

Данный документ подготовлен Интернет-изданием MedMir.com "Обзоры мировых медицинских журналов на русском языке" в сотрудничестве с Американским международным союзом здравоохранения (АМСЗ). Настоящий документ входит в Библиотеку Инфосети «Здоровье Евразии» www.eurasiahealth.org/.

Ресурсы «Здоровья Евразии» предоставляются бесплатно и могут свободно распространяться. Электронную версию настоящего документа можно размещать на других сайтах только для некоммерческих целей, без изменения содержания, с обязательным указанием Инфосети «Здоровье Евразии» в качестве источника, уведомлением электронной почтой по адресу library@eurasiahealth.org и включением ссылки на сайт «Здоровья Евразии» (www.eurasiahealth.org). Взимать плату за доступ к материалам «Здоровья Евразии» запрещается.

АМСЗ и «Здоровье Евразии» не отвечают за мнения, изложенные в данном документе. Ответственность за интерпретацию и использование этого материала всецело лежит на читателе. АМСЗ и «Здоровье Евразии» не несут ответственности за какие бы то ни было ошибки, пропуски и другие возможные проблемы, связанные с данным документом.



*Доступ к этой информации сделан
возможным при поддержке
американского народа через Агентство США
по международному развитию (АМР США).
Мнения, изложенные в данном документе не
обязательно отражают мнения АМР США или
Правительства США.*



Другие материалы по ВИЧ/СПИДу можно найти на сайте
www.eurasiahealth.org/aids/

Лица, контролирующие ВИЧ-инфекцию, характеризуется генетической и иммунологической неоднородностью.

Источник.

Florencia Pereyra et al. Genetic and Immunologic Heterogeneity among Persons Who Control HIV Infection in the Absence of Therapy. The Journal of Infectious Diseases 2008; 197:563–71.

Статья-источник.

<http://www.journals.uchicago.edu/doi/abs/10.1086/526786>

Реферат.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Cmd=ShowLinkOut&Db=pubmed&TermToSearch=18275276>

За 25 лет изучения ВИЧ-инфекции (ВИЧ-и) известно немало случаев, когда ВИЧ-инфицированные лица остаются бессимптомными с нормальным числом CD4 клеток и неопределяемой вирусной нагрузкой (ВН) на плазму, несмотря на отсутствие антиретровирусной терапии (АРТ). Эти факты, свидетельствующие о возможности контроля над ВИЧ-и, стимулируют поиск механизмов, его обеспечивающих, с целью создания вакцины, которая помогла бы защитить ВИЧ-инфицированных от прогрессирования заболевания и предотвратила бы передачу инфекции другим людям.

Американские ученые провели исследование для того, чтобы выявить иммунологические и генетические факторы, ассоциированные с контролем над ВИЧ-и.

Методы и ход исследования.

В 1 группу (n=66) включили лиц, способных к полному контролю ВИЧ-и. ВН у них была либо неопределяемой (РНК ВИЧ <50 копий/мл), либо эпизоды с повышением ВН до 1000 копий/мл составляли меньшинство. Эту группу назвали «элитные контроллеры» (ЭК). Вторая группа (n=60) включала лиц, ВН которых была в пределах 50–2000 копий/мл («виремичные контроллеры»; ВК). Третью группу (n=30) составили лица с прогрессирующей ВИЧ-и («хронические прогрессоры»; ХП). Пациенты всех трех групп никогда не получали АРТ. Генетические исследования включали HLA-типирование и выявление генов CCR5Δ32 и CCR2-64I, которые, как показано ранее, ассоциируются с медленным прогрессированием заболевания. Использовали набор тестов для выявления тех или иных компонентов иммунного ответа, в том числе: 1) определение числа мононуклеарных клеток в периферической крови (sfc/10⁶ мононуклеаров), участвующих в интерферон (IFN)-γ энзим-связанном иммуноспоте (Elispot), что специфично для CD8 Т-клеток при ВИЧ-и; 2) выявление антиген-индуцированного внутриклеточного (в CD4 и CD8) уровня IFN-γ и интерлейкина (IL)-2 методом флоуцитометрии (определение IFN-γ+ и IL-2+ клеток). В качестве антигенов-индукторов использовали структурные гены ВИЧ - Gag (group-specific-antigens, кодирующий белки сердцевины вируса), Pol (polymerase) и Env (envelope), а также регуляторные гены ВИЧ - Nef, Tat, Rev, Vif, Vpr и Vpr; 3) определение нейтрализующих антител (Nab) - антител к антигенам ВИЧ в плазме.

Результаты.

