

ДОКЛАД

УДК 616...-085.373

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ Часть 2. МЕДИЦИНСКИЕ ВОПРОСЫ*

А.С.Симбирцев

ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург

© А.С.Симбирцев, 2017 г.

Инфицирование вирусом иммунодефицита человека ведет к снижению числа и нарушению функций Т-лимфоцитов, приводя к формированию иммунодефицитного состояния, развитию оппортунистических инфекций и рака. Парадокс инфекции вирусом иммунодефицита человека связан с одновременной активацией иммунной системы, главным образом врожденного иммунитета и синтеза цитокинов с развитием хронического системного воспаления. Иммунный ответ против данного вируса развивается сразу после инфицирования, но неэффективен для удаления вируса из организма, в том числе из-за активного противодействия самого вируса. Антиретровирусная терапия подавляет репликацию вируса иммунодефицита человека до минимального уровня и частично восстанавливает работу иммунной системы, однако у ряда больных это приводит к серьезным осложнениям в виде развития воспалительного синдрома иммунного восстановления (immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS). Иммунотерапия при инфекции вирусом иммунодефицита человека направлена на предотвращение инфицирования и распространения вируса путем профилактической и лечебной вакцинации, в том числе пассивной вакцинации широко нейтрализующими моноклональными антителами и антихемокиновыми препаратами, а также на восстановление нарушенного иммунитета и коррекцию осложнений.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, CD4+ Т-лимфоциты, цитокины, активация иммунитета, антиретровирусная терапия, иммунотерапия, вакцина против ВИЧ.

IMMUNOPATHOGENESIS OF AND PROSPECTS FOR IMMUNOMODULATORY THERAPY FOR HIV INFECTION Part 2. MEDICAL ISSUES

A.S.Simbirtsev

State Institute of Pure Biological Preparations, Saint-Petersburg, Russia

Human immunodeficiency virus infection results in decreases counts and compromised functions of T-cells and the associated immunodeficiency, opportunistic infections, and cancer. The paradox of HIV infection is that all this occurs upon the activation of the immune system, mainly inborn immunity, and increased production of cytokines leading to chronic systemic inflammation. The immune response to HIV is evoked immediately upon infection; however, it fails to eliminate HIV, partly because of the active resistance of HIV to host immunity. Antiretroviral therapy is able to suppress HIV replication to a minimum and to somewhat restore the immune system; however, in many patients this is associated with serious complication manifested as the immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS. Immunotherapy for HIV infection is meant to prevent HIV infection and spread by preventive and therapeutic vaccination, including passive vaccination with broad-specificity neutralizing mono-clonal antibodies and the use of anti-chemokine drugs and to restore immunity and to mitigate complications.

Key words: HIV infection, CD4+ cells, cytokines, activation of immunity, antiretroviral therapy, immunotherapy, HIV vaccine.

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-3-7-15>

Механизмы ускользания вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) от противовирусного имму-

нитета. Судя по приведенным данным, ВИЧ вызывает активацию целого комплекса механизмов раз-

* Доклад на конференции с международным участием «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. Тяжелые и коморбидные формы ВИЧ-инфекции. Эпидемиология и современные стратегии», 17–18 октября 2016 г., Санкт-Петербург.

вития врожденного и приобретенного противовирусного иммунитета, направленного на элиминацию попавшего в организм вируса. Несмотря на это, наша иммунная система не способна справиться с внедрившимся вирусом, ВИЧ-инфекция прогрессирует, постепенно переходит в фазу синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИДа) и заканчивается смертью. Каким же образом вирусу удастся противостоять, а иногда и активно противодействовать противовирусному иммунитету?

В настоящее время стали известны многие пути ускользания ВИЧ от противовирусного иммунитета. Прежде всего, важно, что ВИЧ преимущественно инфицирует и убивает CD4+ Т-лимфоциты — центральные клетки иммунной системы, в лимфоидных органах и в подслизистом слое кишечника. В оставшихся инфицированных CD4+ Т-лимфоцитах ВИЧ встраивается в геном в виде провирусной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и формирует латентные резервуары инфекции. В таком виде ВИЧ не чувствителен к действию АРВТ и не распознается иммунной системой, но обеспечивает постоянный низкий уровень репликации. Распознавание внедрившегося в клетки ВИЧ с участием механизмов врожденного иммунитета, а именно путем экспрессии интерферон-стимулированных генов (ИСГ), блокируется вирусными белками, продуктами генов *vif* и *vri*. ВИЧ также подавляет синтез интерферона и использует синтезируемые провоспалительные цитокины для усиления собственной репликации.

