

Модель функции TREC при ВИЧ-инфекции

Веселова Е.И., Простов Ю.И., Простов М.Ю., Пименов Н.Н., Чернецова В.В., Карамов Э.В.,
Кудлай Д.А., Каминский Г.Д.

XVI Забабахинские научные чтения

Снежинск
2023

Актуальность проблемы

ВИЧ-инфекция является хроническим инфекционным заболеванием, которое не имеет патогномоничных симптомов, клинические проявления которого развиваются с большим временным интервалом от момента инфицирования (до полутора десятка лет)

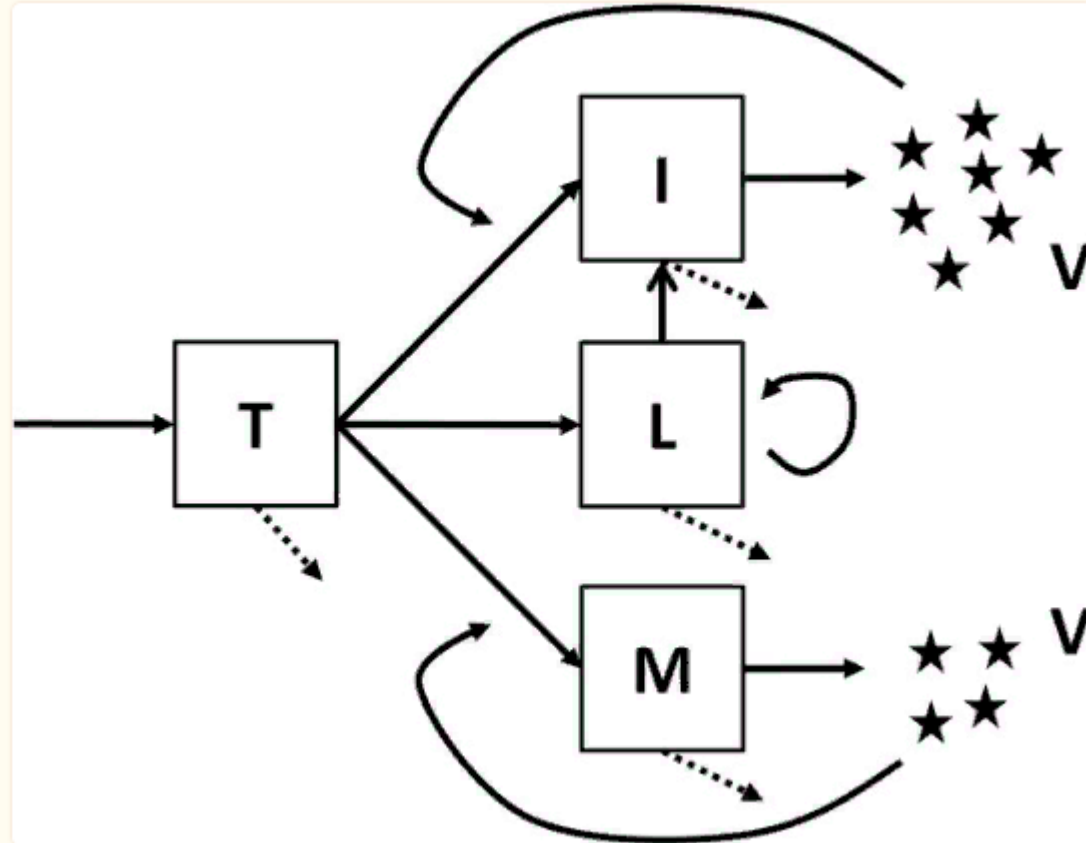
Скорость прогрессии ВИЧ-инфекции зависит от штамма вируса, пути передачи инфекции, индивидуальных особенностей организма и значительно отличается у разных людей

В связи с этим, на момент выявления даже пациенты с одной стадией заболевания представляют собой гетерогенную группу, что не позволяет однозначно делать выводы о прогнозе течения заболевания. Уровень вирусной нагрузки и количество CD4 Т-лимфоцитов до начала лечения исход ВИЧ-инфекции в полной мере не определяют.