Средний возраст ЭК был 47 (22–75), ВК – 48 (32–67) и ХП – 36 (18–70) лет; длительность ВИЧ-и – 15 (9-22), 17 (13-25) и 5,5 (1-17) лет; мужчины составили 64%, 78% и 80%; белокожие – 54%, 58% и 57% соответственно. Абсолютное число CD4 различалось в трех группах и было достоверно выше у ЭК (884 против 602 и 295 кл/мм³ соответственно). HLA B57 выявлен у 44% ЭК и 33% ВК против 10% ХП, HLA B27 – у 15% и 20% против 3% соответственно. Суммарно все HLA-протективные аллели зарегистрированы у 68% пациентов 1 гр. и 60% 2 гр. (против 37% 3 гр.). Таким образом, примерно 1/3 лиц, контролирующих ВИЧ-и, не имели «защитных» HLA-генов. Гетерогенность контроллеров выявлена и по CCR5 и CCR2 генотипам. Гомозиготы по CCR5Δ32 гену не выявлены ни в одной группе контроллеров, а гетерозиготы встречались у 14% ЭК и у 22% ВК, что не

отличалось от средних популяционных значений. Частота гомозигот по CCR2-64I генотипу также не различалась в группах ЭК (1%) и ВК (7%); $p=0,84$.

ЭК отличались менее выраженным ВИЧ-специфичным ответом CD8 Т-клеток даже по сравнению с ВК. Несмотря на то, что ВИЧ-специфичные IFN- γ ⁺ клетки определялись во всех трех группах, наименьшее их количество было у ЭК (5428 sfc/10⁶ мононуклеаров против 6253 у ВК и 8300 у ХП; $p=0,007$). В то же время, в группе ЭК зарегистрирован как самый слабый, так и самый сильный ответ Т-клеток (от <500 до >25000 sfc/10⁶ мононуклеаров).

Исключение из анализа носителей HLA B57 не повлияло на результаты в группах.

Главной целью иммунного ответа CD8 в группах контроллеров был групповой специфичный антиген ВИЧ - Gag. Положительный Gag-ответ (увеличение >0,01% IFN- γ ⁺ и IL-2⁺ CD8) был преобладающим в группах ЭК и ВК. Аналогичные результаты были получены, когда из анализа исключили HLA B57-позитивных лиц. Напротив, в группе ХП иммунный ответ на Gag, Pol и Nef был на примерно одинаковом уровне, а ответ CD8 на Env был достоверно выше, чем у ЭК и ВК.

Кроме того, ЭК отличались более высоким удельным весом IFN- γ ⁺ и IL-2⁺ CD4 клеток (медиана – 0,06% против 0,02% у ВК; $p=0,02$; и 0,01% у ХП; $p=0,02$). В группе ЭК также отмечен более высокий процент IFN- γ ⁺ и IL-2⁺ CD8 клеток (медиана – 0,05% против 0% у ВК, $p=0,02$; и 0% у ХП, $p=0,02$). Однако иммунный ответ CD8 клеток, секретирующих только IFN- γ , у ЭК был ниже (0,75% против 1,7% и 2,4% соответственно; $p=0,06$).

Что касается гуморального ответа, то ЭК и ВК характеризовались выраженной неоднородностью по уровню Nab. В целом, в группе ЭК отмечены значительно более низкие титры Nab против различных штаммов вируса, хотя среди ЭК выявлялись лица как с высокими, так и с минимальными либо нулевыми Nab. Группы ВК и ХП, несмотря на огромную разницу по ВН (РНК ВИЧ 770 против 152000 копий/мл) и CD4, не отличались по уровню Nab ($p=0,5$).

Выводы.

Лица, полностью контролирующие ВИЧ-инфекцию – это особая группа людей, отличающаяся даже от ВИЧ-инфицированных лиц с низким уровнем вiremии. Внутри группы элитных контроллеров отмечается генетическая и иммунологическая неоднородность. Главное отличие лиц, контролирующих ВИЧ-инфекцию, состоит в том, что иммунный ответ их Т-клеток направлен, прежде всего, против Gag-структурного гена вируса. Несмотря на преобладание среди контроллеров носителей протективных HLA B57 аллелей, преимущественный Gag-ответ был независим от HLA-генотипа. Показано, что для элитных контроллеров характерен более высокий уровень секреции IFN- γ и IL-2 CD4 и CD8 клетками. В то же время, выраженность их иммунного ответа, как клеточного, так и гуморального, колебалась в очень широких пределах, что свидетельствовало о крайней иммунной гетерогенности.

Таким образом, в основе контроля над ВИЧ-инфекцией лежит Gag-иммунный ответ. Это имеет немаловажное значение для создания вакцины первого поколения. В то же время, приходится констатировать, что ни один из изученных генетических и иммунологических факторов не являлся предиктором контроля над ВИЧ.