

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ»

**Н.В. Матиевская**

**КО-ИНФЕКЦИЯ ВИЧ/ВГС:  
этиология, эпидемиология, патогенез, клиника,  
диагностика, лечение**

Монография

Гродно  
ГрГМУ  
2013

УДК [616.98:578.828.6 HIV]:616.36-002.2]-036-07-08  
ББК 55.145+55.141.16  
М 33

Рекомендовано Редакционно-издательским советом УО «ГрГМУ»  
(протокол № 9 от 26 июня 2013 г.).

Автор: доц. каф. инфекционных болезней УО «ГрГМУ» Н.В. Матиевская.

Рецензенты: д-р. мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней  
УО «ВГМУ» Т.И. Дмитраченко;  
д-р. мед. наук, проф. каф. биохимии УО «ГрГМУ»  
В.М. Шейбак.

**Матиевская, Н.В.**

**М 33** Ко-инфекция ВИЧ/ВГС: этиология, эпидемиология,  
патогенез, клиника, диагностика, лечение : монография /  
Н.В. Матиевская. – Гродно : ГрГМУ, 2013. – 352 с.  
ISBN 978-985-558-333-3

В монографии представлены результаты собственных исследований по проблеме ко-инфекции ВИЧ/вирус гепатита С (ВГС), основанные на эпидемиологических, иммунологических, патоморфологических и клинических данных, сопоставляемых с аналогичными аспектами моноинфекций, вызванных ВИЧ и ВГС. Рассмотрены современные проблемы терапии данных инфекций, предложены подходы к диагностике, стартовой терапии и профилактике ко-инфекции ВИЧ/ВГС.

УДК [616.98:578.828.6 HIV]:616.36-002.2]-036-07-08  
ББК 55.145+55.141.16

ISBN 978-985-558-333-3

© Матиевская Н.В., 2013  
© УО «ГрГМУ», 2013

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|           |                                                    |
|-----------|----------------------------------------------------|
| АПК (APC) | - антигенпредставляющие клетки                     |
| АРП       | - антиретровирусные препараты                      |
| АРТ       | - антиретровирусная терапия                        |
| БП        | - биопсия печени                                   |
| ВИЧ (HIV) | - вирус иммунодефицита человека                    |
| ВГС (HCV) | - вирус гепатита С                                 |
| ВО        | - вирусологический ответ                           |
| ИГА       | - индекс гистологической активности                |
| ВААРТ     | - высокоактивная АРТ                               |
| ВИП       | - воспалительный инфильтрат печени                 |
| ВСВИ      | - воспалительный синдром восстановления иммунитета |
| ВН        | - вирусная нагрузка                                |
| ВПГ       | - вирус простого герпеса                           |
| ВПЧ       | - вирус папилломы человека                         |
| РБ        | - Республика Беларусь                              |
| ГТК       | - гепатотоксичность                                |
| ГТ        | - гематогенный туберкулез                          |
| ГЦК (HCC) | - гепатоцеллюлярная карцинома                      |
| ДК        | - дендритные клетки                                |
| ЕК (NK)   | - естественные киллеры                             |
| ИЛ (IL)   | - интерлейкин                                      |
| ИД        | - иммунодефицит                                    |
| ИП        | - ингибиторы протеазы                              |
| ИС        | - иммунная система                                 |
| ИО        | - иммунный ответ                                   |
| ИФН       | - интерферон                                       |
| ИФТ       | - интерферонотерапия                               |
| ИФ        | - ингибиторы фузии                                 |
| ИИ        | - ингибитор интегразы                              |
| ИФА       | - иммуноферментный анализ                          |
| ИГХ       | - иммуногистохимия                                 |
| кбАРТ     | - комбинированная антиретровирусная терапия        |
| ЛП        | - лимфоциты печени                                 |
| ЛТ        | - латентный туберкулез                             |
| ЛУ        | - лимфатические узлы                               |
| МАК       | - комплекс <i>Micobacterium avium</i>              |
| МВВ       | - множественные везикулярные включения             |
| НИОТ      | - нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы   |
| ННИОТ     | - ненуклеозидные ингибиторы обратной               |

|                                |                                                   |
|--------------------------------|---------------------------------------------------|
|                                | транскриптазы                                     |
| ОЗ                             | - оппортунистические заболевания                  |
| ОИ                             | - оппортунистические инфекции                     |
| ОД                             | - органы дыхания                                  |
| ОТЗ                            | - обратная транскриптаза                          |
| ПГЛ                            | - персистирующая генерализованная лимфаденопатия  |
| ПГ ИНФ                         | - пегилированный интерферон                       |
| СТ ИНФ                         | - стандартный интерферон                          |
| ПТ                             | - первичный туберкулез                            |
| ПЦР                            | - полимеразная цепная реакция                     |
| РИБ                            | - рибавирин                                       |
| СД                             | - сахарный диабет                                 |
| CDC                            | - центр по контролю заболеваемости (Атланта, США) |
| СК                             | - саркома Капоши                                  |
| СПИД (AIDS)                    | - синдром приобретенного иммунодефицита           |
| ТВ                             | - туберкулез                                      |
| Тр/СФМ                         | - триметоприм/сульфаметоксазол                    |
| ТПЗ                            | - токсоплазмоз                                    |
| ХГВ                            | - хронический гепатит В                           |
| ХГС                            | - хронический гепатит С                           |
| ЦМВ                            | - цитомегаловирус                                 |
| ХР                             | - хемокиновый рецептор                            |
| УВО                            | - устойчивый вирусологический ответ               |
| ЦТЛ                            | - цитотоксические лимфоциты                       |
| ЦП                             | - цирроз печени                                   |
| ВЭБ                            | - вирус Эпштейна – Барр                           |
| ГНА (ГМА)                      | - гепатит низкой (минимальной) активности         |
| ГУА                            | - гепатит умеренной активности                    |
| ГВА                            | - гепатит высокой активности                      |
| ЭР                             | - эндоплазматический ретикулум                    |
| ЭКП                            | - эндотелиальные клетки печени                    |
| СКП                            | - синусоидальные клетки печени                    |
| КК                             | - клетки Купфера                                  |
| ЗКП                            | - звездчатые клетки печени                        |
| Th1                            | - Т-хелперы 1 типа                                |
| Th2                            | - Т-хелперы 2 типа                                |
| TNF- $\alpha$ (ФНО- $\alpha$ ) | - фактор некроза опухоли альфа                    |



## ВВЕДЕНИЕ

Подъем заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Республике Беларусь (РБ) и сопредельных странах СНГ (Украина, Россия) начался и наиболее интенсивно развивался в группе потребителей инъекционных наркотических препаратов в конце 90-х, в начале 2000 годов. Основным путем передачи возбудителя в данной группе был парентеральный в результате использования контаминированных игл и шприцев. Неудивительно, что в данной группе пациентов отмечена высокая частота ко-инфекции другими гемоконтактными инфекциями и, в частности, вирусом гепатита С (ВГС). В первые годы подъема заболеваемости ВИЧ-инфекцией частота ко-инфекции гепатита С достигала 75% и более среди данного контингента. Это обозначило ряд новых проблем, ассоциированных с развитием эпидемии ВИЧ-инфекции в РБ.

ВИЧ-инфицированные пациенты являются существенным эпидемиологическим резервуаром ВГС-инфекции в регионах РБ, поддерживая развитие эпидпроцесса по одной из наиболее социально значимых современных инфекционных заболеваний.

Интенсивное изучение проблемы ко-инфекции ВИЧ/ВГС во всем мире позволило констатировать, что это качественно новое состояние, существенно отличающееся от составляющих его моноинфекций. В современной литературе не существует единой точки зрения на патоиммуноморфогенез, особенности клинического течения, исходы, терапию ко-инфекции ВИЧ/ВГС. Часто гепатит С считают «виновником» всех неблагоприятных особенностей ко-инфекции, поскольку это наиболее легко и обязательно диагностируемый сопутствующий патоген у ВИЧ-инфицированных пациентов. При этом часто не учитывается роль остальных неблагоприятных факторов, имеющих у ВИЧ-инфицированных пациентов (алкоголизм, наркопотребление, обострение множественных оппортунистических инфекций, социальное неблагополучие и т.д.). Изучение особенностей ответа ко-инфекции ВГС/ВИЧ на противовирусную терапию позволяет рассматривать таких пациентов как уникальную модель для разработки новых подходов в терапии моноинфекции

гепатита С.

В существующей информационной базе данных отсутствуют объединенные сведения по ко-инфекции ВИЧ/ВГС в виде монографической литературы, в которой были бы представлены все классические разделы инфектологии: этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. Устранение данного пробела является целью монографии, о качестве которой судить уважаемым коллегам и специалистам, от которых автор с благодарностью примет все замечания.

Автор выражает искреннюю благодарность всем коллегам, оказавшим помощь в проведении исследований.

# **ГЛАВА 1**

## **ЗАКОНОМЕРНОСТИ ЭПИДПРОЦЕССА И МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КО-ИНФЕКЦИИ ВИЧ/ВГС В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ**

В настоящее время в мире отмечается параллельное развитие двух глобальных эпидемий: ВИЧ-инфекции и ВГС-инфекции. На сегодняшний день более 180 млн человек (3% населения в мире) инфицировано вирусом гепатита С. Количество ВГС-инфицированных приблизительно в 4–5 раз превышает количество ВИЧ-инфицированных [1, 2]. Частота ВГС-инфекции среди ВИЧ-инфицированных в странах Западной Европы и США по данным различных исследований составляет 14–43% [3]. Предполагают, что около 4–5 миллионов людей в мире имеют ко-инфекцию ВИЧ/ВГС [4].

Оба возбудителя имеют сходные пути передачи, но ВГС при парентеральном пути передачи в 10 раз более контагиозен, чем ВИЧ. Ко-инфекция обоими возбудителями чаще всего встречается у людей с множественными трансфузиями крови или ее препаратов, или у потребителей инъекционных наркотиков (ПИН). Ко-инфекция ВИЧ/ВГС установлена у 50–70% ВИЧ-инфицированных ПИН в США. Распространенность ВГС-инфекции среди ВИЧ-инфицированных лиц на Европейском континенте по данным ВОЗ составляет в среднем 40%, а в городах – до 50–90%. В Восточной и Южной Европе она выше (47,7 и 44,9%, соответственно), чем в Северной (24,5%), поскольку в первых двух регионах гораздо шире распространены ПИН [4].

В настоящее время для диагностики ВГС и ВИЧ применяются современные молекулярно-генетические методы, позволяющие получить данные о нуклеотидной последовательности генома вируса, точно идентифицировать исследуемый штамм, проанализировать степень родства с другими вирусами, отличить от практически идентичных вариантов того же вируса. Широкое внедрение в практику здравоохранения метода ПЦР и автоматических секвенаторов делает данные методы исследования все более востребованными.

Молекулярно-генетический мониторинг ВГС и ВИЧ позволяет устанавливать генотипы ВГС и субтипы ВИЧ, циркулирующие на территории региона, определять филогенетические связи между вирусами.

Данные исследования имеют большое практическое значение, поскольку позволяют своевременно выявлять наиболее уязвимые для инфицирования контингенты населения, проводить эффективные противоэпидемические мероприятия, определять время и направления заноса вирусов, подтверждать случаи передачи ВГС и ВИЧ между партнерами, в случае заражения через кровь или ее препараты, выявлять мутации резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам (АРП), прогнозировать эффективность различных схем антивирусной терапии ВГС- и антиретровирусной терапии (АРТ) ВИЧ-инфекции, оценивать эффективность используемых схем лечения и качество диагностических тест-систем для выявления маркеров ВГС- и ВИЧ-инфекции [3, 5].

### 1.1 Этиологические аспекты ВИЧ и ВГС

*Историческая справка ВИЧ-инфекции.* Первый случай СПИД в мире был зарегистрирован в 1981 г. в США у мужчины, практикующего секс с мужчинами. У данного пациента были обнаружены редкие оппортунистические заболевания – пневмоцистная пневмония и саркома Капоши. Вскоре случаи подобных заболеваний были выявлены среди пациентов с гемофилией и ПИН. Эпидемиологический анализ позволил предположить инфекционную природу данного заболевания с наличием полового и парентерального путей передачи. Этиологический агент заболевания, вскоре названный как вирус иммунодефицита человека-1 (HIV-1), был открыт несколько позже, в 1983 г., двумя группами ученых: R. Galo и соавт. (США) и L. Montagnier и соавт. (Франция). ВИЧ-2 был открыт в 1985 г. в Западной Африке [6].

Ретроспективное исследование замороженных сывороток крови человека на специфические антитела к ВИЧ позволило считать наиболее ранним случаем выявления ВИЧ 1959 г. (Заир)

[7, 8].

*Таксономия ВИЧ.* ВИЧ относится к семейству ретровирусов, подсемейству Orthoretrovirinae, роду Lentivirus. Ретровирусы являются оболочечными РНК-содержащими вирусами. Отличительной особенностью от прочих РНК-вирусов является способность ВИЧ осуществлять обратную транскрипцию с образованием провирусной ДНК и последующей интеграцией ее в геном человека. Другой важнейшей отличительной особенностью этих вирусов является значительная изменчивость, связанная с высокой частотой ошибок, формирующихся в ходе обратной транскрипции. Современная классификация включает 7 отдельных родов ретровирусов: Alpharetrovirus, Betaretrovirus, Gammaretrovirus, Deltaretrovirus, Epsilonretrovirus, Lentivirus, Spumavirus. ВИЧ-1 является типичным представителем рода Lentivirus, к другим представителям рода относятся ВИЧ-2, вирус инфекционной анемии лошадей, вирус иммунодефицита обезьян, вирус африканских зеленых мартышек, вирус артрита-энцефалита коз, вирус иммунодефицита кошек и др. [5, 9].

При визуализации в электронном микроскопе вирионы ВИЧ имеют округлую форму с диаметром 100–130 нм с электронно-плотным конусовидным нуклеоидом, внутри которого находятся 2 одноцепочечные молекулы РНК позитивной полярности. Вирусная РНК имеет 3 основные рамки считывания и включает 9 генов. 3 основных гена (Gag, Env, Pol) кодируют структуру белков, входящих в состав вириона [10, 11, 12].

Белки, кодируемые геном Gag (group specific antigens – группоспецифический антиген), образуют внутреннюю структуру вириона, включают 3 основных полипептида:

- капсид (CA), p24, ответственный за пространственную укладку молекул всех прочих белков;
- матриксный белок (MA), p17, тесно связанный с внутренней поверхностью липидного биослоя и стабилизирующий вирус;
- нуклеокапсидный белок (NC), p7, находящийся в тесной связи с вирусной РНК и обеспечивающий ее конденсацию внутри нуклеокапсида.

Группа белков (каталитических), кодируемая геном Pol



(polymerase), включает ферменты, ответственные за различные этапы репликации ВИЧ:

- протеаза (Pro);
- обратная транскриптаза (RT);
- интеграз (Int).

Группа ретровирусных белков, кодируемых геном Env, включает 2 гликопротеида:

- поверхностный (SU) gp120;
- трансмембранный (TM) gp 41 [4, 5].

В составе вириона gp120 и gp 41 образуют тройки – тримеры.

Поверхностный белок обеспечивает связь вириона с рецепторами на поверхности клетки, а трансмембранный – слияние мембран в ходе проникновения вируса в клетки. Важной характеристикой гена env является необыкновенно высокая изменчивость состава его нуклеотидов у разных изолятов ВИЧ, что влечет за собой высокую степень изменчивости в кодируемом геномом белке gp120 [10, 11].

Молекулы РНК позитивной полярности имеют кэп на 5'-конце и poly (A)-последовательность на 3'-конце. Молекулы РНК ассоциированы друг с другом 7-11 нуклеотидными участками на 5'-концах. Помимо геномной РНК в составе вирионов обнаруживается в небольшом количестве и тРНК, необходимая для репликации вирусов. Геномная РНК имеет размер 9.2 тысячи пар оснований и присутствует в составе зрелых вирусных частиц-вирионов ВИЧ. Следует иметь в виду, что кроме зрелого вириона, геномная РНК ВИЧ определяется в инфицированной клетке-хозяине в ранние сроки после инфекции, а также в терминальной стадии инфекционного процесса. Размер ДНК провируса несколько больший, чем геномная РНК вириона, и содержит 9749 пар нуклеотидов [12, 13].

ВИЧ-1 относится к сложным ретровирусам, так как кроме основных 3 генов (gag, pol, env), в его геноме имеются последовательности, служащие матрицей для синтеза регуляторных (Tat и Rev) и вспомогательных (Nef, Vpr, Vpu (Vpx у ВИЧ-2) и Vif) белков, наличие которых позволяет значительно повысить уровень транскрипции и репликации вируса в

различных клетках человека [13].

Белок Tat активирует транскрипцию промоторной области LTR и необходим для репликации вируса. Белок Rev обеспечивает транспорт несплайсированных форм мРНК из ядра и переключение синтеза регуляторных белков на синтез структурных.

Белок Nef подавляет экспрессию молекул CD4 и МНС классов I и II на поверхности инфицированных клеток, позволяя вирусу ускользать от цитотоксических Т-лимфоцитов и CD4-хелперов. Белок Vpr способствует переносу вируса в ядро и вызывает задержку пролиферации клеток в фазе G<sub>2</sub>. Vpr ВИЧ-1 участвует в разрушении комплексов CD4-gp160 в эндоплазматической сети, позволяя тем самым gp160 участвовать в синтезе новых вирионов. Белок Vif блокирует ингибиторную активность внутриклеточного фермента АРОВЕК3G, который синтезируется в лимфоцитах и макрофагах.

На обоих концах молекул РНК имеются некодирующие, повторяющие друг друга последовательности – длинные концевые повторы (LTR – long terminal repeats). Они необходимы для интеграции в хромосомную ДНК и регуляции размножения вируса. Основные области LTR носят наименование U3, R и U5, размеры их существенно различаются среди ретровирусов. Область U3 включает регионы контроля транскрипции, последовательности энхансера и промотора. Область U5 отвечает за посттранскрипционное присоединение полиаденилирования, содержит АТТ-сайты, необходимые для интеграции. В составе вирусной РНК на 5'-конце находятся области R и U5, а на 3'-конце области U3 и R [5].

Стратегия репликации ретровирусов основана на заражении чувствительных клеток и установлении длительной персистирующей инфекции, которая способна распространяться как вертикально (при делении клеток), так и горизонтально (от клетки к клетке). Ретровирусы, за исключением лентивирусов, не уничтожают инфицированные клетки [5].

ВИЧ-1 поражает основные клетки иммунной системы: Т-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки, экспрессирующие на себе рецептор CD4 и хемокиновые корецепторы CCR5 или

CXCR4. Большинство линий Т-клеток имеют высокий уровень экспрессии CXCR4, но являются CCR5-негативными. В то время как макрофаги имеют высокую экспрессию CCR5. Первичные CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты экспрессируют оба корецептора. Известно, что CXCR4 (X4)-тропный ВИЧ-1 может инфицировать Т-лимфоциты, CD4<sup>+</sup> Т-клетки, и ограниченно – макрофаги. В то время как CCR5 (R5)-тропные варианты ВИЧ-1 инфицируют происходящие из моноцитов макрофаги (monocyte-derived macrophages – MDMs) и первичные CD4<sup>+</sup> Т-клетки. Вирус с двойным тропизмом (R5/X4) способен инфицировать все перечисленные типы клеток. В течение курса ВИЧ-1 *in vivo* происходит сдвиг тропизма вируса от R5 к R5/X4 и в некоторых случаях к X4 вариантам ВИЧ. Смена тропизма ВИЧ в направлении возрастания использования CXCR4 ассоциируется со снижением количества CD4<sup>+</sup>клеток в организме человека [13, 14].

Поскольку изоляты ВИЧ, полученные у пациентов на ранних стадиях ВИЧ-инфекции, являются R5-тропными, долгое время считалось, что макрофаги – это наиболее ранняя мишень ВИЧ, инфицируются вирусом в период трансмиссии от человека к человеку. Однако недавние исследования с использованием секвенирования генома ВИЧ показали, что вирусы, выделенные на ранних стадиях ВИЧ-инфекции, имеют низкую способность к репликации в макрофагах, несмотря на то, что являются R5-тропными. Таким образом, была поддержана точка зрения, что CD4<sup>+</sup>Т-лимфоциты памяти являются наиболее ранней мишенью ВИЧ [5, 13, 14].

Репликация ВИЧ-1 начинается после связывания гликопротеинового комплекса Env, состоящего из поверхностного гликопротеина Env gp120, и трансмембранного гликопротеина Env gp41 с рецептором CD4 и корецептором на поверхности клетки-мишени, что приводит к конформационным изменениям на поверхности клеток-мишеней и экспозиции пептида фузии в N-концевой части gp41. Это приводит к слиянию вирусной и клеточной липидных оболочек и высвобождению сердцевин вируса в цитоплазму клетки. После высвобождения вирусной РНК в цитозоль клетки начинается процесс обратной



транскрипции РНК с формированием двух цепей ДНК, которая транслируется в ядро клетки и интегрируется в геном хозяина. В исследованиях *in vitro* было показано, что макрофаги способны содержать неинтегрированную вирусную ДНК в течение нескольких недель после инфекции [11].

Интегрированный в хромосому клетки хозяина геном ВИЧ-1 служит шаблоном для синтеза множества вирусных РНК, которые экспортируются из ядра в цитоплазму для трансляции и сборки вирионов.

Предшественник гликопротеина Env gp160, синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме и транспортируется к плазматической мембране посредством секреции. Gag и GagPol полипротеины предшественники синтезируются на свободных рибосомах в цитозоле и достигают плазматической мембраны посредством пока еще плохо расшифрованного механизма. Сборка вирионов обычно происходит на плазматической мембране клетки [13]. Так называемые «поздние» домены, расположенные около С-терминального региона Gag, «набирают» компоненты ESCRT, обеспечивающие механизм отпочковывания вирусных частиц от плазматической мембраны. Во время или вскоре после отделения от клетки ВИЧ вирусная протеаза расщепляет Gag и GagPol предшественники, приводя к созреванию вириона, т.е. к его структурной и морфологической перестройке, что обеспечивает способность к инфицированию новых клеток. После созревания зрелый вирион может подвергаться новому циклу репликации [13].

Хорошо известно, что в Т-лимфоцитах сборка и выделение вирионов ВИЧ-1 происходит на плазматической мембране клеток. В макрофагах сборка вирионов ВИЧ происходит во внутриклеточном везикуло-подобном компартменте, называемом поздними эндосомами (мультивезикулярными тельцами (МВТ)). Этот компартмент имеет маркеры тетраспанина CD63 и CD81, которые являются характерными компонентами поздних эндосом, или МВТ [15].

Deneka et al. и Welsch et al. установили, что МВТ в макрофагах связаны с внешней поверхностью клетки посредством тонких канальцев, которые являются продолжением

и частью плазматической мембраны клетки [16].

ВИЧ-1 может распространяться между клетками либо в форме свободных вирусных частиц, либо посредством трансфера вируса из клетки в клетку в результате межклеточных взаимодействий. В настоящее время доказано, что межклеточное распространение ВИЧ является наиболее эффективным способом диссеминации вируса *in vivo*, особенно в лимфоидной ткани. Межклеточное распространение позволяет вирусу легче «обходить» механизмы иммунной защиты, т.к. делает вирус менее видимым для клеток ИС [15, 16].

Для реализации межклеточного распространения ВИЧ формируются вирусологические синапсы в местах контактов клеток. Одна из этих клеток – инфицированная ДК или CD4+Т-лимфоцит – выступает в роли донора и продуцирует молекулы оболочечных белков (gp120/gp41 Env) на внешней стороне мембраны. Описаны 2 основных механизма переноса вирусных частиц в вирусологическом синапсе. Первый механизм связан с почкованием вирионов клеткой-донором в межклеточное пространство с последующим их захватом клеткой-реципиентом и образованием эндосомальных пузырьков. Второй способ связан с формированием выростов (нанотрубочек или филоподий) мембраной клетки-реципиента, по которым происходит перемещение вирионов от клетки-донора, иногда материалом для передачи служит вирусная РНК [16].

Макрофаги так же как Т-лимфоциты и ДК способны к передаче ВИЧ путем межклеточных взаимодействий между инфицированным макрофагом и неинфицированным макрофагом или Т-лимфоцитом. Groot и коллеги показали в эксперименте, что инфицированные ВИЧ макрофаги способны инфицировать Т-лимфоциты. Так, в течение 10 часов около 10% Т-лимфоцитов в культуре клеток были ВИЧ-позитивными. В то время как блокирование межклеточной передачи ВИЧ приводило к инфицированию лишь 0,5% клеток [16].

Важной особенностью биологии ВИЧ является одновременное сосуществование в инфицированном организме 2 форм инфекции: латентной и продуктивной. Основным резервуаром латентной инфекции является пул покоящихся

(неактивированных) клеток: Т-лимфоцитов памяти, макрофагов, ДК, ЕК, микроглиальных клеток мозга и других. Время полужизни CD4+Т-лимфоцитов памяти составляет в среднем 44 месяца, что в сочетании со способностью к делению делает их практически пожизненными источниками ВИЧ-инфекции в организме. Принимая во внимание, что АРТ направлена лишь на продуктивную ВИЧ-инфекцию, способность латенции делает ВИЧ-инфекцию практически неизлечимой. Известны две модели латентности ВИЧ: преинтеграционная и постинтеграционная. Преинтеграционная латентность реализуется, когда ВИЧ проникает в неактивированные клетки, в которых не происходит завершения обратной транскрипции и интеграции в хромосому человека. Такое состояние является динамичным и недолговечным (от 1 дня до одной недели) и в случае активации клетки в течение жизни преинтеграционной ДНК цикл репликации ВИЧ может завершиться. Второй механизм связан с инфицированием активированных клеток по пути к состоянию покоя. В таком случае формируется постинтеграционная латентность ВИЧ. Такие клетки сохраняют способность к продукции вириона ВИЧ после реактивации. Опознавательный маркер таких клеток – наличие провирусной ДНК. Макрофаги и моноциты как резервуар ВИЧ-инфекции значительно уступают по размерам пулу Т-лимфоцитов памяти. Однако срок жизни макрофагов значительно больше, т.к. они устойчивы к цитопатическому действию ВИЧ, они менее уязвимы ИС по причине более низкой продукции ВИЧ. Кроме того ингибиторы протеазы не воздействуют на ВИЧ, находящийся в макрофагах [11, 13, 16].

Лентивирусы характеризуются высокой генетической гетерогенностью. Причины генетического разнообразия ВИЧ связаны с быстрым репликативным циклом ВИЧ, что приводит к ежедневному образованию в инфицированном организме  $10^9 - 10^{10}$  новых вирусных частиц с высокой частотой мутации. Считается, что в день формируется до 1 000 000 вирусных частиц, содержащих хотя бы 1 мутацию. Другим источником формирования генетического разнообразия ВИЧ является процесс рекомбинации, заключающийся в обмене участками РНК

между разными генетическими вариантами вируса. В случае ко-инфекции или суперинфекции двумя или более штаммами ВИЧ процесс рекомбинации неизбежен [5]. Сочетание процессов мутации и рекомбинации в эволюции ВИЧ привело к выделению 3 генетических групп ВИЧ-1 – М, N, O. Разделение на группы происходит преимущественно по наличию вариаций в гене env. В группу включаются вирусы, имеющие не более 30% различий в нуклеотидной последовательности генома. В свою очередь вирусы, включенные в группы, подразделяются на субтипы, генетическая вариабельность которых не должна превышать 15-20%. Наиболее распространен в мире ВИЧ-1, включенный в группу М. В мире зафиксировано около 100000 случаев инфекции ВИЧ-1, относящегося к группе N. Группа O представлена незначительным количеством случаев. В свою очередь вирусы, включенные в группу М, подразделяются на субтипы на основании анализа генома вируса. Группа М объединяет 9 субтипов (А, В, С, D, F, G, H, J, K) и 15 циркулирующих рекомбинантных форм (CRF). Такие субтипы, как E и I, а также G рассматриваются как рекомбинантные вирусы. Большинство случаев ВИЧ-инфекции приходится на долю 6 разновидностей ВИЧ-1: 4 субтипов (А, В, С, D) и двух рекомбинантных форм – CRF01 AE и CRF02 AG. По числу случаев ВИЧ-инфекции в мире лидирует субтип С (Южная Африка и Азия), достигая 47,2% в структуре ВИЧ. В США более 98% случаев ВИЧ-инфекции вызваны субтипом В. В развитых странах наиболее распространен подтип В (12,3%). В России и странах СНГ наиболее распространен подтип А, который продолжает доминировать на этой территории. Все подтипы ВИЧ-1 сформировались в Африке, за исключением субтипа В, окончательное формирование которого произошло за пределами этого континента [9].

Субтип С является вирусом с наиболее выраженными способностями к трансмиссии. Это свойство связано с высоким уровнем вирусной нагрузки по сравнению с другими субтипами, особенно в генитальных секретах. Генетическая особенность данного субтипа проявляется в наличии трех NFκB сайтов по сравнению с одним или двумя у других субтипов. Это приводит к более

высокой чувствительности вируса к ТНФ-альфа на фоне активации иммунной системы, что обеспечивает усиление репликативной способности ВИЧ. Считается, что вирус субтипа А имеет более медленную прогрессию болезни по сравнению с другими субтипами [9].

Характерной чертой эпидемии ВИЧ-инфекции последнего десятилетия является возникновение все большего количества рекомбинантных вирусов, формирующихся за счет обмена генетической информацией между разными субтипами и даже группами ВИЧ. В то же время не установлено рекомбинации между ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Так, описан циркулирующий рекомбинантный вирус CRF 18, который содержит генетические регионы, идентичные таковым шести известных субтипов ВИЧ-1 (А, В, F, G, H, K) и одному неизвестному, обозначенному как субтип U [9].

Вирусные рекомбинации могут возникать при ко-инфекции или суперинфекции двумя или более вирусами, в основном на ранних стадиях ВИЧ-инфекции. Неблагоприятными последствиями таких процессов может быть развитие резистентности рекомбинантного вируса как к иммунному ответу хозяина, так и к используемым противовирусным препаратам.

Сравнение генетических и биологических свойств вирусов, выделенных из разных компартментов одного и того же индивидуума (кровь, лимфоидная ткань, полость рта, ЦНС, половые секреты, гастроинтестинальный тракт), продемонстрировали наличие независимой эволюции вирусов в различных органах и тканях в результате формирования в них нуклеотидного полиморфизма генома [11].

Результаты генетических исследований образцов крови ВИЧ-инфицированных пациентов, проживающих в РБ, показали, что в Гомельской, Гродненской областях и г. Минске имеет место высокая гетерогенность популяции ВИЧ-1. Доминирующим субтипом в перечисленных регионах является субтип А, который при филогенетическом анализе формировал 9 не связанных между собой групп, что указывает на неоднократные заносы вируса на территорию Беларуси из разных источников и циркуляции ранее занесенных изолятов ВИЧ-1. Подтверждаются



2 основных вектора заноса субтипа А в регионы РБ – Россия и Украина. В Гродненской области впервые выявлена рекомбинантная форма ВИЧ-1 – CRF03\_AB, родственная изолятам из Литвы. В Минске на субтип В, который занесен из разных, не связанных между собой источников из России, Украины, Грузии, приходится 14,3%. Кроме того, здесь выявляются субтипы С, новая рекомбинантная форма ВИЧ-1 [17].

*Историческая справка по ВГС-инфекции.* Прорыв в развитии генетических методов исследования в 80-е годы 20-го столетия позволил идентифицировать вирус гепатита С. В 1988 г. группой исследователей под руководством Houghton и Bradley из плазмы искусственно инфицированных шимпанзе кровью больных хроническим гепатитом ни-А ни-В удалось выделить геном ВГС. В 1989 г. это открытие было опубликовано (Choo et al, 1989). Официальная регистрация и учет заболевших и инфицированных гепатитом С начаты гораздо позднее, чем при других вирусных гепатитах [18].

С каждым годом заболеваемость гепатитом С в разных странах растет. Считается, что этот рост связан с ростом наркомании. Хронический гепатит С лидирует среди причин, требующих пересадки печени [2, 18].

*Таксономия ВГС.* ВГС относится к семейству Flaviviridae, которое включает 3 рода: Flavivirus, Pestivirus, Hepacivirus. ВГС совместно с ВГГ относятся к роду Hepacivirus [5]. В 2011 г. в этот род был включен третий вирус – собачий гепатовирус – canine hepacivirus (CHV) [19].

Вирионы ВГС могут быть получены из плазмы человека, модели на животных или клеточной культуры. Установлено, что структура ВГС, полученного из разных источников, может различаться. При выделении вируса из клеточных культур он определяется в низкоплотной фракции (около 1.10 g/ml) и обладает более высокой инфицирующей способностью по сравнению с вирусом высокой плотности (1.17-1.25 g/ml), выделяемым из сыворотки животных, инфицированных ВГС в эксперименте. Предполагается, что вирус низкой плотности связан с липидами и липопротеинами. Ультрацентрифугирование сыворотки крови пациентов с острой и хронической ВГС-



инфекцией также позволило выделить 2 популяции вирусных частиц, отличающихся по плотности. Низкоплотные частицы ВГС были связаны с липидами и липопротеидами и содержали инфекционный вирус, в то время как высокоплотные частицы были связаны с иммуноглобулинами в виде иммунных комплексов и отличались меньшей инфекционностью. Было установлено, что соотношение низко- и высокоплотных фракций вируса в крови инфицированных пациентов изменяется в течение курса инфекции и зависит от стадии поражения печени [19, 20, 21].