В условиях начала АРТ при любом уровне CD4+ Т-лимфоцитов и увеличения охвата АРТ по РФ свыше 80 % от когорты на диспансерном наблюдении у большинства пациентов отмечается снижение уровня ВН ниже порога определения, однако даже при достижении вирусологической эффективности течение ВИЧ-инфекции может быть негладким.

В таких условиях, создание модели течения ВИЧ-инфекции, является важным для формирования прогноза течения заболевания у конкретного больного для разработки индивидуальной тактики ведения пациента, повышения эффективности лечения и оптимизации экономических затрат.

Схема взаимодействия клеток-мишеней и ВИЧ в организме человека



Неинфицированные клетки (Т) могут быть инфицированы вирусом (V) с образованием продуктивно инфицированных клеток (I), долгоживущих инфицированных клеток (M) или латентно инфицированных клеток (L).

Латентно инфицированные клетки могут делиться, поддерживая этот пул, который переходит в класс продуктивно инфицированных, поскольку латентные клетки активируются и превращаются в клетки, продуцирующие вирус.

Неинфицированные и инфицированные клетки могут погибать (пунктирные стрелки)

Прототипная модель течения ВИЧ-инфекции

Модель включала

T – таргетные клетки (неинфицированные) клетки

I – инфицированные клетки

V – вирусную нагрузку ВИЧ в крови.

Таргетные клетки (клетками-мишенями) - CD4+ Т-лимфоциты, экспрессирующие на своей поверхности соответствующий ко-рецептор и восприимчивые к инфекции.

В модели предполагалось, что клетки-мишени производятся с постоянной скоростью λ , погибают со скоростью d_T и заражаются свободным вирусом в соответствии с простым коэффициентом массового заражения, то есть βVT .

Подобный процесс создает продуктивно инфицированные клетки I, которые теряются со скоростью δ , большей, чем d_T , в связи с тем, что вирус сокращает продолжительность жизни инфицированных клеток.

Новые копии вируса синтезируются инфицированными клетками с постоянной скоростью p на одну клетку и выводятся из обращения со скоростью c на одну копию вируса

Данная модель способна описывать кинетику острой ВИЧ-инфекции и установление устойчивого состояния, то есть заданного значения, вирусной нагрузки.

$$\frac{dT}{dt} = \lambda - d_T T - \beta VT$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta VT - \delta I$$

$$\frac{dV}{dt} = pI - cV$$

Больные ВИЧ-инфекцией с иммунологической неэффективностью

10-40% ВИЧ-инфицированных людей не достигают нормализации количества CD4 Т-лимфоцитов, несмотря на стойкое снижение вирусной нагрузки на фоне АРТ

Пациенты с иммунологической неэффективностью имеют высокие риски прогрессии заболевания и развития как инфекционных, так и неинфекционных заболеваний

Восстановление иммунологических показателей у пациентов с ВИЧ-инфекцией происходит, как правило, значительно медленнее, чем снижение уровня вирусной нагрузки в крови, что затрудняет своевременное выявление пациентов с риском иммунологической неэффективности

Тимус имеет решающее значение для созревания наивных клеток в зрелые CD4 и CD8 Т-лимфоциты.

Цель моделирования

Изучение влияния активности тимуса и антиретровирусной терапии на восстановление количества CD4 Т-лимфоцитов и динамику вирусной нагрузки, в том числе при ее подпороговых значениях

Модель течения ВИЧ-инфекции с учетом активности тимуса

Рост CD4+ Т-лимфоцитов значимо связан с выходом новых клеток в периферическую кровь, поэтому была построена система уравнений (модель) инфекционного процесса, вызванного ВИЧ, на основе взаимодействия вируса и CD4 Т-лимфоцитов (ТЛ) в 1 мл плазмы с учетом пролиферативной активности тимуса.

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = \mu - \nu(N - I) - \beta I \\ \frac{dI}{dt} = \alpha V(N - I) - \beta I \\ \frac{dV}{dt} = \lambda I - \kappa V\theta(t - \tau_1) - \delta V\theta(t - \tau_2) \end{cases}$$

В модели N – общее число ТЛ (клеток/мл), I – число пораженных (инфицированных) ТЛ (клеток/мл), $N-I$ – число таргетных (непораженных) ТЛ, V – вирусная нагрузка (копий/мл).