Что касается механизмов приобретенного противовирусного иммунитета, то распознавание и разрушение инфицированных ВИЧ клеток цитотоксическими CD8+ Т-лимфоцитами снижено вследствие подавления экспрессии молекул гистосовместимости I класса продуктами вирусного гена *nef*. ВИЧ ускользает от распознавания антителами и цитотоксическими CD8+ Т-лимфоцитами из-за очень большой изменчивости вследствие высокого уровня мутаций и постоянно происходящего изменения структуры вирусных белков. Для ВИЧ характерен очень высокий уровень мутаций, во многом связанный с геном *env*, кодирующим поверхностные белки, против которых в основном и направлен иммунный ответ, что позволяет вирусу быстро меняться и ускользать от контроля со стороны иммунной системы [1]. Например, степень различий в структуре поверхностных гликопротеинов gp120 и gp41 достигает 35% между разными подтипами ВИЧ, 20% — внутри подтипов, 10% —

у вируса конкретного инфицированного индивидуума. Кроме того, поверхностные белки имеют очень высокую степень гликозилирования (углеводы составляют до 50% массы gp120), что также служит защитой от распознавания антителами [2]. Таким образом, ВИЧ имеет эффективные механизмы ускользания от противовирусного иммунитета.

Влияние антиретровирусной терапии (АРВТ) на иммунную систему ВИЧ-инфицированных лиц. При проведении АРВТ число CD4+ Т-лимфоцитов восстанавливается на фоне остающихся на высоком уровне CD8+ Т-лимфоцитов. В случае проведения АРВТ только ее раннее начало в течение первых 6 месяцев после инфицирования приводит к существенному снижению активации иммунной системы под влиянием ВИЧ [3]. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, максимально раннее начало АРВТ является залогом успешного лечения ВИЧ-инфекции. Тем не менее, даже очень раннее начало АРВТ в первые недели после инфицирования не в состоянии полностью заблокировать изменения некоторых активационных маркеров, указывая на то, что отдельные необратимые сдвиги в иммунной системе происходят под влиянием попавшего в организм вируса очень рано. Причины сохранения активации иммунитета под действием ВИЧ, несмотря на раннее начало АРВТ, остаются до конца неизвестными и могут включать персистенцию вируса в лимфоидной ткани, сохранение микробной транслокации и коинфицирование другими вирусами, например, цитомегаловирусом [4]. Уровни основных провоспалительных цитокинов снижаются при проведении АРВТ, но не опускаются у всех больных до нулевых значений. Так, повышенный уровень фактора некроза опухоли (ФНО) в плазме крови отмечен у 88% ВИЧ-инфицированных без АРВТ и у 12% — при проведении АРВТ [5]. И все же раннее начало АРВТ, несомненно, играет положительную роль, приводя к снижению частоты возникновения инфекционных осложнений и рака, хотя уменьшение заболеваний сердечно-сосудистой системы не так значительно.

В целом на фоне успешного проведения АРВТ и, как следствие, увеличения числа инфицированных людей, доживающих до пожилого возраста, классические ВИЧ-ассоциированные оппортунистические инфекции стали встречаться реже, и среди причин смерти инфицированных лиц возросла доля сердечно-сосудистой патологии и хронических заболеваний печени [6]. При проведении АРВТ произошло

изменение прогностических признаков летальности у ВИЧ-инфицированных. Главным прогностическим признаком стала не степень активации Т-лимфоцитов, как это было у больных без АРВТ, а активация системы врожденного иммунитета и провоспалительных маркеров, в частности цитокинов. Следствием такого сдвига стало изменение причин смерти в сторону неинфекционных заболеваний (сердечно-сосудистая патология, не связанные со СПИДом опухоли), тогда как ранее это были оппортунистические инфекции, саркома Капоши и лимфомы, вызванные иммунодефицитным состоянием [7–9]. Таким образом, особенности активации различных путей иммунологических реакций связаны с исходами СПИДа. Нарушения в работе системы приобретенного иммунитета более связаны с инфекционными осложнениями, а преимущественная активация врожденного иммунитета (макрофагов и синтеза провоспалительных цитокинов) ассоциирована с сердечно-сосудистой патологией, метаболическими и нейрокогнитивными нарушениями. В слабо развитых странах, где доступность АРВТ ограничена, наиболее часто встречающейся сопутствующей инфекцией и основной причиной смерти ВИЧ-инфицированных до сих пор остается туберкулез [7].

В последние годы с проведением АРВТ связывают развитие совершенно уникального осложнения, заключающегося в нежелательной гиперактивации иммунной системы больных на фоне частичного восстановления иммунологической реактивности. Действительно, АРВТ подавляет репликацию вируса, существенно снижает вирусную нагрузку и, соответственно, негативное влияние ВИЧ на иммунную систему. При этом у пациентов увеличивается уровень CD4+ Т-лимфоцитов, иммунная система начинает работать более эффективно (хотя и не полностью восстанавливается) и сталкивается с большим числом патогенов, проникающих в организм ВИЧ-инфицированных. Это вызывает развитие воспалительной реакции с повышенным синтезом цитокинов, хемокинов, простагландинов, свободных форм кислорода и ряда других провоспалительных факторов. Подобное состояние встречается примерно у четверти пациентов, получающих АРВТ, и названо воспалительным синдромом иммунного восстановления (*immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS*) [10]. В различных тканях воспаление при данном синдроме протекает либо в острой форме, либо в виде хронического гранулематозного варианта. Возможна реактивация

текущей хронической оппортунистической инфекции, например, лепры или туберкулеза. В результате могут развиваться лимфоаденопатия и нарушения функционирования органов, в центральной нервной системе возможно увеличение площади тканевых повреждений, а в легких — развитие отека ткани.