Вирионы ВГС, имеющие сферическую форму, состоят из оболочки (50 нм) и нуклеокапсида (30 нм). В условиях *in vitro* вирионы стабильны к щелочной среде (pH 8,0). Вирионы чувствительны к обработке органическими растворителями и детергентами. Структура HCV, полученного из клеточной культуры, имеет сферическую оболочку, на поверхности которой определяются поверхностные гликопротеиды E1 и E2. Внутри вируса имеется сферическая структура – нуклеокапсид (core), содержащий вирусный геном [5, 20].

Геном вируса представлен одноцепочечной РНК положительной полярности, включающей 2 нетранслируемые области (5' и 3'), между которыми расположена транслируемая область. Геном ВГС организован следующим образом – 5'NTR-C-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-3'NTR, где NTR – нетранслируемые области [32]. Длина полноразмерной позитивно-полярной одноцепочечной РНК вируса составляет 9600 н.о. 5'-концевая область генома содержит протяженную нетранслируемую область. Гены, кодирующие структурные белки, расположены у 5' области генома вируса, а неструктурные – у 3' области. На концах РНК HCV имеются неcodирующие участки размером приблизительно 340 и 60 оснований. РНК HCV содержит единственную открытую рамку считывания, несущую информацию о вирусспецифическом полипротеине, размером около 3000 аминокислотных остатков, который, благодаря действию нескольких протеолитических энзимов вирусного и клеточного происхождения, разделяется на отдельные белки [21, 22].

Молекулярный вес и основные функции протеинов ВГС представлены в таблице 1.1 [23].

Таблица 1.1 – Молекулярный вес и основные функции протеинов ВГС

| Протеины ВГС                | Молекулярный вес | Функции                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Core                        | 21 kd            | Капсид-формирующий протеин, регуляция трансляции, РНК репликации, сборки вирионов                                                                                                                    |
| F-protein или ARFP          | 16-17            | Неизвестна                                                                                                                                                                                           |
| Оболочечный гликопротеин E1 | 35 kd            | Трансмембранный гликопротеин вирусной оболочки. Адсорбция и рецептор-опосредованный эндоцитоз                                                                                                        |
| Оболочечный гликопротеин E2 | 70 kd            | Трансмембранный гликопротеин вирусной оболочки. Адсорбция и рецептор-опосредованный эндоцитоз                                                                                                        |
| p7                          | 7 kd             | Формирование ионных каналов в ЭР. Необходим для формирования инфекционных вирионов. Может демонстрировать функциональные свойства как у M2 протеина вируса гриппа, инактивируется амантадином        |
| NS2                         | 21 kd            | Часть NS2-3 протеазы, которая катализирует расщепление полипротеина-предшественника между NS2 и NS3                                                                                                  |
| NS3                         | 70 kd            | NS2-NS3 протеаза, АТФазная/геликазная активность, связывание и закрытие вирусной РНК                                                                                                                 |
| NS4A                        | 4 kd             | Ко-фактор NS2-NS3 протеазы                                                                                                                                                                           |
| NS4B                        | 27 kd            | Ключевая роль в репликации ВГС – индуцирует формирование мембранной сети на ЭР в процессе РНК ВГС репликации                                                                                         |
| NS5A                        | 56 kd            | Мультифункциональный фосфопротеин содержит регион, определяющий чувствительность к терапии ИНФ альфа                                                                                                 |
| NS5B                        | 66 kd            | Вирусная РНК-зависимая РНК полимераз – подверженный ошибкам фермент, который приводит к формированию мутаций в рибонуклеотидах со скоростью приблизительно $10^{-3}$ на нуклеотид на одну генерацию. |

Трансляция полипротеина-предшественника инициируется посредством включения определенных доменов в нетранслируемом регионе геномной РНК. Полученный полипротеин содержит 10 протеинов, которые в течение трансляции или после трансляции отщепляются от полипротеина под воздействием протеаз вируса и хозяина. Кроме того, описан F-protein (ARFP), который является продуктом рибосомального рамочного шифта внутри региона, кодирующего синтез core протеина [22, 23].

Установлено, что 5' область генома HCV кодирует структурные белки вируса: Core-белок; двух оболочечных белков, кодированных зоной E1 и E2, и белка p7. Область РНК HCV, кодирующая неструктурные белки, состоит из следующих участков: NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a и NS5b.

Жизненный цикл ВГС в организме человека состоит из ряда последовательных этапов.

*Связывание и вход вируса в клетку.* Для инфицирования гепатоцитов необходим каскад вирусно-клеточных взаимодействий, которые полностью еще не расшифрованы. Современные представления о вирусной адсорбции на поверхности гепатоцитов основаны на предположении, что вирус в плазме связан с липопротеидами низкой плотности (ЛНП). Процесс связывания вируса с поверхностными рецепторами гепатоцита реализуется в несколько этапов. На первом этапе происходит связывание ЛНП с рецептором ЛНП (LDL-receptor (LDL-R) на поверхности клеток с одновременным взаимодействием вирусных гликопротеинов с клеточными гликозамингликанами (GAG). Далее происходит последовательное взаимодействие HCV с т.н. рецептором-мусорщиком В тип 1 (scavenger receptor В type I – SR-BI) и тетраспанином CD81. Затем вирус перемещается в область плотных контактов гепатоцитов, где происходит взаимодействие с двумя его компонентами: клаудином-1 (CLDN1) и окклудином (OCLN) и посредством клатрин-опосредованного эндоцитоза вирус проникает в гепатоцит. Было установлено, что рецептор тирозиновых киназ (RTKs) и Niemann–Pick C1-like 1 (NPC1L1) холестероловый рецептор являются клеточными факторами,

обеспечивающими вход вируса гепатита С в гепатоциты. Гликопротеины E1 и E2 обеспечивают слияние вирусной оболочки с эндосомальной мембраной [5, 23].

*Трансляция и посттрансляционные процессы.* В результате слияния вирусной оболочки с эндосомальной мембраной геномная РНК высвобождается в цитоплазму клетки – «раздевание» вируса. Не транслируемый NTR регион геномной РНК содержит т.н. внутренний рибосомальный участок входа (IRES), вовлеченный в связывание с рибосомами и инициацией процессов трансляции, что приводит к синтезу полипротеина-предшественника, который последовательно обрабатывается как минимум 4 различными пептидазами. Клеточные сигнальные пептидазы (SP) отделяют N-концевой участок незрелого core протеина, протеины E1, E2, и p7, в то время как клеточная сигнальная пептидная пептидаза (SPP) ответственна за отщепление E1 сигнального секвенса от C-концевого фрагмента незрелого core протеина, что приводит к формированию зрелой формы core. E1 и E2 протеины остаются в просвете эндоплазматического ретикулума, где они подвергаются N-гликозилированию. Остальные участки полипротеина последовательно расщепляются вирусными протеазами: NS2-NS3 и NS3-NS4A [21, 22].

*Репликация РНК ВГС* полностью не расшифрована. Ключевым энзимом для репликации вирусной РНК является NS5B и РНК-зависимая РНК полимераза (RdRp) вируса. После связывания RdRp со своим сайтом NS3 геликаза изменяет вторичную структуру РНК для облегчения синтеза минус-цепи РНК. Вновь синтезированные антисенсовые молекулы РНК служат матрицей для синтеза цепей РНК позитивной полярности. Полученные смысловые нити РНК могут использоваться как геномные РНК для сборки последующих генераций вируса или для трансляции полипротеина. Другим важным вирусным фактором для формирования репликационного комплекса является NS4B, который индуцирует формирование происходящей из ЕР мембранозной сети и содержащей в своей структуре большинство неструктурных белков ВГС, включая NS5B [19].

*ВГС репликативный комплекс.* Инфекция ВГС приводит к перестройке внутриклеточных мембран, что является необходимым условием формирования репликативного комплекса, который содержит вирусные протеины, клеточные компоненты, вновь синтезированные нити РНК. HCV NS4B протеин индуцирует формирование мембранозной сети и мембран-ассоциированные везикулы (Egger et al., 2002; Gretton et al., 2005). Мембранозная сеть происходит из ЭР, содержит холестерол, жирные кислоты, степень содержания которых оказывает модулирующее влияние на ВГС репликацию (Bartenschlager et al., 2004; Kapadia and Chisari, 2005).

В целом мембранная сеть состоит из мелких пузырьков, встроенных в мембранные матрицы, образуя мембранно-связанный мультибелковый комплекс, который содержит все неструктурные белки ВГС (Egger et al., 2002) [21].

*Сборка и выделение вирионов.* После синтеза вирусных протеинов, гликопротеинов и геномной HCV РНК происходит формирование инфекционных вирионов. Данный процесс осуществляется в ЭР клетки, при этом липидные капли участвуют в формировании вирусных частиц [23].

Особенностью HCV является чрезвычайно высокая гетерогенность его генома. Различия в нуклеотидных и аминокислотных последовательностях определены в участках РНК, кодирующих как структурные, так и неструктурные белки. Максимальная гетерогенность генома регистрируется в генах, кодирующих оболочечные белки вируса. Выделяют два гипервариабельных участка РНК HCV. Первый из них протяженностью в 90 нуклеотидов, расположен на 5'-конце E2 гена (HVR1 – hypervariable region). Вторым (HVR2) гипервариабельный участок РНК HCV (21 нуклеотид) примыкает к 3'-концу HVR1 [24].

*Структура.* Вирусная частица состоит из 3 структурных белков: core (C) – белок нуклеокапсида, E1 и E2 (envelop) – два белка оболочки вириона; белка р7 с небольшим молекулярным весом и шести неструктурных белков: NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B, представляющих собой ферменты и регуляторные пептиды. Нестабильность нуклеотидных регионов E1 и E2



приводит к фенотипической неоднородности вируса. Процессинг этих белков осуществляется двумя регуляторными вирусными ферментами: цинк-зависимой NS2-3-протеиназой (белки NS2/NS3) и серин-протеиназой. Функции 3'-некодирующего региона, в котором выделяют 3 участка, недостаточно изучены. Регион «X tail» является высоко консервативным и абсолютно необходим для вирусной репликации [22].

*Безоболочечные нуклеокапсиды ВГС.* Существование безоболочечных ВГС нуклеокапсидов при естественном течении инфекции и их роль в патофизиологии ВГС-инфекции обсуждается. Структура липо-виرو-частиц представлена HCV RNA, HCV core протеином, триглицеридами и апопротеинами (особенно апоВ и апоЕ). Они были описаны как большие сферические частицы размером около 100 нм, делипидация которых позволяет выявить капсидо-подобные структуры (Andre et al., 2002). Безоболочечные нуклеокапсиды были выявлены в сыворотке и в гепатоцитах инфицированных пациентов, а также у экспериментально инфицированных шимпанзе (Falcon et al., 2003a; Falcon et al., 2003b; Maillard et al., 2001). Являются ли безоболочечные нуклеокапсиды ВГС инфекционными, пока не установлено [23].

Одной из важнейших характеристик HCV является его выраженная гетерогенность, которая обусловлена особенностями репликации вирусной РНК, не сопровождающейся коррекцией ошибок, а также высоким уровнем репродукции HCV ( $10^{11} - 10^{12}$  в сутки с очень коротким периодом полужизни вирусных частиц – 2,7–7,2 ч). Подверженность мутациям разных участков генома различна: наиболее консервативны некодирующие регионы 3' и 5', Core; наиболее вариабельны – E1 и E2 участки. У 5'-конца гена E2 находится самый гетерогенный участок, который был назван гипервариабельным регионом 1 (HNR1). Установлено, что этот регион кодирует HVR1 участок белка оболочки вируса, содержащий основные эпитопы-мишени для нейтрализующих антител. В E2 обнаружен еще один гипервариабельный регион, кодирующий участок белка оболочки вируса, значение которого еще не установлено [5].

Изучение

гетерогенности

нуклеотидных



последовательностей Core, E1, NS5 различных изолятов ВГС легло в основу генотипической классификации. (11 подтипов), число которых постоянно растет [5, 6, 7]:

- генотип 1 (подтипы: 1a (HCV1a), 1b (HCV1b));
- генотип 2 (подтипы: 2a (HCVJ6), 2b (HCVJ8));
- генотип 3 (подтипы: 3a (HCV-N7L1), 10a (HCV-JK046));
- генотип 4 (подтипы: 4a (HCV-ED43));
- генотип 5 (подтипы: 5a (HCV-EVN1480));
- генотип 6 (подтипы: 6a (HCV-EUNK2), 1 1a (HCV-JK046)).

Степень гомологии геномов ВГС в каждом генотипе составляет от 70 до 85% [5].

Наличие в сыворотке крови пациента вирионов, относящихся к двум или более генотипам, наблюдается редко. ВГС присутствует в организме хозяина в виде гетерогенной популяции близких генетически вирионов – квазивидов, степень гомологии между последовательностями основных консервативных регионов которых достигает 98-100%, но существуют различия, обусловленные точечными мутациями преимущественно в HVR1 генома. Среди квазивидов обычно определяется доминирующий и различное количество подчиненных. На протяжении хронической инфекции происходят быстрые мутации, ведущие к смене доминирующего квазивида, избеганию иммунного ответа [5, 21].

Распределение генотипов ВГС среди населения отражает главным образом путь инфицирования. Генотип 1b выявлялся у более чем 60% пациентов, инфицированных в результате переливания крови. В то время как 1a и 3a генотипы встречаются у ПИН, заразившихся при внутривенном введении наркотических препаратов (в 20% и 40% случаев, соответственно), при этом частота 1b генотипа ВГС среди ПИН составляет 15%. В группе ПИН 1a и 3a генотипы ВГС были импортированы из стран Востока (Пакистан, Непал). За последние десятилетия в связи с улучшением мониторинга крови и внедрением других профилактических мер частота посттрансфузионной ВГС-инфекции 1b генотипа существенно снизилась – с 80% до 1975 г. до 17% после 1987 г. [24].

В Нидерландах внедрение эффективного скрининга крови и полученных из нее препаратов также привело к постепенному снижению частоты выделения 1 генотипа ВГС и повышению не 1 генотипа, особенно 3а генотипа, в популяции ВГС-инфицированных пациентов [25].

Исследования по генотипированию HCV в разных регионах Северной Евразии показали повсеместное доминирование генотипа 1b – от 50% (в Центрально-Черноземном регионе) до 82% (на Дальнем Востоке России). Генотип 1a можно отнести к западному, 2a – к восточному вариантам. Генотипы 2c, 4a, 5a относят к итальянскому, средневосточному и южноафриканскому вариантам, соответственно. Число вновь описываемых генотипов постоянно пополняется: 2k – в России; 3c, 3d, 3e, 3f – в Непале; 1c – в Индонезии; 4a, 4b, 4c – в Африке (Египет, Заир, Бурунди); 4d – в Дании; 5a – в ЮАР; 6a – в Гонконге и Вьетнаме; 6b, 7cd, 9cd – в Таиланде; 7ab, 8ab, 9a – во Вьетнаме. Определение генотипов у пациентов гепатитом С имеет чрезвычайно важное значение при определении курса лечения и прогноза [5].

## **1.2 Современные тенденции эпидемии ВИЧ-инфекции и ВГС-инфекции**

Глобальная эпидемия ВИЧ-инфекции в настоящее время охватила практически все регионы мира. С начала эпидемии ВИЧ-инфекции более чем 60 миллионов людей были инфицированы ВИЧ. На конец 2011 г. количество людей, инфицированных ВИЧ, составляло 34 млн чел.. В течение последних лет отмечен ряд позитивных тенденций в развитии глобальной эпидемии ВИЧ-инфекции. По данным общемировой статистики, постепенно снижается количество новых случаев ВИЧ-инфекции с 3,1 (3,0–3,3) в 2001 г. до 2,5 (2,2–2,8) млн в 2011 г. Показатель новых случаев ВИЧ-инфекции в 2011 г. снизился по сравнению с пиковым показателем 2001 г. на 22%. Данная закономерность отмечена в 33 странах мира, включая 22 страны из субэкваториальной Африки. Количество пациентов, умерших от СПИД-ассоциированных причин, снизилось с 2,0 (1,8–2,3) в 2002 г. до 1,7 (1,5–1,9) млн в 2011 г. Наибольшее

количество СПИД-ассоциированных смертей среди ВИЧ-инфицированных пациентов в мире было зафиксировано в 2005 г. – 2,2 (2,1–2,5) млн. Данные тенденции являются результатом влияния комплекса факторов, включая естественное развитие эпидемии ВИЧ-инфекции, проведение образовательных программ, профилактических мероприятий, улучшение мониторинга ВИЧ-инфицированных пациентов и внедрения АРТ в разных регионах мира. Количество ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ, увеличилось с 300 000 в 2002 г. до 8 000 000 на декабрь 2011 г. Широкое применение АРТ среди ВИЧ-инфицированных привело к постепенному снижению СПИД-ассоциированной летальности, увеличению продолжительности жизни, улучшению ее качества. Результатом данных мер явилось увеличение количества людей, живущих с ВИЧ, с 29,5 (27,7–31,7) в 2002 г. до 34,0 (31,4–35,9) млн, включая 3,4 (3,1–3,8) млн детей в 2011 г. При этом количество ВИЧ-инфицированных женщин достигло 54,4% среди взрослого населения [26].

Однако общемировые тенденции эпидемии ВИЧ-инфекции прослеживаются не во всех регионах мира. Так, в регионе Восточной Европы и Центральной Азии, к которому относится Республика Беларусь, начиная с 2008 г., отмечены рост новых случаев ВИЧ-инфекции, а также увеличение СПИД-ассоциированной летальности с 7800 (6000–11 000) в 2001 г. до 92 000 (63 000–120 000) – в 2011 г. По мнению экспертов ВОЗ, в данном регионе АРТ получают лишь 46% (1 100 000 человек) от реально нуждающихся в ней ВИЧ-инфицированных пациентов (2 400 000) [26, 27].

Общее число россиян, инфицированных ВИЧ, зарегистрированных в Российской Федерации до 30 июня 2012 г., составило 682 726 человек (по данным, сообщенным на 15 сентября 2012 г.), в том числе 6 071 детей в возрасте до 15 лет. Из них умерли, по данным персонифицированного учета, 88 974 человека. По данным мониторинга Роспотребнадзора, умерло существенно больше пациентов (118 594 на 30.06.2012 г.). В стране в 2011-2012 гг. наиболее негативное влияние на динамику развития эпидпроцесса ВИЧ-инфекции оказывали регионы

Уральского, Сибирского и Приволжского федеральных округов. В Центральном и Северо-Западном ФО в этот период наблюдалась стабилизация числа новых выявленных случаев ВИЧ-инфекции, а в Южном, Северо-Кавказском и Дальневосточном ФО регистрировались низкие показатели заболеваемости за последние 10 лет, однако наблюдалась тенденция к росту показателей [28, 29].

На 30 июня 2012 г. россияне, живущие с установленным диагнозом ВИЧ, составили 0,4% всего населения страны (пораженность: 415,0 на 100 тыс. населения). Среди населения Российской Федерации в возрасте 15–49 лет 0,76% жили с установленным диагнозом ВИЧ-инфекции.

В Российской Федерации ВИЧ-инфекция поражает преимущественно молодое население: за весь период наблюдения у 64,1% эта инфекция была диагностирована в возрасте до 30 лет. Среди мужчин в возрасте 30–34 года инфицированные ВИЧ составляли 2,4%, а среди женщин в возрасте 25–34 г. было 1,1% инфицированных [29].

На 30 июня 2012 г. к наиболее пораженным субъектам Российской Федерации относятся: Иркутская (зарегистрировано 1414,3 живущих с ВИЧ на 100 тыс. населения), Самарская (1320,7), Свердловская (1129,3), Ленинградская (1089,9), Оренбургская (1018,5) области, Санкт-Петербург (977,4), Ханты-Мансийский автономный округ (925,4), Кемеровская (824,7), Тюменская (762,0), Ульяновская (728,9), Челябинская (723,4) области, Пермский край (573,8), Тверская (560,9) Ивановская (539,5) области, Алтайский край (527,2), Новосибирская (502,1), Московская (474,6), Мурманская (469,2) области и Красноярский край (445,8). В этих регионах ранее сформировался большой резервуар инфекции среди потребителей наркотических препаратов [29].

Среди ВИЧ-инфицированных в Российской Федерации на середину 2012 г. по-прежнему преобладали мужчины (64,0%). С 2002 г. отмечается увеличение доли женщин. К 31 декабря 2011 г. в России было зарегистрировано 246 тысяч инфицированных ВИЧ женщин (36,0% всех зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции). В 2004–2012 годах 41–43% новых случаев



инфицирования ВИЧ было зарегистрировано среди женщин.

Хотя в Федеральный Центр СПИД были сообщены данные о главных факторах риска заражения ВИЧ-инфекцией не для всех инфицированных ВИЧ (только для 14 282 ВИЧ-позитивных лиц, выявленных в 2012 г.), тем не менее, эти данные достаточно репрезентативны для выявления общих тенденций эпидемического процесса. У 60,4% ВИЧ-позитивных, обнаруженных в 2012 г., основным фактором риска заражения было указано употребление наркотиков нестерильным инструментарием (2010 г. – 57,9%, 2009 г. – 59,7%, 2008 г. – 61,3%). За весь период наблюдения этот фактор риска заражения был указан у 265 тыс. ВИЧ-инфицированных. Гетеросексуальные контакты как основной фактор риска заражения были указаны у 38,3% впервые выявленных ВИЧ-позитивных за 2012 г. среди лиц с известными причинами заражения (в 2010 г. – 39,6%, в 2009 г. – 37,1%, 2008 г. – 35,6%). В абсолютных цифрах за весь период наблюдения гетеросексуальные контакты как основной фактор риска заражения были указаны у 88,5 тыс. инфицированных ВИЧ, в последние годы отмечен рост абсолютного числа таких лиц (2011 г. – 12 098 человек, в 2010 г. – 10 792 человека, в 2009 г. – 9 611, в 2008 г. – 9 182). В первом полугодии 2012 г. количество зараженных этим путем составило 5477 пациентов.

Доля ВИЧ-позитивных лиц, заражение которых, вероятно, связано с половыми контактами между мужчинами, составила в 2011 г. – 1,3%, 2010 г. – 1,3%, 2009 г. – 1,4%, 2008 г. – 1,1%. В первом полугодии 2012 г. сообщено только о 87 инфицированных среди MSM (0,6%).

Следует отметить, что в 2011 г. женщины инфицировались ВИЧ преимущественно при гетеросексуальных контактах (64,8% новых случаев), тогда как мужчины – при внутривенном введении наркотиков (75,3%). С 2002 года в стране половым путем преимущественно заражаются молодые женщины [29].

В Украине всего с 1987 г. по апрель 2013 г. официально зарегистрировано 230 993 случая ВИЧ-инфекции. С 1987 г. и до апреля 2013 г. от СПИДа в Украине умерло 29 745 человек, из них 330 случаев – детская смертность. Начиная с 2008 г.,



украинцы чаще всего инфицируются через незащищенный секс. Если в 2005 г. через сексуальные контакты инфицировались 33% людей, у которых была обнаружена ВИЧ-инфекция, то в 2010-2011 гг. этот процент вырос до 45%. Однако, как и в Российской Федерации, в Украине пока доминирует парентеральный путь инфицирования. Так, по данным на апрель 2013 г. парентеральный путь установлен у 102 355 (44,3%), половой – у 85 627 (37,1%). Доля ПИН в структуре парентерального пути инфицирования составила 99,9% (102 279 случаев). Украина остается лидером в Европе по темпам распространения ВИЧ-инфекции. По оценкам экспертов UNAIDS, в Украине с ВИЧ-инфекцией живет более 1% населения. И только каждый второй знает о своем диагнозе [30].

**ВГС-инфекция.** В 1999 г. ВОЗ было проведено исследование по частоте ВГС-инфекции в мировой популяции. В результате проведенных исследований выявлено, что приблизительно 170 млн чел. в мире инфицированы ВГС (3% мировой популяции), ежегодно в мире инфицируется ВГС от 3 до 4 млн. человек [36]. Принимая во внимание бессимптомное течение хронической ВГС-инфекции у большинства инфицированных, предполагается, что в 60–75% случаях ВГС-инфекция остается не выявленной [2].

ВГС-инфекция неравномерно распределена в разных странах мира. Наиболее высокая частота ВГС-инфекции отмечена в Египте (10–20% популяции), что связывают с кампанией по парентеральному лечению шистосомоза в период с 1960 по 1980 годы. Высокая частота ВГС-инфекции в Японии, связанная с широким применением трансфузии препаратов крови в конце 2 мировой войны, привела к тому, что летальность от ГЦК в 90-е годы составила 40 на 100 000 населения, в то время как в США этот показатель составлял 7 на 100000 [36, 37].

В США в 2002 г. частота ВГС-инфекции составила 1,8% населения, хотя предполагается, что реальный показатель может быть значительно выше [2].

В Европе частота ВГС-инфекции в целом составляет около 1%, с небольшими колебаниями в разных странах [36].

В Российской армии частота анти-ВГС среди

военнослужащих и доноров крови была 1,5%, с более высокими показателями частоты инфицированных в регионах Северного Кавказа, Дальнего Востока и Сибири (от 3,1 до 3,8%) и более низким показателем в Забайкальском регионе – 0,7% [37].

Заболеваемость ХГС в Российской Федерации (РФ) за последние 10 лет увеличилась более чем в 3 раза. Всего в 2010 г. в РФ были зарегистрированы: 3021 случай ОГС и 57052 впервые выявленных случая ХГС. Точное количество пациентов с ХГС в РФ неизвестно, расчетный показатель суммарного числа пациентов с ХГС, которые когда-либо попадали в поле зрения работников системы здравоохранения, на конец 2010 года составил – 2021081 человек, что соответствует приблизительно 1,47% от общей численности населения. По результатам данных диссертационных работ, выполненных на группах пациентов более 300 человек, а также данных регистра пациентов с ВГ Тюменской области было рассчитано, что доля пациентов с ХГС с умеренным и выраженным фиброзом печени (F2-F3 по METAVIR) составляет от 27 до 30%, а доля ЦП среди них достигает 18% [38].

### **1.3 Особенности развития эпидпроцесса при ВИЧ-инфекции и ВГС-инфекции в Республике Беларусь**

**ВИЧ-инфекция.** Учет ВИЧ-инфекции на территории Республики Беларусь (РБ) ведется с 1986 г. Эпидемию ВИЧ в Беларуси можно условно разбить на два этапа: первый продолжался с ноября 1986 г. по июль 1996 г., второй этап – с августа 1996 г. по настоящее время. Первый этап характеризовался относительно благоприятным течением эпидемии. За этот более чем десятилетний период в республике было выявлено всего 113 ВИЧ-инфицированных, что составляло 10,5 случая на 100 тысяч жителей. При этом почти половина всех диагностированных случаев приходилась на иностранных граждан, прибывших на учебу или работу в нашу страну из Центральной или Западной Африки – 49 чел., или 43,4%. Граждане РБ составили 56,6% (64 человека) среди всех инфицированных в этот период. Основным механизмом передачи

ВИЧ-инфекции были гетеросексуальные контакты (>78% всех случаев), а основной группой риска являлись молодые люди сексуально активного возраста – 20–29 лет. Понятно, что такая ситуация по ВИЧ-инфекции была временным явлением, учитывая, что в 1995 году в соседней Украине произошла вспышка ВИЧ-инфекции в Одессе и Николаеве. И действительно, в июне-июле 1996 года были зарегистрированы сначала одиночные случаи, а затем и групповые вспышки ВИЧ-инфекции среди молодых людей, вводящих наркотики внутривенно. К концу 1996 г. в Беларуси был зарегистрирован 1021 новый случай ВИЧ-инфекции, а кумулятивное количество составило 1134 [17, 31].

С 1996 г. развитие эпидемии ВИЧ в РБ приобрело качественно новый характер, так как количество новых случаев ВИЧ-инфекции к концу 1996 г. в 9,9 раза превысило кумулятивные данные за предыдущие 10 лет. С 1996 г. парентеральный путь инфицирования ВИЧ стал в РБ доминирующим.

В настоящее время ВИЧ-инфекция регистрируется более чем в 200 административных субъектах республики, однако наибольшее количество пациентов ВИЧ/СПИД сосредоточено в г. Светлогорске и районе, областных центрах, г. Минске и крупных промышленных центрах страны [17, 32].

Эпидемия ВИЧ-инфекции на территории РБ развивалась неравномерно в разных регионах страны (таблица 1.2) [33].

Таблица 1.2 – Эпидситуация по ВИЧ-инфекции в Беларуси на 01.04.2013 [33]

| Регион           | Зарегистрировано случаев | Распространенность на 100 000 населения |
|------------------|--------------------------|-----------------------------------------|
| Гомельская обл.  | 7078                     | 361,6                                   |
| Минская обл.     | 2041                     | 122,0                                   |
| г. Минск         | 2078                     | 94,2                                    |
| Брестская обл.   | 1111                     | 63,5                                    |
| Могилевская обл. | 856                      | 67,1                                    |
| Витебская обл.   | 776                      | 51,9                                    |
| Гродненская обл. | 605                      | 44,7                                    |
| Всего по РБ      | 14 545                   | 120,1                                   |

Как видно из таблицы 1.2, показатель кумулятивной заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Гомельской области значительно превышает республиканский, в то время как в Гродненском регионе данный показатель более чем в 2 раза ниже республиканского [17, 32].

Особенности эпидпроцесса ко-инфекции ВИЧ/ВГС были прослежены в регионах с наиболее высокой и наиболее низкой заболеваемостью ВИЧ-инфекцией в РБ.

В РБ эпидемия ВИЧ-инфекции началась и наиболее интенсивно развивалась среди ПИН. Однако количество ВИЧ-инфицированных, заразившихся в результате внутривенного введения наркотических препаратов, продолжает постепенно снижаться и на 01.04.2013 г. по кумулятивным данным составило 44,1% (6 415 человек). Удельный вес парентерального и полового пути инфицирования ВИЧ среди вновь выявленных ВИЧ-инфицированных представлен в таблице 1.3.

Таблица 1.3 – Частота (%) полового и парентерального пути инфицирования ВИЧ в РБ, в Гродненской и Гомельской областях

| Год  | РБ             |         | Гомельская область |         | Гродненская область |         |
|------|----------------|---------|--------------------|---------|---------------------|---------|
|      | Парентеральный | Половой | Парентеральный     | Половой | Парентеральный      | Половой |
| 2000 | 71             | 27      | 65,7               | 34,3    | 88,2                | 10,6    |
| 2001 | 71             | 27,8    | 63,9               | 36,1    | 85,7                | 14,3    |
| 2002 | 63,8           | 35      | 43,6               | 56,4    | 87,5                | 12,5    |
| 2003 | 62,8           | 35,5    | 49,7               | 50,3    | 38,1                | 61,9    |
| 2004 | 46,3           | 49,7    | 36,4               | 57,9    | 47,4                | 50      |
| 2005 | 36,8           | 57,3    | 29,8               | 64,4    | 34,2                | 58,5    |
| 2006 | 35,4           | 63,4    | 22,8               | 75      | 30                  | 70      |
| 2007 | 30,1           | 66,8    | 20,5               | 75,8    | 27,5                | 72,5    |
| 2008 | 22,1           | 75      | 17,2               | 80,1    | 31,7                | 65,9    |
| 2009 | 19,8           | 77,6    | 14,4               | 84,1    | 12,5                | 85,7    |
| 2010 | 20,9           | 75,1    | 11,4               | 86,5    | 9,6                 | 82,7    |
| 2011 | 21,2           | 76,1    | 11,4               | 85,2    | 15,1                | 83,0    |
| 2012 | 20,2           | 77,7    | 14,4               | 83,9    | 11,1                | 83,3    |

Как видно из таблицы 1.3, в динамике развития эпидемии ВИЧ в РБ отмечается четкая закономерность в изменении

ведущего пути передачи ВИЧ-инфекции: с парентерального пути при внутривенном введении наркотических препаратов в первые годы подъема заболеваемости ВИЧ (1996-2002) на половой путь. Так, если в 1996 г. более 90% вновь выявленных случаев ВИЧ-инфекции были связаны с внутривенным введением наркотических препаратов, то в настоящее время (01.04.2013) 83,7% вновь выявленных пациентов заразились через половые контакты [33].

Как видно из таблицы 1.3, в настоящее время в РБ и в 2 регионах половой путь инфицирования ВИЧ преобладает над парентеральным. В Гомельской области эта особенность выявлена раньше, чем в других регионах, что объясняется более ранним началом эпидемии ВИЧ и более высокими показателями инфицированности населения.

Динамика выявления частоты новых случаев инфицирования населения РБ ВИЧ и ВГС представлена на рисунке 1.1.

Динамика выявления частоты новых случаев инфицирования населения РБ ВИЧ и выявления новых случаев анти-ВГС позитивных лиц, включающих случаи острого, хронического гепатита С и носительства анти-ВГС, представлена на рисунке 1.1.