μ – пролиферативная активность костного мозга (тимуса),

ν – скорость спонтанной гибели ТЛ,

β – скорость индуцированной вирусом гибели ТЛ,

α – доля таргетных (непораженных) ТЛ в мл крови, инфицируемых 1 вирусной частицей в день,

λ – количество активного вируса, порождаемых 1 пораженной клеткой в день,

κ – интенсивность цитотоксического иммунитета,

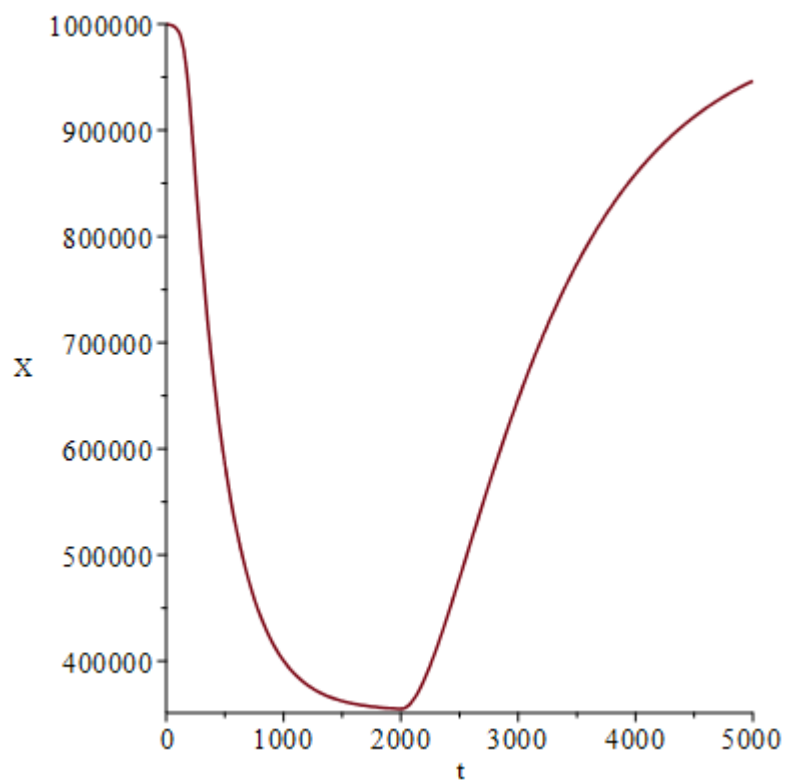
τ_1 – время возникновения цитотоксического иммунитета,

δ – индекс подавления вирусной нагрузки,

τ_2 – время начала антиретровирусной терапии (в днях) от момента начала заболевания,

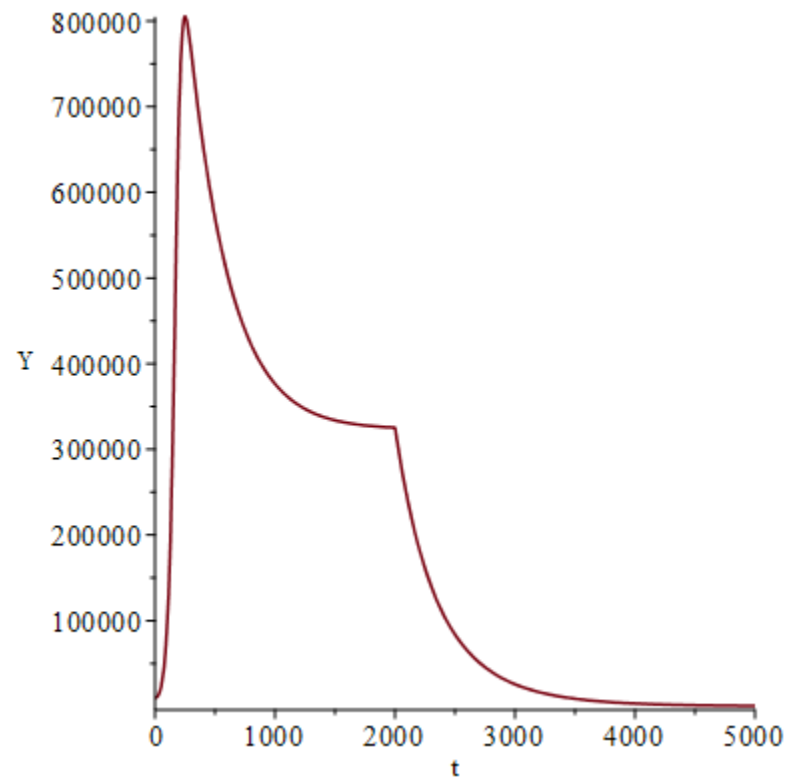
θ – функция Хевисайда (равна 0 если аргумент отрицательный и 1 если аргумент положительный).