Таким образом, в эру активного назначения АРВТ серьезные напрямую не связанные со СПИДом болезни становятся причиной заболеваемости и смертности у ВИЧ-инфицированных лиц. Во многом эти состояния обусловлены активацией иммунной системы, развитием хронического воспаления и коагулопатией, несмотря на проведение интенсивных курсов АРВТ со снижением вирусной нагрузки и сохранением лишь очень низкого остаточного уровня репликации ВИЧ. Тем не менее, раннее начало АРВТ может значительно снизить эти патологические проявления, хотя полное подавление активации иммунитета пока недостижимо и причины этого непонятны. Существующие стратегии борьбы с данным явлением направлены на раннее начало и интенсификацию АРВТ, активное лечение коинфекций и микробной транслокации (в том числе применение пробиотиков) для снижения хронической антигенной нагрузки на иммунную систему, восстановление нормальной работы иммунной системы, (снижение фиброобразования лимфоидных органов и усиление противовирусного иммунитета) путем назначения препаратов цитокинов, применения противовоспалительной терапии [11]. Задачей противовоспалительной терапии является подавление воспаления и общая активация иммунитета с помощью противовоспалительных лекарственных средств. С этой целью в настоящее время применяются нестероидные противовоспалительные препараты (ингибиторы циклооксигеназы 1 и 2), статины, синтетические препараты с разными механизмами действия, направленные на подавление активации макрофагов, и другие [12].

В целом нынешние схемы АРВТ существенно подавляют репликацию ВИЧ, но не приводят к полной эрадикации вируса, причем вирусная нагрузка может снижаться до нулевых значений, но ВИЧ сохраняется в описанных выше Т-клеточных и макрофагальных резервуарах. Более того, сохраняется и низкий уровень репликации ВИЧ, приводящий к хронической активации иммунной системы, а это служит основным патогенетическим фактором формирования осложнений.

Иммунотерапия при ВИЧ-инфекции. Иммунотерапевтические подходы для профилактики

и лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией сводятся к следующим основным направлениям:

1. Вакцинация против ВИЧ.
2. Противовирусная цитокиновая терапия.
3. Противовоспалительная терапия для снижения активации иммунной системы.
4. Иммуномодулирующая терапия для восстановления работы иммунной системы.
5. Антихемокиновая терапия для блокирования взаимодействия ВИЧ с клеточными рецепторами CCR5.

Вакцинация против ВИЧ.

В настоящее время стало очевидным, что проводимая АРВТ, даже при раннем начале и интенсивных схемах, не в состоянии полностью заблокировать репликацию ВИЧ. Поэтому разработка эффективных вакцин против ВИЧ остается актуальной задачей. При этом поиск путей вакцинации при ВИЧ-инфекции проводится по трем основным направлениям:

1. Разработка профилактических вакцин, способных предотвратить первичное заражение ВИЧ.
2. Разработка терапевтических вакцин, применяемых у инфицированных лиц с целью усиления противовирусного иммунитета и блокирования репликации ВИЧ.
3. Пассивная вакцинация с использованием препаратов нейтрализующих антител против ВИЧ.

Несмотря на ранний оптимизм в планах создания вакцины против вируса, интенсивные исследования в этом направлении в течение 30 лет с испытаниями более ста кандидатных вакцин не привели к получению вакцинных препаратов, защищающих от ВИЧ. При вакцинации формировался Т-клеточный иммунный ответ, и образовывались антитела против ВИЧ, но они не обладали нейтрализующими свойствами, так же как и большинство антител после инфицирования вирусом. В том числе неэффективными оказались многие белковые и ДНК-вакцины, где антигеном служили поверхностные белки ВИЧ gp120 и gp41, например, современные профилактические вакцины против gp120 на основе аденовирусных векторов (adenovirus 5 vector) и вакцины с комбинированным введением ДНК и белковых антигенов (DNA prime/Ad5 boost). Тем не менее, одна из таких профилактических вакцин, где для первой ДНК иммунизации в качестве вектора использовался вирус оспы канареек (ALVAC-HIV vCP1521), куда были вставлены гены, кодирующие белки ВИЧ подтипа E env и подтипа В gag, а бустирование проведено комплексным препаратом этих

белков (AIDSVAX® В/Е gp120), оказалась частично эффективной. В клинических испытаниях (RV144 trial, 2004–2009 гг.) данной вакцины продемонстрировано 31,2% эффективной защиты среди 16 тысяч лиц в группе риска в Таиланде при наблюдении в течение 3,5 лет [13]. Иммунологические корреляты защиты от ВИЧ были связаны с формированием антител против антигенов в области консервативных аминокислот 163–178 V1/V2 петли вирусного белка gp120, тогда как уровень секреторных IgA против ВИЧ неожиданно отрицательно коррелировал с защитой от инфицирования [14].

Поиск эффективных вакцин продолжается, и основные пути проведения активной и пассивной вакцинации при ВИЧ-инфекции, где ожидается успех, сводятся к следующему [15]:

- ALVAC/gp120 (подтип С) — 1 фаза клинических испытаний.
- Терапевтическая Tat-вакцина против белка ВИЧ tat (transactivator of transcription): в клинических испытаниях показано восстановление иммунологической реактивности, снижение уровня вирусной нагрузки.