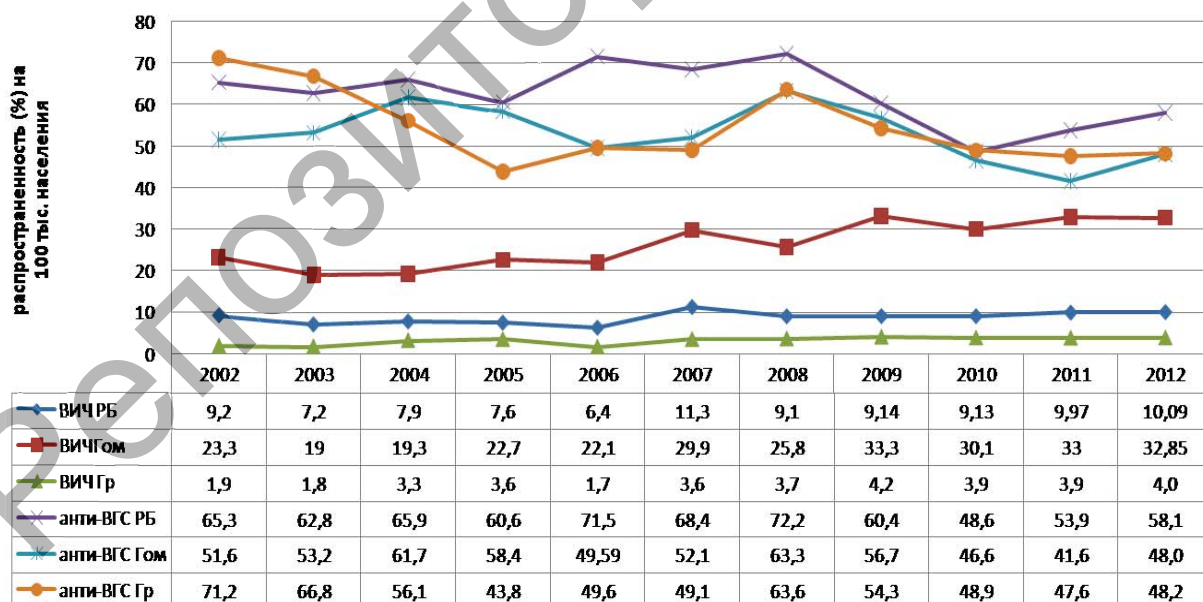


Рисунок 1.1 – Динамика выявления новых случаев инфицирования ВИЧ и ВГС (на 100 000 населения) в РБ, Гомельском и Гродненском регионах (2002–2012 гг.)



Как видно на рисунке 1.1, выявление новых случаев ВИЧ-инфекции представлено неравномерно в РБ: показатели в Гомельском регионе значительно выше, чем в РБ и Гродненском регионе. При этом сохраняется тенденция к нарастанию частоты новых случаев ВИЧ в обоих регионах. В то же время суммарное выявление в течение года всех случаев анти-ВГС позитивных лиц относительно равномерно представлено в исследуемых регионах и совпадает с общереспубликанскими показателями. При этом с 2008 года отмечена динамика к снижению частоты выявления новых случаев анти-ВГС позитивных лиц как в регионах, так и по РБ.

ВГС-инфекция рассматривается как маркерная (модельная) инфекция для ВИЧ. Так, ретроспективный анализ факторов, предшествующих возникновению первой крупной вспышки ВИЧ-инфекции в Гомельском регионе РБ, продемонстрировал, что за несколько лет до вспышки ВИЧ-инфекции в регионе отмечался подъем заболеваемости ВГС-инфекцией. Данный факт был связан с активацией парентерального пути передачи ВГС в среде ПИН, в которой в последующем произошло распространение ВИЧ-инфекции.

*Пути передачи и факторы риска при ВИЧ-инфекции.* Несмотря на то, что ВИЧ и ВГС имеют одинаковые пути передачи, риск инфицирования различается в зависимости от пути передачи. При парентеральном пути передачи с небольшими объемами крови у ПИН риск инфицирования ВГС в 10 раз выше, чем ВИЧ. Передача ВГС при случайном повреждении кожи инфицированной иглой (аварийная ситуация) составляет 15-30 на 1000 случаев, в то время как передача ВИЧ – только 3 на 1000 [17].

С другой стороны, ВИЧ легче передается при гетеросексуальных контактах и при вертикальном пути инфицирования по сравнению с ВГС. Частота выявления антител к ВГС у женщин – половых партнерш анти-ВГС позитивных мужчин – составляет 3%. В то время как частота выявления антител к ВИЧ у женщин – половых партнерш ВИЧ-инфицированных мужчин – в 4 раза выше [34, 35].

Как видно из таблицы 1.4, наиболее высокий риск передачи

ВГС отмечен при внутривенном введении наркопрепаратов, значительно более низкий – при половом и перинатальном пути, маловероятный в настоящее время при медицинских манипуляциях.

Таблица 1.4 – Относительный риск трансмиссии HBV, ВГС и ВИЧ-инфекции в зависимости от пути передачи инфекции [34]

| Путь передачи                         | HBV  | ВГС  | ВИЧ |
|---------------------------------------|------|------|-----|
| Внутривенное введение наркопрепаратов | +++  | ++++ | ++  |
| Половой путь                          | +++  | +    | ++  |
| Перинатальный                         | ++++ | +    | ++  |
| Манипуляции                           | +++  | +/-  | +/- |

Примечание: степень риска – сомнительная (+/-), низкая (+), умеренная (++) , высокая (+++), очень высокая (++++)

В то же время, как представлено в таблице 1.4, риск передачи ВИЧ при внутривенном введении наркопрепаратов ниже, чем для ВГС, хотя риск половой и перинатальной трансмиссии ВИЧ более высокий, чем ВГС.

*Распространенность ВГС-инфекции в РБ.* Учет ВГС-инфекции в РБ начат в 1996 г. и ведется по 3 категориям: острый гепатит С (ОГС), ХГС, «носительство» анти-ВГС. Необходимо учитывать, что если в группы ОГС и ХГС попадают пациенты, имеющие клинико-лабораторные признаки заболевания, то в группу «носительства» анти-ВГС относятся пациенты с наличием анти-ВГС без клинико-лабораторных проявлений заболевания. Принимая во внимание особенности естественного течения ВГС-инфекции, отсутствие обязательного тестирования на РНК ВГС методом ПЦР всех пациентов с анти-ВГС, можно предположить, что в группе «носителей» анти-ВГС находится большое число пациентов, имеющих ХГС. В связи с этим при оценке частоты выявления новых случаев ВГС-инфекции в республике и регионах нами проанализировано общее количество анти-ВГС – позитивных лиц, куда вошли пациенты с ОГС, ХГС и «носители» анти-ВГС (рисунок 1.1) [31, 32].

Как видно из рисунка 1.1, частота выявления новых случаев ВГС-инфекции в РБ, Гродненском и Гомельском регионах была приблизительно одинакова с невыраженной тенденцией к

нарастанию в течение 2007–2008 гг., в то же время с 2009 г. отмечена динамика к снижению частоты выявления новых случаев анти-ВГС позитивных лиц как в регионах, так и в РБ в целом.

Для выявления закономерностей и факторов, влияющих на эпидпроцесс по ВГС-инфекции, были проанализированы отдельно показатели ежегодного выявления новых случаев ОГС, ХГС и «носителей» анти-ВГС в РБ и 2 регионах и в РБ (рисунки 1.2–1.4).

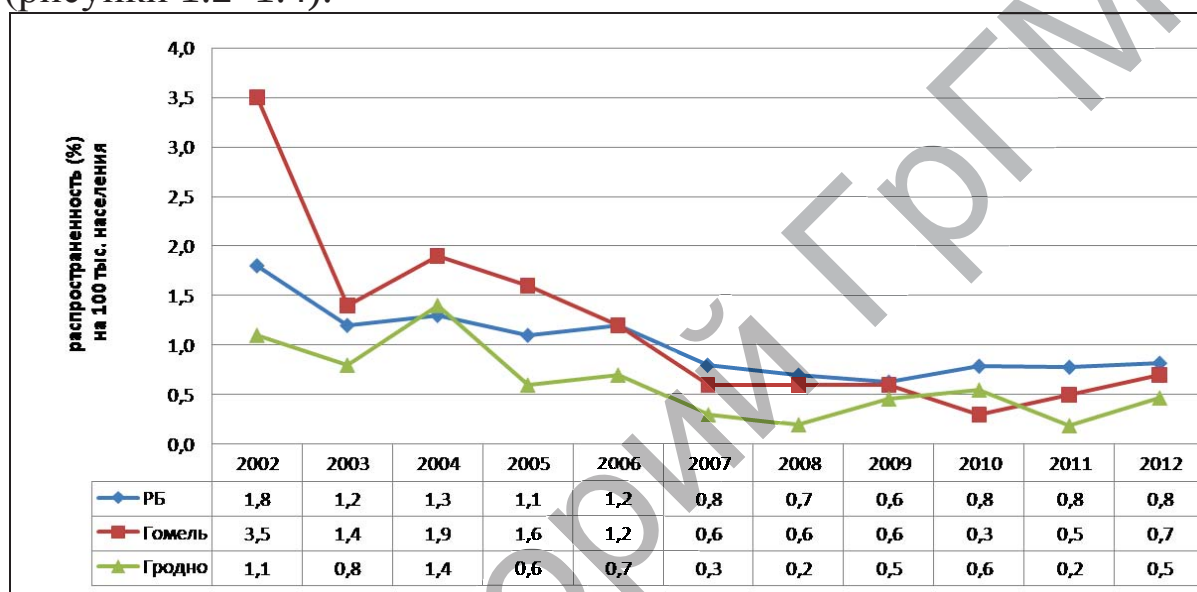


Рисунок 1.2 – Динамика выявления случаев острого гепатита С на 100 000 населения в РБ, Гомельском и Гродненском регионах за 2002-2012 гг.

Как видно на рисунке 1.2, в течение 2002–2012 гг. продолжалось снижение заболеваемости ОГС. Данный факт можно связать в первую очередь с качественным скринингом донорской крови на анти-ВГС в РБ, что привело к отсутствию посттрансфузионного ОГС за эти годы. В то же время динамика регистрации новых случаев ХГС имела обратную тенденцию (рисунок 1.3). Как видно на рисунке 1.3, отмечена четкая динамика нарастания частоты выявления ХГС, что соответствует общемировым тенденциям в эпидемиологии ВГС-инфекции и связано с естественным течением заболевания, при котором манифестные формы начинают проявляться через 20-30 лет от момента инфицирования. В связи с этим надо полагать, что современные противоэпидемиологические мероприятия,

приведшие к снижению заболеваемости ОГС, пока не оказывают влияния на рост частоты хронических форм ВГС-инфекции, так как многие пациенты инфицировались 20 и более лет тому назад [2]. Динамика выявления «носителей» анти-ВГС, начиная с 2008 г., имеет выраженную тенденцию к снижению как в РБ, так и в двух регионах. Данный факт связан с повсеместным использованием ПЦР-диагностики в последние годы, что позволяет врачам более обоснованно и грамотно дифференцировать случаи носительства анти-ВГС и ХГС.

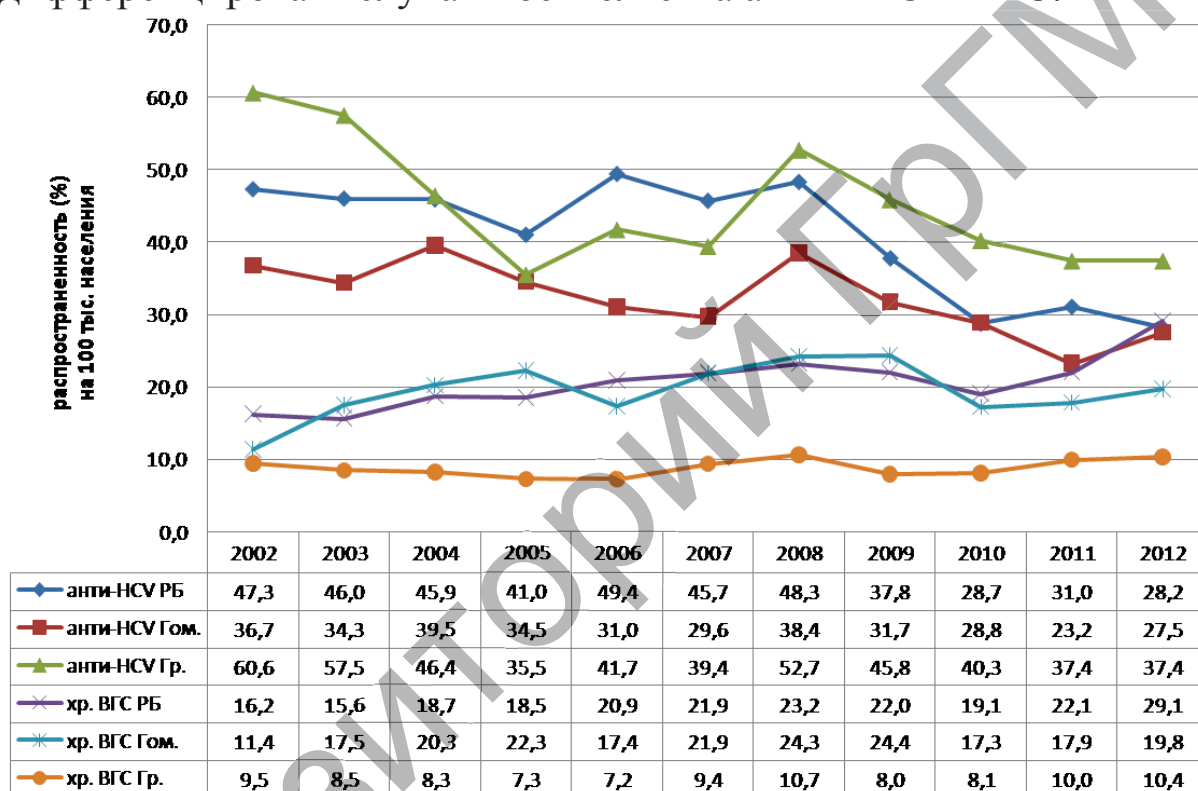


Рисунок 1.3 – Динамика выявления ХГС и носителей анти-ВГС на 100 000 населения в РБ, Гомельском и Гродненском регионах за 2002–2012 гг.

Отмечена обратно пропорциональная зависимость между частотой новых случаев ХГС и носительства анти-ВГС. Таким образом, при анализе тенденций эпидпроцесса ВГС-инфекции в РБ, в Гомельском и Гродненском регионах в течение последних 10 лет можно констатировать, что в обоих регионах и по РБ в целом отмечается тенденция к увеличению частоты заболеваемости хронической ВГС-инфекцией при наличии выраженного снижения заболеваемости ОГС, а также тенденция к снижению выявления носительства анти-ВГС за счет

повсеместного внедрения генетических методов верификации ВГС-инфекции в РБ.

*Пути передачи и факторы риска при ВГС-инфекции.* Эпидемиология ВГС-инфекции может быть условно разделена на 2 периода: период до внедрения тестов на ВГС (до начала 90 годов), и современный период – после внедрения тестов на ВГС-инфекцию в практику здравоохранения. В ранний период основной путь передачи ВГС-инфекции был связан с переливанием инфицированной крови и ее препаратов, пересадкой инфицированных органов и тканей. Большинство лиц, имеющих ВГС в настоящее время, были инфицированы 20-30 лет назад. По данным CDC, в США в период с 1985 по 1989 гг. частота инфицирования ВГС составляла 242 000 случаев в год, в то время как уже в 2001 г. – только 25 000 в год. Такое значительное снижение частоты выявления новых случаев ВГС-инфекции связывают в первую очередь с тем, что в начале 90-х годов прошлого столетия были повсеместно внедрены в клиническую практику тесты на ВГС-инфекцию, налажен эффективный скрининг доноров на ВГС. Это позволило достичь существенного снижения передачи ВГС с препаратами крови, при трансплантации органов и тканей. С 1994 г. считается, что риск посттрансфузионного ГС практически (хотя и не полностью) исключен. Существенными факторами риска передачи ВГС до 90-х годов прошлого столетия были различные медицинские манипуляции, в первую очередь гемодиализ. Частота инфицирования ВГС среди пациентов гемодиализа в Западной Европе составляла 20–30%. В настоящее время частота ВГС-инфицированных пациентов в данной группе составляет 1%, что не оказывает существенного влияния на эпидпроцесс по ВГС [2, 31].

В настоящее время наибольшее количество новых случаев ВГС-инфекции связано с использованием инъекционных наркотических препаратов. Широкое проведение образовательных программ по безопасному поведению в группах ПИН, программы обмена шприцев привели к тому, что риск передачи ВГС среди ПИН значительно ниже, чем в 60-е и 70-е годы 20-го столетия. Тем не менее, группа ПИН остается в настоящее время наиболее



уязвимой и в плане инфицирования ВГС – половина вновь выявляемых случаев ВГС приходится на группу ПИН, т.к. внутривенное введение наркопрепаратов – наиболее «эффективная» форма передачи ВГС. По данным США, 5-летнее введение наркопрепаратов приводит к инфицированию 50% лиц в группе ПИН [39].

На начало 2011 г. общая оценочная численность ПИН в Беларуси составила 81386 человек (74400-88400). Соотношение между выявленными и невыявленными ПИН 1/5,7. Таким образом, примерно 1,1%–1,3% населения РБ употребляют наркопрепараты, что соответствует 11-13 человек в расчете на 1000 населения в возрасте 15–64 лет [30]. Половой путь передачи ВГС не играет такого значения, как в случае ВГВ, который в настоящее время рассматривается как одна из наиболее распространенных инфекций, передающихся половым путем [40]. В исследованиях, проведенных в США, было показано, что наличие анти-ВГС достоверно коррелировало с ранним началом половой жизни, количеством половых партнеров. Среди 127 пациентов с инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), не являющимися ПИН, частота инфицирования ВГС составила 9,7%, что указывает на роль рискованного полового поведения при передаче ВГС. Эти данные были подтверждены и другими исследованиями. С другой стороны, 10-летнее наблюдение за моногамными парами в Италии (8060 пациентов в год), где один из супругов был инфицирован ВГС, показало отсутствие риска передачи ВГС половым путем. Также не было обнаружено доказательств половой передачи ВГС среди мужчин, имеющих секс с мужчинами (МСМ) в исследовании, включавшем 2 263 пациента в год. Такие противоречивые данные позволяют предполагать, что половая трансмиссия ВГС встречается достаточно редко и наиболее вероятна в группах лиц с рискованным половым поведением. Тем не менее, предполагается, что от 15 до 20% пациентов, имеющих в настоящее время ВГС-инфекцию, были инфицированы половым путем [37].

Низкий риск инфицирования ВГС доказан при вертикальной трансмиссии от матери к ребенку (6-7%) и в семейных очагах.

Назокомиальная и ятрогенная передача ВГС (акупунктура, стоматологические процедуры и др.) в настоящее время составляет около 5%. Источник инфекции остается неустановленным у 9-10% ВГС-инфицированных [37, 41].

К специальным группам, где частота инфицирования ВГС выше, чем в популяции в целом, относятся лица, изолированные в местах лишения свободы (МЛС) – до 25% инфицированных, ветераны, участвовавшие в локальных войнах (5,4%), реципиенты органов, например почек – от 50% среди имевших трансплантацию почек до 90-х годов 20-го столетия, до 27% после 90-х годов [2, 41].

#### **1.4 Эпидемиологические аспекты ко-инфекции ВИЧ/ВГС**

В настоящее время считается, что около 7 миллионов людей в мире имеют ко-инфекцию ВИЧ/ВГС [42]. Отмечено изменение ведущих путей передачи ВИЧ/ВГС в динамике развития эпидемии ВИЧ-инфекции в разных регионах мира. Так, в первые годы развития эпидемии в США и Западной Европе частота ко-инфекции достигала 75% и более среди пациентов, инфицированных после переливания контаминированных препаратов крови. В настоящее время этот путь практически ликвидирован в развитых странах мира, однако имеет место в странах с ограниченными ресурсами. Сохраняется высокая частота передачи ВИЧ/ВГС ко-инфекции при использовании парентеральных наркопрепаратов в ряде крупных городов Северной Америки, странах Восточной Европы и Юго Восточной Азии. В течение последнего десятилетия в США отмечено увеличение случаев острого гепатита С среди ВИЧ-позитивных MSM: с 0,1–0,2% в 1990 г. до 2,3–5,1 в 2007 г. Это подтверждает возможность эффективной трансмиссии ВГС при данном пути передачи среди ВИЧ-инфицированных лиц [31, 42].

Распространенность ко-инфекции ВИЧ/ВГС изучалась во многих исследованиях. В проспективном когортном европейском исследовании EuroSIDA, куда были включены ВИЧ-1-инфицированные пациенты из 89 европейских центров, а также Израиля и Аргентины, были выявлены значительные различия в

частоте ВГС-серопозитивных лиц среди ВИЧ-инфицированных пациентов в разных регионах Европы и мира. Среди включенных в исследование пациентов из разных стран (n) наиболее высокая частота ко-инфекции ВИЧ/ВГС (%) отмечена в следующих странах Европы: Украина (n=122, 71,3%), Польша (n=484, 61,2%), Эстония (n=80, 56,3%), Литва (n=80, 56,3%), Латвия (n=93, 66,7%), Италия (n=743, 56,9%), Испания (n=249, 53,0%), Португалия (n=270, 30,4%), Россия (n=93, 25,8%). Из РБ в исследование были включены 47 ВИЧ-инфицированных пациентов, частота ко-инфекции ВИЧ/ВГС среди них составила 70,2%. Наиболее низкая частота ко-инфекции по результатам исследования EuroSIDA отмечена в Румынии (n=100, 3,7%), в Греции (n=147, 5,4%), Венгрии (n=78, 5,4%), Бельгии (n=87, 11,5%), Люксембурге (n=88, 12,5%), Израиле (n=116, 5,2%). Среди ВИЧ-инфицированных ПИН частота ко-инфекции ВИЧ/ВГС достигла 80% и более в таких странах, как Италия, Португалия, Швейцария, Австрия, Словакия, Норвегия, Великобритания, Ирландия, Польша, Эстония, Литва, Латвия, Украина, Израиль и Беларусь [4].

Таблица 1.5 – Частота анти-ВГС позитивных лиц среди ВИЧ-инфицированных пациентов

| Страна, год исследования | Количество HIV+ пациентов, участвовавших в исследовании (абс.) | Частота анти – ВГС+ пациентов (%) |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Франция, 1996 [43]       | 1935                                                           | 43                                |
| США, 1999 [44]           | 350                                                            | 33                                |
| Нидерланды, 2000 [45]    | 394                                                            | 14                                |
| Греция, 2000 [46]        | 181                                                            | 14                                |
| Швеция, 2000 [47]        | 3111                                                           | 37                                |
| США, 2002 [48]           | 213                                                            | 16                                |
| США, 2003 [43]           | 510                                                            | 40                                |
| США, 2003 [49]           | 881                                                            | 43                                |
| Франция, 2003 [50]       | 1813                                                           | 28                                |
| США, 2003 [51]           | 2705                                                           | 17                                |

Результаты наиболее обширных исследований по распространенности ко-инфекции ВИЧ/ВГС представлены в

таблице 1.5.

Как видно из таблицы 1.5, частота ко-инфекции ВИЧ/ ВГС колебалась от 14 до 43%.

Частота ко-инфекции в зависимости от пути передачи ВИЧ представлена в таблице 1.6 [34].

Таблица 1.6 – Частота ко-инфекции ВИЧ/ВГС в зависимости от пути инфицирования ВИЧ

| Категория<br>ВИЧ-инфицированных пациентов | Анти-ВГС<br>позитивные пациенты (%) |
|-------------------------------------------|-------------------------------------|
| ПИН                                       | 53-99                               |
| МСМ (мужчины, имеющие секс с мужчинами)   | 3-14                                |
| Больные гемофилией                        | 98                                  |
| Все пациенты                              | 13-43                               |

Как видно из таблицы 1.6, наиболее высокая частота ко-инфекции в группе пациентов с парентеральным путем передачи ВИЧ (ПИН, больные гемофилией) и наименьшая при половой передаче ВИЧ (МСМ).

Ко-инфекция ВИЧ/ВГС повышает риск вертикальной трансмиссии ВГС от матери к ребенку. Установлено, что у ВИЧ-инфицированных пациентов риск передачи ВГС при половом контакте выше, чем при моноинфекции, и может достигать 19%. Так по результатам исследования, включавшего 2382 беременных, инфицированных обоими вирусами, перинатальная передача ВГС встречалась в 2,8 раза чаще, чем при моноинфекции ВГС [37, 52].

Эффективная АРТ, влияя на различные этапы жизненного цикла ВИЧ в инфицированном организме, приводит к снижению уровня вирусной нагрузки (ВН) ВИЧ в биологических жидкостях до неопределяемого (менее 50 копий/мл) [43, 53]. В такой ситуации риск передачи ВИЧ от инфицированного пациента, получающего АРТ, существенно снижается, что позволяет рассматривать АРТ как важный фактор, сдерживающий эпидемическое распространение ВИЧ. Однако в случае несоблюдения режимов АРТ высок риск формирования резистентности ВИЧ к АРП. В результате такой пациент может

явиться источником инфицирования других лиц резистентными к АРТ штаммами ВИЧ. Неблагоприятной тенденцией настоящего времени является высокая вероятность возникновения вторичной эпидемии, вызванной лекарственно устойчивыми штаммами ВИЧ [53, 54].

Для изучения эпидемиологических закономерностей ко-инфекции ВИЧ/ВГС были проанализированы эпидемиологические данные в 2 группах ВИЧ-инфицированных пациентов Гродненского региона: 1 группа представлена 127 пациентами с ко-инфекцией ВИЧ и ВГС, 2 группа – 40 ВИЧ-инфицированными пациентами без ко-инфекции вирусами парентеральных гепатитов [55].

Анализ эпидемиологических данных пациентов 1 группы установил, что 100 пациентов (78,7%) с ко-инфекцией были потребителями инъекционных наркотических препаратов (ПИН). Среди них были 84 мужчины и 16 женщин. Значительно меньше пациентов в 1 группе – 27 (21,3%), инфицировались половым путем, среди них было 15 женщин и 12 мужчин. Инфицирование ВИЧ на фоне существовавшей хронической HCV-инфекции произошло у 37 (29%) пациентов. Однако большинство пациентов узнали об инфицировании 2 вирусами одновременно. Для уточнения эпидемиологических особенностей ко-инфекции ВИЧ+ВГС был проведен сравнительный анализ эпидемиологических данных в группах ко-инфекции и моноинфекции ВИЧ (таблица 1.7).

Таблица 1.7 – Распределение ВИЧ-инфицированных пациентов по путям инфицирования ВИЧ

| Показатели          | 1-я группа, ВИЧ+ВГС, n=127 | 2-я группа, ВИЧ, n=40 | p*     |
|---------------------|----------------------------|-----------------------|--------|
| Парентеральный путь | 100 (78,7%)                | 3 (7,5%)              | < 0,05 |
| Половой путь        | 27 (21,3%)                 | 37 (92,5%)            | < 0,05 |

Примечание: \* – тест  $\chi^2$

Как видно из представленной таблицы 1.7, в группе пациентов с ко-инфекцией ведущим путем инфицирования был парентеральный путь, реализованный в результате внутривенного



введения наркопрепаратов. Значительное число пациентов (52%) в 1 группе было инфицировано до 2002 г., когда превалировал парентеральный путь инфицирования в регионе. В то время как при моноинфекции ВИЧ только 3 пациента были инфицированы до 2002 г., при этом инфицирование в двух случаях из них произошло в других регионах Беларуси – г. Барановичи Брестской области и г. Светлогорске Гомельской области, где подъем заболеваемости ВИЧ-инфекцией отмечен раньше, чем в Гродненском регионе. Характерно, что в группе моноинфекции ВИЧ в большинстве случаев пациенты указывали на половой путь инфицирования – 92,5%, парентеральный путь инфицирования отмечен лишь у 3 (7,5%) пациентов.

Предположительный регион инфицирования ВИЧ был установлен в 100 случаях ко-инфекции и 35 случаях моноинфекции ВИЧ (таблица 1.8). Среди пациентов, инфицированных в Гродненском регионе, город Лида как место инфицирования был указан 38 (63,3%) пациентами 1 группы и 3 (12,5%) пациентами 2 группы ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1.8 – Распределение пациентов по регионам инфицирования ВИЧ

| Предполагаемый регион инфицирования | 1-я группа<br>ВИЧ+ВГС, n=100 | 2-я группа<br>ВИЧ, n=35 |
|-------------------------------------|------------------------------|-------------------------|
| Гродно                              | 60 (60%)                     | 24 (68,6%)              |
| Гомель                              | 11 (11%)                     | 3 (8,6%)                |
| Минск                               | 16 (16%)                     | 2 (5,7%)                |
| Россия                              | 10 (10%)                     | 3 (8,6%)                |
| Украина                             | 3 (3%)                       | 1 (2,9%)                |
| Конго                               | -                            | 1 (2,9%)                |
| Румыния                             | -                            | 1 (2,9%)                |

Как видно из таблицы 1.8, большинство пациентов в обеих группах инфицировались в Гродненском регионе, однако часть пациентов указала на возможное инфицирование в других регионах Беларуси, СНГ и даже в странах дальнего зарубежья. Известно, что учет региона инфицирования и анализ генетических особенностей вирусов является важным аспектом эпидемиологического мониторинга, а также имеет большое значение для своевременного выявления селекции резистентных

штаммов вирусов и подбора адекватной схемы стартовой терапии ВИЧ в регионе [56]. Однако достоверную информацию о направлении заноса ВИЧ, пути инфицирования, возможных связях между пациентами в конкретном регионе можно установить по результатам секвенирования генома вирусов и установления филогенетических связей [57].

По данным на 01.05.2013 г., в Гродненской области количество пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС составило 216 человек, при этом доля их в структуре ВИЧ-инфицированных в регионе снизилась с 50,5% в 2008 г. до 35,6% в 2013 г. Характеристика пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС в Гродненском регионе представлена в таблице 1.9.

Таблица 1.9 – Распределение пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС по полу и путям инфицирования в Гродненском регионе абс. (%) на 01.05.2013

| Показатели                                    | 01.01.2008 г. | 01.05.2013 г. |
|-----------------------------------------------|---------------|---------------|
| Всего ВИЧ-инфицированных (n)                  | 368           | 612           |
| Ко-инфекция ВИЧ/ВГС (n)                       | 186           | 218           |
| Доля ко-инфекции среди ВИЧ-инфицированных (%) | 50,5%         | 35,6%         |
| Мужчины                                       | 113 (60,8%)   | 138 (63,9%)   |
| Женщины                                       | 73 (39,2%)    | 78 (36,1%)    |
| Парентеральный путь п/%                       | 124 (66,7%)   | 149 (69%)     |
| Половой путь (гетеросексуальные контакты) п/% | 60 (32,3%)    | 67 (31%)      |
| Не установлен п/%                             | 2 (1,0%)      | -             |

Примечание: p – тест  $\chi^2$

Как видно из таблицы 1.9, в динамике развития эпидемии ВИЧ-инфекции в Гродненском регионе отмечено снижение частоты лиц, ко-инфицированных ВГС. Это связано с возрастанием доли полового пути передачи ВИЧ среди лиц, не относящихся к ПИН. Подтверждением данного наблюдения является постепенное снижение частоты ко-инфекции среди вновь выявленных случаев ВИЧ-инфекции в последние годы: в 2010 г. – 13,5%; в 2011 г. – 20,8%, 2012 – 7,4%. Тем не менее, частота ВГС-инфекции среди ВИЧ-инфицированных пациентов значительно выше, чем среди населения в целом.

Проведен анализ частоты ко-инфекции ВИЧ/ВГС в г. Светлогорске и районе, где в настоящее время сосредоточено 50% ВИЧ-инфицированных Гомельского региона. Распределение пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС по полу и путям инфицирования представлено в таблице 1.10.

Таблица 1.10 – Распределение пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС по полу и путям инфицирования в Светлогорске и Светлогорском районе Гомельской области абс. (%)

| Показатели                                    | 01.01.2008 г. | 01.05.2013 г. |
|-----------------------------------------------|---------------|---------------|
| Всего ВИЧ-инфицированных (n)                  | 2623          | 3497          |
| Ко-инфекция ВИЧ/ВГС (n)                       | 1049          | 1397          |
| Доля ко-инфекции среди ВИЧ-инфицированных (%) | 40%           | 40,8%         |
| Мужчины                                       | 717 (68,4%)   | 972 (69,6%)   |
| Женщины                                       | 332 (31,6%)   | 425 (30,4%)   |
| Парентеральный путь п/%                       | 798 (76,2%)   | 1018 (72,9%)  |
| Половой путь (гетеросексуальные контакты) п/% | 231 (22%)     | 360 (25,8%)   |
| Не установлен п/%                             | 19 (1,8%)     | 20 (1,4%)     |

Примечание: р- тест  $\chi^2$

Как видно из таблицы 1.10, распределение пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС в Светлогорске и районе по путям инфицирования было приблизительно таким же, как у пациентов в Гродненской области. Однако в отличие от Гродненского региона доля ко-инфекции ВИЧ/ВГС в структуре ВИЧ-инфицированных пациентов в динамике эпидпроцесса в течение последних лет осталась, практически, без изменения.

