

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЕСТЕСТВЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ НА РАННИХ СРОКАХ ИНФИЦИРОВАНИЯ

Манапова Э.Р.¹, Фазылов В.Х.¹, Бешимов А.Т.²

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Казань, Республика Татарстан, Россия

² ГАУЗ «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» Министерства здравоохранения Республики Татарстан, г. Казань, Республика Татарстан, Россия

Резюме. Инфекция на ранних сроках индуцирует наиболее мощные реакции со стороны иммунной системы. Проанализированы 137 клинических историй пациентов с ВИЧ-инфекцией и ВГС/ВИЧ-инфицированных на ранних сроках инфицирования ВИЧ. Группа из 45 пациентов на ранних сроках инфицирования ВИЧ – из них 25 ВГС/ВИЧ-инфицированных (первая группа) и 20 с ВИЧ-моноинфекцией (вторая группа), длительность инфицирования составляла менее 1 года (при ИФА (+), иммуноблот становился положительным в среднем в течение $5,5 \pm 0,6$ мес.). Для сравнительного анализа была обследована группа естественного течения – 43 пациента с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией (третья группа) и 49 с ВИЧ-моноинфекцией (четвертая группа) с длительностью инфицирования ВИЧ $4,4 \pm 0,21$ года; в группе здоровых было 52 человека. Цель – провести сравнительную характеристику клинического течения и иммунологических особенностей с ранних сроков инфицирования у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ и ВИЧ-инфекцией. Результаты: у ВГС/ВИЧ-инфицированных с ранних сроков инфицирования на фоне более выраженного угнетения клеточного иммунитета и повышенной вирусной нагрузки РНК ВИЧ по сравнению с данными при ВИЧ-инфекции в клинической картине преобладали гнойно-воспалительные, грибковые поражения и вторичные заболевания.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, ВГС-инфекция, ранние сроки, ВГС/ВИЧ-сочетанная инфекция, CD4⁺ лимфоциты, CD8⁺ лимфоциты

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTIC OF NATURAL COURSE AT THE EARLY STAGES OF HIV INFECTION

Manapova E.R.^a, Fazylov V.Kh.^a, Beshimov A.T.^b

^a Kazan State Medical University, Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation

^b Republican Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation

Abstract. An early-stage infection induces the most powerful reactions of immune system. 137 clinical histories of patients with HIV infection, and HCV/HIV-infected at the early stages of HIV infection were

Адрес для переписки:

Манапова Эльвира Равилевна
ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ
420012, Россия, Республика Татарстан, г. Казань,
ул. Бутлерова, 49.
Тел.: 8 (917) 294-66-63.
E-mail: elveram@yandex.ru

Address for correspondence:

Manapova Elvira R.
Kazan State Medical University
420012, Russian Federation, Republic of Tatarstan, Kazan,
Butlerov str., 49.
Phone: 7 (917) 294-66-63.
E-mail: elveram@yandex.ru

Образец цитирования:

Э.Р. Манапова, В.Х. Фазылов, А.Т. Бешимов «Клинико-иммунологическая характеристика естественного течения ВИЧ-инфекции на ранних сроках инфицирования» // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 3. С. 519-526.
doi: 10.15789/1563-0625-CAI-1866

© Манапова Э.Р. и соавт., 2020

For citation:

E.R. Manapova, V.Kh. Fazylov, A.T. Beshimov "Clinical and immunological characteristic of natural course at the early stages of HIV infection", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2020, Vol. 22, no. 3, pp. 519-526. doi: 10.15789/1563-0625-CAI-1866

DOI: 10.15789/1563-0625-CAI-1866

subjected to analysis. Patients and methods: a group of 45 patients at early terms of HIV infection included 25 cases of HCV/HIV-infected patients (first group), and 20 cases with HIV mono-infection (second group). Duration of infection was less than 1 year (with positive ELISA test), with mean terms of HIV immunoblot positivity of 5.5 ± 0.6 months. For comparative analysis, the natural course group was examined, i.e., 43 patients with combined HCV/HIV infection (third group), and 49, with HIV mono-infection (fourth group) with a duration of HIV infection for 4.4 ± 0.21 years. The group of healthy controls included 52 persons. We aimed to perform a comparative evaluation of clinical course and immunological features from the early stages of infection in the patients with combined HCV/HIV and HIV infection. Results: at early stages of infection, clinical pattern in HCV/HIV-infected patients was dominated by purulent-inflammatory, fungal infections and secondary diseases, along with more pronounced inhibition of cellular immunity and increased viral load of RNA HIV, as compared to data on HIV-infected patients.

