

НИСКИ CD4+Т-ЛИМФОЦИТИ И CD4/CD8 ПРИ HIV ПОЗИТИВНИ ПАЦИЕНТИ НА ART

Причини и поведение

ОСНОВНАТА ЦЕЛ НА АНТИРЕТРОВИРУСНАТА (ART) ТЕРАПИЯ ПРИ ХОРАТА С HIV ИНФЕКЦИЯ

е максималното и трайно потискане на плазмената HIV-RNA. Някои пациенти постигат това, без да възстановят редуцираните CD4+Т-лимфоцити и съотношение CD4/CD8. Факторите, които оказват влияние върху възстановяването на нарушения имунитет, са абсолютният брой CD4+Т-лимфоцити, възрастта на пациента и нивото на вирусния товар при инициирането на ART. Липсата на адекватен отговор към приложената ART отразява продължаващите имуно активиране и възпаление. Това е свързано с по-висок риск от заболяемост и смъртност от причини, различни от обичайните при HIV – ендокринни, сърдечно-съдови, бъбречни, чернодробни заболявания и канцерогенеза. Ранните диагностика и лечение на HIV инфекцията са потенциално ефективната стратегия за постигане на по-ниско ниво на персистираща имунна активация. Повечето възпалителни маркери намаляват през първите няколко месеца на ART и параметрите, които се проследяват достигат стабилност в рамките на 1-2 години. Навременното стартиране, дългосрочното провеждане и добро толериране на ефективна ART подобряват нивото на CD4+Т-лимфоцитите и съотношението CD4/CD8.



проф. д-р Лилия
Пекова

Клиника по
Инфекциозни болести
с дейности по ХИВ/
СПИН, УМБАЛ „Проф.
Стоян Киркович“,
Секция „Инфекциозни
болести“,
катедра ХЕМПИ,
МФ, Тракийски
университет,
гр. Стара Загора

Ключови думи:
HIV инфекция, ART,
нисък брой CD4+Т-
лимфоцити,
съотношение
CD4/CD8<12

Ефективната антиретровирусна терапия (ART) води до дългосрочна вирусна супресия и възстановяване на CD4+Т-лимфоцитите (CD4+Т-Ly) при инфекция с човешкия имунодефицитен вирус (HIV), но въпреки това персистират хронично имуно активиране и възпаление^[1]. Заболяемостта и смъртността при лица с HIV продължават да бъдат по-високи, отколкото в общата популация, особено когато ART се отлага до вече напреднал стадий на заболяването. Редуцията на броя на CD4+Т-Ly е отличителен белег за прогресия на HIV инфекцията. Повечето индивиди, които се придържат към ART възстановяват броя на CD4+Т-Ly в граници >500 клетки/мм³^[2]. Скоростта на възстановяването им обикновено е най-бърза през първите 3 месеца на ART, след което нарастването им е по-постепенно с

течение на времето^[3]. Приблизително 15 до 20% от хората, стартиращи ART при брой на CD4+Т-Ly <200 клетки/мм³ достигат плато с необичайно нисък брой клетки при липса на очевидна причина за това^[4]. Ниският брой на CD4+Т-Ly при започване на ART се свързва с по-бавното възстановяване на имунната система, дори когато вирусната е напълно потисната в продължение на години^[5]. С антиретровирусната терапия и при най-ниски стойности на надир на CD4+Т-Ly се постига позитивна тенденция към по-високи нива на CD4+Т-Ly обикновено след 7-10, понякога и малко повече години^[6].

Въпреки дългосрочната вирусна супресия, две трети от HIV инфектираните индивиди на средна възраст 49 год. поддържат ниво CD4/CD8<1, като 47% от тях са със

CD4+Т-Ly<500 клетки/μL^[5].

Незабавното стартиране на ART при индивиди с наскоро диагностицирана HIV инфекция предоставя най-добрата възможност за максимално възстановяване на CD4+Т-Ly^[7]. Ранните диагностика и лечение на HIV са потенциално ефективна стратегия за постигане на по-ниско ниво на персистираща имунна активация. Повечето възпалителни маркери намаляват през първите няколко месеца на ART и достигат стабилно равновесие в рамките на 1 до 2 години^[8,9]. Ниският брой на CD4+Т-Ly независимо от ART-медираната вирусна супресия повишава риска от заболяемост и смъртност. Тук се включват сърдечно-съдови заболявания, много видове рак, различни от присъщите за синдрома на придобитата имунна недостатъчност (AIDS); инфекции,

различни от характерните за AIDS, хронична обструктивна белодробна болест, остеопороза, диабет тип 2, тромбоемболия, чернодробни, бъбречни заболявания, неврокогнитивна дисфункция и обща слабост^[3].

