

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНТИГЕНА Fas/Apo-1 (CD95) И ЕГО РАСТВОРИМОЙ ФОРМЫ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск;
Гомельский государственный медицинский университет, Гомель;
Российский онкологический научный центр РАМН им. Блохина, Москва

В то время, как во всем мире число новых случаев ВИЧ-инфекции и число смертей от СПИДа сокращается, в странах Восточной Европы, к которым относится Республика Беларусь, эти показатели продолжают расти. По состоянию на 1 июня 2017 года кумулятивное число ВИЧ-инфицированных в Республике Беларусь достигло 23 177 человек [aids. by]. Наиболее пострадавшим регионом при этом является Гомельская область, где, начиная с 2009 года, эпидемия ВИЧ-инфекции достигла генерализованной стадии и характеризуется увеличением количества пациентов в манифестных стадиях заболевания [1].

Одним из механизмов гибели лимфоцитов при ВИЧ-инфекции является Fas-опосредованный апоптоз [2,3]. Несмотря на теоретически доказанную связь выраженности апоптоза с прогрессией заболевания, клиническое значение показателей апоптоза при ВИЧ-инфекции требует дополнительного изучения.

Цель: Изучить закономерности и клинико-прогностическое значение экспрессии на CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитах антигена Fas/Apo-1 (CD95) и его растворимой формы sFas/Apo-1 (CD95) в сыворотке крови у пациентов с ВИЧ-инфекцией при естественном течении и на фоне приема АРТ.

Материалы и методы: Обследовали ВИЧ-инфицированных пациентов (n=137).

Определение растворимого sFas / Apo-1 (CD95) в сыворотке sFas / Apo-1 (CD95) проводилось с помощью стандартной ELISA (самостоятельно разработанная тест-система с использованием моноклональных антител (клон ICO-160)) [4]. Результаты выражены в единицах оптической плотности (OD). Количество CD3, CD4 и CD8-лимфоцитов ($\times 10^6$ клеток/л) в крови и экспрессию CD-95 антигена на Т-лимфоцитах проводили методом проточной цитофлуориметрии на проточном цитофлуориметре «BeckmanCoulter» (США).

Результаты: Увеличение экспрессии CD95+ на Т-лимфоцитах связано с утяжелением иммунодефицита и нарастанием вирусной нагрузки ВИЧ. Пациенты в стадии СПИД имеют более высокий уровень экспрессии CD95+ на CD4+ лимфоцитах по сравнению с пациентами без клинических проявлений оппортунистических заболеваний (соответственно 91,7% (CI95%: 80,0–100,0%) и 63,3% (CI95%: 49,4–72,8%)). На фоне АРТ происходит снижение числа CD4+ лимфоцитов и CD3+ лимфоцитов, экспрессирующих на своей поверхности CD95+ антиген.

Установлена обратная корреляционная связь между уровнем sFas/Apo-1 (CD95) в сыворотке крови и уровнем CD4+ лимфоцитов (Spearman R = - 0,47, p<0,001). У пациентов, имеющих СПИД-маркерные заболевания, уровень sFas/Apo-1(CD95) в сыворотке крови достоверно выше по сравнению с пациентами, не имеющими СПИД-маркерных заболеваний, и составляет (0,34 (CI95%: 0,24–0,45) е.о. п.) (U=100,5, p=0,03). Частота выявления повышенных уровней sFas/Apo-1(CD95) в сыворотке крови у пациентов с оппортунистическими заболеваниями в 2,3 раза выше в сравнении с пациентами без клинических проявлений и составляет соответственно 38,9% и 16,7% ($\chi^2=1,17$, p=0,28).

Учитывая принятый пороговый уровень CD4+ клеток равный 350 кл/мкл для старта АРТ, все пациенты были разделены на две группы по уровню CD4+ клеток: выше и ниже этого значения. Большинство случаев летальных исходов наступило при уровне CD4+ клеток ме-

нее 350 и составило 93,6% (CI95%: 88,2–96,8). Частота возникновения летальных исходов у пациентов с уровнем CD4+ лимфоцитов менее 350 кл/мкл в 3 раза выше по сравнению с пациентами с уровнем CD4+ клеток более 350 кл/мкл, соответственно 33,8% (CI95%: 29,3–38,7) и 10,5% (CI95%: 5,4–18,9) ($\chi^2 = 18,49$, $p < 0,001$). Кумулятивная 5-летняя выживаемость пациентов с уровнем CD4+ лимфоцитов более 350 кл/мкл превосходит выживаемость пациентов с уровнем менее 350 кл/мкл при естественном течении (Log-ranktest=4,83, $p < 0,001$) и на фоне приема АРТ (Log-ranktest=2,93, $p = 0,003$). Повышенный уровень sFas/Apo-1(CD95) в сыворотке крови достоверно чаще регистрировался у пациентов с уровнем CD4+ лимфоцитов менее 350 кл/мкл (0,35 (CI95%: 0,22–0,47) е.о. п.) ($U = 8,0$, $p = 0,02$) [5]

Выводы. На основании анализа частоты возникновения летальных исходов от ВИЧ-ассоциированных заболеваний, кумулятивной выживаемости, данных изменения уровня sFas/Apo-1(CD95) в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от уровня CD4+ клеток следует считать уровень CD4+ клеток более 350 кл/мкл оптимальным для инициации АРТ.

Список литературы.

1. Особенности развития эпидемии ВИЧ/СПИД в Гомельской области в 2008-2011 гг. Сообщение 3/В. Ф. Еремин, Е.Л. Гасич, О.Н. Суетнов, Т.П. Грушко, П.Н. Грушко, С.В. Сосинович, В.С. Ильенкова, Е.Г. Фисенко, И.А. Карпов //Здравоохранение. – 2013. – №4. – С. 14–26.
2. Барышников, А.Ю. Иммунологические проблемы апоптоза / А.Ю. Барышников, Ю.В. Шишкин. – М.: Эдиториал УРСС, 2002. – 320 с.
3. Cummins, N.W. Mechanisms of HIV-associated lymphocyte apoptosis: 2010 / N.W. Cummins, A.D. Badley // Cell Death Dis. – 2010. – Vol. 1. – P. e99. – doi:10.1038/cddis.2010.77.
4. Иммуноферментный диагностический набор для определения растворимого Fas/Apo (CD-95)-антигена в сыворотке крови / Н.В. Москалёва, О.Л. Тумаш, С.В. Жаворонок, А.Ю. Барышников // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2011. – №1. – С. 14–25.
5. Способ определения необходимости назначения антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции: пат. 19940 Респ. Беларусь, МПК G 01 N 33/50 / С.В. Жаворонок, Н.В. Москалева, О.Л. Тумаш, О.А. Теслова, В.В. Кармазин; заявитель Белорус. гос. мед. ун-т. – №а 20120924; заявл. 14.06.12; опубл. 28.02.14 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2016. – №2. – С. 114.