Keywords: HIV infection, HCV-infection, early stages, HCV/HIV-coinfection, CD4⁺ lymphocytes, CD8⁺ lymphocytes

Введение

Инфекция на ранних сроках индуцирует наиболее мощные реакции со стороны иммунной системы. Т-хелперные ответы во время первичной ВИЧ-инфекции представляют особый интерес, поскольку считается, что проявления на ранних сроках инфицирования влияют на исход заболевания. Хотя ВИЧ-специфичные пролиферативные CD4 Т-клеточные ответы довольно ограничены у большинства пациентов во время первичной ВИЧ-инфекции [12], продуцирующие цитокин вирусдефицитные CD4 Т-клетки были четко идентифицированы в этот период в нескольких исследованиях [2, 10, 11, 13]. Следует отметить, что ВИЧ-специфические CD4- и CD8-клетки возникают с различной кинетикой во время первичной ВИЧ-инфекции, при этом специфические CD4 Т-клетки достигают максимальной частоты в течение нескольких недель после инфицирования, тогда как CD8-клетки постепенно увеличиваются в течение нескольких месяцев [15]. Контроль вирусной инфекции в значительной степени зависит от НК-опосредованной цитотоксичности и реактивности CD8⁺Т-клеток. Многочисленные исследования описывают популяционное распределение и функциональные возможности НК-клеток при ВИЧ-инфекции и иногда приводят к противоречивым результатам. НК-клетки являются многофункциональными эффекторными клетками с потенциалом для контроля инфекций и формирования адаптивных иммунных реакций, оказывают иммунное давление на ВИЧ, а распознавание НК-клетками общих сигналов стресса и инфекции, индуцированных на ранней стадии ВИЧ-инфекции, является важной областью для исследования. При ВИЧ-инфекции наблюдаются нарушение и В-клеточного гомеостаза, снижение числа В-клеток памяти и нарушение функции IgM- и IgG-антител [17]. Увеличенное количество продуцируемых цитокинов может быть связано с активацией клеток-продуцентов

суперантигенами, которые имеются в структуре вируса. По данным Кетлинского С.А. [1], суперантигены способствуют мощному выбросу цитокинов, среди которых IL-1, IL-4, IL-6, TNF и IL-10, и могут, с одной стороны, стимулировать продукцию антител, а с другой – способствовать гибели ВИЧ-инфицированных В-лимфоцитов. Изучение особенностей клинического течения и иммунологических показателей у ВИЧ-инфицированных и пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией с ранних сроков инфицирования ВИЧ-инфекцией в отечественной и зарубежной научной литературе представлено немногочисленными работами и требует дальнейшего изучения данного вопроса.

Цель – провести сравнительную характеристику клинического течения и иммунологических особенностей с ранних сроков инфицирования у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ и ВИЧ-моноинфекцией.

Материалы и методы

Сорок пять пациентов, в возрасте $36,2 \pm 1,8$ лет (все исследованные больные находились на диспансерном учете в «Республиканском центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан») на ранних сроках инфицирования ВИЧ – из них 25 ВГС/ВИЧ-инфицированных, 70% мужчин (первая группа) и 20 (44% мужчин) с ВИЧ-моноинфекцией (вторая группа); длительность инфицирования составляла менее 1 года (при ИФА (+), иммуноблот становился положительным в среднем в течение $5,5 \pm 0,6$ мес.); для сравнительного анализа была обследована группа естественного течения – 92 пациента в возрасте $35,8 \pm 1,2$ лет – 43 с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией (третья группа) и 49 с ВИЧ-моноинфекцией (четвертая группа), с длительностью инфицирования ВИЧ в среднем $4,4 \pm 0,21$ года; в группе здоровых было 52 человека.

