DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-2-159-162

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ВИЧ–ИНФИЦИРОВАННОГО ПАЦИЕНТА, ГЕТЕРОЗИГОТНОГО ПО МУТАНТНОМУ АЛЛЕЛЮ ХЕМОКИНОВОГО РЕЦЕПТОРА CCR5 DEL 32

З.И. Ахмеджанова[1], Д.М. Урунова[2], М.В. Залялиева[1]
[1]*Институт иммунологии и геномики человека, Ташкент, Узбекистан*
[2]*Институт усовершенствования врачей, Ташкент, Узбекистан*

Clinical observation of an HIV-infected patient heterozygous for the mutant allele of the CCR5 del 32 chemokine receptor

Z.I. Akhmedjanova[1], D.M. Urunova[2], M.V. Zalyalieva[1]
[1]Institute of Immunology and Genomics, Tashkent, Uzbekistan
[2]Tashkent Institute for Advanced Training of Physicians, Tashkent, Uzbekistan

Резюме

В статье приведено описание клинического наблюдения ВИЧ-инфицированного пациента, гетерозиготного по мутантному аллелю хемокинового рецептора CCR5 del 32, не получающего антиретровирусную терапию. Динамическое наблюдение в течение более 20 лет показало длительное бессимптомное течение заболевания с постепенным снижением числа CD4-лимфоцитов и повышением вирусной нагрузки.

Ключевые слова: *ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, CD4-лимфоциты, вирусная нагрузка, продолжительность жизни.*

Abstract

The article describes the clinical observation of an HIV-infected patient heterozygous for the mutant allele of the CCR5 del 32 chemokine receptor, who is not receiving antiretroviral therapy. The follow-up showed the course of the disease over 20 years of follow-up, without receiving antiretroviral therapy, with a gradual decrease in the number of CD4-lymphocytes and an increase in viral load.

Key words: *HIV infection, antiretroviral therapy, CD4 lymphocytes, viral load, life expectancy.*

Введение

Особенностью течения ВИЧ-инфекции является длительность бессимптомного периода, маскировка первичных симптомов под различные обычные инфекции [1–3], хроническое течение на фоне приема антиретровирусной терапии (АРВТ) с различными сопутствующими заболеваниями [4–7]. Несмотря на большое количество исследований за последние 30 лет, ВИЧ-инфекция является до настоящего времени не только медицинской проблемой, но и социальной, экономической, оказывающей влияние как на отдельных людей, так и на всех живущих с ними рядом, во всех странах мира. Антиретровирусная терапии (АРВТ), применяемая в настоящее время при ВИЧ-инфекции, улучшила качество жизни пациентов, снизила летальность. АРВТ требует точного соблюдения режима приема лекарств и имеет множество побочных эффектов [8]. В связи этим возникают сложности в соблюдении приверженности к данной терапии, нарушение режима лечения, что способствует возникновению резистентности к применяемым препаратам, нежелательным реакциям [9–11], ухудшению состояния здоровья пациента, повышению стоимости лечения. Мутация гена в виде делеции 32 нуклеотидов, обозначенная как CCR5Δ32, препятствует проникновению ВИЧ из крови в клетку, следовательно, и развитию болезни. При этом иммунная система людей, имеющих дефект по CCR5 гену, функционирует вполне нормально. Лица, гомозиготные по мутантному варианту CCR5, несмотря на экспозицию ВИЧ-1 (общая игла, половая связь с ВИЧ-инфицированными), не заболевали, хотя их партнеры болели и умирали. У ВИЧ-инфицированных пациентов, гетерозиготных по CCR5Δ32, наблюдалась задержка клинических проявлений болезни, независимо от категории риска [12].

Проведено много исследований, показывающих, что выживаемость пациентов выше у лиц, приверженных терапии. В то же время, наряду с быстрым неблагоприятным течением ВИЧ-инфекции, имеются пациенты, организм которых без АРВТ в течение длительного времени способен противостоять смертельному вирусу и сохранять нормальное содержание СД4+ Т-лимфоцитов.

В статье представлено клиническое наблюдение из нашей практики ВИЧ-инфицированного пациента, гетерозиготного по мутантному аллелю хемокинового рецептора CCR5 del 32.

Клинический случай

Пациент В.1970 г.р., заразился в 1997 г. при внутривенном использовании героина.

Анамнез жизни: рос и развивался удовлетворительно.

Со слов пациента, был потребителем инъекционных наркотиков с 1997 по 2000 г.

Перенесенные заболевания: ОРВИ, ножевое ранение в 1997 г., после автокатастрофы трепанация черепа в 1995 г., отравление уксусной кислотой.