Динамика общего количества CD4+ Т-лимфоцитов



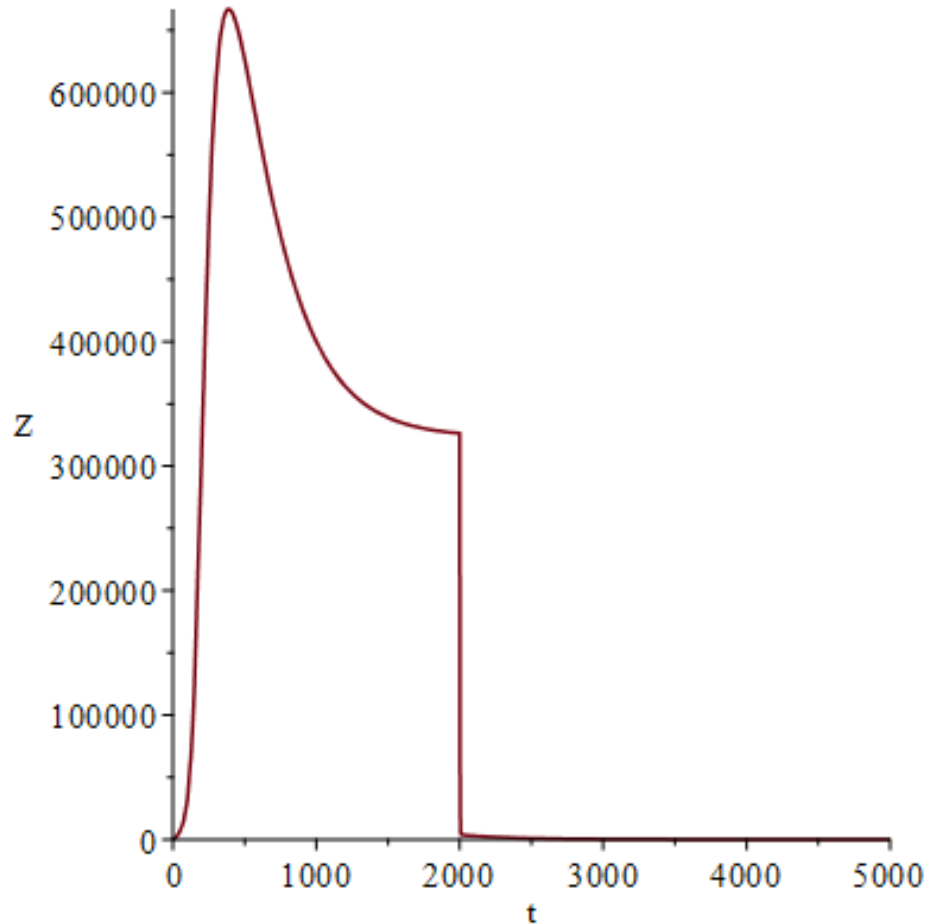
Первое уравнение модели описывает динамику клеток-мишеней, то есть общего количества CD4+ Т-лимфоцитов. При этом, прирост клеток зависит от активности тимуса, обуславливающей выход «новых» клеток на периферию, а убыль – от спонтанной гибели таргетных клеток и индуцированной вирусом гибели инфицированных клеток.

Динамика инфицированных CD4+ Т-лимфоцитов



Второе уравнение модели описывает динамику числа инфицированных клеток. Прирост инфицированных клеток зависит от числа таргетных клеток, доли этих клеток, которая заражается одной вирусной частицей за 1 день и уровня ВН, а убыль – от индуцированной вирусом гибели инфицированных клеток.