Особенностью эпидпроцесса ассоциированной инфекции (микст-ВИЧ/ВГС) является наличие ее различных вариантов, формирование которых зависит от сроков и характера инфицирования возбудителями (ВИЧ, ВГС). В таком случае необходимо выделять 3 варианта микст-инфекции (ВИЧ+ВГС) [31, 32].

Первый вариант – ко-инфекция, когда происходит инфицирование обоими возбудителями (ВИЧ, ВГС) одновременно. Данный вариант в настоящее время является преобладающим в среде начинающих ПИН, практикующих

незащищенные методы наркопотребления.

Второй вариант – супер-инфекция ВИЧ, когда ВИЧ-инфекция присоединяется к имеющейся у пациента ВГС-инфекции. Такой вариант был достаточно широко распространен в начале эпидемии ВИЧ в Республике Беларусь, так как первые крупные вспышки ВИЧ-инфекции в РБ были отмечены среди ПИН, многие из которых к тому времени уже были инфицированы ВГС.

Третий вариант – супер-инфекция ВГС, когда ВГС-инфекция присоединяется к имеющейся у пациента ВИЧ-инфекции. Учитывая, что ВИЧ-инфекция облегчает половую и вертикальную трансмиссию ВГС, группа ВИЧ-инфицированных всегда должна рассматриваться как группа риска по ВГС-инфекции и периодически обследоваться на маркеры парентеральных гепатитов.

В клинической практике иногда сложно выделить вариант микст-инфекции (ко- или суперинфекции) у конкретного пациента. В то же время необходимо учитывать сроки присоединения каждой из инфекций, которые могут оказать влияние на течение и исходы заболевания.

### **1.5 Молекулярно-генетические исследования ВИЧ и ВГС у пациентов Гродненского региона**

*Генотипы ВГС и субтипы ВИЧ у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС.*

В группу исследования по определению генотипов ВГС были включены 145 пациентов из Гродненского региона с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС. Группу сравнения составили 95 пациентов с моноинфекцией ВГС, проживающих там же. Исследование по распространению генотипов ВГС выполнялось в 2 этапа [58].

На 1 этапе были определены генотипы ВГС у 145 пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, проживающих в различных районах региона. Выделение РНК ВГС из плазмы крови выполняли с использованием набора реагентов «РИБОсорб» (АмплиСенс, Россия), определение генотипа ВГС – методом ПЦР с электрофоретической детекцией продуктов ПЦР с

использованием набора реагентов «АмплиСенс® ВГС-генотип» (Россия).

Результаты 1 этапа исследования частоты выявления различных генотипов ВГС у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС и моноинфекцией ВГС представлены в таблице 1.11.

Таблица 1.11 – Частота генотипов ВГС у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС и моноинфекцией ВГС в Гродненском регионе, абс. (%)

| Генотипы ВГС | Ко-инфекция ВИЧ/ВГС, n=145 | Моноинфекция ВГС, n=95 | P     |
|--------------|----------------------------|------------------------|-------|
| 1 a          | 31 (21,4%)                 | 6 (6,1%)               | <0,05 |
| 1b           | 28 (19,3%)                 | 43 (45,2%)             | <0,05 |
| 2            | 4 (2,8%)                   | 2 (2,1%)               | >0,05 |
| 3a           | 56 (38,6%)                 | 44 (46,3%)             | >0,05 |
| РНК ВГС «-»  | 26 (17,9%)                 | -                      |       |

Примечание:\* – тест  $\chi^2$

Как видно из таблицы 1.11, частота генотипа 3a была приблизительно одинаковой в обеих группах пациентов ( $p>0,05$ ) и преобладала у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС. В то же время у пациентов с моноинфекцией ВГС частота 3a генотипа встречается приблизительно с такой же частотой, как и 1b генотип. При ко-инфекции ВИЧ/ВГС генотип 1b занимал 3 место по частоте после 1a генотипа и выявлялся значительно реже, чем при моноинфекции ВГС ( $p<0,05$ ). На 2 месте по частоте встречаемости у ко-инфицированных пациентов выявлялся 1a генотип, в то время как среди моно-ВГС-инфекции частота 1a генотипа ВГС была значительно более низкой ( $p<0,05$ ). Пациенты со 2-м генотипом ВГС составляли незначительную частоту в обеих группах. Обращала на себя внимание высокая частота РНК ВГС-негативных пациентов (17,9%) в группе ко-инфекции ВИЧ/ВГС, при этом у всех пациентов были обнаружены антитела к ВГС (anti-ВГС). Кроме того, в данной группе отсутствовали пациенты, получавшие противовирусную терапию ВГС. Можно предположить, что в группе с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС имела место высокая частота лиц с низкой (нетестируемой) вирусемией и/или спонтанной ремиссией ВГС, что можно связать с особенностями иммунного ответа на ВГС при ко-инфекции



ВИЧ/ВГС.

Наиболее распространенным вариантом ко-инфекции у пациентов с ВИЧ/ВГС ко-инфекцией была суперинфекция ВИЧ при установленной ранее ВГС-инфекции – 89 (61,4%) случаев. Вариант одновременной ко-инфекции двумя вирусами был установлен у 53 (36,5%) пациентов. Суперинфекция ВГС при установленной ранее ВИЧ-инфекции отмечена у 3 (2,1%) пациентов.

В таблице 1.12 представлены варианты ко-инфекции ВИЧ/ВГС у пациентов, инфицированных разными генотипами ВГС.

Таблица 1.12 – Варианты ко-инфекции ВИЧ и ВГС у ВИЧ-инфицированных пациентов, проживающих в Гродненском регионе, абс. (%)

| Тип<br>Ко-инфекции  | Генотипы ВГС |            |            |
|---------------------|--------------|------------|------------|
|                     | 3а, n=56     | 1а, n=31   | 1b, n=28   |
| Суперинфекция ВИЧ   | 38 (67,9%)   | 16 (51,6%) | 15 (53,6%) |
| Ко-инфекция ВИЧ/ВГС | 18 (32,1%)   | 13 (41,9%) | 13 (46,4%) |
| Суперинфекция ВГС   | -            | 2 (6,4%)   | -          |

Как видно из представленной таблицы 1.12, при всех генотипах ВГС основными вариантами ко-инфекции были суперинфекция ВИЧ и одновременная инфекция обоими вирусами. Среди пациентов с негативными результатами исследования на РНК ВГС (анти-ВГС позитивные) суперинфекция ВИЧ выявлена у 18 (69,2%), одновременная ко-инфекция – у 7 (26,9%), суперинфекция ВГС – у 1 (3,9%).

Второй этап выполнен в лаборатории ВИЧ-инфекции и сопутствующих инфекций ГУ «РНПЦ эпидемиологии и микробиологии» г. Минска (зав. лабораторией д.м.н. В.Ф.Еремин) в рамках задания ГНТП 03.15. «Изучить молекулярно-генетические характеристики возбудителей, разработать патоиммунологические критерии активности инфекционного процесса для обоснования схемы стартовой этиотропной терапии ко-инфекции ВИЧ и ВГС» (2009–2010 гг., ответственный исполнитель Н.В.Матиевская).

Для определения филогенетических связей между

генотипами ВГС были отобраны 36 образцов плазмы крови у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС. Из полученных образцов была выделена РНК ВГС с использованием набора «РНК-сорб» (ЦНИИ эпидемиологии, Россия) согласно прилагаемой инструкции, анализировали участок *cor/E1* вируса гепатита С. ПЦР в гнездовом варианте проводили на амплификаторе «Сорберт Reserch» (Австралия) в 2 этапа в объеме 25 мкл. Синтез кДНК проводили с использованием *random* (случайный) праймеров по следующей схеме: 25С – 10 мин., 42С – 60 мин., 70С – 10 мин. Праймеры были синтезированы в ОДО «Праймтех» (Беларусь).

Первый раунд ПЦР проводился в 25 мкл реакционной смеси, содержащей 0,5 мкл кДНК, 2,5 ммоль  $MgCl_2$ , 0,4 ммоль dNTPs, 0,50 ммоль каждого праймера (fw 290 5'-TGCCTGATAGGGTGCTTGCGAG, поз. 290-311; rw 5'-ACCAGTTCATCATCATATCCCATGCCAT, поз.1293-1320), 1U Tag-полимеразу и 1-кратный буфер для ПЦР. После начальной денатурации при 95°C в течение 5 минут проводили 40 циклов ПЦР по следующей схеме: 95°C – 1 мин., 63°C – 1 мин. и 72°C – 1 мин., с последующей инкубацией 5 мин. при 72°C и охлаждением до 4°C. Образец кДНК предварительно разводили в 10 раз.

Продукт первой ПЦР использовался для 2 раунда ПЦР, выполненной при тех же условиях, но с другим fw-праймером (5'-CGCGCGAGTAGGAAGACTTC, поз. 480-499) и температурой отжига 62°C. Образец ДНК предварительно разводили в 100 раз.

Анализ ПЦР-амплифицированной ДНК проводили методом гель-электрофореза согласно инструкции, прилагаемой к набору «ЭФ вариант 200», используя комплект реагентов для электрофоретической детекции продуктов амплификации в агарозном геле.

Полученные фрагменты специфической ДНК очищали с помощью колонок «Sigma SpinTN Post-Reaction Clean-up Columns» («Sigma», США).

Для проведения секвенирующей ПЦР применялся набор «BigDye terminators v. 3.1» («Applied Biosystems», США) со следующими режимами амплификации: 1 мин. при 96°C – 1 цикл,

10 с при 96°C, 5 с при 50°C, 2 мин. при 60°C – 25 циклов.

Продукты амплификации очищались ацетатно-спиртовой преципитацией.

Электрофорез очищенных фрагментов после секвенирующей ПЦР проводили на приборе «ABI Prism 3100 Avant» («Applied Biosystems», США). Анализ полученных фрагментов генома ВГС осуществлялся с использованием программных продуктов «Sequencing Analysis Software v.5.1.1», «BioEdit v. 7.0.9.0», «SeqScape v.2.6».

Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей проводился с помощью программы «Mega 4.1» (деревья с корнем построены методом присоединения соседей (neighbor-joining methods). Для выравнивания генетических последовательностей использовали программу «Clustal W».

Дополнительно на 2 этапе исследования у 35 пациентов были определены субтипы ВИЧ с определением филогенетических связей.

Дизайн и синтез пар праймеров к gag гену ВИЧ осуществляли с использованием базы данных GenBank и синтезатора нуклеиновых кислот Expedite 8900, США.

Дизайн и синтез пар праймеров к env гену ВИЧ осуществляли с использованием базы данных GenBank и синтезатора нуклеиновых кислот Expedite 8900, США.

РТ-ПЦР для генотипирования ВИЧ. Обратную транскрипцию для получения кДНК ВИЧ для генов gag и env проводили в объеме 20 мкл по следующей прописи: 5 x РТ-буфер – 4 мкл, обратный праймер (3' VNOT-для гена env и SK 39 для гена gag) 0,5 мкл, смесь трифосфатов 1,0 мкл (10mM), ингибитор РНКаз – 0,5 мкл, обратная транскриптаза – 1,0 мкл, РНК-10 мкл, бидистиллированная вода – 2,5 мкл. Реакцию обратной транскрипции проводили в таком режиме: 42°C – 60 мин.; 70°C – 15 мин.

Полимеразную цепную реакцию в гнездовом варианте проводили на амплификаторе «Corbet Research», Австралия, в два этапа, в объеме 50 мкл по следующей прописи:

*первый раунд:* MgCl<sub>2</sub> – 4 мкл (25mM), смесь трифосфатов –

1,0 мкл (10mM), праймеры по 0,5 мкл, 10х ПЦР буфер – 2,5 мкл, Taq-полимераза – 0,4 мкл, бидистиллированная вода –33,6 мкл кДНК – 5 мкл. Для проведения 1 раунда ПЦР использовали следующие праймеры:

|            |         |         |
|------------|---------|---------|
| <i>Env</i> | A0909-2 | 3'V3NOT |
| <i>Gag</i> | A0309-1 | SK39    |

ПЦР проводили в следующем режиме:

1. 95°C 3 min
2. 95°C 30"
3. 55°C 30"
4. 72°C 2 min
5. 72°C 10 min
6. 4°C – store

35 cycles

*второй раунд:* MgCl<sub>2</sub> – 5,0 мкл, смесь трифосфатов – 2,0 мкл, праймеры по 1мкл, 10 х ПЦР буфер – 5,0 мкл, Taq-полимераза – 0,4 мкл, бидистиллированная вода –34,6 мкл, кДНК – 2 мкл. Для проведения 2 раунда ПЦР использовали следующие праймеры:

| Праймеры     | <i>Env</i>     | <i>Gag</i>         |
|--------------|----------------|--------------------|
| fw primer 5' | A0627-1 5' KSI | A0492-2 GAG-2I-SP6 |
| rv primer 3' | A0624-1 3' KSI | A0491-2 GAGAE-3-T7 |

Реакцию ПЦР выполняли в следующем режиме:

1. 95°C 3 min
2. 95°C 30"
3. 55°C 30"
4. 72°C 2 min
5. 72°C 10 min
6. 4°C – store

25 cycles

Секвенирование проводили на генетическом анализаторе ABI Prizm 3100-Avant.

Оценку продуктов ПЦР проводили на колонках-микроконцентраторах согласно инструкции.

Для выравнивания и последующего филогенетического

анализа полученных секвенсов использовали программы «SeqScape v.2.6», «BioEdit» и «MEGA 4.1».

Анализ полученных последовательностей генов *env* и *gag* ВИЧ проводили с использованием программ SeqScape, BioEdit. Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей проводили с применением программы MEGA 4.1 (деревья с корнем построены методом присоединения соседей (neighbor-joining methods). Нуклеотидные дистанции рассчитывали по методу Кимуры. Позиции, содержащие делеции, не учитывали при попарном сравнении последовательностей. В качестве референс-последовательностей использовали ранее охарактеризованные индивидуальные последовательности субтипов и групп ВИЧ-1 с указанием их номера в ГенБанке. Достоверность филогенетических отношений определяли методом бутстреп-анализа с построением 100 деревьев. Указывались только значения бутстреп-анализа, превышающие 70.

По результатам молекулярно-генетического анализа ВИЧ у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС (2 этап) было установлено, что все 35 образцов были положительными по гену *env* и 33 из них (94,3%) принадлежали к субтипу А, распространенность которого составляет в настоящее время около 80-85% на территории Беларуси, а 2 (5,7%) – к субтипу В [5] (рисунок 1.4). Средняя эволюционная р-дистанция внутри нуклеотидных последовательностей ВИЧ для всех исследованных образцов, относящихся к субтипу А, по гену *gag* составила 0,04, а по гену *env* – 0,13, что свидетельствует о длительной циркуляции одних и тех же штаммов на территории страны.

При филогенетическом анализе 22 образцов, положительных по гену *gag* (рисунок 1.5), было установлено, что 21 (95,5%) из них относился к субтипу А, образуя единую филогенетическую группу вместе с референсными образцами из России и Украины, а 1 (4,6%) – к субтипу В. При исследовании образца плазмы крови пациента Ru-ov с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС была установлена рекомбинантная форма ВИЧ – АВ. По гену *gag* данный образец относился к субтипу А, по гену *env* – к субтипу В. При анализе эпидемиологического анамнеза данного пациента было установлено, что он длительное время проживал в Москве,



возможно, там и был инфицирован. Образец Ma-ul как по гену gag, так и по гену env принадлежал к субтипу В.

По результатам молекулярно-генетического анализа ВГС у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС из 36 проанализированных образцов плазмы крови 19 (52,8%) относились к генотипу 3а, 6 (16,6%) – генотипу 1b и 11 соответствовали 1а генотипу (30,6%). Нуклеотидные р-дистанции внутри каждой группы составили 0,06; 0,08; и 0,02 для 3а, 1b и 1а генотипа, соответственно. Все образцы, принадлежащие к генотипам 1а, 1b и 3а, кластрировались вокруг стандартных образцов, полученных из GenBank, и формировали несколько филогенетических групп, указывающих на один источник их происхождения (рисунок 1.6).

Таким образом, результаты исследований по генотипированию ВГС пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, проживающих в Гродненском регионе, подтвердили наличие преобладающей частоты 3а и 1а генотипов.

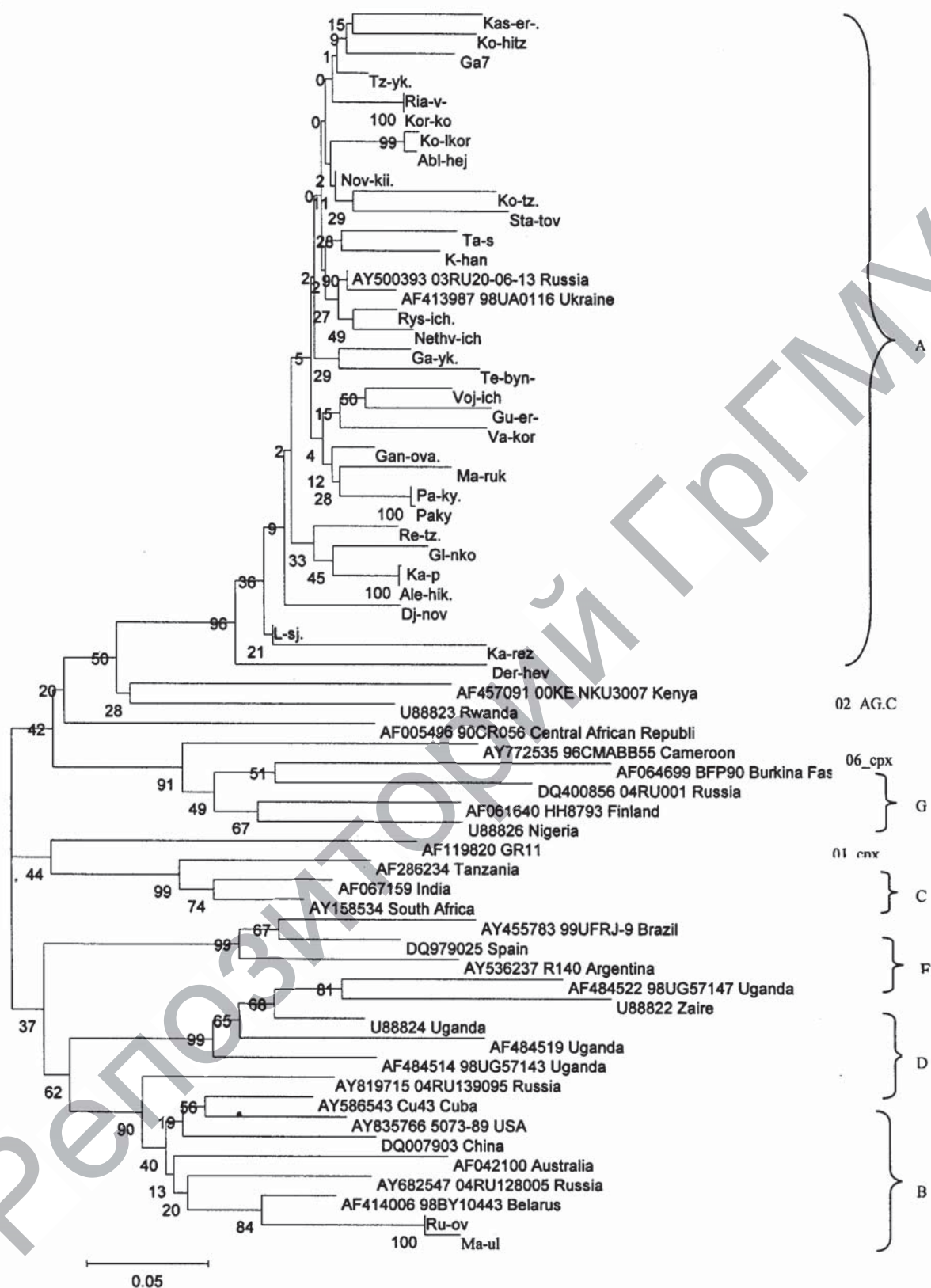


Рисунок 1.4 – Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей гена env ВИЧ, выделенного от пациентов с ко-инфекцией ВГС, проживающих в Гродно и Гродненской области

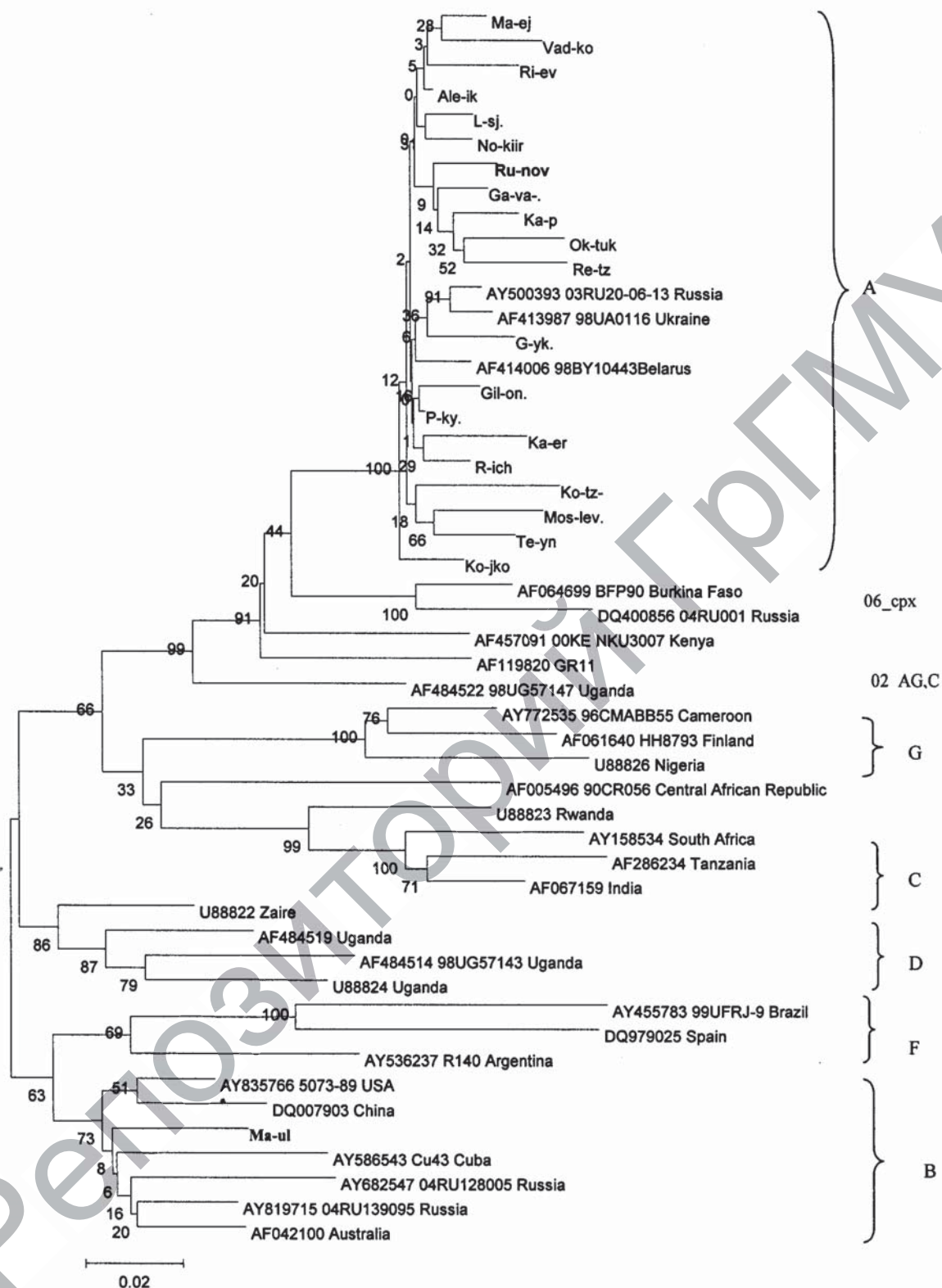


Рисунок 1.5 – Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей гена gag ВИЧ, выделенного от пациентов с ко-инфекцией вирусом ВГС, проживающих в Гродно и Гродненской области

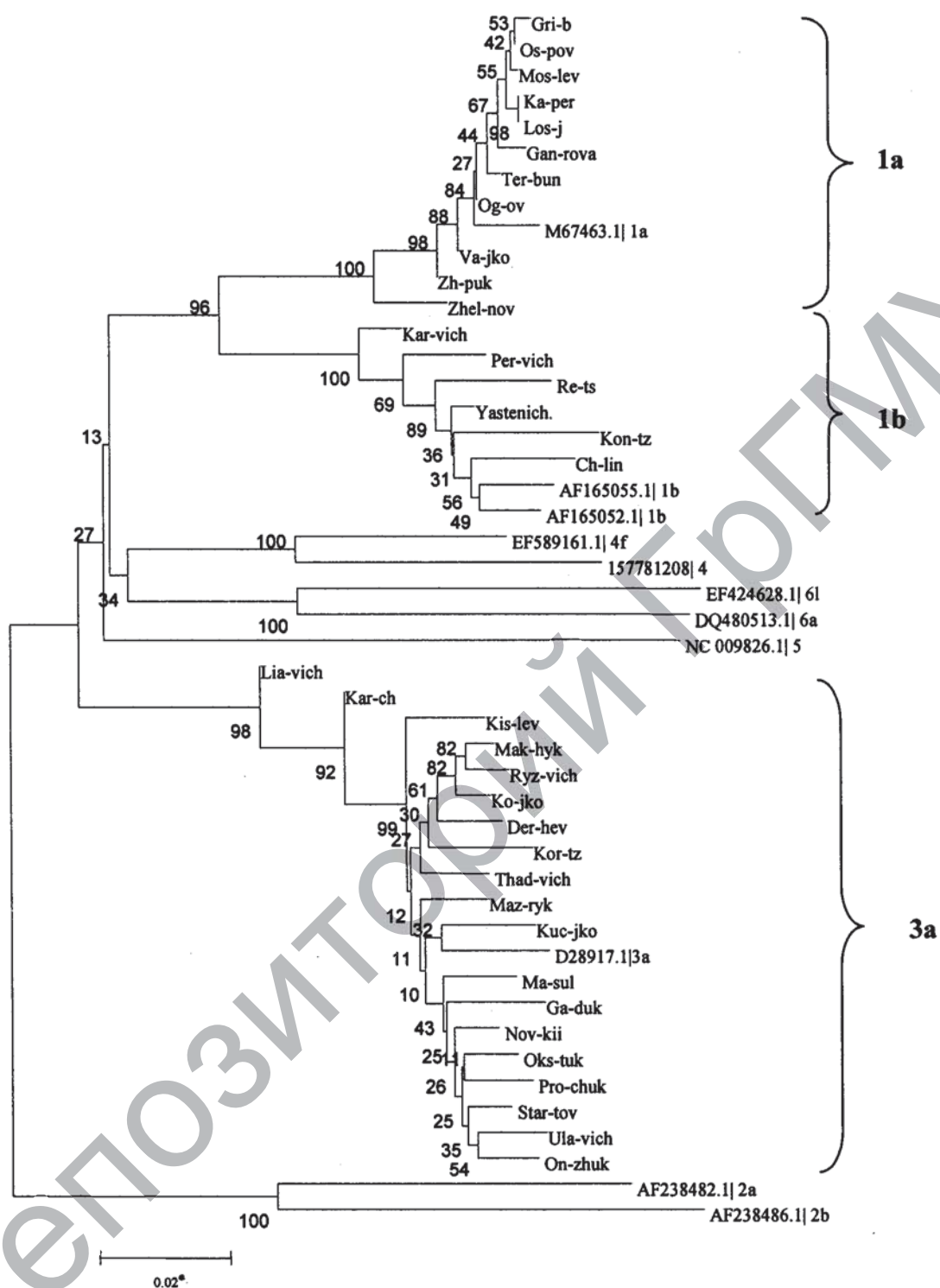


Рисунок 1.6 – Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей вируса гепатита С, выделенного из плазмы крови пациентов с ко-инфекцией ВИЧ, проживающих в Гродно и Гродненской области

**Заключение.** Анализ закономерностей эпидпроцесса ко-инфекции ВИЧ/ВГС в 2 регионах РБ позволяет сделать вывод, что эпидпроцесс по ВГС-инфекции в среде ВИЧ-инфицированных зависит от доминирующего пути передачи ВИЧ-инфекции в регионе. Ведущий путь передачи ВГС в данной группе пациентов – парентеральный, реализованный при внутривенном введении наркотических препаратов. Современные тенденции эпидпроцесса по ВИЧ характеризуются увеличением числа случаев инфицирования половым путем, что проявляется в постепенном снижении частоты случаев ВГС-инфекции у вновь выявленных ВИЧ-инфицированных пациентов. Однако частота ВГС-инфекции в группе ВИЧ-инфицированных остается значительно более высокой по сравнению с населением в целом, что подчеркивает существенное значение ВИЧ-инфицированных в поддержании эпидпроцесса по ВГС на достаточно высоком уровне в регионах РБ. Частота ВГС-инфекции среди ВИЧ-инфицированных пациентов значительно выше, чем в популяции в целом, и в мае 2013 г. составляла 35,6% в Гродненском регионе, 40,8% в Светлогорске Гомельской области.

Молекулярно-генетический анализ субтипов ВИЧ у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС установил, что в Гродненском регионе доминирующим субтипом ВИЧ является длительно циркулирующий субтип А (94,3%). Появление рекомбинантной формы АВ ВИЧ и субтипа В ВИЧ свидетельствует о заносе вируса из других регионов республики и сопредельных стран и требует проведения постоянного молекулярно-генетического мониторинга за распространением ВИЧ в более обширных группах пациентов [58. 59].

Молекулярно-генетический анализ субтипов ВГС у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС установил, что в Гродненском регионе у данных пациентов частота 1 (41,4%) и не 1 (40,7%) генотипов ВГС была приблизительно одинаковой. Среди не 1 генотипа ВГС доминировал 3а генотип (38,6%). Генотип 1 был представлен 1а (21,4%) и 1b (19,3%).

Среди пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС существует достаточно обширная РНК-негативная группа (17,9%), которым по современным критериям не показана противовирусная



терапия ВГС-инфекции, что подчеркивает важность генетических методов обследования в мониторинге ко-инфицированных пациентов [60].

#### Литература

1. UNAIDS Report on the global AIDS epidemic 2012 [Electronic resource]. – Mode of access : [www.unaids.org/.../unaids/.../2012/gr2012/201](http://www.unaids.org/.../unaids/.../2012/gr2012/201). – Date of access : 12.06.2013.
2. McHutchison, J.G. Understanding Hepatitis C / J.G. McHutchison // *Am. J. Manag. Care.* – 2004. – № 10. – P. S21-S29.
3. Sy, T. Epidemiology of Hepatitis C Virus (HCV) Infection / T. Sy, M.M. Jamal // *Int. J. Med. Sci.* – 2006. – № 3. – P. 41-46.
4. Influence of Hepatitis C Virus Infection on HIV-1 Disease Progression and Response to Highly Active Antiretroviral Therapy / J.K. Rockstroh [et al.] // *The J. of Infect. Dis.* – 2005. – № 192. – P. 992-1002.
5. Львов, Д.К. Медицинская вирусология : руководство / Д.К. Львов ; под ред. Д.К. Львова. – Москва : ООО «МИА», 2008. – 656 с.
6. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men / M.D. Gottlieb [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1981. – № 305. – P. 1425-1431.
7. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS) / F. Barre-Sinoussi [et al.] // *Science.* – 1983. – № 220. – P. 868-871.
8. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS / R.C. Gallo [et al.] // *Science.* – 1984. – № 224. – P. 500-503.
9. Levy, J.A. HIV pathogenesis: 25 years of progress and persistent challenges / J.A. Levy // *AIDS.* – 2009. – Vol. 23, № 2. – P. 147-160.
10. Genetic identity, biological phenotype, and evolutionary pathways of transmitted/founder viruses in acute and early HIV-1 infection / J.F. Salazar-Gonzalez [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2009. – № 206. – P. 1273-1289.
11. Adamson, C.S. Human immunodeficiency virus type 1 assembly, release, and maturation / C.S. Adamson, E.O. Freed // *Adv. Pharmacol.* – 2007. – № 55. – P. 347-387.
12. Engelman, A. The structural biology of HIV-1: mechanistic and therapeutic insights / A. Engelman, P. Cherepanov // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2012. – Vol. 10. – P. 279-290.
13. Беляков, Н.А. Вирус иммунодефицита человека – медицина / Н.А. Беляков ; под ред. Н.А. Белякова, А.Г. Рахмановой. – 2-е изд. – Санкт-Петербург : Балт. мед. образоват. центр, 2011. – Гл. 2 : Патология ВИЧ-инфекции / М.Р. Бобкова. – С. 39-62.
14. Increased neutralization sensitivity of recently emerged CXCR4-using human immunodeficiency virus type 1 strains compared to coexisting

CCR5-using variants from the same patient / E.M. Bunnik [et al.] // J. of virology. – 2007. – № 81. – P. 525-531.

15. Waki, K. Macrophages and cell-cell spread of HIV-1 / K. Waki, E. Freed // Viruses. – 2010. – № 2. – P. 1603-1620.

16. Groot, F. Efficient HIV-1 transmission from macrophages to T cells across transient virological synapses / F. Groot, S. Welsch, Q.J. Sattentau // Blood. – 2008. – Vol. 111. – P. 4660-4663.