HIV+ индивиди, които поддържат нива на CD4+T-Ly <200/mm³, дори след най-малко 3-годишна супресивна ART, имат 2.6 пъти по-голям риск за летален изход^[10]. Важно е да се оценят причините, които модифицират CD4+T-клетъчната лимфопения. Ниското съотношение CD4/CD8 е надежден маркер за проследяване на системното имунно активиране по време на ART. В няколко проучвания се доказва, че дори при индивиди с неоткриваема вирусна вирусемия и брой CD4 >500 клетки/μL, това ниско съотношение е свързано с експресията на CD4 и CD8 T-клетъчни маркери за активиране, изтощение и стареене. Такива са CD38, HLA-DR, PD-1 и CD28-CD57^[11,12]. Съотношение CD4/CD8 <0.5 води до по-висок риск от заболяемост и смъртност по причини различни от тези, свързани с AIDS^[13]. В проучване на *Caby F et al.* са идентифицирани четири независими рискови фактора за ниско съотношение на CD4/CD8 – старт на ART преди 1997 г., по-нисък CD4 T-клетъчен надир, серопозитивност за CMV и по-кратка продължителност на вирусната супресия. Ниският CD4 T-клетъчен надир, отразява напреднала HIV инфекция. Той корелира с ниско съотношение CD4/CD8 <1 дори при дългосрочна вирусна супресия^[14].

Неуспехът да се възстанови CD4+T-клетъчният ред Ly въпреки ниската вирусна репликация, персистирането на възпалителни състояния въпреки прилагането на ART, предполага необратимо увреждане на лимфопоетичната система при HIV-инфектирани пациенти. Директната HIV инфекция, апоптозата на активираните клетки и унищожаването на инфектираните клетки

от цитотоксични CD8+T-Ly може да доведе до масирано изчерпване на CD4+T-Ly^[15]. Други лимфоцитни популации, напр. B-Ly също могат да бъдат изчерпани по време на HIV-1 инфекция поради установяването на про-апоптотична среда^[16]. Поддържането на адекватни нива на лимфоцитите и по-специално на CD4+T-Ly силно зависи от способността на имунната система да ги подновява. Обновяването на T-Ly в хода на HIV инфекцията може да бъде нарушено и поради недостатъчна тимопоеза^[17]. HIV може да зарази и изчерпа стромалните спомагателни клетки на костния мозък, което се сочи като възможна причина за нарушената хемопоеза^[18]. Липсата на корелация между вирусната репликация и нивата на CD34+T-Ly предполага, че директният разрушителен ефект на вируса върху лимфопоезата може да бъде само вторичен в сравнение с този на имунната активация^[18]. Значителното редуциране на CD4+T-Ly в течение на HIV инфекцията и необходимостта от поддържане на баланс предполага зависимост от лимфопоезата^[19]. Системното имунно активиране корелира с така променената лимфопоеза, която може да бъде частично повлияна от продължителната антиретровирусна терапия^[20]. HIV-1 инфекцията може да доведе до дълбоки и трайни увреждания на лимфопоетичната система, поради което CD4+T-Ly не могат да се възстановят при тези пациенти, независимо че провеждат ART^[21]. Първоначалните изследвания сочат, че човешките прогениторни клетки (HPCs) са слабо податливи на HIV инфекция, но по-нови такива предполагат, че HIV-1 може да зарази CD34+ HPCs, което води до повишена апоптоза и установяване на латентен вирусен резервоар в тези клетки^[22]. *Sauce D et al.* не установяват корелация между броя на CD34+ HPC и нивата на вирусния товар при нелекувани пациенти, инфектирани

с HIV-1. Прогресията на инфекцията въпреки контрола върху репликацията на HIV и постигнатия вирусологичен успех на антиретровирусното лечение е свързана с тази персистираща увреда на лимфопоетичната система или дори с изчерпване на лимфопоезата. Това определя значението на първичните хемопоетични ресурси в патогенезата на HIV и отговора на ART^[19]. Изчерпването им до голяма степен е отговорно за преждевременното стареене на имунната система и за появата на сърдечно-съдови, бъбречни, неврологични, костни и злокачествени заболявания. Не се открива връзка между продължителността на заболяването и невъзможността за възстановяване на CD4+T-Ly по време на терапията. Успехът е пряко зависим от възстановяването на общата лимфопоеза^[19]. Въпреки че не се установява корелация между продължителността на заболяването и изчерпаната лимфопоеза, развитието на дълбоко и трайно увреждане на лимфопоезата най-вероятно е свързано с продължителността и интензивността на HIV-медицираната възпалителна активност^[19].

Проучването на рядката и озадачаваща група от HIV-елитни контролери показва, че те демонстрират по-високи нива на имунна активация с по-нисък брой CD4+T-клетки. Проследени са нивата на плазмените липополизахариди (LPS) с цел да се оцени микробната транслокация през мукозните повърхности като възможен фактор за имунна активация.