Динамика вирусной нагрузки



Третье уравнение модели описывает динамику уровня вирусной нагрузки. Прирост вирусной нагрузки зависит числа инфицированных клеток, числа вирусных частиц, порождаемых 1 инфицированной клеткой в день, а убыль – от собственного цитотоксического иммунитета и от снижения на фоне начала антиретровирусной терапии.

Решение уравнения

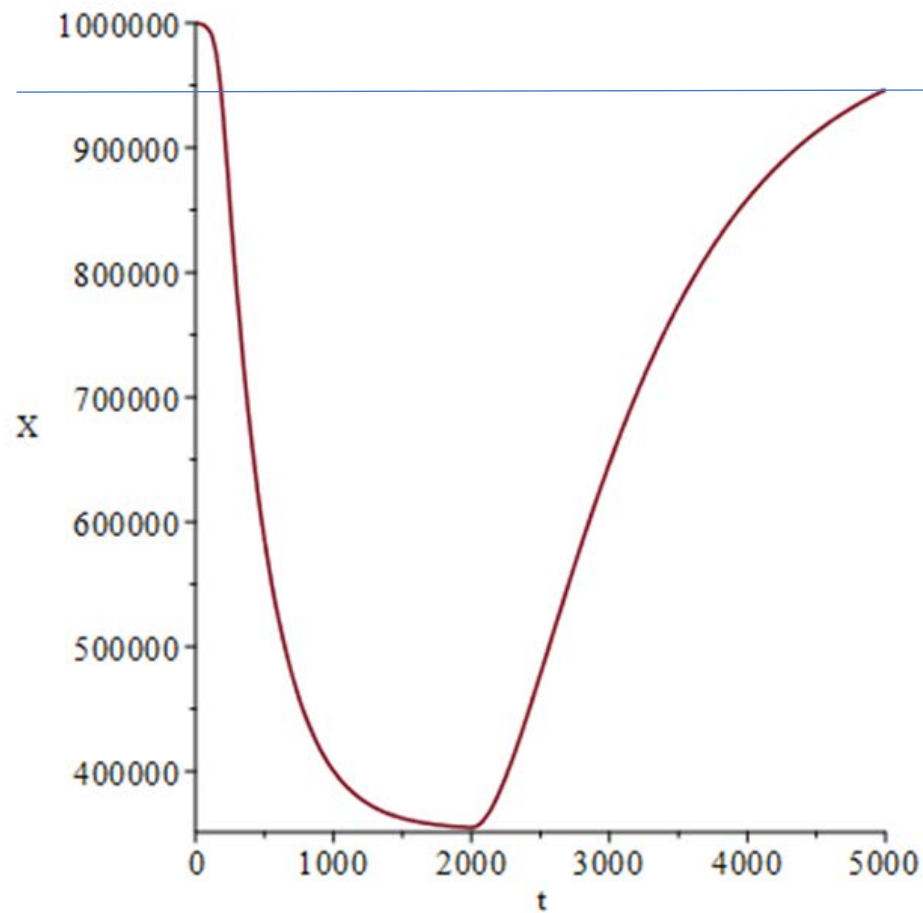
Большое значение имеет моделирование течения инфекционного процесса у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, в связи с тем, что выявление и лечение заболевания у них происходит через 5–7 лет от момента его начала при наличии иммунологических нарушений.

При анализе динамики общего количества CD4+ Т-лимфоцитов, инфицированных CD4+ Т-лимфоцитов и ВН срок начала АРТ был принят за 2000 дней, что соответствует 5,5 годам течения ВИЧ-инфекции.