ТАБЛИЦА 1. ИСХОДНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННОЙ ВГС/ВИЧ- И ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ ПРИ ЕСТЕСТВЕННОМ ТЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА

TABLE 1. INITIAL FEATURES OF PATIENTS WITH COMBINED HCV/HIV AND HIV INFECTION IN THE NATURAL COURSE OF THE INFECTION

Характеристика пациентов Characterization of patients	1 группа ВГС/ВИЧ-инфицированные 1 st group HCV/HIV-infected, n (%) (n = 25)	2 группа ВИЧ-инфицированные 2 nd group HIV-infected, n (%) (n = 20)	3 группа ВГС/ВИЧ-инфицированные 3 rd group HCV/HIV-infected, n (%) (n = 43)	4 группа ВИЧ-инфицированные 4 th group HIV-infected, n (%) (n = 49)
Вирусная нагрузка РНК ВИЧ в ПЦР коп/мл Viral load RNA HIV in PCR cop/ml				
< 10000	8 (33)	8 (43)	17(40)	20 (41)
10000-100000	12 (50)	12 (57)	22 (51)	20 (41)
> 100000	5 (17)	–	4 (9)	9 (18)
Уровень CD4⁺ клеток CD4 ⁺ cell level (μl)				
< 200/мкл	–	–	3 (8)	3 (6)
200-350/мкл	10 (40%)	2 (7%)	7 (15)	7 (14)
350-500/мкл	2 (10%)	6 (35%)	8 (18)	17 (35)
> 500/мкл	13 (50%)	12 (58%)	25 (59)	22 (45)
АлАТ (M±m), МЕ/л ALT (M±m), ME/l				
мужчины men (n = 27,5±1,7 МЕ/л)	80,26±13,0 (n = 17)	37,22±8,9 (n = 9)	74,46±7,71 (n = 35)	40,17±6,80 (n = 22)
женщины women (n = 20,5±0,9 МЕ/л)	64,73±8,8** (n = 8)	27,75±6,11* (n = 11)	46,86±9,02** (n = 8)	30,98±4,96* (n = 27)

Примечание. * p < 0,05; ** p < 0,01 – в сравнении показателей мужчин и женщин.

Note. * p < 0.05; ** p < 0.01, in comparison dates of men and women.

Исходные показатели пациентов представлены в таблице 1: в группах ВГС/ВИЧ-инфекции преобладали мужчины; для ВИЧ-моноинфекции характерен половой путь инфицирования, связанный с поведенческим риском незащищенных сексуальных контактов, поэтому распределение по полу в данных группах было примерно одинаково, они не являлись потребителями инъекционных наркотиков (ПИН), серологические маркеры ВГС инфекции в крови отсутствовали. У всех ВГС/ВИЧ-инфицированных выявлен инъекционный путь инфицирования ВИЧ, все в анамнезе отмечали употребление психоактивных веществ (ПАВ) – в/в героин. Длительность

инфицирования HCV инфекцией составляла < 5 лет; распределение генотипов HCV у ВГС/ВИЧ-инфицированных первой и третьей групп было одинаковым, соответственно, «1a/1b» – 33 и 40%, «2a/3a» – 67 и 60%. У пациентов всех групп маркеры HBV инфекции в ИФА и ПЦР не определялись. Все наблюдаемые были «наивными» – не получали антиретровирусную терапию (АРВТ).

Клинико-эпидемиологическая диагностика ВИЧ-инфекций проводилась на основании санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ-инфекции» в соответствии с постановлением Главного

государственного санитарного врача РФ от 11 января 2011 г. (№ 1) «Об утверждении СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ-инфекции», методическими рекомендациями Минздравсоцразвития РФ «О проведении обследования на ВИЧ-инфекцию» от 06.08.2007 г. (№ 5950-РХ). Сопутствующая патология выявлялась на основании анамнестических данных, анализа амбулаторных карт и консультаций специалистов в соответствии с приказом МР РФ от 24.12.2012 г. (№ 1511н) «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекцией)». Протокол клинико-лабораторного обследования принят Республиканским комитетом по этическим вопросам при МЗ РТ.

Диагноз «ВИЧ-инфекция» подтверждался при выявлении антител к ВИЧ (суммарные антитела) методом ИФА с использованием наборов реагентов НПО «Диагностические системы» (г. Нижний Новгород). Спектр антител к антигенам ВИЧ: gp160, gp 110/120, gp 41 (env ВИЧ-1); p55, p 40, p24/25, p18 (gag ВИЧ-1); p68, p52, p34 (pol ВИЧ-1) устанавливали методом иммунного блота с использованием тест-систем «New LAV Blot I» производства BioRad (Франция).

РНК ВГС (с генотипированием) и РНК ВИЧ в плазме периферической крови определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени на анализаторах COBAS_{TaqMan} 48 (Hoffman-La-Roche, Швейцария), Abbott_{m2000rt} (AbbottBiosystems, США). Чувствительность качественного метода ПЦР для обнаружения РНК ВГС составляла – 150 МЕ/мл, количественного – от 15 до 200 МЕ/мл; для определения РНК ВИЧ порог составил 50–150 коп/мл. Для выявления маркеров инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), в крови, в мазках из уретры, шейки матки и прямой кишки использовались методы: микроскопическое и культуральное исследование, ПЦР, количественная микрореакция преципитации, реакция иммунофлуоресценции, ИФА, реакция пассивной геммагглютинации.