17. Особенности развития эпидемии ВИЧ/СПИДа в Гомельской области в 2008-2011 гг. : сообщ. 3 / В.Ф. Еремин [и др.] // Здоровоохранение. – 2013. – № 4. – С. 14-26.

18. Houghton, M. Hepatitis C viruses / M. Houghton, D.M. Knipes, P.M. Howwly // Fields virology. – Philadelphia : Lippincott, Williams&Wilkins, 2001. – P. 1035-1058.

19. Short Guide to Hepatitis C / S. Mauss [et al.]. – Flying Publisher, 2013. – [Chap. 2] : HCV Structure and Viral Replication / B. Kupfer. – P. 23-29.

20. High-Resolution Functional Profiling of Hepatitis C Virus Genome / V. Arumugaswami [et al.] // PLoS Pathog. [Electronic resource]. – 2008. – № 4 (10). – P. e1000182. – Mode of access : doi:10.1371/J..ppat.1000182The latter encodes a. – Date of access : 05.07.2013.

21. Tan, S.L. Hepatitis C Viruses: Genomes and Molecular Biology / S.L. Tan. – [Chap. 1] : HCV genome and life cycle / S. Chevaliez, J.-M. Pawlotsky. – Norfolk (UK), 2006 // Horizon Bioscience [Electronic resource]. – Mode of access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1613/>. – Date of access : 12.06.2013.

22. Krekulova, L. Structure and function of hepatitis C virus proteins: 15 years after / L. Krekulova, V. Rehak, L.W. Riley // Folia Microbiol. – 2006. – № 51 (6). – P. 667-680.

23. Joyce, M.A. The cell biology of hepatitis C virus / M.A. Joyce, D. Lorne, J. Tyrrell // Microbes and Infect. xx. – 2010. – P. 1-9.

24. Zylberberg, H. Reciprocal Interactions Between Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus Infections / H. Zylberberg, S. Pol // Clin. Infect. Dis. – 1996. – № 23. – P. 1117-1125.

25. Van Soest, H. Hepatitis C: changing genotype distribution with important implications for patient management /H. van Soest, G.J. Boland, K.J. van Erpecum // The Netherland J. of Medicine. – 2006. – Vol. 64, № 4. – P. 96-98.

26. HIV/AIDS surveillance in Europe 2011 [Electronic resource]. – Mode of access : [//www.ecdc.europa.eu/www.euro.who.int](http://www.ecdc.europa.eu/www.euro.who.int). – Date of access : 12.06.2013.

27. Stronger in Partnerships AIDS Foundation East-West (AFEW) // Ann. Rep. [Electronic resource]. – 2011. – Mode of access : [//www.afew.org](http://www.afew.org). – Date of access : 10.06.2013.

28. ВИЧ-инфекция в России, Беларуси, Украине и Молдове 2008 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.afew.org/ru/centr-znani/vich-infekcija/>. – Дата доступа : 01.10.2012.

29. Федеральный научно-методический Центр по профилактике и борьбе со СПИДом [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.hivrussia.ru>. – Дата доступа : 30.05.2013.

30. State Service of Ukraine on HIV/AIDS prevention and Other Socially Dangerous Diseases [Electronic resource]. – Mode of access : <http://dssz.gov.ua/index.php/uk/nacionalna-rada>. – Date of access : 14.06.2013.

31. HIV/НСV-ко-инфекция: закономерности эпидемического процесса в разных регионах Республики Беларусь / Н.В. Матиевская [и др.] // Здоровоохранение. – 2010. – № 4. – С. 11-18.

32. Закономерности HIV-, НCV- и HIV/НСV ко-инфекции в Республике Беларусь / Н.В. Матиевская [и др.] // Инфекционные болезни. – 2010. – Т. 8, № 4. – С. 38-45.

33. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции на территории Республики Беларусь [Электронный ресурс] / В.В. Гринь ; Отд. профилактики ВИЧ/СПИД ГУ «Респ. центр гигиены, эпидемиологии и обществ. здоровья». – Режим доступа : <http://www.belaid.net/other/situation/>. – Дата доступа : 26.06.2013.

34. Interaction between HIV-1 and HCV infections: towards a new entity? / M. Winnock [et al.] // J. of Antimicrobial Chemotherapy. – 2004. – № 53. – P. 936-946.

35. Sulkowski, S. Therapeutic issues in HIV/HCV-coinfected patients / S. Sulkowski, Y. Benhamou // J. of Viral Hepatitis. – 2007. – № 14. – P. 371-386.

36. Hepatitis C : Fact Sheet 164 // Weekly Epidemiological Record [Electronic resource]. – 2000. – № 49. – Mode of access : <http://www.who.int/inf-fs/en/fact164.html>. – Date of access : 12.09.2009.

37. Shepard, C.W. Global epidemiology of hepatitis C virus infection / C.W. Shepard, L. Finelli, M.J. Alter // Lancet Infect. Dis. – 2005. – № 5. – P. 558-567.

38. Оценка социально-экономического бремени гепатита С в Российской Федерации / Н.Д. Ющук [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2013. – № 2 (69). – С. 18-33.

39. How can hepatitis C be prevented in the long-term? / P. Mateu-Gelabert [et al.] // Int. J. Drug. Policy. – 2007. – № 5. – P. 338-340.

40. Региональные особенности наркологической ситуации в Республике Беларусь : монография / В.В. Лелевич [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2012. – [Гл. 2.2 : Инъекционное потребление наркотиков]. – С. 42-43.

41. Цыркунов, В.М. НCV-инфекция : История. Этиология.

Эпидемиология. Патоморфогенез. Патоиммуногенез. Апоптозогенез. Классификация. Хронический гепатит С. Клиника. Коинфекция. Исходы. Диагностика. Биопсия печени. Лечение. Диспансеризация. Профилактика. Взрослые, дети, беременные : монография / В.М. Цыркунов, Н.В. Матиевская, С.П. Лукашик ; под ред. В.М. Цыркунова. – Минск : Асар, 2012. – 480 с.

42. Soriano, V. The changing epidemiology of liver diseases in HIV patients / V. Soriano, P. Barreiro, K. Sherman // *AIDS*. – 2013. – № 15. – P. 25-31.

43. HIV-infected patients in the HAART era: how do hepatitis C virus coinfecting patients differ? / O.M. Falusi [et al.] // *AIDS Patient Care and STDs*. – 2003. – № 17. – P. 13-16.

44. Staples, C.T.Jr. Hepatitis C in the HIV (human immunodeficiency virus) Atlanta V. A. (Veterans Affairs Medical Center) Cohort Study (HAVACS): the effect of coinfection on survival / C.T.Jr. Staples, D. Rimland, D. Dudas // *Clin. Infect. Dis.* – 1999. – № 29. – P. 150-154.

45. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection / M. den Brinker [et al.] // *AIDS*. – 2000. – Vol. 14. – P. 2895-2902.

46. The prevalence of hepatitis B and C in HIV-positive Greek patients: relationship to survival of deceased AIDS patients / A. Dimitrakopoulos [et al.] // *J. of Infect.* – 2000. – Vol. 40. – P. 127-131.

47. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study / G. Greub [et al.] // *Lancet*. – 2000. – Vol. 356. – P. 1800-1805.

48. Hepatitis C virus prevalence among patients coinfecting with human immunodeficiency virus: a cross-sectional analysis of the U.S. adult AIDS clinical trials group / K.E. Sherman [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 34. – P. 831-837.

49. Testing, referral, and treatment patterns for hepatitis C virus coinfection in a cohort of veterans with human immunodeficiency virus infection / S.L. Fultz [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 36. – P. 1039-1046.

50. Co-infection VIH-VHC à l'hôpital. Enquête nationale juin 2001. Hospitalized HIV-HCV co-infected patients. A French national survey made in June 2001 / D. Salmon-Céron [et al.] // *Médecine et Maladies Infect.* – 2003. – Vol. 33. – P. 78-83.

51. Prevalence and characteristics of hepatitis C virus coinfection in a human immunodeficiency virus clinical trials group: the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS / E.M. Tedaldi [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 36. – P. 1313-1317.

52. Association of HCV and HBV markers in Spanish HIV-seropositive patients in relation to risk practices / M.L. Rodriguez-Mendez [et al.] // *Hepatogastroenterology*. – 2003. – № 50. – P. 2093-2097.

53. Clinical and Epidemiological Features of Patients with Chronic Hepatitis C Co-Infected with HIV / E.L. Braga [et al.] // *The Braz. J. of Infect. Dis.* – 2006. – № 10 (1). – P. 17-21.

54. Impact of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: A meta-analysis / L. Deng [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – № 15 (8). – P. 996-1003.

55. Эпидемиологические и клинические особенности HCV-инфекции у ВИЧ-инфицированных больных в Гродненской области / Н.В. Матиевская [и др.] // *Медицинская панорама*. – 2009. – № 7. – С. 10-12.

56. Virus prevalence among patients infected with Human Immunodeficiency Virus: a cross-sectional analysis of the US adult AIDS Clinical Trials Group / K.E. Sherman [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2002. – № 34. – P. 831-837.

57. Молекулярно-генетические особенности вируса гепатита С в Республике Беларусь / Е.Л. Гасич [и др.] // *Здравоохранение*. – 2010. – № 12. – С. 27-34.

58. Матиевская, Н.В. Генотипы ВГС и субтипы ВИЧ у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС в Гродненском регионе Республики Беларусь / Н.В. Матиевская [и др.] // *Медицинская панорама*. – 2013. – № 1. – С. 9-15.

59. Субтипы вируса иммунодефицита человека у пациентов в Гродненском регионе Республики Беларусь / В.Ф. Еремин, Н.В. Матиевская, Е.Л. Гасич, В.М. Цыркунов : материалы III Ежегод. Всерос. Конгр. по инфекц. болезням, Москва, 28-30 марта 2011 г. // *Инфекционные болезни*. – 2011. – № 9. – С. 121.

60. Метод молекулярно-генетического мониторинга вируса гепатита С на территории Республики Беларусь : инструкция по применению : утв. 2010 г. рег. № 034-0310 / В.Ф. Еремин, Н.В. Матиевская, Е.Л. Гасич, В.М. Цыркунов ; М-во здравоохранения Республики Беларусь, Респ. науч.-практ. центр эпидемиологии и микробиологии, Гродн. гос. мед. ун-т. – Минск, 2010. – 11 с. : табл.



## ГЛАВА 2 ИММУННЫЙ ОТВЕТ У ПАЦИЕНТОВ С КО-ИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ/ВГС

### 2.1 Особенности клеточного иммунитета у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС

Ко-инфекция ВИЧ/ВГС является качественно новым состоянием по сравнению с составляющими ее моноинфекциями и характеризуется сокращением сроков формирования цирроза печени, ГЦК, ростом «печеночных» причин смерти. Высокая частота коинфекции ВГС у ВИЧ-инфицированных пациентов позволяет рассматривать данное заболевание как важнейшую причину заболеваемости и летальности ВИЧ-инфицированных пациентов в настоящее время [1].

Клеточный иммунитет при ВИЧ-инфекции реализуется посредством как врожденных, так и приобретенных (адаптивных) механизмов. В реализации клеточного врожденного иммунного ответа участвуют дендритные клетки (ДК), естественные киллеры (ЕК), Т-лимфоциты со свойствами ЕК (ТЛЕК), а также  $\gamma\delta$ Т-лимфоциты. К факторам приобретенного клеточного иммунного ответа (ИО) относят  $CD4^+$  Т-хелперы и  $CD8^+$  Т-цитотоксические лимфоциты.  $CD4^+$  Т-лимфоциты играют важную роль «помощников» для В- и Т-лимфоцитов при реализации ИО. Кроме того, некоторые  $CD4^+$  Т-лимфоциты обладают цитотоксической активностью. «Хелперный» эффект  $CD4^+$  Т-лимфоцитов особенно важен для полноценной активности  $CD8^+$  Т-лимфоцитов. Развитие ИО при ВИЧ-инфекции по Th1 типу, особенно при достаточном специфическом  $CD8^+$ -ответе, обеспечивает сильный иммунологический контроль над ВИЧ-инфекцией и ассоциируется с хорошим клиническим прогнозом [2, 3].

Ключевым аспектом патогенеза иммуносупрессии при ВИЧ-инфекции является активация ИС [2]. В данной работе представлены результаты изучения маркеров активации и супрессии ИО при естественном течении ко-инфекции ВИЧ/ВГС и под влиянием АРТ. Клеточными маркерами активации ИО

считаются такие молекулы, как HLA-DR, CD38+, CD71+ [2]. К маркерам супрессии ИО относят CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Т-клетки, которые являются регуляторными FoxP3-экспрессирующими клетками. Количество таких клеток в крови здоровых доноров составляет 0,7-5,5% от периферических мононуклеарных клеток. У ВИЧ-инфицированных пациентов Treg клетки вызывают супрессию как ВИЧ-специфического, так и общего клеточного ИО [4].

Хемокиновые рецепторы (ХР) CXCR4 (CD184) и CCR5 (CD195) являются основными корецепторами ВИЧ, участвующими в механизмах связывания и проникновения ВИЧ в клетки человека. Натуральными лигандами для CCR5-рецепторов являются хемокины MCP-2 (monocyte chemoattractant protein) и MIP1 (macrophage inflammatory protein 1), которые участвуют в активации Т-лимфоцитов [5, 6]. Натуральным лигандом для CXCR4 является высокоактивный хемокин SDF-1 (stromal cell-derived factor-1), который блокирует вход Х4-тропных вирусов в клетку in vitro [7, 8]. Экспрессия ХР ассоциируется с активацией определенного типа ИО. Известно, что CCR5-рецептор ассоциирован с Th1 типа ИО [3].

Изучение особенностей клеточного иммунитета при ко-инфекции ВИЧ/ВГС представляет интерес с точки зрения поиска эффективных подходов в мониторинге хронической ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Показатели клеточного иммунитета были определены в 4-х группах пациентов. В 1 группу включен 51 пациент с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, во 2 группу – 23 пациента с ВИЧ-инфекцией, в 3 группу – 10 пациентов с ВГС-инфекцией. Группу контроля составили 16 здоровых лиц (3 мужчин и 13 женщин, без маркеров парентеральных гепатитов и ВИЧ-инфекции, средний возраст 32,5±15,1 лет). Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 2.1.

Как видно из таблицы 2.1, возраст пациентов не различался достоверно в группах ВИЧ-инфицированных пациентов. В 1 и 3 группах было большинство мужчин, в то время как во 2 группе распределение пациентов по полу было приблизительно одинаковым. Парентеральный путь инфицирования ВИЧ в связи с ПИН был установлен в 55% случаев в 1 группе, в 10% – в 3.

Таблица 2.1 – Характеристика пациентов в группах наблюдения

| Показатель                     | 1-я группа,<br>n=51 | 2-я группа,<br>n=23 | 3-я группа,<br>n=10 |
|--------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Возраст, годы                  | 34,1±5,9            | 33,4±6,3            | 40,3                |
| Мужчины, абс. (%)              | 39 (76,5)           | 11(47,8)            | 7 (70)              |
| Женщины, абс. (%)              | 12 (23,5)           | 12 (52,2)           | 3 (30)              |
| ПИН n (%)                      | 28 (54,9) ***       | 0                   | 1(10)               |
| 1 генотип ВГС, n (%)           | 17 (33,5) ****      |                     | 7 (70) **           |
| Не 1 генотип ВГС, n (%)        | 16 (31,3)           |                     | 3 (30)              |
| 1 клиническая категория, n (%) | 22 (43,1)           | 16 (69,6)           |                     |
| 2 клиническая категория, n (%) | 23 (25,1) ***       | 2 (8,7) **          |                     |
| 3 клиническая категория, n (%) | 4 (7,8)             | 4 (17,4)            |                     |
| 4 клиническая категория, n (%) | 2 (3,9)             | 1 (4,4)             |                     |
| СПИД, n (%)                    | 12 (23,5)           | 6 (26,1)            |                     |
| Получали АРТ, n (%)            | 17 (33,3)           | 6 (26,1)            |                     |

Примечание: \*\* –  $p < 0,05$  при сравнении с пациентами 1 группы; \*\*\* –  $p < 0,05$  при сравнении с пациентами 2 группы; \*\*\*\* –  $p < 0,05$  при сравнении с пациентами 3 группы, тест  $\chi^2$ ; ПИН – потребители инъекционных наркотических препаратов; АРТ-антиретровирусная терапия

В работе были использованы следующие моноклональные антитела производства «Becton Dickenson» (США):

- 1) CD3 (SK7, FITC) / CD16 (B73.1, PE) + CD56 (NCAM 16.2, PE) / CD45 (2D1, PerCP) / CD19 (SJ25C1, APC)
- 2) CD4 (SK3, FITC) /CD8 (SK1, PE) /CD3 (SK7, PerCP)
- 3) HLA-DR (L243, APC)
- 4) CD4 (SK3, APC)
- 5) CD184 (CXCR4) (12G5, PE)
- 6) CD195 (CCR5) (2D7/CCR5, FITC)
- 7) CD25 (M-A251, FITC).

Для определения иммунофенотипа клеток крови в количестве 100 мкл инкубировали с моноклональными антителами 15 минут при 4°C. Затем эритроциты лизировали раствором хлорида аммония 15 минут при 18–25°C и центрифугировали пробирки 5 минут при 250 g для осаждения клеток, после чего удаляли супернатант. Клетки суспендировали в 200–300 мкл 1% раствора параформальдегида и проводили учет и анализ на проточном

цитофлюориметре «FACSCalibur» («Becton Dickinson», США) с использованием программного обеспечения «CellQuest» 3.3 и «Weasel» версия 2.9 (WELI, Австралия) (рисунок 2.1).

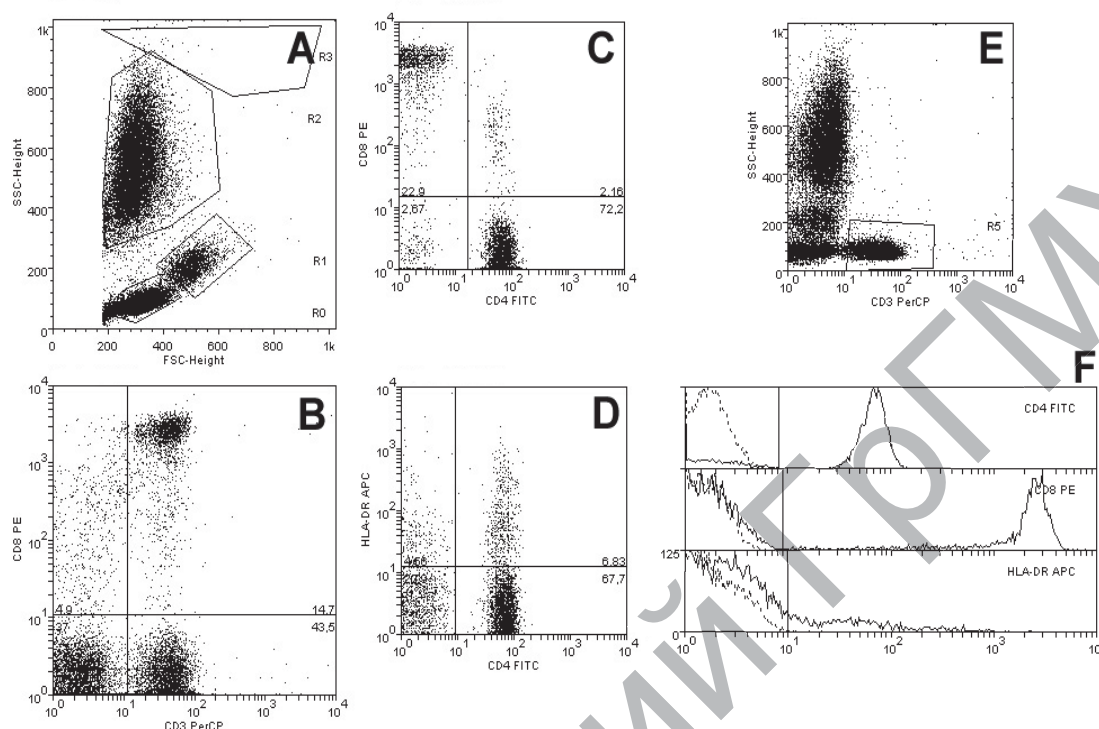


Рисунок 2.1 – Анализ иммунофенотипа лимфоцитов периферической крови (контрольная группа). А – цитограмма светорассеяния в координатах FSC/SSC; регион R0 включает лимфоциты. В – цитограмма флюоресценции в координатах FL3/FL2. С – цитограмма флюоресценции в координатах FL1/FL2. D – цитограмма флюоресценции в координатах FL1/FL4. Е – цитограмма флюоресценции в координатах FL3/SSC; регион R5 создан для выделения  $CD3^+$  клеток. F – гистограммы флюоресценции по каналам FL1, FL2, FL4; сплошной линией показана экспрессия молекул клетками после инкубации с соответствующими антителами, пунктирной – после инкубации с изотипическими контролями

Отмечено различие в генотипах ВГС в 1 и 3 группах пациентов: в 1 группе отмечено приблизительно одинаковое распределение между 1 и 3 генотипами, при этом 1 генотип у большинства пациентов (13 из 15) был представлен 1a вариантом, 1b генотип был выявлен лишь в 2 случаях. В то же время у пациентов 3 группы 1a генотип отсутствовал, 1b генотип ВГС был выявлен в 70% случаев, 3a генотип – лишь у 30% пациентов. При анализе распределения пациентов по клиническим категориям ВИЧ-инфекции на момент проведения исследований

было установлено, что большинство пациентов в 1 и 2 группах имели 1 клиническую категорию (асимптомная инфекция). Среди манифестных форм ВИЧ-инфекции в 1 группе преобладали пациенты со 2 категорией, а во 2 группе – 3. Частота СПИД была одинаковой в обеих группах.

АРТ получали 17 (33,3%) пациентов в 1 группе и 6 (26,1%) – во 2 группе.

Для оценки врожденных факторов КИ в группах пациентов были изучено содержание в периферической крови ЕК и ТЛЕК.

Показатели содержания ЕК и ТЛЕК у пациентов разных клинических групп представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Показатели содержания ЕК и ТЛЕК в группах пациентов

| Показатели,<br>медиана (пределы) | Контроль,<br>n=16           | 1-я<br>группа,<br>n=51         | 2-я<br>группа,<br>n=23 | 3-я<br>группа,<br>n=10  |
|----------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|------------------------|-------------------------|
| CD3+CD16+CD56+(%)                | 5,06<br>(2,2-18,5)          | 5,23<br>(0,7-18,1)             | 5,22<br>(1,5-20,6)     | 4,92<br>(0,6-12,8)      |
| CD3+CD16+CD56+(кл/мкл)           | 103,25<br>(47,2-516,4)      | 87,04<br>(9,2-373,0)           | 73,54<br>(13,0-563,1)  | 107,93<br>(13,7-55,5)   |
| CD3-CD16+ CD56+(%)               | 15,10<br>(6,3-27,0)         | 7,92 (0,8-<br>29,0)****        | 8,99<br>(0,5-40,9)*    | 12,83<br>(5,6-23,6)     |
| CD3-CD16+CD56+(кл/мкл)           | 328,69<br>(125,7-<br>856,0) | 119,54<br>(13,0-672,4)<br>**** | 144,67<br>(8,3-733,6)* | 198,79<br>(135,3-693,7) |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении с контролем; \*\* –  $p < 0,05$  при сравнении с пациентами 1 группы; \*\*\* –  $p < 0,05$  при сравнении с пациентами 2 группы; \*\*\*\* –  $p < 0,05$  при сравнении с пациентами 3 группы, Mann-Whitney U Test

Как показано в таблице 2.2, содержание ТЛЕК в периферической крови не различалось достоверно в группах сравнения. В то же время ЕК (относительный и абсолютный показатели) были достоверно снижены в группах ВИЧ-инфицированных пациентов по сравнению с контролем. Кроме того, в 1 группе отмечено снижение показателя и по сравнению с 3 группой. Данные факты ассоциируются со снижением неспецифических факторов защиты при ВИЧ-инфекции по сравнению с контролем и по сравнению с ВСГ-инфекцией.

Иммунологические показатели, характеризующие основные субпопуляции лимфоцитов, и, следовательно, иммунологическую



стадию ВИЧ-инфекции, представлены в таблице 2.3.

Отмечено снижение содержания В-лимфоцитов периферической крови в группах ВИЧ-инфицированных пациентов (1 и 2 группе) по сравнению с контролем. Снижение показателя В-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции можно было связать с гиперстимуляцией гуморального ИО, которое имеет место на ранней стадии заболевания, что приводит к постепенному истощению данного звена иммунитета [2].

Таблица 2.3 – Показатели содержания В-, Т-лимфоцитов и их субпопуляций в группах наблюдения

| Показатели<br>Медиана (пределы) | Контроль,<br>n=16             | 1-я группа,<br>n=51           | 2-я группа,<br>n=23           | 3-я группа,<br>n=10           |
|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| CD19+(%)                        | 8,20<br>(2,5-18,9)            | 5,33<br>(0,7-15,5)*           | 4,89<br>(0,6-11,9)*           | 7,32<br>(3,07-11,7)           |
| CD19+(кЛ/мкл)                   | 182,18<br>(36,6-635,2)        | 95,73<br>(14,5-342,7)*        | 97,23<br>(9,2-434,8)*         | 148,09<br>(34,4-377,9)        |
| CD3+(%)                         | 70,92<br>(61,8-80,1)          | 80,70<br>(59,4-92,9)          | 82,37 (47,9-<br>95,0)****     | 77,40 (65,8-85,6)***          |
| CD3+(кЛ/мкл)                    | 1679,51<br>(875,7-<br>2433,5) | 1507,56<br>(227,4-3181,8)     | 1508,75 (510,0<br>-3009,0)    | 1694,44<br>(828,8-2890,6)     |
| CD3+CD4+(%)                     | 41,54<br>(27,2-55,6)          | 21,32 (4,2-<br>43,2)****      | 25,39 (0,92-49,8)<br>****     | 37,75 (28,5-<br>54,1)***      |
| CD3+CD4+(кЛ/мкл)                | 934,38<br>(467,3-<br>1876,1)  | 394,28 (13,1-<br>558,8)****   | 508,39<br>(13,8-1228,2)*      | 882,81 (346,0-<br>1314,6)**   |
| CD3+CD8+(%)                     | 24,12<br>(14,9-37,2)          | 54,60 (32,0-<br>81,8)****     | 48,89 (15,9-<br>81,3)****     | 31,73 (22,3-<br>46,8)****     |
| CD3+CD8+(кЛ/мкл)                | 551,01<br>(304,4-874,5)       | 957,74 (196,7-<br>2299,2)**** | 912,64 (254,1-<br>2145,4)**** | 577,80 (341,0-<br>1689,3)**** |
| CD4/CD8                         | 1,69<br>(0,7-3,7)             | 0,44<br>(0,1-1,3)****         | 0,49<br>(0,0-2,0)****         | 1,15 (0,7-2,3)****            |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении с контролем, \*\* –  $p < 0,05$  при сравнении с пациентами 1 группы; \*\*\* –  $p < 0,05$  при сравнении с пациентами 2 группы; \*\*\*\* –  $p < 0,05$  при сравнении с пациентами 3 группы, Mann-Whitney U Test

Как видно из таблицы 2.3, содержание CD3+ Т-лимфоцитов было достоверно выше во всех группах пациентов по сравнению с контролем, что, вероятно, было связано с вовлечением Т-клеточного звена иммунитета в ИО при рассматриваемых инфекциях. Однако абсолютное число CD3+ лимфоцитов не

различалось достоверно в группах пациентов и контроля. Отмечено достоверное снижение относительного содержания CD3+CD4+ в 1 и 2 группах пациентов по сравнению с контролем и 3 группой, что связано с преимущественным поражением данных клеток при ВИЧ-инфекции. Абсолютное число Т-хелперов CD3+CD4+ в 1 и 2 группах также было достоверно ниже по сравнению с контролем, а в 1 группе ниже, чем в 3 группе.

Показатель CD3+CD8+ как в относительных, так и в абсолютных значениях был достоверно выше в группах ВИЧ-инфицированных пациентов по сравнению с контролем и 3 группой, что указывает на более выраженную активацию Th1 типа иммунного ответа по сравнению с ВГС-инфекцией.

Исходя из представленного выше, закономерным является снижение иммунорегуляторного индекса (ИРИ – CD4/CD8) по сравнению с контролем во всех группах пациентов. Однако в 1 и 2 группах отмечено более выраженное снижение ИРИ также при сравнении с 3 группой.

Для оценки маркеров активации и супрессии ИО в группах была изучена экспрессия молекул HLA-DR и CD25 на Т-лимфоцитах крови.

## **2.2 Активация иммунитета у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС**

В настоящее время хроническая активация иммунной системы (ИС) считается ключевым аспектом патогенеза ВИЧ-инфекции. Гипериммунный ответ приводит к синтезу провоспалительных цитокинов, усиленной продукции новых вирионов ВИЧ, потере центральных клеточных элементов иммунной системы (ИС): CD4+ и CD8+ лимфоцитов. Активация ИС является более значимым фактором, чем уровень CD4+ лимфоцитов, в прогнозе выживаемости ВИЧ-инфицированных пациентов [2, 8, 9].

Существует множество механизмов, обеспечивающих хроническую активацию ИС при ВИЧ-инфекции. Один из механизмов связывают с массивной гибелью CD4+ Т-лимфоцитов в лимфоидной ткани кишечника ВИЧ-

инфицированных пациентов, которая имеет место с первых дней инфицирования ВИЧ. Это приводит к нарушению барьерных свойств стенки кишечника, создает условия для транслокации в системный кровоток кишечной флоры, продуктов ее жизнедеятельности и распада. В результате в кровоток уже на ранних стадиях заболевания проникают кишечные микроорганизмы, провоспалительные цитокины, липополисахариды (ЛПС), продуцируемые грамотрицательными кишечными бактериями, которые являются мощнейшими стимуляторами клеток иммунной системы [10, 11].

Другим важным механизмом активации ИС является взаимодействие ВИЧ-1 с Т-лимфоцитами и макрофагами в процессе репликации вируса в инфицированном организме. Установлено, что способность ВИЧ индуцировать иммунную активацию создает условия для репликации в клетках человека, поскольку продуктивная ВИЧ-инфекция способна реализовываться лишь в активированных клетках человека. Также доказанными факторами активации ИС при ВИЧ-инфекции являются различные ко-инфекции (бактериальные, вирусные, грибковые, паразитарные и др.), имеющие место у ВИЧ-инфицированного пациента. В ряде работ показано, что проведение иммунизации ВИЧ-инфицированному пациенту способно приводить к активации ИС [12, 13].

Клеточными маркерами активации ИО считаются такие молекулы, как HLA-DR, CD38+, CD71+ [2]. Для осуществления специфического ИО антиген должен быть «представлен» Т-лимфоцитам антиген представляющими клетками (АПК). Т-лимфоциты распознают антигенные пептиды на АПК только в связи с молекулами МНС-I или МНС-II класса. Мембранные молекулы HLA-DR относятся к МНС-II класса, представлены в основном на АПК (ДК, макрофагах/моноцитах, В-лимфоцитах, эндотелии сосудов и др.). При этом со стороны Т-лимфоцитов, участвующих в распознавании HLA-DR, необходима связь с CD4-молекулой, которая выступает в качестве корецептора для молекул МНС класса II [14, 15].

Показатели экспрессии HLA-DR на Т-лимфоцитах крови представлены в таблице 2.4.

Таблица 2.4 – Показатели экспрессии HLA-DR в группах пациентов (медиана, пределы)

| Показатели         | Контроль,<br>n=16      | 1-я группа,<br>n=51                    | 2-я группа,<br>n=23                      | 3-я группа,<br>n=10      |
|--------------------|------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------|
| HLA-DR (%)         | 21,20<br>(15,6-36,3)   | 45,79 (17,3-71,6) <sup>*****</sup>     | 39,14 (14,7-70,6) <sup>*****</sup>       | 17,17<br>(11,3-42,5)     |
| HLA-DR кл/мкл      | 574,96 (225,9-1269,2)  | 789,61 (140,3-1669,7) <sup>*****</sup> | 624,12 (215,3-2136,6)                    | 378,99<br>(120,5-1534,3) |
| CD3+/HLA-DR (%)    | 8,60<br>(2,2-18,7)     | 30,64 (10,8-67,6) <sup>*****</sup>     | 29,45 (8,0-60,5) <sup>*****</sup>        | 7,66 (4,3-22,73)         |
| CD3+/HLA-DR кл/мкл | 176,81(60,9-652,8)     | 549,63 (74,3-1626,5) <sup>*****</sup>  | 418,74 (143,0-1581,4) <sup>*****</sup>   | 138,82<br>(77,2-796,6)   |
| CD4+/HLA-DR (%)    | 4,95<br>(2,9-9,9)      | 4,09<br>(1,6-10,0)                     | 4,07<br>(1,2-11,6) <sup>*</sup>          | 3,72<br>(2,4-9,1)        |
| CD4+/HLA-DR кл/мкл | 101,46<br>(64,5-345,4) | 66,64<br>(10,0-274,5) <sup>*</sup>     | 70,03<br>(18,4-153,5) <sup>*</sup>       | 81,83<br>(29,0-186,1)    |
| CD8+/HLA-DR (%)    | 5,43<br>(2,3-17,0)     | 30,88 (11,0-60,3) <sup>*****</sup>     | 27,93 (8,5-61,6) <sup>*****</sup>        | 6,72<br>(3,6-18,4)       |
| CD8+/HLA-DR кл/мкл | 114,74<br>(63,9-577,9) | 506,07 (100,0-1655,3) <sup>*****</sup> | 454,47 (170,2 - 1568,9) <sup>*****</sup> | 124,0<br>(62,8-664,7)    |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении с контролем; \*\* –  $p < 0,05$  при сравнении с пациентами 1 группы; \*\*\* –  $p < 0,05$  при сравнении с пациентами 2 группы; \*\*\*\* –  $p < 0,05$  при сравнении с пациентами 3 группы, Mann-Whitney U Test

Как видно из таблицы 2.4, в 1 и 2 группах отмечена повышенная частота экспрессии HLA-DR на ЛК, Т-лимфоцитах по сравнению как с контролем, так и 3 группой пациентов, что указывало на более высокую частоту АПК при ВИЧ-инфекции и ассоциируется с активацией ИС [11, 16].