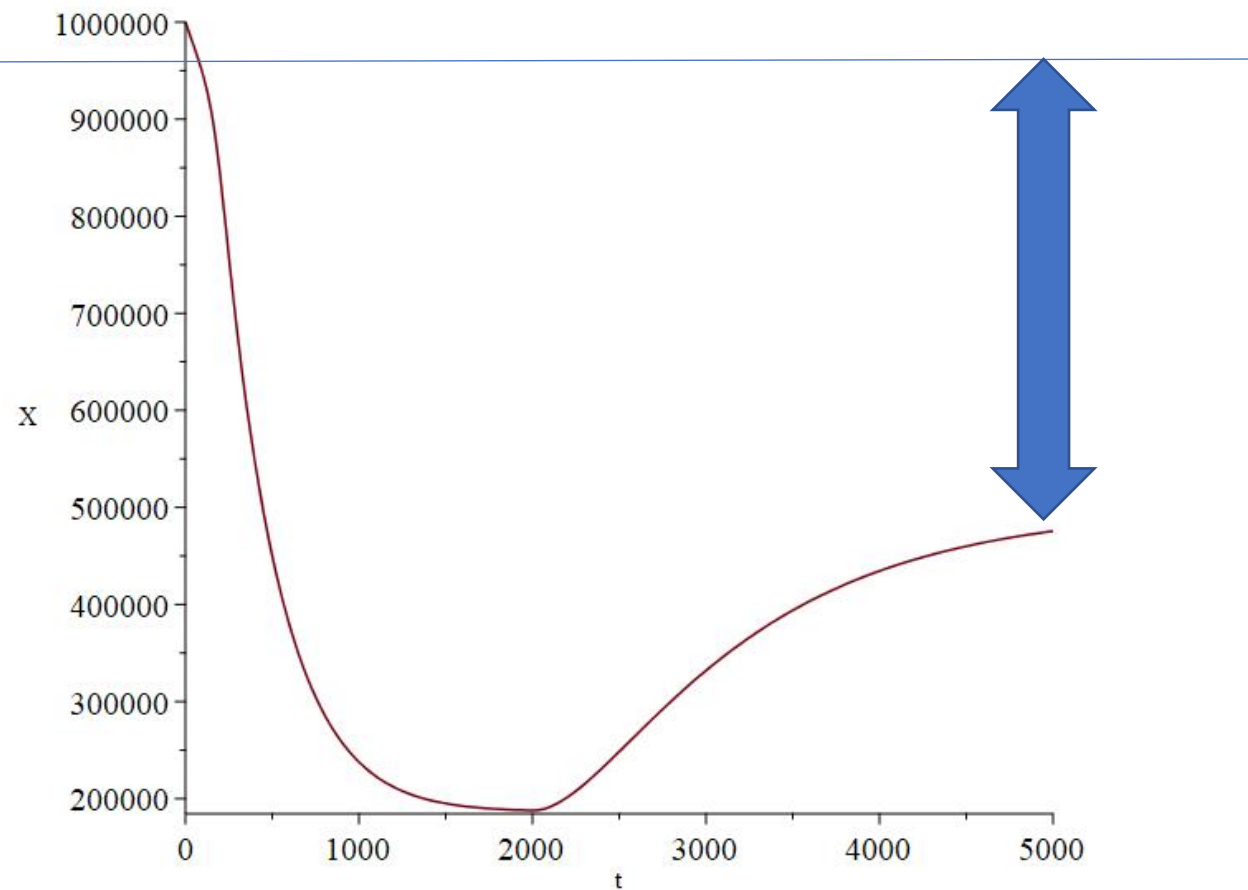
Решение системы уравнений проведено при следующем значении параметров – $\mu=1000$, $\nu=0,0001$, $\beta=0,003$, $\alpha=0,0000001$, $\lambda=0,01$, $\kappa=0,01$, $\tau_1=170$, $\delta=0,9$, $\tau_2=2000$, начальных условий $N=1000000$, $I=10000$, $V=0$.

При таких параметрах, достигалось полное подавление уровня вирусной нагрузки и восстанавливалось количество CD4+ Т-лимфоцитов до стартовых уровней