- Предотвращение и лечение ВИЧ-инфекции с помощью антител: моноклональные широконейтрализующие антитела VRC01 и 3BNC117 — проводятся расширенные клинические испытания.

Перспективы терапевтического использования цитокинов при ВИЧ-инфекции.

Применение цитокинов в качестве лекарственных препаратов для лечения больных с ВИЧ-инфекцией и развернутой клинической картиной СПИДа возможно:

1. В качестве прямой противовирусной терапии препаратами интерферона (ИФН).
2. Для коррекции Т-клеточного иммунодефицита — основной составляющей иммунопатогенеза СПИДа.
3. Для цитокиновой терапии гематологических, инфекционных и других осложнений СПИДа.

Сразу после установления ВИЧ как этиологического агента СПИДа было принципиально продемонстрировано, что рекомбинантный ИФН-альфа может подавлять репликацию ВИЧ в культуре клеток [16]. Первые клинические испытания препаратов ИФН в качестве средств противовирусной терапии у больных с ВИЧ-инфекцией и саркомой Капоши показали эффективность применения ИФН-альфа, судя по снижению вирусной нагрузки, замедлению прогрессии в стадию СПИДа и увеличению выживаемости больных, причем луч-

шие результаты лечения отмечены у больных на ранних стадиях, при уровнях CD4+ Т-лимфоцитов ≥ 400 клеток/мкл [17, 18]. Внедрение и успехи применения пероральных антиретровирусных препаратов приостановили клиническое использование ИФН для лечения больных с ВИЧ-инфекцией, так как на фоне АРВТ наблюдаются очень низкая вирусная нагрузка и минимальный уровень репликации ВИЧ. В настоящее время ИФН-альфа с целью лечения ВИЧ-инфицированных может использоваться у редко встречающихся больных с отсутствием эффективности АРВТ ввиду наличия высокорезистентных штаммов ВИЧ, где ИФН может быть применен в составе комбинированной терапии с целью дополнительной активации механизмов врожденной противовирусной защиты [19].

Одно из направлений клинического использования цитокинов при СПИДе связано с применением иммуностимулирующих цитокинов для усиления функций иммунной системы, подавленных в результате снижения количества Т-хелперов и уровней синтезируемых ими иммунорегуляторных цитокинов. Наиболее перспективным кандидатом для такой терапии выглядит интерлейкин (ИЛ)-2, продукция которого как раз и снижается при развитии ВИЧ-инфекции. В клинических испытаниях введение ИЛ-2 ВИЧ-инфицированным повышало число циркулирующих CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов и вызывало их активацию, пролиферацию и индукцию апоптоза, однако это сопровождалось усилением репликации ВИЧ и ростом вирусной нагрузки. Изучение эффективности ИЛ-2 для лечения ВИЧ-инфицированных проведено в мультицентровых клинических исследованиях перед началом АРВТ (STALWART) и на фоне проведения АРВТ (ESPRIT и SILCAAT). Несмотря на отмеченную экспансию CD4+ Т-лимфоцитов, использование ИЛ-2 оказалось клинически неэффективным и не привело к снижению частоты оппортунистических инфекций и уровня смертности больных [20, 21]. Одним из возможных объяснений таких результатов являются данные о том, что активированные ИЛ-2 Т-лимфоциты представляют собой субпопуляцию Т-регуляторных лимфоцитов, экспрессирующих альфа-цепь рецептора ИЛ-2 CD25 и транскрипционный фактор FoxP3. Эти клетки не обладают хелперными свойствами и не восстанавливают иммунный ответ, а напротив, подавляют функциональную активацию Т-лимфоцитов. В целом применение ИЛ-2 у больных с ВИЧ-инфекцией оказалось неэффективным и не влияло на клинические исходы.

Согласно клиническим результатам, перспективным вариантом иммунокоррекции при СПИДе может быть терапия ИЛ-7. Дело в том, что регуляция начальных стадий созревания Т-лимфоцитов осуществляется клетками стромы костного мозга и затем тимуса, а также рядом растворимых медиаторов, среди которых уникальное значение имеет ИЛ-7. Помимо участия в созревании Т-лимфоцитов, ИЛ-7 имеет ряд других важных функций. Под действием ИЛ-7 наблюдается ограниченная антиген-независимая пролиферация незрелых Т-клеток в периферических органах иммунной системы. При этом образующиеся клетки характеризуются широким диапазоном специфичностей и способны активно включаться в иммунный ответ. Описанные эффекты ИЛ-7 делают его чрезвычайно перспективным кандидатом для терапии состояний, сопровождающихся недостатком периферических Т-клеток. В настоящее время проводятся клинические исследования его эффективности для восстановления Т-лимфопоэза после химиотерапии, обосновывается возможность применения для лечения септических состояний, хронических вирусных инфекций, онкологических заболеваний, туберкулеза, коррекции возрастного дефицита Т-клеток и повышения эффективности профилактической вакцинации у пожилых людей [22].