Исследования периферической крови проводились на гематологическом анализаторе BC – 3000 Plus (MindrayCo., LTD, Китай).

Фенотипирование лимфоцитов осуществлялось методом прямой реакции иммунофлуоресценции с моноклональными антителами (мКАТ) фирмы Becton Dickinson (США). Использовался BD Мультитест 6-цветный TBNK реагент (Becton Dickinson, США), содержащий мКАТ CD3, CD4, CD8, CD16/56, CD19. Для учета реакции иммунофлуоресценции применяли проточный цитофлуориметр FACScanto II (Becton Dickinson, США).

Биохимическое исследование проводилось на автоматическом анализаторе FURUNO CA-180 (FURUNO ELECTRIC CO., LTD, Япония) с использованием стандартизованных реагентов (ЗАО «ДИАКОН-ДС», Московская обл.); внутрилабораторный контроль качества осуществлялся с помощью мультикалибратора TruCal U, контрольных сывороток TruLab N («Норма») и TruLab P («Патология») (DiaSys Diagnostic systems GmbH, Германия).

Математическая обработка статистических данных производилась на компьютере с помощью пакета программ Microsoft Excel 2007. Использовались параметрические методы оценки результатов: вычисление средней арифметической (M) и ее средней ошибки (m). Качественные величины описывались по частоте встречаемости (%). Различия между сопоставляемыми группами по избранным критериям оценивали по t -критерию Стьюдента. Достоверность изменений признавалась при вероятности ошибки ($p \leq 0,05$).

Результаты и обсуждение

Следует отметить, что в группе с ВГС/ВИЧ-инфекцией, по сравнению с ВИЧ-инфицированными, пациентов с низким (от 200 до 350/мкл) исходным уровнем CD4⁺ клеток было достоверно (40 и 7%, $p < 0,01$) больше, а также у большинства (67%) ВГС/ВИЧ-инфицированных вирусная нагрузка (ВН) РНК ВИЧ в ПЦР превышала 10000 коп/мл. Уже через шесть месяцев у ВГС/ВИЧ-инфицированных наблюдались достоверно ($p < 0,05$ – $p < 0,001$) низкие показатели CD3⁺ (с 6 месяцев наблюдения), CD4⁺ (абс. ч. и %), соотношения CD4⁺/CD8⁺ по сравнению с данными у ВИЧ-моноинфицированных, с сохранением этой тенденции в динамике наблюдения (табл. 2). При этом достоверно высокие показатели при сочетанной инфекции, по сравнению с данными моноинфицированных, уровня CD8⁺ лимфоцитов (%) отмечались с 6 месяцев наблюдения, а абсолютного числа – с 12 месяцев наблюдения. Низкое CD4⁺/CD8⁺ соотношение в настоящее время связывают с иммунной активацией и более высокой заболеваемостью не СПИД-ассоциированными болезнями на фоне АРВТ [14].

При исследовании в среднем через $5,9 \pm 0,1$ месяцев от момента инфицирования ВИЧ-инфекцией не отмечалось достоверных различий у моноинфицированных ВИЧ и у пациентов с сочетанной инфекцией в значениях абсолютных и относительных показателей НК-клеток ($0,207 \pm 0,03$ и $0,206 \pm 0,03 \times 10^9$ /л, $p > 0,05$) и ($13,01 \pm 2,49$ и $12,51 \pm 2,01\%$, $p > 0,05$), В-Лф. ($0,148 \pm 0,02$ и $0,153 \pm 0,06 \times 10^9$ /л, $p > 0,05$)

и $(8,43 \pm 0,4$ и $9,08 \pm 1,08\%$, $p > 0,05$) соответственно; при достоверно ($p < 0,01$) низких уровнях значений в обеих группах по сравнению с показателем у здоровых ($0,265 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$ и $0,206 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$).