Активность тимуса и нормализация функций иммунной системы



$\mu=1000$



$\mu=500$

Маркер для оценки пролиферативной активности тимуса

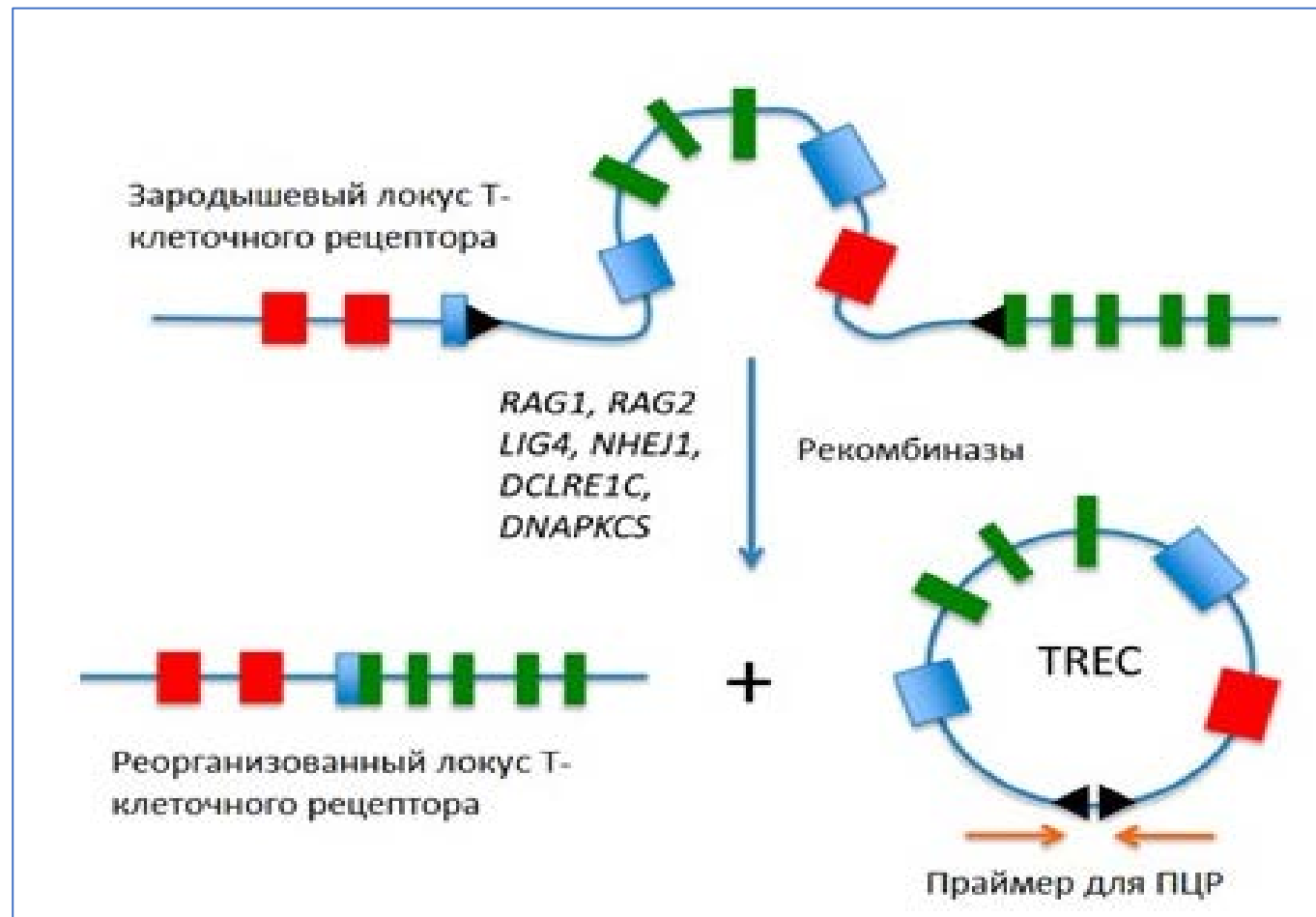
Пролиферативная активность тимуса μ оценивает выброс новых клеток из тимуса за единицу времени.

Исследовать данный показатель сложно. Необходим измеряемый маркер, который будет отражать пролиферативную активность тимуса.