Однако наиболее актуальной областью применения рекомбинантного ИЛ-7, вероятно, является терапия ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых на фоне эффективного подавления репликации вируса антиретровирусными препаратами длительно сохраняется критически низкий уровень CD4+ лимфоцитов, что создает непосредственную угрозу развития тяжелых оппортунистических инфекций, часто приводящих к гибели пациентов. Действительно, введение препарата рекомбинантного ИЛ-7 пациентам с ВИЧ-инфекцией приводило к восстановлению содержания Т-лимфоцитов [23]. В то же время, как и у многих других плеiotропных цитокинов, у ИЛ-7 есть свойства, делающие его потенциальным стимулятором прогрессии ВИЧ-инфекции. ИЛ-7 может способствовать инфицированию клеток за счет усиления экспрессии корцептора ВИЧ CXCR4 и увеличивать степень персистенции ВИЧ путем стимуляции гомеостатической пролиферации инфицированных Т-лимфоцитов [24]. За счет активации экспрессии транскрипционного фактора Bcl-2 ИЛ-7 усиливает жизнеспособность CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции. Назначение препарата рекомбинантного ИЛ-7 инфицированным паци-

ентам приводило к росту общего количества CD4+ Т-лимфоцитов в периферической крови, как и числа Т-лимфоцитов, содержащих провирусную ДНК [22]. У части лиц, получающих АРВТ, не приводящей к восстановлению CD4+ Т-лимфоцитов и иммунной системы в целом, CD4+ Т-клетки нечувствительны к действию ИЛ-7, вероятно, из-за сниженного уровня экспрессии специфического рецептора CD127, хотя уровень ИЛ-7 в плазме крови повышен [25, 26]. Не исключено, что такое повышение уровня ИЛ-7 происходит по механизму обратной связи как ответ на низкий уровень экспрессии рецепторов. Подавление синтеза и действия ИЛ-7, в том числе за счет сниженной экспрессии рецепторов, может быть причиной нарушений Т-клеточного гомеостаза и цитопении при ВИЧ-инфекции.

В одном из недавних клинических исследований предпринята попытка применить ИЛ-7 для реактивации ВИЧ на фоне интенсивного курса АРВТ в сочетании с ингибитором ССR5-рецептора маравироком. На фоне значительной активации пролиферации и увеличения числа Т-лимфоцитов отмечался рост числа Т-клеток, содержащих провирусную ДНК, и увеличение вирусной нагрузки (РНК ВИЧ) в плазме крови. В итоге применение ИЛ-7 вызвало активацию репликации ВИЧ, но, несмотря на интенсивную схему АРВТ, по непонятным причинам привело к увеличению резервуара ВИЧ за счет увеличения числа инфицированных Т-клеток памяти [27]. Полученные данные ставят вопрос о целесообразности использования иммунотерапии препаратами ИЛ-7 при ВИЧ-инфекции.

В последние годы в качестве терапевтического агента для терапии ВИЧ-инфекции представляет интерес полипептидный гормональный медиатор, который вследствие многогранной биологической активности может быть отнесен и к системе цитокинов — гормон роста (ГР). ГР обладает способностью усиливать лимфопоэз, особенно при возрастных изменениях иммунной системы, и может быть использован для восстановления работы тимуса при возрастном иммунодефиците вследствие его инволюции. Клинические исследования показали, что применение ГР у ВИЧ-инфицированных приводит к росту массы тимуса, интенсивности реорганизации Т-клеточного антигенного рецептора, увеличению количества циркулирующих CD4+ Т-лимфоцитов в периферической крови [28]. Проблема клинического применения ГР в высоких дозах может быть связана с его прямым гормональным действием и провоспалитель-

ной активностью. Однако в более низких дозах применение ГР у ВИЧ-инфицированных может иметь совершенно другое оригинальное направление. Дело в том, что, несмотря на проводимую АРВТ и увеличение продолжительности жизни, примерно у трети ВИЧ-инфицированных наблюдается хроническое воспаление и связанное с этим перераспределение жировых запасов организма, названное синдромом ВИЧ-ассоциированной липодистрофии (HIV-associated lipodystrophy syndrome, HALS). Для коррекции этого состояния стали применяться препараты рекомбинантного ГР либо препараты рилизинг-факторов для гормона роста. Применение ГР в физиологических дозах приводило к нормализации распределения жира и улучшению лимфопоэза в тимусе и несколько снижало воспалительные проявления, судя по снижению концентрации С-реактивного белка, но не влияло на уровень инсулиноподобного ростового фактора-1 [29]. Вероятно, возможности терапевтического применения ГР при ВИЧ-инфекции еще до конца не исчерпаны.