При елитните контролери са установени значително по-високи нива на плазмен LPS, които са свързани с по-голямо активиране на CD8+T-Ly. При прогресиращите елитни контролери има продължаваща с години инфекция без откриваема вирусна репликация, но с редуция в броя на CD4+T-Ly<350 клетки/μL. За разлика от типичните HIV-елитни контро-

лери, при тях има общи маркери на изтощена лимфопоеза: значително променени качествени и количествени атрибути на НРСs – намален общ брой CD34+, m-NPC и намален колоногенен потенциал. Установяват се също и намален брой лимфоцитни субгрупи – наивни CD4+ или CD8+T, В, NK-клетки. Откриват се повишени нива на имунна активация, което допринася за увреждане на хематопоетичната система и капацитета за обновяване на лимфоцитите в дългосрочен план. Предполага се, че изтощената лимфопоеза може да бъде причина за прогресиране на заболяването при прогресиращите HIV-елитни контролери^[23].

Индивидите с лошо възстановяване на CD4+T-Ly, при които броят им постоянно е <350 клетки/мм³, са склонни да имат по-силно изразени имунна активация и възпаление, отколкото тези с по-добро и бързо възстановяване^[24,25]. Според други автори дори при индивиди с брой CD4+T-Ly >500 клетки/мм³, е възможно имунната активация и възпалението да доведат до повишени заболяемост и смъртност. Мониторинг на маркери за имунна активация и възпаление (IL-6, D-димер, C-реактивен протеин с висока чувствителност) не се препоръчва, тъй като нито една интервенция, насочена към имунната система, не е доказано, че подобрява здравето на хората с HIV, а и много от предикторите за заболяемост и смъртност, са твърде варириабилни при отделните индивиди^[26].

Последни проучвания показват, че CMV серопозитивността и особено по-високите титри на анти-CMV антитела са свързани с повишена заболяемост и смъртност, различни от характерните за AIDS, особено по отношение на сърдечно-съдови и мозъчно-съдови увреждания^[27].

Неуспехът да се възстанови лимфопоезата не се дължи на употреба-

та на антивирусни лекарства с документирани супресивен ефект върху костния мозък (напр. AZT, ЗТС), тъй като пациентите, лекувани с тези препарати не показват особено отклонение към по-ниски нива на CD34+ клетки или към възстановяване на CD4+T-Ly, нито на по-високи нива на имунна активация^[19].

Добавянето на нови класове антиретровирусни препарати към вече установен ART режим също не подобрява възстановяването на CD4+T-клетките и не намалява заболяемостта или смъртността^[28,29].

Опитите за преодоляване на това състояние чрез имунобазираните терапии, напр. IL-2, IL-7 и растежен хормон, са били изследвани като стратегия за повишаване броя на CD4+T-Ly. Проучване, свързано с приложение на IL-2, действително е довело до значителното им нарастване, но без значима клинична полза^[30].

При хората с HIV постигнали неоткриваем вирусен товар, но с постоянно имуно активиране са в процес на проучване стратегии, насочени към имунните медиатори на възпалението. В тази връзка вниманието на учените ангажират човешките моноклонални антитела: Канакумумаб – насочен към цитокин IL-1, двигател на сигналния път на IL-6 и Тоцилизумаб – инхибитор на IL-6. Приложението им в проучването SANTOS доказва, че намаляват нивата на маркерите за възпаление и имунна активация при лекувани HIV позитивни лица с нарушени имунологични параметри. Все пак погледът въпрос остава съотношението полза/риск^[31]. Хормонът на растежа, който е известен стимулиращ хемопоезата фактор, подобрява тимопоезата и производството на лимфоцити в HIV-1 инфектирани^[32]. В рандомизирани клинични проучвания други често използвани противовъзпалителни медикаменти като

аспирин, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, блокери на ангиотензиновите рецептори и метотрексат нямат ефект върху редукцията на биомаркерите за имунна активация и/или възпаление при хора с HIV^[33,34].

Понастоящем интервенциите, насочени към имунните медиатори на възпалението не се препоръчват за лечение на имунна активация при хора с HIV^[34].

Изводи

- Мощното антиретровирусно лечение трябва да започне възможно най-рано, за да се ограничи имунната активация, свързана с репликацията на HIV и по този начин да се предотврати развитието на хемопоетично увреждане.
- Голяма част от инфектираните с HIV лица продължават да имат аномално съотношение CD4/CD8 въпреки дългосрочната вирусна супресия и възстановяването на CD4 T-клетките.
- Ранната ART, базирана на съвременни медикаменти, подпомага за подобряване на съотношението CD4/CD8.
- При индивиди с вече постигната вирусна супресия, но с ниски CD4+T-Ly смяната на класовете антиретровирусни лекарства не подобрява възстановяването на клетките и не намалява съответните маркери за имунна активация.
- Постоянно ниският брой CD4+ T-лимфоцити и нивата на имунна активация при индивиди на ART, са свързани с повишена свързана и несвързана с AIDS заболяемост и смъртност. ■

Книгопис:

Книгописът е на разположение в редакцията.