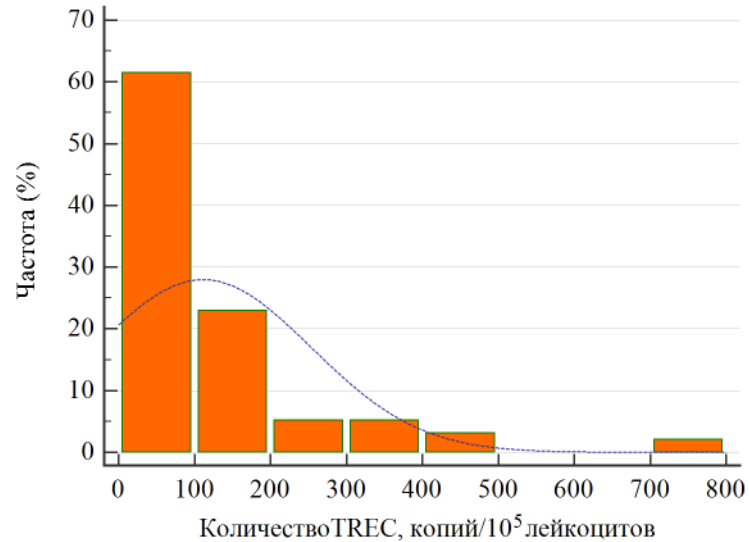
Созревание Т-лимфоцитов начинается в тимусе. «Недавние эмигранты тимуса» выходят периферическое кровообращение. Наивные Т-клетки подвергаясь воздействию определенных цитокинов и антигенов превращаются в зрелые клетки. При ВИЧ-инфекции отмечается снижение количества «недавних эмигрантов тимуса» и «наивных Т-клеток», что можно оценить при подсчете количества TREC.

Созревание субпопуляций Т-лимфоцитов

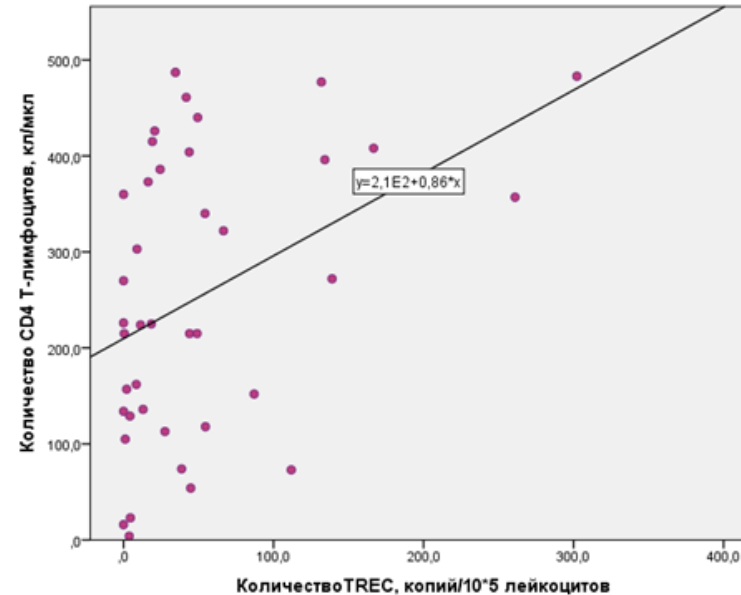
В процессе созревания Т- и В-лимфоцитов в тимусе и костном мозге происходит формирование клеточных рецепторов посредством рекомбинации генов в цепи эписомальной ДНК, с целью создания уникального участка, распознающего антиген. Во время каждой такой рекомбинации из цепи ДНК вырезается небольшой фрагмент, образующий эксцизионное кольцо. Эти кольца получили названия TREС (T-cell Receptor Excision Circle) и KREC (Kappa-deleting Recombination Excision Circle). TREС сопровождают созревание практически всех Т-лимфоцитов, а KREC – всех В-лимфоцитов и, таким образом, служат маркерами их количества



Значение TREС в моделировании восстановления функции иммунной системы



Гетерогенность количества TREС у пациентов с ВИЧ-инфекцией



Взаимосвязь количества CD4+ Т-лимфоцитов и количества TREС у пациентов с иммунодефицитом

У пациентов с ВИЧ-инфекцией стартовый уровень TREС прямо коррелировал с количеством CD4+ Т-лимфоцитов через 12 и 24 недели АРТ ($R_{xy} = 0,599$; $p = 0,002$ и $R_{xy} = 0,609$; $p = 0,036$) и а также с приростом CD4+ Т-лимфоцитов через 12 недель АРТ ($R_{xy} = 0,523$; $p = 0,007$).

С учетом прямой взаимосвязи TREС с CD4+ Т-лимфоцитами у пациентов TREС является ранним маркером прогноза восстановления CD4+ Т-лимфоцитов и может использоваться в модели для своевременного выявления круга пациентов с риском развития иммунологической неэффективности.

Спасибо за внимание!