Исходя из иммунопатогенеза заболевания, иммунозаместительная терапия цитокинами показана у больных с ВИЧ-инфекцией на всех этапах ее развития. С другой стороны, стимуляция функциональной активности лимфоцитов цитокинами неминуемо приводит к одновременному усилению репликации вируса, его распространению, инфицированию и гибели Т-лимфоцитов, прогрессии заболевания. В связи с этим иммуностимулирующая терапия при СПИДе должна вызывать стимуляцию противовирусного иммунитета и общей иммунологической реактивности без усиления репликации вируса, приводящего к усугублению иммунодефицита. Поэтому терапия СПИДа должна быть комплексной с обязательным применением блокаторов репликации ВИЧ на фоне интенсивных курсов АРВТ. С этой целью предпринята попытка проведения комбинированной цитокиновой и гормональной терапии в сочетании с терапевтической вакцинацией. С целью улучшения функционирования Т-лимфоцитов ВИЧ-инфицированные пациенты на фоне АРВТ одновременно получали препараты рекомбинантных ИЛ-2, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), гормона роста и терапевтическую иммунизацию ДНК-вакциной Clade B [30]. Через 48 недель комбинированной терапии у пациентов отмечалось возрастание количества CD4+ Т-лимфоцитов и соотношения CD4/CD8, усиление отве-

та Т-лимфоцитов на антиген ВИЧ tat, увеличение продукции Т-лимфоцитами ИФН-гамма и ИЛ-2 с параллельным снижением экспрессии активационного маркера CD4+ Т-лимфоцитов CD38 и маркера апоптоза PD-1. Это клиническое исследование служит примером эффективности комбинированного иммунотерапевтического и химиотерапевтического подхода для снижения активации иммунной системы и усиления специфического противовирусного иммунитета.

Другое направление терапевтического использования цитокинов при СПИДе связано с их применением для лечения возникающих инфекционных осложнений, в том числе оппортунистических инфекций, и для коррекции нарушений кроветворения. С этой целью проводятся клинические испытания препаратов КСФ, главным образом рекомбинантных Г-КСФ и ГМ-КСФ. В последнее время Г-КСФ стал активно применяться для лечения оппортунистических инфекций при СПИДе, особенно в случае бактериемии на фоне продолжительной нейтропении, вызванной хроническими оппортунистическими инфекциями, токсичными лекарственными препаратами и прямым подавлением костномозгового кроветворения под действием ВИЧ. Применение Г-КСФ при СПИДе основано на его способности увеличивать число циркулирующих гранулоцитов, необходимых для борьбы с инфекциями, и обеспечить защиту от миелотоксичных препаратов, применяемых для лечения основного заболевания. Клинические испытания подтвердили, что Г-КСФ предотвращает развитие нейтропении у больных СПИДом, сокращает частоту и продолжительность бактериальных инфекций, снижает потребность в применении антибиотиков. ГМ-КСФ также может применяться для коррекции лейкопении и уменьшения частоты инфекционных осложнений у больных СПИДом. Однако, несмотря на стимуляцию кроветворения с увеличением числа зрелых моноцитов, нейтрофилов и эозинофилов, использование ГМ-КСФ не защищало больных от присоединения инфекций. Более того, выяснилось, что ГМ-КСФ усиливает репликацию ВИЧ в моноцитах. В настоящее время ГМ-КСФ применяется при СПИДе только в сочетании с противовирусными препаратами.

Антихемокиновая терапия у больных с ВИЧ-инфекцией.

Использование аналогов хемокинов для блокирования взаимодействия ВИЧ с клеточными рецепторами и предотвращения инфицирования клеток

при попадании вируса в организм основано на экспериментальных и клинических данных о том, что ВИЧ использует рецепторы некоторых хемокинов (CCR5, CXCR4) вместе с молекулой CD4 в качестве корецепторов для инфицирования клеток организма. К сожалению, в клинической практике невозможно применение самих рекомбинантных хемокинов в качестве лекарственных препаратов, так как их введение в организм должно производиться в больших дозах для блокирования хемокиновых рецепторов, а введение биологически активных хемокинов приведет к развитию системного воспалительного ответа. Поэтому требуется разработка модифицированных аналогов хемокинов, способных связываться с рецепторами без проявления биологической активности, как это происходит в случае рецепторного антагониста ИЛ-1. Созданный лекарственный препарат должен иметь высокую аффинность связывания с рецепторами для обеспечения высокой конкуренции с вирусным белком gp120, но не проявлять никакой провоспалительной активности. Теоретические посылы для разработки подобных препаратов привели к созданию клинической апробации и внедрению синтетического аналога, который служит специфическим лигандом хемокинового рецептора CCR5 под названием маравирик (maraviroc) для блокирования взаимодействия с ВИЧ. Маравирик — единственный антагонист хемокиновых рецепторов CCR5, разрешенный к применению во многих странах для лечения больных СПИДом, инфицированных тропным к CCR5 вариантом ВИЧ-1. Препарат хорошо переносится и эффективно блокирует инфицирование клеток ВИЧ-1. Он назначается в виде монотерапии либо в сочетании с антиретровирусной терапией [31]. Одно из последних клинических исследований комбинированного применения маравирока и ингибиторов интегразы ВИЧ показало наибольшую эффективность такой схемы, приводившей к нормализации числа CCR5+CD4+ Т-лимфоцитов, снижению уровней активационного маркера sCD14 и провирусной ДНК в подслизистом слое кишечника [32].