CD25 является рецептором к одному из основных Т-тропных цитокинов – интерлейкину-2. В настоящее время известно, что популяция CD4-Т-лимфоцитов фенотипически и функционально неоднородна. Доказано, что популяция регуляторных CD4+CD25+ Т клеток ингибирует активность эффекторных Т-лимфоцитов с фенотипом CD4+CD25-. Количество таких клеток в крови здоровых доноров составляет 0,7–5,5% от периферических мононуклеарных клеток. У ВИЧ-инфицированных пациентов Treg клетки вызывают супрессию как ВИЧ-специфического, так и общего клеточного ИО

[17, 18, 19]. Установлено, что связывание ВИЧ с CD4+CD25+ Treg клетками увеличивает продолжительность их жизни и функциональную активность, а также индуцирует перераспределение данных клеток в организме человека: миграцию из периферической крови и накопление в лимфоидной ткани, где происходит наиболее интенсивная репликация ВИЧ. Благодаря иммуносупрессивной активности CD4+CD25+ в лимфоидной ткани ВИЧ-инфицированные клетки «избегают» иммунного контроля, что обеспечивает персистентную репликацию ВИЧ и способствует прогрессированию заболевания [20, 21].

Показатели экспрессии молекул CD25+ на лимфоцитах периферической крови в группах пациентов представлены в таблице 2.5.

Таблица 2.5 – Показатели экспрессии молекулы CD25 на клетках крови в группах пациентов (медиана, пределы)

| Показатели            | Контроль,<br>n=16      | 1-я группа,<br>n=51         | 2-я группа,<br>n=23          | 3-я группа,<br>n=10          |
|-----------------------|------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|
| CD25+ (%)             | 5,50<br>(3,5-8,5)      | 3,82<br>(0,5-9,5)*          | 3,94<br>(1,4-18,9)*          | 5,14<br>(2,8-14,0)           |
| CD25+кл/мкл           | 128,30<br>(54,8-243,1) | 64,93 (7,6-<br>260,5)*,**** | 77,75<br>(13,3-283,0)*       | 108,82<br>(35,3-170,2)**     |
| CD4+/- CD25+<br>(%)   | 3,55<br>(2,2-6,0)      | 1,80 (0,3-<br>6,7)*,****    | 2,29 (0,3-<br>4,4)*,****     | 3,89 (1,4-<br>8,1)**,***     |
| CD4+/-<br>CD25+кл/мкл | 87,79<br>(40,9-162,1)  | 34,44 (1,0-<br>224,0)*,**** | 41,75 (5,2 -<br>112,0)*,**** | 87,69 (22,2-<br>126,4)**,*** |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении с контролем; \*\* –  $p < 0,05$  при сравнении с пациентами 1 группы; \*\*\* –  $p < 0,05$  при сравнении с пациентами 2 группы; \*\*\*\* –  $p < 0,05$  при сравнении с пациентами 3 группы, Mann-Whitney U Test

Как видно из таблицы 2.5, в 1 и 2 группах отмечено снижение частоты экспрессии CD25+ в целом на клетках, снижение числа CD4+CD25+ клеток как по сравнению с контролем, так и по сравнению с 3 группой пациентов. Установлено, что CD4+CD25+ Т-клетки являются регуляторными FoxP3-экспрессирующими клетками, которые значительно ингибируют активность эффекторных Т-лимфоцитов с фенотипом CD4+CD25-. У ВИЧ-инфицированных пациентов Treg клетки вызывают супрессию



как ВИЧ-специфического, так и общего клеточного ИО [21].

### **2.3 Влияние АРТ на экспрессию HLA-DR на Т-лимфоцитах и содержание CD4+CD25+ лимфоцитов крови**

*Влияние АРТ на маркеры активации.* В настоящее время для лечения ВИЧ-инфекции используется высокоактивная антиретровирусная терапия (АРТ), которая представляет собой комбинацию 3 и более антиретровирусных препаратов (АРП) из различных групп. АРТ, ингибируя различные этапы репликации ВИЧ в клетках-мишенях человека, подавляет репродукцию ВИЧ, снижает вирусную нагрузку (ВН) ВИЧ до нетестируемого уровня. Это приводит к восстановлению функции иммунной системы, сохранению здоровья, увеличению продолжительности и качества жизни ВИЧ-инфицированного пациента. Прием АРП существенно уменьшает риск возникновения оппортунистических инфекций и ВИЧ-ассоциированной патологии (кардиопатии, нефропатии, полинейропатии, опухоли и другой). Снижение ВН ВИЧ существенно уменьшает вероятность передачи ВИЧ в дискордантных парах (в парах, где один из партнеров неинфицирован ВИЧ) [2].

Установлено, что эффект АРТ ВИЧ-инфицированных пациентов определяется своевременностью определения показаний для назначения АРП, так как позднее назначение АРТ приводит к развитию выраженной иммуносупрессии, манифестации тяжелых оппортунистических инфекций (ОИ) и заболеваний, увеличивает риск развития осложнений АРТ и формирование воспалительного синдрома восстановления иммунитета, повышает заболеваемость и летальность ВИЧ-инфицированных пациентов. Кроме того, необоснованная отсрочка стартовой АРТ ассоциируется с неполным иммунологическим ответом на терапию (медленным приростом CD4+) в связи с утратой иммунной системой способности к восстановлению [17].

АРТ получали 17 (33,3%) пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС (1 группа). Для сравнения показателя экспрессии HLA-DR на Т-лимфоцитах были взяты 34 пациента с ко-инфекцией

ВИЧ/ВГС, которые не получали АРТ (2 группа) и 10 пациентов с ВГС-инфекцией (3 группа).

Сроки получения АРТ составляли от 3 месяцев до 5 лет. Основной схемой АРТ была стартовая схема, включавшая 2 нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы и 1 ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы.

Таблица 2.6 – Показатели HLA-DR в 1 и 2 группах пациентов (медиана, пределы)

| Показатели            | Контроль,<br>n=16            | 1-я группа<br>n=17              | 2-я группа<br>n=34               | 3-я группа,<br>n=10          |
|-----------------------|------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| HLA-DR (%)            | 21,20<br>(15,6-36,3)         | 33,6(21,1-<br>71,5),****        | 46,8(17,3-<br>71,6),****         | 17,17<br>(11,3-42,5)         |
| HLA-DR кл/мкл         | 574,96<br>(225,9-<br>1269,2) | 629,2 (140,3-<br>1227,6)        | 837,5****<br>(224,1-1669,7)      | 378,99<br>(120,5-<br>1534,3) |
| CD3+/HLA-DR(%)        | 8,60<br>(2,2-18,7)           | 19,5 (12,0-<br>67,6),****       | 33,9(10,8-<br>63,8),****         | 7,66 (4,3-<br>22,73)         |
| CD3+/HLA-DR<br>кл/мкл | 176,81(60,9-<br>652,8)       | 387,7<br>(74,3-<br>1159,8),**** | 585,0<br>(174,1-<br>1626,5),**** | 138,82<br>(77,2-796,6)       |
| CD4+/HLA-DR(%)        | 4,95<br>(2,9-9,9)            | 3,4(1,9-6,4)<br>*,****          | 4,1 (1,6-10,0)*                  | 3,72<br>(2,4-9,1)            |
| CD4+/HLA-DR<br>кл/мкл | 101,46<br>(64,5-345,4)       | 55,8 (29,0-146,7)*              | 72,6 (10,0-<br>274,5)*           | 81,83<br>(29,0-186,1)        |
| CD8+/HLA-DR(%)        | 5,43<br>(2,3-17,0)           | 23,0 (11,0-<br>59,2),****       | 31,7 (12,8 -<br>60,6),****       | 6,72<br>(3,6-18,4)           |
| CD8+/HLA-DR<br>кл/мкл | 114,74<br>(63,9-577,9)       | 366,4 (100,0-<br>1015,4),****   | 518,9 (173,3 -<br>1655,3),****   | 124,0<br>(62,8-664,7)        |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении с контролем, \*\* –  $p < 0,05$  при сравнении с пациентами 1 группы, \*\*\* –  $p < 0,05$  при сравнении с пациентами 2 группы, \*\*\*\* –  $p < 0,05$  при сравнении с пациентами 3 группы, тест Манна-Уитни

Как видно из представленной таблицы 2.6, наиболее высокая экспрессия HLA-DR на Т-лимфоцитах отмечена у пациентов 2 группы (ко-инфекция ВИЧ/ВГС без АРТ), при этом относительный показатель экспрессии HLA-DR на CD4 Т-лимфоцитах, а также абсолютные показатели экспрессии на CD3 и CD8 Т-лимфоцитах у пациентов 2 группы были достоверно

выше по сравнению с пациентами 1 группы, получающими АРТ. В то же время показатели экспрессии HLA-DR на CD3 и CD8 Т-лимфоцитах у пациентов 1 и 2 групп были выше по сравнению с контролем и с группой ВГС-инфекции. Процентное содержание активированных Т-хелперов в группах ВИЧ-инфицированных пациентов было ниже по сравнению с контролем, а абсолютное содержание по сравнению с контролем и группой ВГС-инфекции.

Таблица 2.7 – Показатели CD4+/CD25+ в группах пациентов (медиана, пределы)

| Показатели           | Контроль,<br>n=16   | 1-я группа,<br>n=17     | 2-я группа,<br>n=34    | 3-я группа,<br>n=10 |
|----------------------|---------------------|-------------------------|------------------------|---------------------|
| CD25+(%)             | 5,50 (3,5-8,5)      | 3,6 (1,8–8,0) *         | 3,8 (0,5-9,5) *        | 5,14 (2,8-14,0)     |
| CD25+кЛ/мкл          | 128,30 (54,8-243,1) | 49,6 (19,9–187,1) *,*** | 68,9 (7,6–260,5) *     | 108,82 (35,3-170,2) |
| CD4+/<br>CD25+(%)    | 3,55 (2,2-6,0)      | 2,0 (1,1–4,1) *,***     | 1,8 (0,3–6,7) *,***    | 3,89 (1,4-8,1)      |
| CD4+/<br>CD25+кЛ/мкл | 87,79 (40,9-162,1)  | 31,6 (11,3–95,0) *,***  | 34,7 (1,0–224,0) *,*** | 87,69 (22,2-126,4)  |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении с контролем; \*\* –  $p < 0,05$  при сравнении с пациентами 1 группы; \*\*\* –  $p < 0,05$  при сравнении с пациентами 2 группы; \*\*\*\* –  $p < 0,05$  при сравнении с пациентами 3 группы, Mann-Whitney U Test

Как видно из таблицы 2.7, показатели экспрессии CD25+ и содержание CD4+ / CD25+ не различались достоверно в группах пациентов, получавших и не получавших АРТ. В то же время выявлены достоверные различия по обоим показателям с контрольной группой. Кроме того, в обеих группах ко-инфекции ВИЧ/ВГС содержание CD4+ / CD25+ было существенно ниже при сравнении с группой ВГС.

Установлен ряд достоверных коррелятивных связей активированных CD3+ и CD8+ Т-лимфоцитов с другими показателями (таблица 2.8) в группах пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, получавших и не получавших АРТ.

Как видно из таблицы 2.8, активированные CD3+ и CD8+ лимфоциты имели противоположно направленные коррелятивные связи с основными субпопуляциями Т-лимфоцитов (CD4 и CD8). Отмечена прямая корреляция показателей активированных клеток CD3+/HLA-DR и CD8+/HLA-DR с CD3+/CD8+(%) в обеих группах, в то время как

эти же показатели имели обратную коррелятивную связь с показателем CD3+/CD4+(%) во 2 группе. В этой же группе также установлена негативная коррелятивная связь между активированными Т-лимфоцитами и ЦТЛ и показателем CD4+/CD25+(%), наличием СПИДа и уровнем ВН ВИЧ. В то время как в 1 группе данные связи отсутствовали. В обеих группах ко-инфекции отмечена сильная коррелятивная связь между активированными CD3+ и CD8+ Т-лимфоцитами.

Таблица 2.8 – Коррелятивные связи CD3+/HLA-DR(%) и CD8+/HLA-DR(%) с показателями пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС

| Активированные Т-лимфоциты | Показатели      | 1-я группа, n=17 | 2-я группа, n=34  |
|----------------------------|-----------------|------------------|-------------------|
| CD3+/HLA-DR (%)            | CD3+/ CD4+ (%)  | НД               | R=-0,80, p<0,0001 |
|                            | CD3+/ CD8+ (%)  | R=0,5, p<0,0001  | R=0,70, p<0,0001  |
|                            | ИРИ             | НД               | R=-0,79, p<0,0001 |
|                            | CD8+/HLA-DR (%) | R=0,91, p<0,0001 | R=0,95, p<0,0001  |
|                            | CD4+/ CD25+(%)  | НД               | R=-0,73, p<0,0001 |
|                            | ВН ВИЧ          | НД               | R=0,53, p=0,005   |
|                            | СПИД            | НД               | R=0,42, p=0,01    |
| CD8+/HLA-DR                | CD3+/ CD8+ (%)  | R=0,52, p=0,03   | R=0,71, p<0,0001  |
|                            | ИРИ             | R=-0,56, p=0,02  | R=-0,82, p<0,0001 |
|                            | CD3+/ CD4+ (%)  | НД               | R=-0,84, p<0,0001 |
|                            | CD4+/ CD25+ (%) | НД               | R=-0,70, p<0,0001 |
|                            | СПИД            | НД               | R=0,41, p=0,02    |
|                            | ВН ВИЧ          | НД               | R=0,56, p=0,003   |

Примечание: НД, не достоверно (p>0,05, Spearman's rank correlation coefficient)

ВН ВИЧ была определена у 44 пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС: у 15 пациентов 1 группы и 29 – 2 группы. При этом нетестируемый уровень ВН ВИЧ был установлен у 22 пациентов (13 пациентов 1 группы и 9 пациентов 2 группы), в то время как тестируемый уровень ВН ВИЧ (>500 кп/мл) был у 2 пациентов 1 группы и 20 пациентов 2 группы.

В таблице 2.9 представлены показатели экспрессии маркеров активации у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС при тестируемом и нетестируемом уровне ВН ВИЧ, независимо от получения пациентами АРТ.

Таблица 2.9 – Показатели экспрессии HLA-DR у пациентов с тестируемым и нетестируемым уровнем ВН ВИЧ (медиана, пределы)

| Показатели            | ВН < 500 кп/мл<br>n=22 | ВН >500 кп/мл<br>n=22  | p     |
|-----------------------|------------------------|------------------------|-------|
| HLA-DR (%)            | 32,96 (20,5 – 64,2)    | 50,7 (17,3 – 71,6)     | 0,02  |
| HLA-DR кл/мкл         | 595,8 (140,3 – 1305,6) | 842,0 (224,1 – 1669,7) | НД    |
| CD3+/HLA-DR(%)        | 19,0 (12,0 – 52,0)     | 36,7 (10,8 – 63,8)     | 0,006 |
| CD3+/HLA-DR<br>кл/мкл | 373,0 (74,3 – 1023,3)  | 603,1 (174,1-1626,5)   | 0,04  |
| CD4+/HLA-DR(%)        | 4,1 (1,9 – 10)         | 4,2 (1,6 – 6,7)        | НД    |
| CD4+/HLA-DR<br>кл/мкл | 62,6 (29,0 – 274,5)    | 67,2 (10,0 -163,6)     | НД    |
| CD8+/HLA-DR(%)        | 21,1 (11,0 – 48,8)     | 34,4 (12,9 – 60,3)     | 0,005 |
| CD8+/HLA-DR<br>кл/мкл | 384,5 (100,0 – 926,8)  | 582,3 (173,3 – 1655,3) | 0,04  |

Примечание: \* – p, Mann-Whitney U Test

Как видно из представленной таблицы 2.9, уровень активированных CD3+ и CD8+ Т-лимфоцитов (процентное содержание и абсолютные показатели) были достоверно ниже у пациентов с нетестируемым уровнем ВИЧ в плазме крови, что подтверждает связь активации Т-лимфоцитов с репликацией ВИЧ и ростом ВН ВИЧ. В то же время показатели активированных Т-хелперов не различались достоверно в сравниваемых группах.

Показатели частоты экспрессии CD25 на ЛК и содержание CD4+/CD25+ у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС с тестируемой и нетестируемой ВН ВИЧ, независимо от получения АРТ, представлены в таблице 2.10.

Таблица 2.10 – Показатели CD4+/CD25+ у пациентов с тестируемым и нетестируемым уровнем ВН ВИЧ (медиана, пределы)

| Показатели         | ВН < 500 кп/мл<br>n=22 | ВН >500 кп/мл<br>n=22 | p     |
|--------------------|------------------------|-----------------------|-------|
| CD25+ (%)          | 4,9 (1,8 – 9,5)        | 3,1 (0,5 – 6,7)       | 0,005 |
| CD25+ кл/мкл       | 82,0 (19,9 – 260,5)    | 48,9 (7,6 – 197,3)    | 0,05  |
| CD4+/ CD25+ (%)    | 2,7 (0,7 – 6,7)        | 1,4 (0,3 – 3,2)       | 0,002 |
| CD4+/ CD25+ кл/мкл | 38,8 (11,3 – 224,0)    | 29,8 (1,0 – 81,3)     | 0,02  |

Примечание: Mann-Whitney U Test

Как видно из таблицы 2.10, экспрессия CD25+ на ЛК, а также



содержание CD4+/CD25+ клеток в крови пациентов с нетестируемым уровнем ВН ВИЧ было достоверно выше, чем у пациентов с тестируемым уровнем ВН ВИЧ. Данный факт можно связать с тем, что большинство CD4+/CD25+ клеток было локализовано в лимфатических узлах, где происходит наиболее интенсивная репликация ВИЧ, коррелируемая с уровнем ВН ВИЧ.

Известно, что у ВИЧ-инфицированных пациентов до развития выраженной иммуносупрессии ВН ВИЧ длительное время может сохраняться на нетестируемом уровне без получения АРТ. В связи с этим было выполнено сравнение частоты экспрессии HLA-DR на Т-лимфоцитах пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС при нетестируемом уровне ВН ВИЧ, получающих АРТ и без АРТ (таблица 2.11).

Таблица 2.11 – Показатели экспрессии HLA-DR у пациентов с нетестируемой ВН ВИЧ (< 500 кп/мл) в зависимости от получения АРТ (медиана, пределы)

| Показатели         | 1 группа, АРТ не получали, n=9 | 2 группа, АРТ получали, n=13 | p <sup>*</sup> |
|--------------------|--------------------------------|------------------------------|----------------|
| HLA-DR(%)          | 42,52 (20,5–63,2)              | 32,8 (21,1–64,2)             | НД             |
| HLA-DR кл/мкл      | 910,3 (443,3–1305,6)           | 456,4 (140,3–1108,1)         | 0,02           |
| CD3+/HLA-DR(%)     | 30,4 (13,0–52,0)               | 18,3 (12,0–40,8)             | НД             |
| CD3+/HLA-DR кл/мкл | 724,3 (287,8–1023,3)           | 350,2 (74,3–765,0)           | 0,02           |
| CD4+/HLA-DR(%)     | 4,39 (3,0–10)                  | 3,3 (1,9–6,4)                | 0,06           |
| CD4+/HLA-DR кл/мкл | 113,4 (59,8–274,5)             | 41,1 (29,0–146,7)            | 0,003          |
| CD8+/HLA-DR(%)     | 29,5 (12,8–48,8)               | 21,0 (11,0–48,3)             | НД             |
| CD8+/HLA-DR кл/мкл | 511,8 (289,7–926,8)            | 327,4 (100,0–733,0)          | 0,02           |

Примечание: – p, тест Манна – Уитни; НД – недостоверно (p>0,05)

У 13 пациентов 1 группы, получавших АРТ, ВН ВИЧ была на нетестируемом уровне, что свидетельствует о ВО на АРТ. Во 2 группе нетестируемый уровень ВИЧ на момент исследования был установлен у 9 пациентов с асимптомной стадией ВИЧ-инфекции, которые на момент исследования не нуждались в назначении АРТ.

Как видно из таблицы 2.11, несмотря на приблизительно одинаковое процентное содержание активированных CD3+ и CD8+ Т-лимфоцитов, их абсолютное содержание было

значительно выше у пациентов, не получающих АРТ, несмотря на нетестируемый уровень ВИЧ. При сравнении CD4+/HLA-DR в группах наличия и отсутствия АРТ установлено, что оба показателя (%/абс) были достоверно ниже у пациентов, получающих АРТ.

Представленные результаты демонстрируют наличие признаков активации ИС у ВИЧ-инфицированных пациентов уже на ранних стадиях ВИЧ-инфекции при нетестируемом уровне ВН ВИЧ, а также важную роль АРТ в снижении активации ИС за счет ингибирования репликации ВИЧ.

В то же время при сравнении экспрессии маркеров активации у пациентов с не тестируемым уровнем ВН ВИЧ на фоне АРТ установлены достоверно более высокие показатели активированных CD3+ и CD8+ Т-лимфоцитов и более низкие CD4+/HLA-DR при сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Этот факт указывает на сохранение дисбаланса в системе иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов, несмотря на достижение ВО на АРТ. При сравнении данных показателей с группой ВГС-инфекции отмечено достоверное увеличение процентного содержания CD3+/HLA-DR, а также процентного и абсолютного показателя CD8+/HLA-DR при ко-инфекции ВИЧ/ВГС на АРТ ( $p < 0,05$ ).

Показатели частоты экспрессии CD25+ на ЛК и содержание CD4+/CD25+ у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС с тестируемым и нетестируемым уровнем ВН ВИЧ на АРТ, в отличие от активированных Т-лимфоцитов, не различались достоверно ( $p > 0,05$ ). Данные факты указывают на связь показателя CD4+/CD25+ с репликацией ВИЧ и, соответственно, уровнем ВН ВИЧ более чем с активацией ИС.

Активация Т-клеточного иммунного ответа при ВИЧ-инфекции считается более информативным предиктором прогноза заболевания, чем уровень репликации ВИЧ. В недавних исследованиях было продемонстрировано, что SIV в естественных условиях остается непатогенным вирусом, несмотря на высокую репликативную активность в связи с минимальной активацией иммунитета [7]. В связи с этим сравнили показатели активации Т-клеточного иммунитета у

пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, не получавших АРТ, с отсутствием и наличием СПИДа (таблица 2.12).

Таблица 2.12 – Показатели экспрессии HLA-DR на Т-лимфоцитах и содержание CD4+/CD25+ у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС при наличии и отсутствии СПИД (медиана, пределы)

| Показатели            | СПИД отсутствует<br>n=28 | СПИД имеется<br>n=6  | p*    |
|-----------------------|--------------------------|----------------------|-------|
| HLA-DR (%)            | 44,8 (17,3–67,2)         | 62,6 (49,8–71,6)     | 0,006 |
| HLA-DR кл/мкл         | 843,9 (387,6 –1669,7)    | 733,5 (224,1–1470,1) | НД    |
| CD3+/HLA-DR(%)        | 30,5 (10,8 – 59,8)       | 48,4 (34,7– 63,8)    | 0,01  |
| CD3+/HLA-DR<br>кл/мкл | 603,1 (243,7– 1626,5)    | 562,1 (174,1– 023,8) | НД    |
| CD4+/HLA-DR(%)        | 4,1 (1,7–10,0)           | 4,1 (1,6 – 6,8)      | НД    |
| CD4+/HLA-DR<br>кл/мкл | 79,9 (48,4 – 274,5)      | 51,5 (10,0 –75,7)    | 0,004 |
| CD8+/HLA-DR(%)        | 30,0 (12,8–59,0)         | 44,1 (32,3 – 60,3)   | 0,02  |
| CD8+/HLA-DR<br>кл/мкл | 540,1 (283,7– 1655,3)    | 512,9 (173,3- 952,4) | НД    |
| CD4+/CD25+(%)         | 2,3 (0,7 – 6,7)          | 1,0 (0,3 – 1,7)      | 0,004 |
| CD4+/CD25+<br>кл/мкл  | 43,4 (13,8 – 224,0)      | 10,6 (1,0 – 34,2)    | 0,002 |

Примечание: \* – p, тест Манна – Уитни; НД – не достоверно ( $p > 0,05$ )

Как видно из представленной таблицы 2.12, процентное содержание клеток, экспрессирующих HLA-DR, в том числе CD3+/HLA-DR и CD8+/HLA-DR, было повышено у пациентов на стадии СПИД по сравнению с пациентами без СПИДа. В то же время абсолютное содержание этих показателей не различалось статистически в сравниваемых группах, что можно связать с развитием панцитопении при СПИДе.

Относительные показатели CD4+/HLA-DR не различались достоверно в сравниваемых группах, а абсолютный показатель CD4+/HLA-DR при СПИДе был достоверно ниже. Относительное и абсолютное содержание CD4+/ CD25+ клеток было достоверно ниже при СПИДе, что отражает обратную связь данного показателя с уровнем ВН ВИЧ (Spearman's rank correlation coefficient  $R = -0,75$ ,  $p < 0,0001$ ).

*Дополнительный критерий для назначения АРТ ВИЧ-*

инфицированным пациентам. На основании полученных результатов установлено, что при прогрессировании иммуносупрессии CD3+CD8+HLA-DR и CD4+CD25+ Т-лимфоциты имеют разнонаправленную динамику: содержание CD3+CD8+HLA-DR в крови увеличивается, а содержание CD4+CD25+ – снижается. В связи с этим, а также для исключения влияния индивидуальных вариабельностей каждого показателя предложено рассчитывать коэффициент, представленный отношением CD3+CD8+HLA-DR к CD4+CD25+.

С этой целью были сопоставлены показатели отношения CD3+CD8+HLA-DR к CD4+CD25+ у ВИЧ-инфицированных пациентов, не получающих АРТ.

Под наблюдением находились 2 группы ВИЧ-инфицированных пациентов, не получавших АРТ: 1 группа – 26 пациентов с ВИЧ-инфекцией, которым на основании хотя бы одного из критериев была показана АРТ, 2 группа – 17 пациентов с ВИЧ-инфекцией, у которых по тем же критериям отсутствовали показания для АРТ, 3 группа – 16 здоровых лиц. Критериями назначения АРТ были: показатель CD4+<350,0 кл/мкл, наличие 3 и 4 клинической категории ВИЧ (клиническая классификация ВОЗ, 2006), ВН ВИЧ>100 000 кп/мкл). Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 2.13.

Как видно из представленной таблицы 2.13, сравниваемые группы пациентов (1 и 2) достоверно не различались по возрасту, полу. Показатель CD4 (относительный и абсолютный) был достоверно ниже в 1 группе пациентов как по сравнению со 2 группой, так и с 3 группой. У пациентов 1 группы был достоверно более высокий уровень ВН ВИЧ. В 1 группе частота пациентов с 1 клинической категорией ВИЧ-инфекции была значительно ниже, а со 2 клинической категорией – выше по сравнению с группой 2 (клиническая классификация ВОЗ, 2006).

Таблица 2.13 – Характеристика пациентов, включенных в исследование

| Показатели                    | 1-я группа, n<br>=26        | 2-я группа,<br>n=17 | 3-я группа,<br>n=16 |
|-------------------------------|-----------------------------|---------------------|---------------------|
| Средний возраст, годы,<br>лет | 34,7±6,8                    | 33,2±6,1            | 32,5±15,1           |
| Мужчины абс. (%)              | 14 (53,8%)                  | 10 (58,8%)          | 3 (18,8%)           |
| Женщины абс. (%)              | 12 (46,2%)                  | 7 (41,2%)           | 13(81,2%)           |
| Клиническая категория 1       | 9 (34,6%)*                  | 17 (100%)           | –                   |
| Клиническая категория 2       | 11 (42,3%)*                 | –                   | –                   |
| Клиническая категория 3       | 3 (11,5%)                   | –                   | –                   |
| Клиническая категория 4       | 3 (11,5%)                   | –                   | –                   |
| CD4, %, среднее±SD            | 15,4±6,72,3                 | 33,2±6,71,3         | 41,9±7,61,2         |
| CD4, кл/мкл,<br>среднее±SD    | 258,6±172,52,3              | 824,45±172,51,3     | 1014,0±413,01       |
| ВН ВИЧ кп/мл, медиана,<br>ИР  | 24683,52<br>(<500 – 870000) | 296<br>(<500-2000)  | –                   |

Примечание: ИР – интерквартильный размах CD4 – лимфоциты (хелперы); ВН – вирусная нагрузка; \* – достоверное различие с группой 2 ( $p<0,05$ ), тест  $\chi^2$

Показатели лейкоцитов, лимфоцитов крови, содержание CD3+CD8+HLA-DR и CD4+CD25+ Т-лимфоцитов в крови, а также коэффициент (соотношение CD3+CD8+HLA-DR/CD4+CD25+) в группах наблюдения представлены в таблице 2.14.

Таблица 2.14 – Величина коэффициента (отношение CD3+CD8+HLA-DR/CD4+CD25+) у пациентов опытных и контрольной групп

| Показатель                           | 1-я группа,<br>n= 26                      | 2-я группа, n=<br>17                  | 3-я группа,<br>n=16                   |
|--------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Лейкоциты (абс.)                     | 5,2±2,0                                   | 6,1±1,6                               | 6,5±1,4                               |
| Лимфоциты (%)                        | 31,3±10,0 <sup>2,3</sup>                  | 40,9±8,0 <sup>1</sup>                 | 37,0±9,7 <sup>1</sup>                 |
| CD3+CD8+HLA-DR (%)                   | 42,3±11,0 <sup>2,3</sup>                  | 19,8±8,5 <sup>1,3</sup>               | 7,6±4,5 <sup>1,2</sup>                |
| CD3+CD8+/HLA-DR(абс.)                | 677,3±355,7 <sup>3</sup>                  | 500,8±290,9 <sup>3</sup>              | 182,2±144,2 <sup>1,2</sup>            |
| CD4+CD25+ (%)                        | 1,2±0,6 <sup>2,3</sup>                    | 3,5±1,3 <sup>1</sup>                  | 4,0±1,2 <sup>1</sup>                  |
| CD4+CD25+ (абс.)                     | 18,9±12,9 <sup>2,3</sup>                  | 88,0±50,2 <sup>1</sup>                | 92,7±38,6 <sup>1</sup>                |
| Коэффициент<br>(среднее±SD, пределы) | 55,6±50,5 <sup>2,3</sup><br>(12,9–178,58) | 6,4±3,3 <sup>1,3</sup><br>(2,18–11,8) | 2,2±1,7 <sup>1,2</sup><br>(0,53–5,95) |

Примечание: <sup>1</sup> –  $p<0,05$  при сравнении с пациентами 1 группы, <sup>2</sup> –  $p<0,05$  при сравнении с пациентами 2 группы, <sup>3</sup> –  $p<0,05$  при сравнении со здоровыми лицами 3 группы, Mann-Whitney U Test



Как видно из таблицы 2.14, у пациентов 1 группы отмечены достоверно более высокие показатели коэффициента (отношения  $CD3+CD8+HLA-DR/CD4+CD25+$ ), что указывает на высокую достоверность данного критерия в решении вопроса о назначении АРТ.

Приводим клинические примеры.

Пример 1. Пациент С., 38 лет, диагноз: ВИЧ-инфекция, 1 клиническая категория, асимптомная инфекция, ( $CD4 - 706,6$  кл/мкл), персистирующая генерализованная лимфоаденопатия, хронический гепатит С, низкой активности. ВН ВИЧ – 747 кп/мл.

Показатель  $CD3+CD8+HLA-DR - 14,1\%/367,9$  кл/мкл.

Показатель  $CD4+CD25+ - 3,1\%/81,3$  кл/мкл.

Коэффициент (отношение  $CD3+CD8+HLA-DR/CD4+CD25+$ ) = 4,52.

У данного пациента по клиническим, иммунологическим показателям и уровню ВН ВИЧ отсутствуют показания к назначению АРТ, что также подтверждается коэффициентом, равным 4,52 (менее 12).