На момент постановки диагноза «ВИЧ-инфекция» у пациентов первой и второй групп преобладали ИППП (генитальный герпес, сифилис, гонорея, хламидиоз, кондилломатоз): у 40% ВИЧ-инфицированных и 25% с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией ($p < 0,05$). ИППП относятся к числу наиболее известных факторов риска заражения ВИЧ, способствуя передаче ВИЧ в результате разрушения защитных барьеров слизистой оболочки и рекрутирования восприимчивых иммунных клеток (CD4^+ Т-хелперных клеток, макрофагов) к месту заражения [16]. В группе с сочетанной инфекцией у 20% больных выявлен алкоголизм; гнойно-воспалительные заболевания (тромбофлебит, абсцесс, пиодермия) наблюдались, соответственно, у 10 и 8% в обеих группах. При этом у 52% человек первой группы и у 48% второй не имелось каких-либо клинических проявлений. В течение 2 лет наблюдения ИППП по-прежнему преобладали в клинической картине и составили 44% в группе моноинфицированных и 25% у пациентов первой группы ($p < 0,05$). Присоединение микозов имело место у 20% пациентов первой и 4% второй группы ($p < 0,01$). Стоит отметить, что у 36% ВИЧ-моноинфицированных по-прежнему не было клинических проявлений. У пациентов с ВГС/ВИЧ-инфекцией, помимо гнойно-воспалительных заболеваний (4%), тромбоцитопении (8%), развивались вторичные заболевания (саркома Капоши (4%) и ВИЧ-энцефалопатия (4%)).

Результаты исследования иммунного статуса в среднем на сроке $4,4 \pm 0,21$ года у пациентов в 3 и 4 группах показали, что уровень CD3^+ лимфоцитов (абс. ч) был достоверно ниже у пациентов с сочетанной инфекцией по сравнению с показателями здоровых и моноинфицированных ВИЧ ($p < 0,01$). Определялось снижение относительных показателей CD4^+ клеток на 17,8% ($p < 0,01$) и соотношения $\text{CD4}^+/\text{CD8}$ на 22,8% ($p < 0,01$), повышение на 11,8% относительных уровней CD8^+ клеток ($p < 0,05$) у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией по сравнению с ВИЧ-моноинфицированными. Отсюда соотношение $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ было ($p < 0,001$) ниже у пациентов обеих групп, соответственно, в 2,8 и 2,4 раза, с достоверными различиями между показателями по группам ($p < 0,01$). Данные НК-клеток (абс. ч. и %) у пациентов обеих групп были ниже значений здоровых лиц с достоверно ($p < 0,01$) более низкими показателями при сочетанной инфекции ($0,201 \pm 0,03$ и $0,100 \pm 0,08 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,01$) и

($12,51 \pm 3,09$ и $9,11 \pm 1,51\%$, $p < 0,01$). Абсолютное и относительное число В-лимфоцитов сохранялось низким ($p < 0,01$) по сравнению с уровнем здоровых и в третьей, и в четвертой группах на более позднем сроке инфицирования, без достоверных различий между данными групп ($0,136 \pm 0,03$ и $0,143 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$, $p > 0,05$) и ($8,74 \pm 0,4$ и $8,58 \pm 1,48\%$, $p > 0,05$) соответственно.

Наиболее часто у пациентов 3 и 4 группы при естественном течении инфекционного процесса регистрировался астеновегетативный синдром (11,6 и 14,3%). В группе с ВГС/ВИЧ-инфекцией был выражен синдром желудочно-кишечных дисфункций (13,9%). У 2 (4,6%) ВГС/ВИЧ-инфицированных и 5 (10,2%) ВИЧ-моноинфицированных были выявлены кандидозные поражения слизистых оболочек. Клинических проявлений не было у 31% ВГС/ВИЧ-инфицированных и 59% ВИЧ-моноинфицированных пациентов.