Закключение. При ВИЧ-инфекции развивается иммунный ответ против вируса с участием практически всех известных механизмов врожденного и приобретенного противовирусного иммунитета. Однако ВИЧ имеет уникальные способности ускользания от иммунной системы человека. Это связано с очень высоким уровнем мутационной изменчивости, способностью встраиваться в геном

клеток и формировать латентные резервуары вируса в различных тканях, а также активно подавлять противовирусный иммунитет. Эффективное удаление ВИЧ из организма с участием иммунной системы возможно только на самых ранних сроках

после инфицирования с помощью широко нейтрализующих антител против ВИЧ, которые могут быть получены при эффективной профилактической вакцинации либо введены в организм в виде моноклональных терапевтических антител.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Maartens G., Celum C., Lewin S. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment and prevention. *Lancet*, 2014, Vol. 384, pp. 258–271.
2. Migueles S., Connors M. Success and failure of the cellular immune response against HIV 1. *Nat. Immunol.*, 2015, Vol. 16, pp. 563–570.
3. Jain V., Hartogensis W., Bacchetti P., Hunt P.W., Hatano H., Sinclair E., Epling L., Lee T.H. Antiretroviral Therapy Initiated Within 6 Months of HIV Infection Is Associated With Lower T-Cell Activation and Smaller HIV Reservoir Size. *J. Infect. Dis.*, 2013, Vol. 208, pp. 1202–1211.
4. Hunt P., Sinclair E., Rodriguez B., Shive C., Clagett B., Funderburg N., Robinson J., Huang Y., Epling L. Gut Epithelial Barrier Dysfunction and Innate Immune Activation Predict Mortality in Treated HIV Infection. *J. Infect. Dis.*, 2014, Vol. 210, pp. 1228–1238.
5. Селимова Л.М., Калнина Л.Б., Серебровская Л.В., Иванова Л.А., Гуляева А.Н., Носик Д.Н. Цитокины при инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1) // Вопросы вирусологии. 2016. Т. 61, № 1. С. 39–41. [Selimova L.M., Kalnina L.B., Serebrovskaya L.V., Ivanova L.A., Gulyaeva A.N., Nosik D.N. Cytokines in infections caused by human immunodeficiency virus 1 type (HIV-1). *Problems of Virology*, 2016, Vol. 61, No. 1, pp. 39–41 (In Russ.)].
6. Smith C., Ryom L., Weber R., Morlat P., Pradier C., Reiss P., Kowalska J.D., de Wit S., Law M., el Sadr W., Kirk O., Friis-Moller N., Monforte A.D., Phillips A.N., Sabin C.A., Lundgren J.D. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet*, 2014, Vol. 384, pp. 241–248.
7. Lucas S. Causes of death in the HAART era. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2012, Vol. 25, pp. 36–41.
8. Tenorio A., Zheng Y., Bosch R., Krishnan S., Rodriguez B., Hunt P.W., Plants J. Soluble markers of inflammation and coagulation but not T-cell activation predict non-AIDS-defining morbid events during suppressive antiretroviral treatment. *J. Infect. Dis.*, 2014, Vol. 210, pp. 1248–1259.
9. Lundgren J., Babiker A., Gordin F., Emery S., Grund B., Nordwall J., Quan K., Quan S.F., Schultz T., Sharma S., Thompson G., Lundgren J.D. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N. Engl. J. Med.*, 2015, Vol. 373, pp. 795–807.
10. French M., Lenzo N., John N., Mallal S.A., McKinnon E.J., James I.R., Price P. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med.*, 2005, Vol. 1, pp. 107–115.
11. Hsu D., Sereti I. Serious Non-AIDS Events: Therapeutic Targets of Immune Activation and Chronic Inflammation in HIV Infection. *Drugs*, 2016, Vol. 76, pp. 533–549.
12. Bandera A., Colella E., Rizzardini G., Gori A., Clerici M. Strategies to limit Immune-activation in HIV patients. *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.*, 2016, Vol. 4, pp. 1–12.
13. Rerks-Ngarm S., Pitisuttithum P., Nitayaphan S., Kaewkungwal J., Chiu J. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N. Engl. J. Med.*, 2009, Vol. 361, pp. 2209–2220.
14. Haynes B., Gilbert P., McElrath M., Zolla-Pazner S., Tomaras G.D., Munir Alam S., Evans D.T., Montefiori D.C., Chitraporn Karnasuta, Sutthent R., Liao H.X., DeVico A.L., Lewis G.K., Williams Constance, Pinter A., Fong Y., Janes H., DeCamp A., Huang Y., Rao M., Billings E., Karasavvas N. Immune-correlates analysis of an HIV-1 vaccine efficacy trial. *N. Engl. J. Med.*, 2012, Vol. 366, pp. 1275–1286.
15. Gray G., Laher F., Lazarus E., Ensofi B., Corey L. Approaches to preventative and therapeutic HIV vaccines. *Curr. Opin. Virol.*, 2016, Vol. 17, pp. 104–109.
16. Ho D., Hartshorn K., Rota T., Andrews C.A., Kaplan J.C., Schooley R.T., Hirsch M.S. Recombinant human interferon alfa-A suppresses HTLV-III replication in vitro. *Lancet*, 1985, Vol. 1 (8429), pp. 602–604.
17. Rivero J., Fraga M., Cancio I., Cuervo J., Lopez-Saura I.P., Sanatorio I. Long-term treatment with recombinant interferon alpha-2b prolongs survival of asymptomatic HIV-infected individuals. *Biotherapy*, 1997, Vol. 10, pp. 107–113.
18. Lane H., Kovacs J., Feinberg J. Anti-retroviral effects of interferon-alpha in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Lancet*, 1988, Vol. 2 (8622), pp. 1218–1222.
19. Asmuth D., Utay N., Pollard R. Peginterferon α -2a for the treatment of HIV infection. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2016, Vol. 25, pp. 249–257.
20. Abrams D., Levy Y., Losso M., Babiker A., Collins G., Cooper D.A., Darbyshire J. Interleukin-2 therapy in patients with HIV infection. *New Engl. J. Med.*, 2009, Vol. 361, pp. 1548–1559.
21. Markowitz N., Lopardo G., Wentworth D., Gey D., Babiker A., Fox L. Long-Term Effects of Intermittent IL-2 in HIV Infection: Extended Follow-Up of the INSIGHT STALWART Study. *PLoS One*, 2012, Vol. 7, pp. e47506.
22. Chahroudi A., Silvestri G. Interleukin-7 in HIV pathogenesis and therapy. *Eur. Cytokine Netw.*, 2010, Vol. 21, pp. 202–207.