Пример 2. Пациент В., 29 лет, диагноз: ВИЧ-инфекция, IV клиническая категория, выраженный иммунодефицит ( $CD4 - 13,1$  кл/мкл), СПИД (лимфоаденопатия, орофарингеальный кандидоз, потеря веса более 10%, рецидивирующая бактериальная пневмония), хронический гепатит С умеренной активности. ВН ВИЧ – 870000 кп/мл.

Показатель  $CD3+CD8+HLA-DR - 55,4\%/173,3$  кл/мкл.

Показатель  $CD4+CD25+ - 0,31\%/0,97$  кл/мкл.

Коэффициент (отношение  $CD3+CD8+HLA-DR/CD4+CD25+$ ) = 178,6.

У данного пациента по клиническим, иммунологическим показателям и уровню вирусной нагрузки ВИЧ имеются показания к назначению АРТ, что также подтверждается коэффициентом, равным 178,6 (более 12).

Пример 3. Пациентка К., 37 лет, диагноз: ВИЧ-инфекция, II клиническая категория, ( $CD4+ - 580,9$  кл/мкл), пре-СПИД (персистирующая генерализованная лимфоаденопатия, себорейный дерматит, ангулярный хейлит), хронический гепатит С умеренной активности. ВН ВИЧ – 220000 кп/мл.

Показатель  $CD3+CD8+HLA-DR - 52,8\%/1655,3$  кл/мкл.

Показатель CD4+CD25+ – 0,97%/30,4 кл/мкл.

Коэффициент (отношение CD3+CD8+HLA-DR/CD4+CD25+) = 54,5.

У данной пациентки по результатам стандартного иммунологического исследования (показатель CD4>350 кл/мкл), клиническим критериям отсутствуют показания к назначению АРТ. Однако по уровню ВН ВИЧ (более 100000 кп/мл) пациентке показано назначение АРТ, что также подтверждается коэффициентом, равным 54,5 (>12).

Таким образом, в данном случае предложенный коэффициент в виде соотношения CD3+CD8+HLA-DR/CD4+CD25+ был более точным в определении показаний для назначения АРТ, чем показатели, традиционно используемые в клинической практике (CD4+Т-лимфоциты, клинические проявления ВИЧ-инфекции).

## **2.4 Экспрессия ХР CCR5 и CXCR4 на Т-лимфоцитах крови у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС**

Известно, что ХР CCR5 и CXCR4, наряду с рецептором CD4, являются основными корецепторами, которые ВИЧ использует для входа в клетки человека [2].

Главным рецептором для ВИЧ является рецептор CD4 – мономерный гликопротеид массой 58 кДа, который обнаруживается на поверхности примерно 60% Т-лимфоцитов, предшественников Т-лимфоцитов в костном мозге и тимусе, а также моноцитов, макрофагов, эозинофилов, дендритных клеток и клеток микроглии ЦНС. Кроме основного рецептора CD4+ для проникновения в клетку ВИЧ использует 2 поверхностных корецептора: CXCR4 и CCR5. CCR5 необходим для связывания М-тропных штаммов ВИЧ, CXCR4 – для Т-тропных штаммов. В зависимости от характера используемых корецепторов и тропности ВИЧ к клеткам выделяют 3 варианта вируса: CCR5/М (R5) – тропный вирус, CXCR4/Т(X4) – тропный вирус, вирус с двойным тропизмом R5/X4. R5-тропный вирус использует для входа в клетку CD4 и ХР CCR5, в то время как X4-тропный ВИЧ использует CD4 и ХР CXCR4 [5, 6, 7].

R5-тропный вирус инфицирует первичные CD4+ Т-клетки и макрофаги, дендритные клетки и является доминирующим в острую и асимптомную стадии ВИЧ-инфекции. X4-тропный

вирус инфицирует первичные CD4<sup>+</sup> Т-клетки и клеточные линии. С прогрессированием заболевания R5-тропный вариант ВИЧ постепенно заменяется X4-тропным вирусом, являющимся более цитопатогенным (синцитий образующим) для CD4<sup>+</sup> Т-клеток. Установлено, что через 5 лет ВИЧ-инфекции появляются вирусы с двойным тропизмом, постепенно замещающиеся X4-вариантом. На терминальных стадиях ВИЧ-инфекции, как правило, существует смешанная популяция вирусов, в которую входят вирусы с разным тропизмом [22, 23, 24].

Известно, что экспрессия ХР CXCR4<sup>+</sup> и ХР CCR5<sup>+</sup> рецепторов обнаруживается на взаимно противоположных субпопуляциях лимфоцитов периферической крови (ЛК). CXCR4<sup>+</sup> экспрессированы преимущественно на покоящихся, неактивированных наивных Т-лимфоцитах (CD26<sup>low</sup> CD45RA<sup>+</sup> CD45RO<sup>-</sup>). В то время как CCR5<sup>+</sup> Т-лимфоциты имеют фенотип (CD26<sup>high</sup> CD45RA<sup>-</sup> CD45RO<sup>+</sup>), соответствующий активированным клеткам памяти [21].

Натуральными лигандами для CCR5-рецепторов являются хемокины MCP-2 (monocyte chemoattractant protein) и MIP1 (macrophage inflammatory protein 1), которые участвуют в активации Т-лимфоцитов [6]. Натуральным лигандом для CXCR4 является высокоактивный хемокин SDF-1 (stromal cell-derived factor-1), который блокирует вход X4-тропных вирусов в клетку in vitro [7, 8].

Экспрессия ХР на лимфоцитах ассоциируется с определенным типом ИО. Доказано, что экспрессия ХР CCR5 выявлена лишь на Th1-хелперах и не обнаружена на Th2. В то же время клетки Th2-типа экспрессируют ХР CXCR4 и CCR8 [24].

Результаты изучения экспрессии ХР CXCR4<sup>+</sup> и CCR5<sup>+</sup> представлены в таблице 2.15.

Как представлено в таблице 2.15, абсолютное число CXCR4<sup>+</sup> ЛК было достоверно ниже только в 1 группе, хотя экспрессия данного ХР на CD4<sup>+</sup> не различалась в группах пациентов. Относительное число CCR5<sup>+</sup> ЛК было достоверно выше в группе ко-инфекции ВИЧ/ВГС по сравнению с контролем. Обращало на себя внимание, что экспрессия CCR5<sup>+</sup> на ЛК в 1 и 2 группах ВИЧ-инфицированных пациентов была более высокой, чем в

группе моноинфекции ВГС (3 группа). Отмечено достоверное снижение относительного и абсолютного показателей CD4+/CCR5+ у пациентов 1 группы по сравнению с контролем и группой моноинфекции. Показатель CD4+/CXCR4+/CCR5+ клеток в 1 группе был достоверно снижен по сравнению со 2 и 3 группами. Т-хелперы с двойным фенотипом (CD4+CXCR4+CCR5+) встречались чаще у пациентов 3 группы, чем у ВИЧ-инфицированных (1 и 2 группа).

Таблица 2.15 – Показатели экспрессии CXCR4+ и CCR5+ лимфоцитами периферической крови в группах пациентов (медиана, пределы)

| Показатели                    | Контроль,<br>n=16       | 1-я группа,<br>n=51              | 2-я группа,<br>n=23          | 3-я группа,<br>n=10          |
|-------------------------------|-------------------------|----------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| CXCR4+ (%)                    | 15,51<br>(8,9-24,8)     | 13,0<br>(3,7-33,0)               | 18,65<br>(0,04-35,6)         | 15,60<br>(9,1-35,5)          |
| CXCR4 кл/мкл                  | 345,56<br>(172,1-812,1) | 226,39<br>(28,7-973,9)*          | 274,28<br>(0,7-863,0)        | 268,22<br>(113,1-1043,5)     |
| CD4+/ CXCR4+<br>(%)           | 4,15<br>(1,1-8,1)       | 4,22<br>(0,6-17,9)               | 6,16<br>(0-15,3)             | 6,34<br>(3,4-18,4)           |
| CD4+/ CXCR4+<br>кл/мкл        | 82,42<br>(33,0-276,8)   | 64,55<br>(4,1-510,0)             | 93,05<br>(0-439,9)           | 92,82<br>(41,0-540,3)        |
| CCR5+ (%)                     | 20,67<br>(12,3-35,8)    | 32,74 (5,9-<br>61,3)*,****       | 27,98<br>(8,9-49,0)****      | 18,69<br>(9,8- 30,1)**,**    |
| CCR5+ кл/мкл                  | 434,47<br>(225,9-975,1) | 579,47<br>(132,7-<br>1555,7)**** | 505,18<br>(110,2-<br>1586,9) | 337,04 (175,8-<br>730,1)**   |
| CD4+/ CCR5+<br>(%)            | 6,11<br>(0,1-1,2)       | 2,78 (0,6-<br>11,7)*,****        | 2,8<br>(0,7-7,2)*,****       | 4,97<br>(3,0-12,6)**,**      |
| CD4+/ CCR5+<br>кл/мкл         | 119,25<br>(1,0-41,9)    | 50,17 (3,1-<br>210,0)*,****      | 51,95 (8,5 -<br>129,0)*,**** | 128,91 (36,7-<br>205,6)**,** |
| CD4+/ CXCR4+/<br>CCR5+ (%)    | 0,24<br>(1,1-8,1)       | 0,24 (0,0-1,7)<br>****           | 0,26<br>(0-2,1)****          | 0,5<br>(0,1-1,5)**,**        |
| CD4+/ CXCR4+/<br>CCR5+ кл/мкл | 6,66<br>(33,0-276,8)    | 3,78 (0,0-<br>22,02)****         | 3,39<br>(0-21,1)****         | 9,02<br>(1,3-43,8)**,**      |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении с контролем, \*\* –  $p < 0,05$  при сравнении с пациентами 1 группы, \*\*\* –  $p < 0,05$  при сравнении с пациентами 2 группы, \*\*\*\* –  $p < 0,05$  при сравнении с пациентами 3 группы, Mann-Whitney U Test

Были установлены корреляционные связи относительного числа CXCR4+ ЛК с рядом других показателей (таблица 2.16).

Как видно из таблицы 2.16, отмечены прямые корреляции

СХСR4 с показателями ИО Th2-типа и обратные корреляции с показателями ИО Th1-типа во всех изучаемых группах пациентов.

Таблица 2.16 – Корреляции СХСR4+ лимфоцитов крови с иммунологическими показателями в наблюдаемых группах (медиана, пределы)

| Показатели                                                           | Контроль,<br>n=16    | 1-я группа,<br>n=51 | 2-я группа,<br>n=23 | 3-я группа,<br>n=10 |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| CD3-CD16+ CD56+ (%)                                                  | R=-0,81,<br>p<0,0002 | НД                  | НД                  | НД                  |
| CD3-CD16+CD56+ (кл/мкл)                                              | R=-0,50,<br>p<0,0002 | НД                  | НД                  | R=0,83,<br>p=0,003  |
| CD19+ (%)                                                            | R=0,59, p<0,02       | R=0,32, p<0,02      | НД                  | R=0,66, p<0,05      |
| CD19+ (кл/мкл)                                                       | НД                   | R=0,48, p<0,0003    | НД                  | НД                  |
| CD3+CD4+                                                             | R=0,69, p<0,003      | R=0,38, p<0,005     | R=0,53,<br>p<0,01   | НД                  |
| CD3+CD4+ (кл/мкл)                                                    | НД                   | R=0,39, p=0,006     | R=0,51,<br>p=0,01   | НД                  |
| CD3+CD8+ (%)                                                         | НД                   | R=-0,28, p<0,05     | НД                  | НД                  |
| CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> /CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> | НД                   | R=0,35, p<0,01      | НД                  | НД                  |
| CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> (кл/мкл)                          | НД                   | R=0,45, p<0,03      | НД                  | НД                  |
| CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> (%)             | НД                   | R=-0,29, p=0,04     | НД                  | НД                  |
| CD4+СХСR4 (%)                                                        | R=0,65, p=0,06       | R=0,81, p<0,0001    | R=0,85,<br>p<0,0001 | R=0,82,<br>p=0,004  |
| CD4+СХСR4 (кл/мкл)                                                   | R=0,59<br>p=0,02     | R=0,78, p<0,0001    | R=0,83,<br>p<0,0001 | R=0,62, p=0,03      |

Примечание: НД – недостоверно статистически (p>0,05, Spearman Rank Order Correlations)

В таблице 2.17 представлены коррелятивные связи ССR5+ ЛК с рядом изученных иммунологических показателей в группах пациентов. В противоположность СХСR4 не отмечено прямых корреляций между показателем ССR5 и CD4+ССR5+, что связано с частой экспрессией данного показателя на клетках, не относящихся к системе Т-лимфоцитов: макрофагах, моноцитах, эозинофилах, базофилах, микроглии, ЕК [6]. Относительный показатель CD4+ССR5+ в 1 и 2 группах был достоверно ниже по сравнению с контролем и 3 группой, абсолютный показатель в 1 и 2 группах был ниже по сравнению с 3 группой, что, вероятно, связано с использованием ВИЧ ХР ССR5+ как корецептора CD4+ для проникновения в клетки человека с первых дней после инфицирования [27].



Таблица 2.17 – Корреляции CCR5+ лимфоцитов крови с иммунологическими показателями в наблюдаемых группах (медиана, пределы)

| Показатели          | Контроль,<br>n=16 | 1-я группа,<br>n=51  | 2-я группа,<br>n=23  | 3-я группа,<br>n=10 |
|---------------------|-------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
| CD3-CD16+ CD56+ (%) | R=0,56, p<0,02,   | НД                   | НД                   | НД                  |
| CD19+ (кл/мкл)      | НД                | R=-0,55,<br>p<0,0001 | НД                   | НД                  |
| CD3+CD4+            | R=-0,50, p<0,05   | НД                   | R=-0,60,<br>p<0,002  | НД                  |
| CD3+CD4+ (кл/мкл)   | НД                | R=-0,62,<br>p<0,0001 | R=-0,50,<br>p=0,02   | НД                  |
| CD3+CD8+ (%)        | НД                | R=0,47, p<0,001      | R=0,87,<br>p<0,0001  | НД                  |
| ИРИ                 | НД                | R=-0,58,<br>p<0,0001 | R=-0,73,<br>p<0,0001 | НД                  |
| CD4+CD25+ (%)       | НД                | R=-0,39,<br>p=0,005  | НД                   | НД                  |
| CD4+CD25+ (кл/мкл)  | НД                | R=-0,55, p<0,02      | НД                   | НД                  |
| CD3+CD16+ CD56+ (%) | R=0,56, p=0,02    | НД                   | НД                   | НД                  |
| HLA-DR (%)          | НД                | R=0,62,<br>p<0,0001  | R=0,56,<br>p=0,005   | НД                  |
| CD3+HLA-DR+ (%)     | R=0,51, p=0,04    | R=0,66,<br>p<0,0001  | R=0,74,<br>p<0,0001  | R=0,66, p=0,04      |
| CD3+HLA-DR+ кл/мкл  | НД                | НД                   | R=0,51,<br>p<0,01    |                     |
| CD4+HLA-DR+ (%)     | НД                | НД                   | НД                   | R=0,64, p=0,04      |
| CD4+HLA-DR+ кл/мкл  | НД                | R=-0,28, p<0,05      | НД                   | НД                  |
| CD8+HLA-DR+ (%)     | НД                | R=0,66,<br>p<0,0001  | R=0,72,<br>p<0,0001  | НД                  |
| CD8+HLA-DR+ кл/мкл  | НД                | НД                   | R=0,45,<br>p<0,03    | НД                  |
| CD4+CCR5 (%)        | R=0,73<br>P=0,001 | НД                   | НД                   | НД                  |
| CD4+CCR5 (кл/мкл)   | НД                | НД                   | НД                   | R=0,73, p=0,02      |

Примечание: НД – недостоверно статистически (p>0,05, Spearman Rank Order Correlations)

Как видно из представленной таблицы 2.17, установлены достоверные прямые коррелятивные связи между экспрессией CCR5+ на лимфоцитах крови и содержанием (%) ЦТЛ крови, а также активированных ЦТЛ как во 2, так и в 3 группах пациентов. В то время как регуляторные Т-лимфоциты (маркеры супрессии) имели обратную коррелятивную связь с данным показателям у тех же пациентов.

Сравнение экспрессии CXCR4+ и CCR5+ на лимфоцитах крови и CD4+ Т-лимфоцитах у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС в зависимости от наличия СПИДа представлено в таблице 2.18. СПИД устанавливался при наличии у пациентов уровня CD4+ Т-лимфоцитов ниже 200 кл/мкл и/или наличия 4 клинической стадии ВИЧ-инфекции (классификация ВОЗ, 2006).

Таблица 2.18 – Показатели экспрессии CXCR4+ и CCR5+ на лимфоцитах крови и CD4+ Т-лимфоцитах у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС в зависимости от наличия стадии СПИД (медиана, пределы)

| Показатели        | Не СПИД, n= 40         | СПИД, n= 11            | P      |
|-------------------|------------------------|------------------------|--------|
| CXCR4+ (%)        | 14,4 (3,7 – 30,6)      | 9,9 (6,0 – 33,0)       | НД     |
| CXCR4+ кл/мкл     | 241,0 (56,7 – 715,0)   | 134,7 (53,9 – 973,9)   | <0,002 |
| CD4+CXCR4+ (%)    | 4,8 (1,0 – 17,9)       | 1,3 (0,8 – 17,3)       | <0,004 |
| CD4+CXCR4+ кл/мкл | 92,2 (16,6 – 407,3)    | 18,0 (7,1 – 510,0)     | НД     |
| CCR5+ (%)         | 29,3 (5,9 – 61,2)      | 46,5 (35,5 – 61,3)     | <0,03  |
| CCR5+ кл/мкл      | 595,5 (132,7 – 1555,7) | 512,4 (322,4 – 1099,8) | <0,002 |
| CD4+CCR5+ (%)     | 3,1 (0,6 – 11,7)       | 2,3 (2,0 – 6,8)        | НД     |
| CD4+CCR5+ кл/мкл  | 59,6 (13,3 – 210,0)    | 31,4 (22,8 – 62,2)     | <0,001 |

Примечание: НД – недостоверно статистически ( $p > 0,05$ , Mann-Whitney U Test)

Как видно из таблицы 2.18, экспрессия CXCR4+ на ЛК была снижена у пациентов со СПИД, в то время как экспрессия CCR5+ (%) на ЛК была увеличена у пациентов в группе СПИД. Показатели экспрессии CCR5+ и CXCR4+ на CD4+Т-лимфоцитах были снижены у пациентов со СПИД по сравнению с пациентами без СПИДа. У пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС установлена достоверная корреляция показателя экспрессии CCR5+ на ЛК.

Таким образом, при хронической ВИЧ/ВГС ко-инфекции отмечено увеличение экспрессии CCR5+ на лимфоцитах крови и уменьшение экспрессии этого же показателя на CD4+Т-лимфоцитах по сравнению со здоровыми лицами и ВГС-моноинфицированными пациентами. С прогрессированием ВИЧ/ВГС ко-инфекции и развитием СПИДа отмечено уменьшение экспрессии CXCR4+ на Т-лимфоцитах и CD4+Т-лимфоцитах, а также экспрессии CCR5+ на CD4+Т-лимфоцитах, в то время как экспрессия CCR5+ на ЛК увеличивалась. Экспрессия CXCR4+ и CCR5+ ассоциирована с разными типами ИО: CXCR4 с ИО Th2-типа, в то время как CCR5 – с ИО Th1-типа. Кроме того, экспрессия CXCR4 ассоциировалась с торможением активности ИО, в то время как наличие CCR5 – с

активацией клеточного ИО.

На основании изученных закономерностей экспрессии ХР на ЛК ВИЧ-инфицированных пациентов разработан дополнительный критерий диагностики стадии СПИД.

Стадия СПИД является поздней (терминальной) стадией ВИЧ-инфекции и соответствует выраженной иммуносупрессии, на фоне которой возникают тяжелые осложнения в виде манифестации оппортунистических инфекций (ОИ) и заболеваний (ОЗ), приводящих к летальному исходу.

Диагностика стадии СПИД позволяет:

- ускорить диагностику и лечение ОИ и ОЗ, имеющих атипичное течение в стадии СПИД;
- своевременно назначить АРТ, которая является одним из основных условий, необходимых для поддержания здоровья и сохранения жизни ВИЧ-инфицированных пациентов;
- проводить своевременную медикаментозную профилактику ОИ и ОЗ, которые могут манифестировать на стадии СПИД (пневмоцистная пневмония, цитомегаловирусная инфекция, токсоплазмоз, атипичный микобактериоз и т.д.).

Проблема диагностики стадии СПИД заключается в огромной вариабельности клинических и иммунологических проявлений выраженного иммунодефицита: от асимптомного течения до клинической манифестации тяжелых инфекционных и неинфекционных заболеваний. По данным CDC, в США у 41% ВИЧ-инфицированных пациентов стадия СПИД развивается в течение 1 года после установления диагноза, что затрудняет предотвращение неблагоприятных исходов [25].

Диагностика стадии СПИД возможна по соответствию пациента с ВИЧ-инфекцией определенной клинической категории и клиническим проявлениям ВИЧ-инфекции, представленных в международных классификациях CDC 1993 г. и классификации ВОЗ 2006 г. Однако у части пациентов стадия СПИД может протекать без типичных клинических проявлений, при отсутствии манифестации ОИ и опухолей, несмотря на наличие иммунологических показателей, свидетельствующих о наличии выраженной иммуносупрессии ( $CD4^+$  ниже 200 кл/мкл). Это не позволяет избежать ошибок диагностики стадии СПИД у

такой группы пациентов только на основании клинических проявлений заболевания [25, 26].

Определение в крови ВИЧ-инфицированных пациентов показателя CD4+ Т-лимфоцитов и при их снижении ниже 200 клеток/мкл (14% и менее) позволяет диагностировать стадию СПИД, независимо от клинических проявлений заболеваний. Показатель количества CD4+ лимфоцитов не является строго специфическим критерием иммуносупрессии. Установлено, что и у здоровых лиц, и у пациентов данный тест реагирует на такие факторы, как время суток, сезон года, прием препаратов, а также болезни, не связанные с ВИЧ-инфекцией (вторичные иммунодефициты, хронические инфекции, прием иммуносупрессорных препаратов и другие). Кроме того, значительны аналитические вариации, связанные с подсчетом показателя. Обманчиво высокое содержание CD4+лимфоцитов отмечается при сочетанной ВИЧ-инфекции с некоторыми лимфотропными вирусами (HTLV-1), а также после спленэктомии. В связи с этим при мониторинге данного показателя у одного и того же пациента его вариабельность в течение непродолжительного времени может быть существенной. В связи с чем при данном способе диагностики возможны ошибки в определении стадии СПИД как в сторону гипердиагностики, так и в сторону гиподиагностики стадии СПИД [25, 26].

Прогрессирование ВИЧ-инфекции приводит к хронической активации иммунной системы [2, 12]. В связи с чем в динамике заболевания на лимфоцитах крови ВИЧ-инфицированных пациентов происходит увеличение экспрессии маркеров активации иммунной системы, в том числе XP CCR5+ и снижение маркеров торможения иммунной системы, одним из которых является CXCR4+ [12, 27].

Результаты наших исследований позволили предложить для диагностики стадии СПИД применить дополнительный критерий, основанный на определении коэффициента, определяемого соотношением экспрессии XP CXCR4+/CCR5+ на лимфоцитах крови, и при его величине 0,4 и ниже – устанавливать стадию СПИД, независимо от клинических проявлений заболевания и

показателя CD4+лимфоцитов.

Под наблюдением находились 2 группы пациентов: 1 группа – 17 пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии СПИД, 2 группа – 35 пациентов с ВИЧ-инфекцией без иммунологических, клинических и вирусологических признаков СПИДа, 3 группа – 18 здоровых лиц.

СПИД устанавливался при наличии у пациента 4 клинической категории ВИЧ-инфекции (классификация ВОЗ, 2006) и/или при наличии у пациента показателя CD4+ Т-лимфоцитов менее 200 кл/мкл.

У пациентов 1 группы показатель CD4+ Т-лимфоцитов у всех (100%) пациентов составил менее 200 кл/мкл. В 1 группу были включены пациенты, имевшие разные клинические категории, в том числе 4 категорию. Во 2 группу включены пациенты, у которых содержание CD4+ Т-лимфоцитов было более 200 кл/мкл. В этой группе не было пациентов, среди которых зарегистрированы 3 и 4 клинические категории. Во 2 группе не было ни одного пациента, у которых уровень вирусной нагрузки (ВН ВИЧ) превышал 76700 коп/мкл. Характеристика групп, включенных в исследование, представлена в таблице 2.19.

Таблица 2.19 – Характеристика пациентов, включенных в исследование

| Показатели                     | 1-я группа,<br>n =17        | 2-я группа,<br>n=35    | 3-я группа,<br>n=18 |
|--------------------------------|-----------------------------|------------------------|---------------------|
| Средний возраст, годы          | 34,1±5,78                   | 32,3±5,33              | 34,0±10,2           |
| Мужчины абс. %                 | 10 (58,8)                   | 25 (71,4)*             | 4 (22,2)*           |
| Женщины абс. %                 | 7 (41,2)                    | 10 (28,5)*             | 14(77,8)*           |
| ПИН абс. %                     | 8 (47,1)                    | 10 (28,5)              | -                   |
| АРТ                            | 4 (23,5)                    | 10 (28,5)              | -                   |
| CD4%, среднее±SD               | 13,0±7,102,3                | 28,2±8,111,3           | 41,2±7,61,2         |
| CD4, кл/мкл,<br>среднее±SD     | 142,4±67,622,3              | 642,<br>2±266,401,3    | 1019,3±374,11,<br>2 |
| ВН ВИЧ коп/мкл,<br>медиана, ИР | 86815,14 (<500<br>– 870000) | 546,0 (<500-<br>76700) | -                   |

Примечание: ПИН – потребители инъекционных наркотиков; CD4 – лимфоциты (хелперы); \* – тест  $\chi^2$ ; 1 – достоверное различие показателя ( $p<0,05$ ) при сравнении с пациентами 1 группы; 2 –  $p<0,05$  при сравнении с пациентами 2 группы; 3 –  $p<0,05$  при сравнении со здоровыми лицами 3 группы, Mann-Whitney U Test



Как видно из представленной таблицы 2.19, сравниваемые группы пациентов (1 и 2) не различались статистически по возрасту, полу, по количеству пациентов, инфицированных парентеральным путем при внутривенном введении наркотических препаратов. Показатель CD4<sup>+</sup> (относительный и абсолютный) был достоверно ниже в 1 группе пациентов как по сравнению со 2 группой, так и 3 группой. Как видно из таблицы, у пациентов 1 группы был достоверно более высокий уровень ВН ВИЧ.

Показатели лейкоцитов, лимфоцитов крови, экспрессии CXCR4<sup>+</sup> и CCR5<sup>+</sup> на ЛК, а также их отношение CXCR4<sup>+</sup>/CCR5<sup>+</sup> в группах пациентов представлены в таблице 2.20.

Таблица 2.20 – Показатели отношения экспрессии CXCR4<sup>+</sup>/CCR5<sup>+</sup> на лимфоцитах крови у пациентов опытных и контрольной групп

| Показатель      | 1-я группа, n= 17          | 2-я группа, n= 35         | 3-я группа, n= 18         |
|-----------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Лейкоциты (абс) | 4,3±1,87 <sup>2,3</sup>    | 5,8±1,59 <sup>1</sup>     | 6,6±1,60 <sup>1</sup>     |
| Лимфоциты (%)   | 29,0±10,28 <sup>2,3</sup>  | 39,8±8,48 <sup>1</sup>    | 38,01±9,33 <sup>1</sup>   |
| CXCR4 (%)       | 8,6±3,59 <sup>2,3</sup>    | 20,15±6,73 <sup>1,3</sup> | 15,8±4,23 <sup>1,2</sup>  |
| CXCR4 (абс.)    | 101,0±59,68 <sup>2,3</sup> | 457,6±215,31 <sup>1</sup> | 396,9±177,58 <sup>1</sup> |
| CCR5 (%)        | 42,6±11,82 <sup>2,3</sup>  | 25,9±9,33 <sup>1,3</sup>  | 20,4±6,07 <sup>1,2</sup>  |
| CCR5 (абс.)     | 512,0±252,0                | 574,3±278,80              | 496,2±207,40              |
| CXCR4/CCR5      | 0,2±0,10 <sup>2,3</sup>    | 0,9±0,49 <sup>1</sup>     | 0,9±0,40 <sup>1</sup>     |

Примечание: 1 – достоверное различие показателя (p<0,05) при сравнении с пациентами 1 группы; 2 – достоверное различие показателя (p<0,05) при сравнении с пациентами 2 группы; 3 – достоверное различие показателя (p<0,05) при сравнении со здоровыми лицами 3 группы, Mann-Whitney U Test

Как видно из таблицы 2.20, у пациентов 1 группы отмечено достоверное снижение экспрессии CXCR4 на ЛК по сравнению как с пациентами 2 группы, так и со здоровыми лицами. В то же время отмечено повышение экспрессии относительного показателя CCR5 на ЛК по сравнению со 2 и 3 группами, что проявилось в достоверном различии отношения CXCR4<sup>+</sup>/CCR5<sup>+</sup> у пациентов со стадией СПИД по сравнению с ВИЧ-инфицированными без СПИД и здоровыми. Несмотря на достоверные различия относительных показателей CXCR4<sup>+</sup> и CCR5<sup>+</sup> во 2 и 3 группах, отношение CXCR4<sup>+</sup>/CCR5<sup>+</sup> не различалось статистически у пациентов без выраженной иммуносупрессии и здоровых лиц, что дополнительно

подчеркивает надежность этого показателя в диагностике стадии СПИД у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Результаты корреляционного анализа CXCR4+/CCR5+ с наиболее информативными показателями, отражающими иммуносупрессию, приведены в таблице 2.21.

Таблица 2.21 – Корреляции CXCR4+/CCR5+ с другими показателями, отражающими иммуносупрессию

| Показатель     | n  | R      | p*      |
|----------------|----|--------|---------|
| Стадия СПИД    | 52 | - 0,66 | <0,0001 |
| ВН ВИЧ         | 52 | - 0,44 | <0,001  |
| Лимфоциты (%)  | 52 | 0,45   | <0,0001 |
| CD3+CD4+ (%)   | 52 | 0,71   | <0,0001 |
| CD3+CD4+ (абс) | 52 | 0,79   | <0,0001 |
| CD4+/CD8+      | 52 | 0,72   | <0,0001 |

Примечание: \* корреляция Спирмена

Как видно из таблицы 2.21, установлены достоверные корреляции CXCR4/CCR5 с рядом показателей в группах пациентов. В частности, отмечены обратные достоверные корреляции показателя CXCR4/CCR5 с наличием стадии СПИД и уровнем ВН ВИЧ, что является закономерным, т.к. снижение CXCR4/CCR5 ассоциируется с наличием терминальной стадии заболевания (СПИД), при которой растет ВН ВИЧ в крови пациента.

Приводим конкретные примеры.

Пример 1. Пациентка Ж, 47 лет, диагноз: ВИЧ-инфекция, категория С (CD4=87 кл/мкл), IV клиническая категория, генерализованная лимфоаденопатия, инвазивный рак шейки матки, СПИД.

У данной пациентки диагностирован СПИД по существующим клинико-иммунологическим показателям. Показатели экспрессии ХР CXCR4=7,86. Показатели экспрессии ХР CCR5=2,95. Показатель CXCR4/CCR5 = 0,34, что также подтверждает наличие стадии СПИД.

Пример 2. Пациентка С., 34 года, диагноз: ВИЧ-инфекция, категория В2 (CD4 – 408 кл/мкл), IV клиническая категория (туберкулез лимфатических узлов, лимфоаденопатия, себорейный дерматит, ангулярный хейлит, хронический гепатит С умеренной

активности. ВН ВИЧ – 220000 кп/мкл. Стаж наблюдения ВИЧ-инфекции 2 года.

По результатам стандартного иммунологического исследования у пациентки отсутствует выраженная иммуносупрессия (стадия СПИД), однако по клиническим проявлениям (IV клиническая категория) и показателю вирусной нагрузки ВИЧ (220000 кп/мкл) у пациентки имеет место выраженная иммуносупрессия, требующая назначения пожизненной АРТ. Показатель экспрессии ХР CXCR4=5,46. Показатели экспрессии ХР CCR5=56,66. Показатель CXCR4/CCR5=0,10, что подтверждает наличие стадии СПИД.

Таким образом, в данном случае показатель CXCR4/CCR5 был более точным в определении степени иммуносупрессии, чем показатель, рутинно используемый в клинической практике (CD4).

Пример 3. Пациентка Х, 35 лет, диагноз: ВИЧ-инфекция, категория А1 (CD4 – 508 кл/мкл), I клиническая категория, асимптомная инфекция.

Данная пациентка находится на асимптомной стадии ВИЧ-инфекции, что подтверждается клинико-иммунологическими и вирусологическими исследованиями, ВН ВИЧ – нетестируемая (менее 500 кп/мкл). Показатели экспрессии ХР CXCR4=18,5. Показатели экспрессии ХР CCR5=17,58. Показатель CXCR4/CCR5=1,05, что свидетельствует об отсутствии СПИД. В настоящее время пациентке не показана АРТ.

## **2.5 Состояние Т-системы лимфоцитов и цитокинов у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС**

Для установления особенностей ИО при ко-инфекции ВИЧ/ВГС на разных стадиях ВИЧ-инфекции были определены цитокины крови, участвующие в разных типах ИО.