Имеются данные о том, что сочетанная инфекция ВГС/ВИЧ сопровождается более высокими уровнями виремии ВГС и активностью воспалительного процесса в печени [6]. В нашем исследовании была выявлена высокая ВН РНК ВГС в ПЦР (> 400000 МЕ/мл) у пациентов на более поздних сроках инфицирования у (83%), тогда как на ранних лишь у 51% больных. Показатели маркера воспаления-АлАТ и у мужчин (2,9 и 2,7N), и у женщин (3,6 и 2,3N) сохранялись повышенными на сроках наблюдения – менее 1 года и в среднем через $4,4 \pm 0,21$ года соответственно. Достоверно низкие показатели уровня АлАТ у женщин на более поздних сроках наблюдения ($64,73 \pm 8,8$ и $46,86 \pm 9,02$ МЕ/л, $p < 0,01$), вероятно, связаны с уменьшением потребления алкоголя (по данным анамнеза). Известно, что у больных гепатитом С после заражения ВИЧ уровень РНК ВГС в крови существенно повышается. Усиление репликации ВГС при коинфекции авторы связывают как с развитием иммунодефицита, так и с непосредственным влиянием ВИЧ. Данные исследований показали более высокие уровни Т-клеточной активации у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией по сравнению с ВИЧ-моноинфицированными [9]. Иммунная активация может стать причиной иммунной дисфункции и продукции цитокинов, вызывая усиление репликации ВИЧ и ВГС и снижение уровней Т-клеток [9]. Вызванная ВИЧ, иммунная активация индуцирует изменения цитокинов (IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β), которые повышают воспаление и фиброз печени [8], а также может провоцировать повышение транскрипции ВИЧ в инфицированных клетках и вызывать более быструю деструкцию CD4^+ лимфоцитов. Известно, что ВИЧ-инфекция, даже на фоне АРВТ, оказы-

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННОЙ ВГС/ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ВИЧ-МОНОИНФЕКЦИЕЙ ПРИ ЕСТЕСТВЕННОМ ТЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА НА РАННИХ СРОКАХ ИНФИЦИРОВАНИЯ

TABLE 2. IMMUNE STATUS INDICATORS IN PATIENTS WITH COMBINED HCV/HIV INFECTION AND HIV MONOINFECTION IN THE NATURAL COURSE OF THE INFECTION IN THE EARLY STAGES

Показатели Здоровые Healthy dates (n = 52) 1	Группы Groups	Начало наблюдения Start of observation	3 месяца наблюдения 3 months of observation	6 месяцев наблюдения 6 months of observation	12 месяцев наблюдения 12 months of observation	24 месяца наблюдения 24 months of observation	P
CD3 ⁺ (10 ⁹ /л) 1,62±0,02	1 (n = 25)	1,67±0,24	1,57±0,14**	1,42±0,12***	0,80±0,11***	1,03±0,25 ***	P _{2-4,5,6} < 0,01
	2 (n = 20)	1,71±0,11	1,48±0,12***	1,62±0,15##	1,52±0,13***##	1,31±0,15 ***##	
CD4 ⁺ (10 ⁹ /л) 0,76±0,04	1 (n = 25)	0,50±0,09***	0,45±0,06***	0,36±0,05***	0,25±0,05***	0,28±0,10 ***	P _{2,6} < 0,01
	2 (n = 20)	0,58±0,48***	0,50±0,49***	0,55±0,49***##	0,52±0,55***##	0,41±0,62***##	
CD4 ⁺ (%) 42,59±1,14	1 (n = 25)	23,10±2,43***	22,90±2,31***	20,62±2,09***	23,50±2,75***	19,00±2,12***	P ₂₋₆ < 0,01
	2 (n = 20)	27,27±1,75***	25,95±1,97***	26,50±1,60***##	26,58±1,73*##	26,86±1,91***##	
CD8 ⁺ (10 ⁹ /л) 0,57±0,03	1 (n = 25)	1,10±0,20***	1,09±0,10***	1,01±0,09***	1,27±0,13***	1,10±0,26***	P _{4,5} < 0,01
	2 (n = 20)	1,07±0,10***	0,97±0,11***	1,07±0,13***	0,52±0,06***##	0,73±0,13***##	
CD8 ⁺ (%) 30,81±1,21	1 (n = 25)	53,70±2,89***	56,00±2,66***	59,50±2,31***	52,75±2,68***	57,50±3,42***	P _{2-4,6} < 0,05
	2 (n = 20)	47,36±2,10***	49,80±2,73***	48,16±1,95***##	49,40±1,04***##	49,88±3,34***##	
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 1,49±0,1	1 (n = 25)	0,45±0,12***	0,41±0,11***	0,36±0,04***	0,44±0,05***	0,38±0,10***	P _{2-4,6} < 0,05
	2 (n = 20)	0,54±0,18***	0,52±0,19***	0,51±0,49***##	0,54±0,55***##	0,54±0,18***##	

Примечание. * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001 – сравнение достоверности с показателями здоровых лиц; # p < 0,05, ## p < 0,01, ### p < 0,001 – сравнение достоверности показателей между 2 группами (группа 1 и группа 2).

Note. * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001, comparison of reliability with indicators of healthy individuals; # p < 0.05, ## p < 0.01, ### p < 0.001, comparison of the reliability of indicators between 2 groups (group 1 and group 2).