23. Levy Y., Lacabaratz C., Weiss L., Viard J.P., Goujard C., Lelievre J.D. Enhanced T cell recovery in HIV-1-infected adults through IL-7 treatment. *J. Clin. Invest.*, 2009, Vol. 119, pp. 997–1007.
24. Coiras M., Bermejo M., Descours B., Mateos E., Garcia-Pérez J., Alcamí J. IL-7 Induces SAMHD1 Phosphorylation in CD4+ T Lymphocytes, Improving Early Steps of HIV-1 Life Cycle. *J. Cell. Rep.*, 2016, Vol. 14, pp. 2100–2107.
25. Crawley A., Angel J. The influence of HIV on CD127 expression and its potential implications for IL-7 therapy. *Semin. Immunol.*, 2012, Vol. 24, pp. 231–240.
26. Nguyen T.P., Shukla S., Asaad R., Freeman M.L., Lederman M.M., Harding C.V., Sieg S.F. Responsiveness to IL-7 but not to IFN- γ is diminished in CD4+ T cells from treated HIV infected patients who experience poor CD4+ T-cell recovery. *AIDS*, 2016, Aug. 24, Vol. 30 (13), pp. 2033–2042.
27. Katlama C., Lambert-Niclot S., Assoumou L., Papagno L., Lecardonnel F., Zoorob R. Treatment intensification followed by interleukin-7 reactivates HIV without reducing total HIV DNA: a randomized trial. *AIDS*, 2016, Vol. 30, pp. 221–230.
28. Napolitano L., Schmidt D., Gotway M., Ameli N., Filbert E.L., Ng M.M. Growth hormone enhances thymic function in HIV-1-infected adults. *J. Clin. Invest.*, 2008, Vol. 118, pp. 1085–1098.
29. Lindboe J., Langkilde A., Eugen-Olsen J., Hansen B.R., Haupt T.H. Low-dose growth hormone therapy reduces inflammation in HIV-infected patients: a randomized placebo-controlled study. *Infect. Dis.*, 2016, Vol. 48, pp. 829–837.
30. Herasimtschuk A., Downey J., Nelson M., Moyle G., Mandalia S., Sikut R., Gotch F., Imami N. Therapeutic immunisation plus cytokine and hormone therapy improves CD4 T-cell counts, restores anti-HIV-1 responses and reduces immune activation in treated chronic HIV-1 infection. *Vaccine*, 2014, Vol. 32, pp. 7005–7013.
31. Van Der Ryst E. Maraviroc — A CCR5 Antagonist for the Treatment of HIV-1 Infection. *Front. Immunol.*, 2015, Vol. 6, pp. 277–284.
32. Serrano-Villar S., Sainz T., Ma Z., Utay N.S., Wook-Chun T., Mann S. Effects of Combined CCR5/Integrase Inhibitors-Based Regimen on Mucosal Immunity in HIV-Infected Patients Naïve to Antiretroviral Therapy: A Pilot Randomized Trial. *PLoS Pathog.*, 2016, Vol. 12, pp. e1005381.

Статья поступила 12.01.2017 г.

Информация об авторе:

Симбирцев Андрей Семенович — член-корреспондент РАН, зам. директора по научной работе ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, +7 812 235-12-25, 197110, Санкт-Петербург, Пудожская ул., 7, e-mail: simbirtsev@hpb-spb.com.

Уважаемые читатели журнала
«ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии»

Сообщаем, что открыта подписка на 2018 год.

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС:

каталог НТИ ОАО Агентство «Роспечать»
в разделе: Здоровоохранение. Медицина. — **57990**

Подписная цена на 1-е полугодие 2018 года (2 выпуска) — **950 руб.**