О своем статусе узнал в Калининградской области Российской Федерации, где состоял на диспансерном учете.

С 1998 г. состоит на учете в Республиканском центре по борьбе со СПИД. Шифр у-46. Определен генотип А ВИЧ-1. В 2001 г. был проведен анализ, и установлено, что пациент В. является гетерозиготным по CCR5. Исследование аллелей CCR5Δ32 проводили в лаборатории геномики Wellcome Trust Centre for Human Genetics University of Oxford (к.м.н. Юлдашева Н.Ю.). На протяжении первых 11 лет клинических проявлений не наблюдалось. Абсолютное содержание CD4+ Т-лимфоцитов все эти годы выявлялось в пределах нормы (552—637 кл/мкл), повышенный уровень CD8 +Т лимфоцитов и ЕКК, ФАН в пределах нормы (51%). Содержание В-лимфоцитов (CD72) было повышено (385—409 кл/мкл). IgG — 14,8 г/л, IgA — 2,5 г/л, IgM — 1,58 г/л. В таблице 1 представлены оппортунистические, сопутствующие заболевания в динамике ВИЧ инфекции за период 2008—2018 гг.

Объективные данные:

Телосложение правильное, костно-мышечная система без деформаций, пониженного питания. Температура тела — нормальная. Кожа: чистая, увлажненная, высыпаний нет. Состояние ротовой полости и зубов — язык обложен белым кандидозным налетом, который распространяется на глотку, с отпечатками зубов по краям. Зев гиперемирован, задняя стенка зернистая, отечная. Лимфатические узлы не увеличены. Аускультативно: над легкими ослабленное везикулярное дыхание, выслушиваются сухие хрипы. ЧД — 16 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные Пульс 85 минуту ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. АД 100/60 мм рт. ст. Живот и желудочно-кишечный тракт: размер обычный, мягкий, чувствительный при пальпации в правом подреберье и вокруг пупка. Печень и селезенка у края реберной дуги. Стул и диурез регулярный. Зрение и слух в норме.

Психоневрологический статус: адекватен, раздражительный. Больной находится на учете в психоневрологическом диспансере. Были неадекватные состояния больного во время амбулаторного лечения, и психоневрологической бригадой был госпитализирован в психоневрологический диспансер.

Консультация кардиолога: нейроциркуляторная дистония, гипотонический тип.

Рентгенография грудной клетки: картина хронического бронхита от 08.02.11 г.

Заключение фтизиатра: данных за ТБ нет от 3.12.2018 г. Рекомендован изониазид.

Таблица 1

Оппортунистические, сопутствующие заболевания в динамике ВИЧ инфекции за период 2008—2018 гг.

2008	ВИЧ-инфекция. 2 клиническая стадия. Афтозный стоматит. Сопутствуюший хронический гепатохолецистит
2009	ВИЧ-инфекция. 2 клиническая стадия. Потеря массы тела менее 10%. Афтозный стоматит (2008). Сопутствуюший хронический гепатохолецистит в стадии ремиссии
2011	ВИЧ-инфекция. 3 клиническая стадия ГЛП. Хроническая диарея в стадии обострения (было 2 эпизода хронической диареи более 1 месяца, которые купированы приемом имодиума). Хронический бронхит в стадии ремиссии. Сопутствюущий: состояние после ЧМТ. Хронический гепатохолецистит в стадии ремиссии
2012	ВИЧ-инфекция. 3 клиническая стадия ГЛП. Хронический бронхит в стадии обострения. Орофарингеальный кандидоз в стадии обострения. Хроническая диарея в стадии ремиссии. Сопутствующий: Состояние после ЧМТ
2013	ВИЧ-инфекция. 3 клиническая стадия. Герпетическая инфекция Herpes Zoster, опоясывающий лишай, ограниченная форма в стадии обострения. ГЛП, воспалительные заболевания ВДП в ремиссии. Орофарингеальный кандидоз в ремиссии. Хроническая диарея в стадии ремиссии, афтозный стоматит. Сопутствюущий: состояние после ЧМТ. Хронический гепатохолецистит в стадии обострения. Хронический бронхит (курильщика)
2016	ВИЧ-инфекция. 3 клиническая стадия. Герпетическая инфекция Herpes Zoster, опоясывающий лишай, ограниченная форма в стадии ремиссии. ГЛП, воспалительные заболевания ВДП в ремиссии. Орофарингеальный кандидоз в ремиссии. Хроническая диарея в стадии ремиссии, афтозный стоматит. Сопутствюущий: состояние после ЧМТ. Хронический гепатохолецистит в стадии обострения. АЛТ — 60,7 АСТ — 88.
2018	ВИЧ-инфекция 3 клиническая стадия. Хроническая диарея больше месяца в стадии обострения, орофарингеальный кандидоз, ангулярный хейлит, потеря массы тела более 10% Сопутствюущий: состояние после ЧМТ. Хронический гепатохолецистит в стадии ремиссии

Лабораторные данные приведены в таблице 2.