вает выраженное супрессивное влияние на активность НК-клеток в отношении ВГС. При ВИЧ/ВГС-коинфекции наблюдается не только снижение численности естественных киллеров и их способность отвечать на ИЛ-2, но и существенно нарушается продукция этими клетками $IFN\gamma$ [3]. Исходом является быстрое формирование фиброза и цирроза печени.

Как и другие вирусы, вызывающие хроническую инфекцию, ВИЧ участвует в постоянной активации иммунной системы [7]. HCV вызывает как иммунную активацию, так и воспаление [4]. В настоящее время известно, что уровень иммунной активации при ВИЧ/ВГС-инфекции превышает таковой при ВИЧ-моноинфекции и ВГС-моноинфекции. Хроническое воспаление, длительное подавление иммунитета и преждевременное иммунологическое старение у ВГС/ВИЧ-инфицированных пациентов [15] являются причинами возникновения злокачественных опухолей [5] и сосудистых заболеваний; а также в развитии вторичных заболеваний имеет значение нарушение цитокиновой регуляции с преобладанием провоспалительных цитокинов.

Заключение

Таким образом, у ВГС/ВИЧ-инфицированных с ранних сроков инфицирования на фоне более

выраженного угнетения клеточного иммунитета и повышенной вирусной нагрузки, по сравнению с данными при ВИЧ-моноинфекции, в клинической картине преобладали гнойно-воспалительные, грибковые поражения и вторичные заболевания. Сопоставление частоты и характера клинических проявлений в группах показало, что менее агрессивно заболевание протекало у моноинфицированных ВИЧ пациентов. При естественном течении на более поздних сроках иммунный статус пациентов с ВГС/ВИЧ-инфекцией по сравнению с ВИЧ-моноинфицированными характеризовался достоверным уменьшением числа $CD3^+$, $CD4^+$, соотношения $CD4^+/CD8$, НК-клеток на фоне увеличения числа $CD8^+$ клеток. В течение 1 года наблюдения за ВГС/ВИЧ-инфицированными 51% пациентов имели высокую ВН РНК HCV, а на 4 году инфицирования – 83%. Взятые вместе эти данные отражают сложные взаимосвязи между вирусами, иммунной активацией и реакциями $CD4$ Т-клеток. Вследствие этого, пациентам с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией, особенно при высокой вирусной нагрузке РНК ВИЧ, целесообразно раннее начало АРВТ, назначение ПВТ ВГС, что позволит поддерживать защитные, специфичные для ВИЧ, ответы $CD4$ Т-клеток.

Список литературы / References

1. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 552 с. [Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines. St. Petersburg: Foliant, 2008. 552 p.]
2. Frater J., Ewings F., Hurst J., Brown H., Robinson N., Fidler S., Babiker A., Weber J., Porter K., Phillips R.E. HIV-1-specific $CD4(+)$ responses in primary HIV-1 infection predict disease progression. *AIDS*, 2014, Vol. 28, no. 5, pp. 699-708.
3. Goeser F., Glassner A., Kokordelis P., Wolter F., Lutz P., Kaczmarek D.J., Schwarze-Zander C., Boesecke C., Strassburg C.P., Rockstroh J.K., Spengler U., Kramer B., Nattermann J. HIV mono-infection is associated with an impaired anti-hepatitis C virus activity of natural killer cells. *AIDS*, 2016, Vol. 30, no. 3, pp. 355-363.
4. Gonzalez V.D., Falconer K., Blom K.G., Reichard O., Mørn B., Laursen A.L., Weis N., Alaeus A., Sandberg J.K. High levels of chronic immune activation in the T-cell compartments of patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus type 1 and on highly active antiretroviral therapy are reverted by alpha interferon and ribavirin treatment. *J. Virol.*, 2009, Vol. 83, no. 21, pp. 11407-11411.
5. Grivnennikov S.I., Greten F.R., Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*, 2010, Vol. 140, no. 6, pp. 883-899.
6. Hernandez M.D., Sherman K.E. HIV/hepatitis C coinfection natural history and disease progression. *Curr. Opin. HIV AIDS*, 2011, Vol. 6, no. 6, pp. 478-482.
7. Hunt P.W. HIV and inflammation: mechanisms and consequences. *CurrHIV/AIDS Rep.*, 2012, Vol. 9, no. 2, pp. 139-147.
8. Kim A.Y., Chung R.T. Coinfection with HIV-1 and HCV – a one-two punch. *Gastroenterology*, 2009, Vol. 137, no. 3, pp. 795-814.
9. Kovacs A., Karim R., Mack W.J., Xu J., Chen Z., Operskalski E., Frederick T., Landay A., Voris J., Spencer L.S., Young M.A., Tien P.C., Augenbraun M., Strickler H.D., Al-Harathi L. Activation of $CD8$ T cells predicts progression of HIV infection in women coinfecting with HCV virus. *J. Infect. Dis.*, 2010, Vol. 201, no. 6, pp. 823-834.
10. Maenetje P., Riou C., Casazza J.P., Ambrozak D., Hill B., Gray G., Koup R.A., de Bruyn G., Gray C.M. A steady state of $CD4^+$ T cell memory maturation and activation is established during primary subtype C HIV-1 infection. *J. Immunol.*, 2010, Vol. 184, no. 9, pp. 4926-4935.
11. Riou C., Ganusov V.V., Champion S., Mlotshwa M., Liu M.K., Whale V.E., Goonetilleke N., Borrow P., Ferrari G., Betts M.R., Haynes B.F., McMichael A.J., Gray C.M. Distinct kinetics of Gag-specific $CD4^+$ and $CD8^+$ T cell responses during acute HIV-1 infection. *J. Immunol.*, 2012, Vol. 188, no. 5, pp. 2198-2206.

