	16 (37,2 %)	5 (55,6 %)		
4Б	6 (40,0 %)	15 (29,4 %)	5 (11,6 %)	–		
4В	1 (6,7 %)	–	2 (4,7 %)	–		
Наличие ХВГС	10 (66,7 %)	32 (62,7 %)	25 (58,1 %)	6 (66,7 %)	0,163	0,921
Пациенты “наивные” по ВААРТ	9 (60,0 %)	48 (94,1 %)	38 (88,4 %)	8 (88,9 %)	4,413	0,006
Длительность АРВТ, г., M±SD	2,46 ± 1,45	2,68 ± 1,4	2,65 ± 1,34	3 ± 2,12	0,257	0,856
Прогрессирование ВИЧ-инфекции на фоне АРВТ	1 (6,7 %)	2 (3,9 %)	1 (2,3 %)	–	0,325	0,807

мкл в 1-й, 2-й, 3-й и 4-й группах, соответственно ($p < 0,001$). Через 3 года от инициации ВААРТ показатели CD4 лимфоцитов также различались в группах, однако различие не явилось статистически значимым (366 ± 282 ; 437 ± 255 ; 554 ± 171 ; 626 ± 171 клеток/мкл в 1-й, 2-й, 3-й и 4-й группах, соответственно; $p = 0,138$). Выявлена закономерность восстановления CD4 лимфоцитов в зависимости от их уровня перед началом терапии: чем ниже показатели лимфоцитов CD4 до АРВТ, тем менее эффективно их восстановление (рисунок 1).

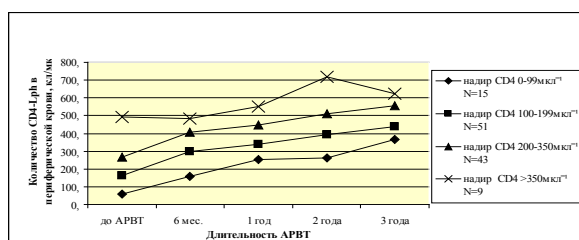


Рисунок 1 – Восстановление CD4 лимфоцитов на фоне АРВТ в разных группах

68,6 % пациентов достигли оптимальных иммунологических параметров на фоне АРВТ за период наблюдения (рисунок 2). Доля пациентов, достигших оптимальных иммунологических параметров, минимальна в 1-й группе: 13,3 % пациентов достигли CD4 > 500 клеток/мкл; ни один пациент не достиг CD4 > 800 клеток/мкл или ИРИ > 1.

Количество пациентов, достигших показателей “нормы” на фоне АРВТ, растет в соответствии с увеличением надира CD4 во 2-й и 3-й группах (3,9 и 20,9 % пациентов достигли CD4 > 800 клеток/мкл; 11,8 и 25,6 % – ИРИ > 1; 29,4 и 53,5 % – CD4 > 500 клеток/мкл, соответственно), достигая максимума значений в 4-й группе – 55,6 %, 66,7 %, 22,2 % человек достигли CD4 > 800 клеток/мкл, ИРИ > 1; CD4 > 500 клеток/мкл, соответственно ($p < 0,05$). Достижение двух целей одновременно (CD4 > 800 клеток/мкл + ИРИ > 1 или CD4 > 500 клеток/мкл + ИРИ > 1) демонстрирует лишь часть пациентов в группах 3 и 4 (2,3 и 16,3 % пациентов из группы 3; 33,3 % и 22,2 % пациентов из группы 4) ($p < 0,05$).

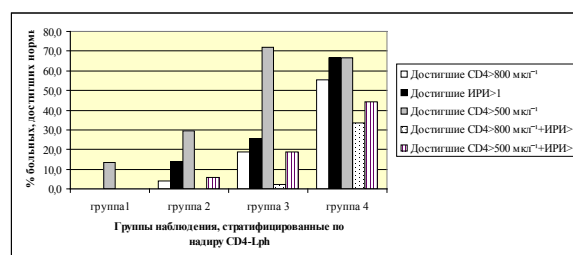


Рисунок 2 – Количество пациентов, достигших оптимальных иммунологических параметров на фоне АРВТ в разных группах

Из вышеизложенного следует, что достижение оптимальных иммунологических параметров

на фоне вирусологически эффективной АРВТ за период наблюдения зарегистрировано у 68,6 % пациентов. Способность иммунной системы к восстановлению пропорциональна уровню CD4 лимфоцитов перед началом терапии: чем ниже показатели лимфоцитов CD4 до АРВТ, тем менее эффективно их восстановление. В группе со стартовым уровнем CD4 > 350 клеток/мкл, в сравнении с другими группами, количество пациентов (78 %), достигших оптимальных параметров иммунной системы, наибольшее. Полученные результаты подтверждают необходимость более раннего начала АРВТ (CD4 > 350 клеток/мкл), что позволит сохранить восстановительный потенциал иммунной системы, снизить риск прогрессирования заболевания до стадии СПИД и связанную с ней смертность.

Литература

1. Бартлет Д. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. 2009–2010 / Д. Бартлет, Д. Галант, П. Фа. М.: Р. Валент, 2010. С. 490.
2. Moore D.M., Hogg R.S., Yip B. et al. Discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy are associated with increased mortality and poor adherence to therapy // *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005. № 40. P. 288–293.
3. Grabar S., Le Moing V., Goujard C. et al. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of HAART // *Ann Intern Med*. 2000. № 133. P. 401–410.
4. Kaufmann G.R., Perrin L., Pantaleo G. et al. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study // *Arch Intern Med*. 2003. № 163. P. 2187–2195.
5. Robbins G.K., Spritzler J.G., Chan E.S. et al. Incomplete reconstitution of T-cell subsets on combination antiretroviral therapy in the AIDS Clinical Trials Group protocol 384 // *Clin Infect Dis*. 2009. № 48. P. 350–361.
6. Lok J.J., Bosch R.J., Benson S.A. et al. Long-term increase in CD4+ T-cell counts during combination antiretroviral therapy for HIV-1 infection // *AIDS*. 2010. № 24. P. 1867–1876.
7. Hocqueloux L., Avettand-Fenoel V., Prazuck T. et al. In chronically HIV-1-infected patients long-term antiretroviral therapy initiated above 500 CD4/mm³ achieves better HIV-1 reservoirs' depletion (HIV-DNA) and T-cell count restoration // 7th IAS Conference on HIV Pathogenesis Treatment and Prevention, June 30 – July 3 2013. Kuala Lumpur, Malaysia; Abstracts.
8. Покровский В.В. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией / В.В. Покровский, О.Г. Юрин, А.В. Кравченко и др. // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2014. № 6. С. 14–15.
9. Gilson R.J., Man S.L., Copas A. et al. Discordant responses on starting highly active antiretroviral therapy: suboptimal CD4 increases despite early viral suppression in the UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study // *HIV Med*. 2010. № 11. P. 152–160.
10. Kelley C.F., Kitchen C.M., Hunt P.W. et al. Incomplete peripheral CD4+ cell count restoration in HIV-infected patients receiving long-term antiretroviral treatment // *Clin Infect Dis*. 2009. № 48. P. 787–794.