За время наблюдения пациент В. не принимал антиретровирусную терапию. Периодически получал противовоспалительную, общеукрепляющую терапию. Пациенты с гетерозиготным по наследованию мутантного аллеля геном, кодирующим хемокиновый рецептор CCR5, входят в группу с медленно прогрессирующим течением заболевания. У пациента после установления диагноза «ВИЧ-инфекция» в течение 10 лет наблюдалось бессимптомное течение. Признаки 2 клинической стадии появились только в 2008 г. За время наблюдения состояние пациента было относительно удовлетворительное, с периодами ухудшения, во время которых получал общепринятое лечение в зависимости от предъявляемых жалоб. У пациента В. по мере наблюдения CD4 + Т-лимфоциты умеренно снижались с 746 кл/мкл в 2008, 717 кл/мкл в 2013 г., до 410 кл/мкл в 2018 г. Вирусная нагрузка увеличивалась (от 18 918 копий в 2010 г. до 444 954 копий в 2018 г.) (табл. 3). Несмотря на это, пациент отказывался от получения АРВТ, мотивируя это хорошим самочувствием и предпочтением лечения натуральными продуктами и природными средствами, периодическим проживанием в горной местности.

Таким образом, клиническое наблюдение в течение более 20 лет пациента без антиретровирусной терапии, гетерозиготного по наследованию мутантного аллеля геном, кодирующим хемокиновый рецептор CCR5, показало медленное прогрессирование заболевания, постепенное снижение числа CD4-лимфоцитов и повышение вирусной нагрузки. Наши исследования показывают, что генетические характеристики организма ВИЧ-инфицированного являются теми факторами, которые формируют скорость течения заболевания ВИЧ/СПИД.

Литература

1. ВИЧ-инфекция и СПИД : уациональное руководство / gод ред. В.В. Покровского. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.

2. Инфекционные болезни : национальное руководство / gод ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 1104 с.

3. Клинический протокол диагностики и лечения ВИЧ-инфекции у взрослых. — 2017. — 31 с.

4. Случай смерти от цирроза печени больной с ВИЧ-инфекцией и инфильтративным туберкулезом легких / И.Ю. Бабаева [и др.] // Эпидемиол. и инфекц. бол. — 2013. — № 1. 49—54.

5. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных в Краснодарском крае // Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания / Д.А. Быстрицкий [и др.] // Матери-

Таблица 2

Показатели гемограммы в динамике ВИЧ-инфекции

Год	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, $\times10^{12}$/л	Лейкоциты, $\times10^{9}$/л	Лимфоциты, %	Тромбоциты, $\times10^{9}$/л	Гранулоциты, $\times10^{9}$/л	СОЭ, мм/ч
2008	138	4,5	5,2	29			15
2009	147	5,06	10;	34	236;	1,6	16
2012	120	4,5	9,6	35	361	5,5	18
2013	125	4,4	8,0	30	225	4,5	8
2017	121	2,7	6,8	38	251	3,6	24
2018	136	4,8	8,6	38	266	3,9	11

Таблица 3

Показатели количества CD4 + Т-лимфоцитов и вирусной нагрузки в динамике ВИЧ инфекции

Год	CD4 + Т-лимфоциты	Вирусная нагрузка
2008	746 клеток/мкл	
2009	610	
2010		18 918 РНК копий ВИЧ от 13.03.2010
2012	731	
2013	717 от 22.02.2013	
2016	404 от 16.03.2016	27 237 РНК копий ВИЧ от 18.03.16
2017	404 от 16.03.2017	
2018	410 от 14.12.18	444 954 РНК копий ВИЧ от 17.12.2018
2020	440 кл\мкл — от 17.06.20	612 272 РНК копий ВИЧ от 17.06.2020

алы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием.

6. Fortin E., Heller H. M., Lyons J., Prasad S. Bilateral optic neuritis from acute HIV infection // Neurol Clin Pract. 2019, Jun; 9 (3): e19-e21. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000583.

7. Шилов, И.С. Синдром приобретенного иммунодефицита человека и онкологические заболевания / И.С. Шилов // Успехи современного естествознания. — 2011. — № 8. — С. 143—144.

8. Федяева, О.Н. Факторы риска неприверженности антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией и способы их выявления / О.Н. Федяева, Н.А. Сирота // Медицинский совет. — 2014. — № 7. — С. 30—33.