12. Rosenberg E.S., Altfeld M., Poon S.H., Phillips M.N., Wilkes B.M., Eldridge R.L., Robbins G.K., d'Aquila R.T., Goulder P.J., Walker B.D. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature*, 2000, Vol. 407, no. 6803, pp. 523-526.
13. Schieffer M., Jessen H.K., Oster A.F., Pissani F., Soghoian D.Z., Lu R., Jessen A.B., Zedlack C., Schultz B.T., Davis I., Ranasinghe S., Rosenberg E.S., Alter G., Schumann R.R., Streeck H. Induction of Gag-specific CD4 T cell responses during acute HIV infection is associated with improved viral control. *J. Virol.*, 2014, Vol. 88, no. 13, pp. 7357-7366.
14. Serrano-Villar S., Pérez-Elías M.J., Dronda F., Casado J.L., Moreno A., Royuela A., Pérez-Molina J.A., Sainz T., Navas E., Hermida J.M., Quereda C., Moreno S. Increased risk of serious non-AIDS-related events in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy associated with a low CD4/CD8 ratio. *PLoS ONE*, 2014, Vol. 9, no. 1, e85798. doi: 10.1371/journal.pone.0085798.
15. Tassiopoulos K., Landay A., Collier A.C., Connick E., Deeks S.G., Hunt P., Lewis D.E., Wilson C., Bosch R. CD28-negative CD4⁺ and CD8⁺ T cells in antiretroviral therapy naive HIV-infected adults enrolled in adult clinical trials group studies. *J. Infect. Dis.*, 2012, Vol. 205, no. 11, pp. 1730-1738.
16. Ward H., Ronn M. Contribution of sexually transmitted infections to the sexual transmission of HIV. *Curr. Opin. HIV AIDS*, 2010, Vol. 5, no. 4, pp. 305-310.
17. Yin L., Hou W., Liu L., Cai Y., Wallet M.A., Gardner B.P., Chang K., Lowe A.C., Rodriguez C.A., Sriaroon P., Farmerie W.G., Sleasman J.W., Goodenow M.M. IgM repertoire biodiversity is reduced in HIV-1 infection and systemic lupus erythematosus. *Front. Immunol.*, 2013, Vol. 4, 373. doi: 10.3389/fimmu.2013.00373.

Авторы:

Манапова Э.Р. — д.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Казань, Республика Татарстан, Россия

Фазылов В.Х. — д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Казань, Республика Татарстан, Россия

Бешимов А.Т. — к.м.н., заместитель главного врача по поликлинической работе ГАУЗ «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» Министерства здравоохранения Республики Татарстан», г. Казань, Республика Татарстан, Россия

Authors:

Manapova E.R., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, of Department of Infectious Diseases, Kazan State Medical University, Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation

Fazylov V.Kh., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Outpatient Therapy and General Medical Practice, Kazan State Medical University, Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation

Beshimov A.T., PhD (Medicine), Deputy Chief Physician of Outpatient Clinic, Republican Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation

Поступила 29.09.2019
Отправлена на доработку 03.12.2019
Принята к печати 11.03.2020

Received 29.09.2019
Revision received 03.12.2019
Accepted 11.03.2020