9. Reddenna L, Basha SA, Gopal DV, Krishna TR. Highly Active antiretroviral Therapy: Incidence of Adverse Drug Reactions. International Journal of Allied Medicinal Sciences and Clinical Research. 2013 (1): 25—30.

10. 10. Shubber Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Vitoria M, Renaud_Thery F, Shaffer N, et al. Adverse events associated with nevirapine and efavirenz-based first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. AIDS. 2013;27:1403—12.

11. 11. Johnston SS, Juday T, Esker S, et al. Comparative incidence and health care costs of medically attended adverse effects among U.S. Medicaid HIV patients on atazanavir- or darunavir-based antiretroviral therapy. Value Health. 2013;16(2):418—425.

12. 12.Юлдашева, Н.Ю. Роль мутации хемокинового рецептора CCR5 в развитии клинической картины СПИД / Н.Ю. Юлдашева [и др.] // Медицинская иммунология. — 2001. — № 2. — С. 246.

References

1. VICh-infekcija i SPID: Nacional'noe rukovodstvo / Pod red. V.V. Pokrovskogo. M.: GJeOTAR-Media; 2013.

2. Infekcionnye bolezni: nacional'noe rukovodstvo / Pod red. N. D. Jushhuka, Ju. Ja. Vengerova. 2-e, pererabotannoe i dopolnennoe. M.: GJeOTAR-Media, 2018. 1104 s.

3. Klinicheskij protokol diagnostiki i lechenija VICh-infekcii u vzroslyh. 2017. 31 s.

4. Sluchaj smerti ot cirroza pecheni bol'noj s VICh-infekciej i infil'trativnym tuberkulezom legkih. Babaeva I.Ju., Avdeeva M.G., Shevchenko N.P., Kulagin V.V., Chumachenko G.V., Adamchik N.Ju. Jepidemiol. i infekc. bol. 2013; (1): 49—54.

5. Tuberkulez u VICh-inficirovannyh v Krasnodarskom krae. V kn.: Social'no znachimye i osobo opasnye infekcionnye zabolevanija. Bystrickij D.A., Topol'skaja S.V., Bakulkina O.G., Hasanov H.A., Kulagin V.V., Gorodin V.N., Shevchenko N.P. Materialy III Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem.

6. Fortin E., Heller H. M., Lyons J., Prasad S. Bilateral optic neuritis from acute HIV infection // Neurol Clin Pract. 2019, Jun; 9 (3): e19-e21. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000583.

7. Shilov I.S. Sindrom priobretennogo immunodeficita cheloveka i onkologicheskie zabolevanija. Uspehi sovremennogo estestvoznanija, 2011; (8): 143—4. URL:

8. Fedjaeva O.N. Faktory riska nepriverzhennosti antiretrovirusnoj terapii u bol'nyh VICh-infekciej i sposoby ih vyjavlenija /O.N. Fedjaeva, Sirota H.A. // Medicinskij sovet. Moskva, 2014.-№ 7.-S. 30-33.

9. Reddenna L, Basha SA, Gopal DV, Krishna TR. Highly Active antiretroviral Therapy: Incidence of Adverse Drug Reactions. International Journal of Allied Medicinal Sciences and Clinical Research. 2013 (1): 25—30.

10. Shubber Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Vitoria M, Renaud_Thery F, Shaffer N, et al. Adverse events associated with nevirapine and efavirenz-based first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. AIDS. 2013;27:1403—12.

11. Johnston SS, Juday T, Esker S, et al. Comparative incidence and health care costs of medically attended adverse effects among U.S. Medicaid HIV patients on atazanavir- or darunavir-based antiretroviral therapy. Value Health. 2013;16(2):418—425.

12. Juldasheva N.Ju., Zaljalieva M.V, Davidjan M.I., Ruzybakiev RM Rol' mutacii hemokinovogo receptora CCR5 v razvitii klinicheskoj kartiny SPID. Medicinskaja immunologija, 2001,N 2, c.246.

Авторский коллектив:

Ахмеджанова Зульфия Исмаиловна — ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии иммунитета Института иммунологиии и геномики человека; тел.: +998-71-243-44-75, e-mail:doc.zulfiya@bk.ru

Урунова Дилбар Махмудовна — доцент кафедры эпидемиологии Института усовершенствования врачей; тел.: +998-90- 925-38-02, e-mail: d.urunova@yandex.com

Залялиева Марьям Валиахмедовна — заведующая лабораторией физиологии иммунитета Института иммунологиии и геномики человека; тел.: +998- 90-316-10-48, e-mail:zalyalmaryam@mail.ru