Исследование уровней цитокинов, участвующих в реализации неспецифического, клеточного (Th1–типа) и гуморального (Th2–типа) ИО и показатели CD4+ и CD8+лимфоцитов, выполнено в 4 группах пациентов. В 1 группу (ВИЧ/ВГС-1) вошли 33 пациента с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, у

которых установлены 1 и 2 клинические стадии ВИЧ-инфекции и отсутствовали клинико-лабораторные признаки оппортунистических инфекций, во 2 группу (ВИЧ/ВГС-2) – 10 пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, находящихся на 3 и 4 клинических стадиях ВИЧ-инфекции, в 3 группу – 20 пациентов с ВИЧ-инфекцией (1 и 2 клинические стадии) без ко-инфекции ВГС, в 4 группу – 25 пациентов с ВГС-инфекцией (моноинфекция, ХГС). Для определения клинической стадии ВИЧ использовалась классификация ВОЗ (2006 г.) [25]. Группу контроля составили 20 здоровых лиц (10 мужчин и 10 женщин). ВИЧ-инфицированные пациенты, включенные в исследование, на момент забора крови не получали антиретровирусную терапию. ВГС-инфекция у всех наблюдаемых пациентов диагностирована в виде ХГС умеренной активности по критериям клинических протоколов.

Исследовались уровни следующих цитокинов: интерлейкин-2 (IL-2- U/ml), IL-4, pg/ml, IL-8, pg/ml, IL-6, pg/ml, IL-10, pg/ml, фактор некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ , pg/ml), гамма-интерферон (IFN- $\gamma$ , IU/ml), а также показатели CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов крови. Определение цитокинов проводилось методом ИФА (реактивы – DRG International, Inc., USA) с использованием автоматического фотометра для микропланшетов с длиной волны 450 нм. Для определения субпопуляций Т-лимфоцитов применяли наборы моноклональных антител CD3+ (Т-лимфоциты); CD3+CD4+ (Т-хелперы); CD3+CD8+ (цитотоксические Т-лимфоциты) с двойной меткой, фирмы Simultest IMK-Lymphocyte (США). Исследование проводили на проточном цитофлуориметре Becton Dickinson facs caliber (Becton Dickinson, США) согласно инструкции изготовителя тест-системы.

Все пациенты обследованы на серологические маркеры HBV и ВГС (ИФА). РНК и генотип ВГС (ПЦР) определялись с использованием тест-систем Амплисенс (Россия). Диагноз ВИЧ-инфекции верифицирован определением антител к ВИЧ методом ИФА и иммуноблотом.

Характеристика наблюдаемых пациентов в группах исследования представлена в таблице 2.22.

Таблица 2.22 – Характеристика наблюдаемых пациентов

| Показатель              | 1-я группа,<br>ВИЧ/ВГС-1<br>n=33 | 2-я группа,<br>ВИЧ/ВГС-2<br>n=10 | 3-я группа,<br>ВИЧ<br>n=20 | 4-я группа,<br>ВГС<br>n=25 |
|-------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Возраст, годы (mean±SD) | 33,0±7,3 <sup>3</sup>            | 31,8±1,3                         | 29,0±7,7 <sup>4,1</sup>    | 34,4±8,1 <sup>3</sup>      |
| Мужчины, абс. (%)       | 16 (48,5) <sup>2</sup>           | 9(90) <sup>1,3</sup>             | 3(15) <sup>2,4</sup>       | 16 (64) <sup>3</sup>       |
| Женщины, абс. (%)       | 17 (51,5) <sup>2</sup>           | 1(10) <sup>1,3</sup>             | 17(85) <sup>2,4</sup>      | 9 (36) <sup>3</sup>        |
| ПИН n (%)               | 21 (63,6)                        | 9 (90)                           | 0                          |                            |
| 1 генотип ВГС, n (%)    | 19 (57,5)                        | 1(10)                            |                            | 9(36)                      |
| не 1 генотип ВГС, n (%) | 14 (42,5)                        | 6 (60)                           |                            | 11(44)                     |
| АлАТ (Ед/л)             | 92,8±72,0 <sup>3,4</sup>         | 85,3±38,7 <sup>3</sup>           | 26±13,7 <sup>1,2</sup>     | 106±54,7 <sup>1</sup>      |
| CD4+< 200 кл/мкл        | 9 (27,3) <sup>2</sup>            | 7(70%) <sup>1,3</sup>            | 3(15%) <sup>2</sup>        |                            |

Примечание: <sup>1</sup> – p<0,05 при сравнении с пациентами 1 группы; <sup>2</sup> – p<0,05 при сравнении с пациентами 2 группы; <sup>3</sup> – p<0,05 при сравнении с пациентами 3 группы; <sup>4</sup> – p<0,05 при сравнении с пациентами 4 группы, тест Манна – Уитни; 5 – ПИН – потребители инъекционных наркотических препаратов

Как видно из таблицы 2.22, более старший возраст был у пациентов в 1 и 4 группах, младший – в 3 группе. В 1 группе распределение пациентов по полу было приблизительно одинаковым, в то время как во 2 группе преобладали мужчины (p<0,05). Существенные различия по полу выявлены также в группах с моноинфекциями ВИЧ и ВГС, причем в 3 группе значительно преобладали женщины, а в 4 – мужчины. Преобладание женщин в 3 группе можно объяснить тем, что в 3 группе находились пациенты с половым путем передачи ВИЧ, который в последние годы активизировался в Республике Беларусь и чаще реализовался среди женщин молодого возраста. В группах ко-инфекции ВИЧ/ВГС (1 и 2 группы) отмечена значительная частота парентерального пути передачи ВИЧ при внутривенном введении наркотических препаратов.

Установлено, что наиболее высокая частота 1 генотипа ВГС отмечена в 1 группе пациентов (56%), во 2 и 4 группах преобладали пациенты с 3а генотипом. Показатель АлАТ был наиболее высоким в группе моноинфекции ВГС, при этом различия в 1 и 4 группах были достоверными, что подтверждает данные о более низкой биохимической активности гепатита при ко-инфекции ВИЧ/ВГС [32]. В 3 группе пациентов показатель АлАТ был наиболее низким.



Одновременное инфицирование ВИЧ и ВГС (ко-инфекция) отметили 16 (48,5%) пациентов в 1 группе и 3 (30%) – во 2 группе. Присоединение ВИЧ-инфекции на фоне существующей хронической ВГС-инфекции (суперинфекция ВИЧ) было установлено у 14 (42,4%) пациентов 1 группы и у 6 (60%) во 2 группе. Суперинфекцию ВГС на фоне ВИЧ-инфекции отметили 2 пациента 1 группы.

Показатели Т-лимфоцитов представлены в таблице 2.23.

Как видно из таблицы 2.23, наиболее высокие показатели уровня CD4+ лимфоцитов выявлены у пациентов с хронической ВГС-моноинфекцией. В группе ВИЧ-инфекции данный показатель был достоверно ниже показателя в 4 группе, однако более значительное его снижение зафиксировано у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, особенно во 2 группе, где находились пациенты с 3 и 4 клиническими стадиями ВИЧ-инфекции.

Таблица 2.23 – Показатели содержания CD4+ и CD8+ лимфоцитов в группах пациентов

| Показатель<br>(mean±SD) | 1-я группа,<br>ВИЧ/ВГС-1<br>n=33 | 2-я группа,<br>ВИЧ/ВГС-2<br>n=10 | 3-я группа,<br>ВИЧ<br>n=20   | 4-я группа,<br>ВГС<br>n=25   |
|-------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| CD4+ (%)                | 20,1±8,3 <sup>3,4</sup>          | 13,6±8 <sup>3,4</sup>            | 25,5±9,5 <sup>1,2,4</sup>    | 44,4±6 <sup>1,2,3</sup>      |
| CD4+кл/мкл              | 322,6±218,1 <sup>3,4</sup>       | 212,8±135,4 <sup>3,4</sup>       | 451,1±247,6 <sup>1,2,4</sup> | 673,2±280,1 <sup>1,2,3</sup> |
| CD8+ (%)                | 76,7±130,1 <sup>4</sup>          | 60,1±8,6 <sup>3,4</sup>          | 51,3±12,6 <sup>2,4</sup>     | 28,4±4,7 <sup>1,2,3</sup>    |
| CD8+<br>кл/мкл          | 850,7±473,7 <sup>4</sup>         | 834,1±439,1 <sup>4</sup>         | 875,0<br>±366,2 <sup>4</sup> | 450,3±264,7 <sup>1,2,3</sup> |
| ИРИ                     | 0,4±0,3 <sup>2,4</sup>           | 0,2±0,1 <sup>1,3,4</sup>         | 0,58±0,35 <sup>2,4</sup>     | 1,6±0,3 <sup>1,2,3</sup>     |

Примечание: 1 – p<0,05 при сравнении с пациентами 1 группы, 2 – p<0,05 при сравнении с пациентами 2 группы, 3 – p<0,05 при сравнении с пациентами 3 группы, 4 – p<0,05 при сравнении с пациентами 4 группы, тест Манна – Уитни, ИРИ – иммунорегуляторный индекс – отношение CD4+ / CD8+

Данный факт является закономерным, так как CD4+лимфоцит представляет для ВИЧ иммунологическую клетку-мишень. Достоверные различия показателя CD4+ лимфоцитов в 1 группе пациентов отмечены при сравнении с группой моноинфекции ВГС, а также с 3 группой пациентов без ко-инфекции ВГС. Достоверно более низкие показатели CD4+ лимфоцитов в обеих группах ко-инфекции по сравнению с ВИЧ

моноинфекцией свидетельствуют о более выраженных темпах развития иммуносупрессии при ко-инфекции и негативном влиянии ВГС на течение ВИЧ-инфекции [27, 28].

Наиболее высокий показатель CD8+лимфоцитов выявлен в 1 группе ко-инфекции ВИЧ/ВГС, в то время как самый низкий – в 4 группе (моноинфекция ВГС). Характерно, что относительный показатель CD8+лимфоцитов был статистически достоверно ниже у пациентов 2 группы, по сравнению с моноинфекцией ВИЧ, что также представлялось закономерным, так как еще в первые годы изучения ВИЧ была доказана важная роль CD8+лимфоцитов в контроле над ВИЧ. Было установлено, что высокий уровень CD8+ лимфоцитов зафиксирован у ВИЧ-инфицированных в стадии асимптомной инфекции (АИ) и non-прогрессоров [2, 28, 29].

Самый низкий показатель CD8+ лимфоцитов отмечен при хронической ВГС-инфекции (ХГС). Было показано, что ХГС прогрессирует в присутствии специфических ЦТЛ, что связывается с нарушением функции CD8+ при осуществлении эффекторного ответа. Известно, что одним из механизмов нарушения иммунного ответа (ИО) при хронической ВГС-инфекции является нарушение пролиферации ВГС-специфических CD8+ лимфоцитов и снижение синтеза ими IFN- $\gamma$  [30, 31].

Показатели уровней цитокинов, участвующих в клеточном и гуморальном ИО, представлены в таблице 2.24.

К основным провоспалительным цитокинам, участвующим в реализации Th1-типа ИО или клеточного типа, относят IL-2, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  [3, 31].

IL-2 синтезируется активированными CD4+ лимфоцитами, способствует дифференцировке и созреванию Th1 и естественных киллеров (ЕК), участвует в реализации цитотоксического клеточного ответа (ЦКО), стимулирует пролиферацию и рост Т-лимфоцитов, цитотоксичность ЕК [32, 33].

Уровни цитокинов в изучаемых группах пациентов и контроле представлены в таблице 2.24.

Таблица 2.24 – Уровни цитокинов в группах пациентов и контроле (медиана, пределы)

| Показатель            | Контроль, n=20    | 1-я группа, ВИЧ/ВГС-1 n=33          | 2-я группа, ВИЧ/ВГС-2 n=10          | 3-я группа, ВИЧ n=20             | 4-я группа, ВГС n=25               |
|-----------------------|-------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| IL-2 (U/ml)           | 0,7<br>(0,01–1,2) | 2,4 <sup>*,4</sup><br>(0,7 – 10,5)  | 1,1<br>(0,2 – 3,5)                  | 2,3 <sup>*</sup><br>(0 – 6,6)    | 1,15 <sup>*,1</sup><br>(0 – 5,25)  |
| IFN- $\gamma$ (IU/ml) | 0,5<br>(0,1–1,1)  | 1,7 <sup>*,3,4</sup><br>(0,1 – 5,6) | 1,9 <sup>*</sup><br>(0,1 – 2,8)     | 0,3 <sup>1</sup><br>(0,1 – 2,2)  | 1,15 <sup>*,1</sup><br>(0,1 – 2,3) |
| TNF- $\alpha$ (pg/ml) | 46,0<br>(24–80,1) | 30,5 <sup>*</sup><br>(15 – 230)     | 35<br>(24 – 68)                     | 29,5 <sup>*</sup><br>(19 – 41)   | 33 <sup>*</sup><br>(10 – 48)       |
| IL-8 (pg/ml)          | 40,0<br>(16–78)   | 170 <sup>*</sup><br>(53 – 650)      | 222 <sup>*,4</sup><br>(59 – 245)    | 60 <sup>*</sup><br>(0 – 600)     | 110 <sup>*,2</sup><br>(45 – 230)   |
| IL-4 (pg/ml)          | 8<br>(1–14)       | 135 <sup>*,4</sup><br>(9,8 – 250)   | 186,5 <sup>*</sup><br>(53 – 1000)   | 135 <sup>*,4</sup><br>(53 – 285) | 85 <sup>*,1,3</sup><br>(28 – 267)  |
| IL-6 (pg/ml)          | 21,5<br>(0,01–47) | 163,4<br>(5 – 170)                  | 150 <sup>*,3,4</sup><br>(10 – 1200) | 7 <sup>*,1,2</sup><br>(0 – 19,5) | 5 <sup>*,1,2</sup><br>(0 – 150)    |
| IL-10 (pg/ml)         | 23,5<br>(2–63)    | 16<br>(2 – 110)                     | 26<br>(0 – 95)                      | 13<br>(0 – 90)                   | 14<br>(2 – 67)                     |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении с группой контроля; <sup>1</sup> –  $p < 0,05$  при сравнении с пациентами 1 группы; <sup>2</sup> –  $p < 0,05$  при сравнении с пациентами 2 группы; <sup>3</sup> –  $p < 0,05$  при сравнении с пациентами 3 группы; <sup>4</sup> –  $p < 0,05$  при сравнении с пациентами 4 группы, Mann-Whitney U Test

Как видно из таблицы 2.24, во всех группах пациентов, кроме 2-й, выявлено повышение уровня IL-2 по сравнению с контролем. Однако наиболее значимое увеличение показателя зафиксировано в 1 группе (ВИЧ/ВГС), в которой уровень IL-2 был достоверно выше по сравнению с показателями в 4 группе пациентов. Полученные результаты указывают на более выраженную активность Th1 у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС на ранних стадиях ВИЧ-инфекции по сравнению с хронической ВГС-моноинфекцией.

IFN- $\gamma$  является истинным лимфокином, продуцируемым активированными Т-лимфоцитами и ЕК, обладает выраженной противовирусной активностью и иммуномодулирующими свойствами. IFN- $\gamma$  стимулирует Th1-типа, способствует дифференцировке и созреванию CD8<sup>+</sup> лимфоцитов, реализующих эффекторный ответ на ВГС [33].

Установлено, что IFN- $\gamma$  способен быстро ингибировать репликацию ВГС в клетках, снижать уровень вирусной нагрузки

ВГС, приводить к эрадикации вируса, не вызывая при этом лизис гепатоцитов и других ВГС-инфицированных клеток (нецитолитический механизм). В настоящее время одним из основных механизмов, обеспечивающих хроническую персистенцию ВГС, считают нарушение дифференцировки и регуляции CD8<sup>+</sup> лимфоцитов, приводящее к снижению синтеза IFN- $\gamma$ , что проявляется слабым Th1-ИО, приводящим к индукции апоптоза и ингибированию нецитолитического механизма устранения ВГС [34]. При прогрессировании ВИЧ-инфекции также доказано снижение синтеза IFN- $\gamma$  активированными Т-лимфоцитами [3].

Как видно из таблицы 2.24, наиболее высокий уровень IFN- $\gamma$  был обнаружен у пациентов с хронической ко-инфекцией ВИЧ/ВГС на 1 и 2 клинических стадиях ВИЧ. Интересным является факт, что у пациентов 1 группы уровень IFN- $\gamma$  был достоверно выше как при моноинфекции ВГС, так и при ВИЧ-моноинфекции ( $p < 0,05$ ). Данная закономерность также свидетельствует в пользу более выраженного Th1-ИО у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС на 1 и 2 клинических стадиях ВИЧ по сравнению с моноинфекцией ВГС. В то же время у пациентов 2 группы с ко-инфекцией не обнаружено повышения уровня IFN- $\gamma$  по сравнению с контролем ( $p > 0,05$ ). Можно предположить, что при прогрессировании ИД при ко-инфекции отмечается быстрое истощение факторов клеточного иммунитета, в том числе и продукции IFN- $\gamma$ . Интересно, что в 3 группе пациентов (ВИЧ) также не отмечено достоверного увеличения уровня IFN- $\gamma$  по сравнению с контролем, в то же время обнаружено достоверное различие показателя в 1 и 3 группах пациентов ( $p < 0,05$ ), что можно связать с отсутствием влияния ВГС в 3 группе пациентов.

Отмечена прямая коррелятивная связь (корреляция Спирмена) между показателями IL-2 и IFN- $\gamma$  во всех группах пациентов (в 1 группе –  $R = 0,4$ ,  $p < 0,05$ , в 3 –  $R = 0,6$ ,  $p < 0,04$ , в 4 –  $R = 0,5$ ,  $p < 0,02$ ). Отсутствие коррелятивной связи между IL-2 и IFN- $\gamma$  во 2 группе пациентов свидетельствует о дисрегуляции клеточных механизмов ИО на 3 и 4 клинических стадиях ВИЧ-инфекции.

Таким образом, можно предположить, что у ко-инфицированных пациентов с отсутствием клинически манифестного ИД иммунологический контроль ВГС-инфекции осуществляется по наиболее эффективному механизму с повышением синтеза IFN- $\gamma$  ВГС-специфическими CD8+цитотоксическими лимфоцитами.

TNF- $\alpha$  – индуктор локального воспаления, активирует макрофаги и продукцию нитрата азота. TNF- $\alpha$  является активным участником защиты против ВГС-инфекции как на стадии неспецифического ИО, так и при адаптивном иммунном ответе – как цитокин, синтезируемый ЕК, ЕК-Т-лимфоцитами Th1–типа. Наряду с IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  участвует в нецитолизическом ИО, который приводит к нарушению репликации ВГС, не вызывая деструкцию клеток печени. В то же время избыточный синтез TNF- $\alpha$  и IL-8 вызывает повреждение гепатоцитов с образованием некрозов [34, 35].

Как видно из таблицы 2.24, различия показателя TNF- $\alpha$  в группах пациентов были недостоверны ( $p > 0,05$ ). Отсутствие значимых различий TNF- $\alpha$  в сыворотке крови у пациентов в изучаемых группах можно было объяснить преимущественно местными эффектами данного цитокина при хронических воспалительных состояниях. Известно, что системное влияние TNF- $\alpha$  проявляется при септических состояниях, связанных с массивной бактериемией, когда он начинает продуцироваться большим количеством активированных макрофагов, приводя к развитию системного воспалительного ответа [34, 35].

IL-8 является провоспалительным хемотаксическим фактором для лейкоцитов, участвует в реакциях воспаления. Внутрипеченочное повышение уровня IL-8 свидетельствует о выраженной активности воспаления при хронической ВГС-моноинфекции [33].

Как видно из таблицы 2.24, повышение IL-8 по сравнению с контролем отмечено во всех группах пациентов, что также отражало воспалительный характер ИО при данных состояниях. Однако наиболее значимые уровни показателя зафиксированы во 2 группе пациентов (ВИЧ/ВГС), где они были существенно выше по сравнению с 4 группой (ВГС) ( $p < 0,05$ ). Данный факт



свидетельствовал об активации неспецифического ИО во 2 группе пациентов, что можно связать с манифестацией оппортунистических инфекций у пациентов в группе. Отмечена прямая коррелятивная связь показателя IL-8 с уровнем CD8+ Т-лимфоцитов во 2 и 3 группах ( $R=0,9$ ,  $p<0,04$ ,  $R=0,60$ ,  $p<0,02$ , соответственно). Кроме того, в 1 группе пациентов IL-8 имел отрицательную коррелятивную связь с ИРИ, который имеет обратную зависимость от показателя CD8+лимфоцитов –  $R= -0,4$ ,  $p<0,05$ . Полученные корреляции указывают на более выраженную активность клеточных механизмов ИО, участвующих в реализации хронического воспаления у ВИЧ-инфицированных пациентов в 1, 2 и 3 группах по сравнению с моноинфекцией ВГС.

Гуморальный ИО реализуется в результате дифференцировки и созревания Th2, которые посредством сложных клеточных и гуморальных взаимодействий приводят к стимуляции В-лимфоцитов, образованию плазматических клеток, синтезу специфических иммуноглобулинов [36].

К одним из важнейших цитокинов, участвующих в развитии ИО по Th2 типу, относится IL-4. К основным функциям IL-4 относят стимуляцию продукции и синтеза IgG1 и IgE, кроме того, он является фактором роста тучных клеток [33]. Как видно из таблицы 2.24, повышение уровня IL-4 по сравнению с контролем отмечено во всех группах пациентов. Характерно, что в 1 и 3 группах повышение IL-4 было статистически более значительное при сравнении с 4 группой ВГС ( $p<0,05$ ), что подтверждало активацию гуморального ИО при ВИЧ-инфекции в отличие от моноинфекции ВГС. Этим можно объяснить также отсутствие значимых различий в показателях IL-4 в группах ВИЧ-инфицированных.

Так как IL-4 синтезируется преимущественно Th2-типа и оказывает ингибирующее влияние на факторы Th1-типа ИО, к которым относятся CD8+лимфоциты, выявлена отрицательная коррелятивная связь (корреляция Спирмена) показателя CD8+лимфоцитов и уровня IL-4 в 1 и 4 группах ( $R= -0,60$ ,  $p<0,01$  и  $R= -0,80$ ,  $p<0,004$ , соответственно).

IL-6 относится к провоспалительным цитокинам,

участвующим в Th2-типа ИО. IL-6 продуцируется макрофагами, Т-лимфоцитами, клетками эндотелия, локально стимулирует пролиферацию и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, обладает выраженными системными эффектами, стимулируя синтез острофазных белков воспаления в печени и индуцирует лихорадку [3, 34]. В исследованиях было продемонстрировано, что повышенный уровень IL-6 у ВИЧ-инфицированных пациентов строго коррелировал с уровнем вирусной нагрузки ВИЧ, повышением С-реактивного белка. Кроме того, было доказано, что повышенный уровень IL-6 является достоверным биомаркером неблагоприятного исхода при «продвинутой» стадии СПИД, что связано с генерализованным нарушением функции эндотелия сосудов [34]. В связи с этим закономерным было значимое повышение IL-6, обнаруженное во 2 группе пациентов (ВИЧ/ВГС) с манифестацией оппортунистических инфекций, находящихся в тяжелом клиническом состоянии на «продвинутой» стадии СПИД. В 1 группе пациентов показатель IL-6 не различался достоверно с группой контроля, а в 3 и 4 группах – был существенно ниже значений в контрольной группе. Полученные результаты можно объяснить стабильным общим состоянием пациентов, отсутствием клинически значимых острых воспалительных процессов. Таким образом, IL-6 при ко-инфекции ВИЧ/ВГС является иммунным маркером клинической манифестации СПИД и тяжести клинического состояния.

Отмечена позитивная достоверная корреляция Спирмена между уровнями показателей IL-4 и IL-6 в 1 группе пациентов ( $R=0,4$ ,  $p<0,05$ ). Данная закономерность подтверждает активацию гуморального ИО при ко-инфекции ВИЧ/ВГС.

IL-10, относящийся к иммуносупрессорным цитокинам, блокирует активацию макрофагов, тормозит Th1-тип ИО. В исследованиях было показано, что протеины ВГС стимулируют синтез IL-10 в культуре периферических моноклеарных клеток, особо значительно у пациентов с ВИЧ-инфекцией, тем самым вызывая нарушение регуляции адекватного ИО и обеспечивая хроническую персистенцию вируса в организме инфицированного пациента. Было показано, что определение IL-10 в системном кровотоке малоинформативно, так как он

является короткоживущим цитокином [35]. Этой особенностью можно объяснить тот факт, что уровень IL-10 был в пределах показателей контрольной группы во всех группах пациентов (таблица 2.24). Однако в 4 группе пациентов выявлена отрицательная коррелятивная связь показателя IL-8 с IL-10 ( $R=-0,60$ ,  $p<0,03$ ), что является закономерным, поскольку IL-10 является антагонистом воспалительных реакций и ингибирует продукцию воспалительных цитокинов макрофагами.

Учитывая, что выраженная иммунологическая супрессия ( $CD4+<200$  кл/мкл) отмечена у 9 (27,3%) пациентов в 1 группе, были сопоставлены уровни цитокинов и показатели клеточного иммунитета в 2 подгруппах 1 группы (уровень  $CD4+$  ниже 200 клеток и выше 200 клеток в мкл.) (таблица 2.25).

Таблица 2.25 – Уровни цитокинов (медиана, пределы) и показатели Т-системы иммунитета (среднее $\pm$ SD) у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС в зависимости от степени иммуносупрессии ВИЧ-инфекции

| Показатель            | CD4+ <200 кл/мкл,<br>n=9 | CD4+ >200 кл/мкл,<br>n=24 | P       |
|-----------------------|--------------------------|---------------------------|---------|
| IL-2 (U/ml)           | 4,05 (1,15 – 5,2)        | 2,4 (0,7 – 10,5)          | >0,05   |
| INF- $\gamma$ (IU/ml) | 1,8 (0,15 – 2,5)         | 1,4 (0,1 – 5,6)           | >0,05   |
| TNF- $\alpha$ (pg/ml) | 32 (22 – 60)             | 27,5 (15 – 230)           | >0,05   |
| IL-8 (pg/ml)          | 185,5 (53 – 535)         | 157 (53 – 650)            | >0,05   |
| IL-4 (pg/ml)          | 111 (51 – 215)           | 137,5 (9,8 – 250)         | >0,05   |
| IL-6 (pg/ml)          | 16,5 (5 – 170)           | 15 (5 – 78)               | >0,05   |
| IL-10 (pg/ml)         | 20 (4 – 53)              | 13,8 (2 – 110)            | >0,05   |
| CD4+ (%)              | 11 $\pm$ 3,8             | 23,3 $\pm$ 7,1            | <0,0001 |
| CD4+                  | 140,5 $\pm$ 83,4         | 386,0 $\pm$ 215,4         | <0,0002 |
| CD8+ (%)              | 59,2 $\pm$ 20,0          | 82,9 $\pm$ 151,1          | >0,05   |
| CD8+(кл/мкл)          | 828,6 $\pm$ 541,1        | 858,3 $\pm$ 461,0         | >0,05   |
| ИРИ                   | 0,3 $\pm$ 0,27           | 0,5 $\pm$ 0,2             | <0,0002 |

Примечание: p – Mann-Whitney U Test

Как видно из таблицы 2.25, показатели уровней цитокинов и CD8+ не различались достоверно у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия иммунологически подтвержденного СПИД (по уровню CD4+).

Характерно, что не отмечено достоверной корреляции (корреляционный анализ Спирмена) между уровнем

CD4+лимфоцитов и уровнями цитокинов в сыворотке крови у пациентов в группах.

Данный факт можно объяснить тем, что уровни цитокинов отражают наличие и характер воспалительного процесса в организме пациента, а не степень снижения CD4+ лимфоцитов. Учитывая, что при подборе пациентов 1 группы мы ориентировались на клиническую стадию ВИЧ-инфекции (стабильное удовлетворительное состояние пациентов, отсутствие обострения оппортунистических инфекций и т.д.), не было выявлено достоверных различий в уровнях цитокинов у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС в зависимости от наличия или отсутствия выраженной иммунологической супрессии (СПИД).

**Заключение.** Анализ литературы и полученных результатов исследования позволяет заключить, что у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС имеет место хроническая активация клеточного иммунитета, проявляющаяся повышением уровня экспрессии МНК II типа на ЛК, цитотоксических Т-лимфоцитах, повышением содержания CD8+ Т-лимфоцитов, а уменьшение числа В-лимфоцитов указывает на истощение гуморального ИО. Установлено доминирующее влияние ВИЧ-инфекции на формирование ИО у пациентов с ко-инфекцией по сравнению с ВГС-инфекцией. Учет установленных особенностей клеточного иммунитета при ко-инфекции ВИЧ/ВГС может быть полезен при разработке новых терапевтических стратегий в терапии ВГС-инфекции [37, 38, 39, 40].

Экспрессия CCR5 на ЛК ассоциировалась с активацией клеточного иммунитета, в то время как экспрессия CXCR4 – с торможением клеточного иммунного ответа. Снижение экспрессии ХР CXCR4 на ЛК и повышенная экспрессия CCR5 на ЛК по сравнению с контролем и ВГС-моноинфекцией ассоциируется с усилением ИО по Th1-типу по сравнению с моноинфекцией ВГС. На стадии СПИД выявлена противоположно направленная динамика экспрессии CCR5 и CXCR4 на лимфоцитах крови у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС: экспрессия CXCR4 снижалась, в то время как экспрессия CCR5 увеличивалась. Развитие стадии СПИД

ассоциировалось со снижением экспрессии CCR5 и CXCR4 на CD4+ Т-лимфоцитах крови у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, доказывая, что активация иммунного ответа на стадии СПИД реализуется на фоне количественной и функциональной супрессии Т-хелперов у ВИЧ-инфицированных пациентов [40, 41, 42].

Активация Т-лимфоцитов и ЦТЛ ассоциируется с ростом ВН ВИЧ, развитием СПИД, и наиболее выражена у пациентов, не получающих АРТ. АРТ приводит к значительному снижению экспрессию маркеров активации ИС, однако не позволяет достичь уровня здоровых индивидуумов. Содержание регуляторных клеток CD4+/CD25+ имело обратную корреляционную связь с содержанием активированных CD3+ и CD8+ Т-лимфоцитов и уровнем ВН ВИЧ [43, 44, 45, 46, 47].

Выявлены различные варианты ИО у пациентов с моноинфекцией ВГС, ВИЧ-инфекцией и ко-инфекцией ВИЧ/ВГС. Моноинфекция ВГС характеризуется относительно низким уровнем CD8+лимфоцитов и цитокинов, относящихся к Th1-ИО (IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ), что свидетельствует о слабости клеточного ИО. Кроме того, у пациентов с моноинфекцией ВГС отмечается слабый гуморальный ИО, т.к. в данной группе отмечен наиболее низкий показатель IL-4 [48, 49, 50].

У пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС на 1 и 2 клинических стадиях ВИЧ-инфекции по сравнению с моноинфекцией ВГС отмечены снижение показателя CD4+Т-лимфоцитов, повышение уровня CD8+Т-лимфоцитов в крови, более высокие показатели Th1-типа цитокинов (IL-2 и IFN- $\gamma$ ), высокий уровень IL-4, отражающего активацию гуморального звена иммунитета. У пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС на 3 и 4 клинических стадиях ВИЧ-инфекции отмечено истощение клеточного звена иммунитета, так как уровень цитокинов Th1-типа приблизился к уровню при моноинфекции ВГС [50, 51].

Таким образом, в группе пациентов с ко-инфекций ВИЧ/ВГС на 1 и 2 клинических стадиях ВИЧ-инфекции отмечена гиперстимуляция иммунной системы, проявляющаяся более высоким по сравнению с моноинфекцией ВГС уровнем провоспалительных цитокинов, участвующих как в



неспецифическом иммунном ответе (IL-8), так и в Th1-типе ИО (IL-2 и IFN- $\gamma$ ) и Th2-типе ИО (IL-4), обеспечивающих более сильный иммунологический контроль над ВГС-инфекцией. С другой стороны, на 3 и 4 стадиях ВИЧ-инфекции происходит истощение клеточного звена ИО и активация системного воспалительного ответа в результате присоединения оппортунистических инфекций. Можно полагать, что противовирусная терапия ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов на 1 и 2 клинических стадиях ВИЧ будет целесообразной и наиболее эффективной [51, 52, 53].

#### Литература

1. Sulkowski, S. Therapeutic issues in HIV/HCV-coinfected patients / S. Sulkowski, Y. Benhamou // J. of Viral Hepatitis. – 2007. – № 14. – P. 371-386.
2. Levy, J.A. HIV pathogenesis: 25 years of progress and persistent challenges / J.A. Levy // AIDS. – 2009. – № 23. – P. 147-160.
3. Хаитов, Р.М. Иммунология : учеб. для студентов мед. вузов / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатьева, И.Г. Сидорович. – Москва : Медицина, 2000. – 432 с.
4. Ji, J. HIV-1 binding to CD4 on CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells enhances their suppressive function and induces them to home to, and accumulate in, peripheral and mucosal lymphoid tissues: an additional mechanism of immunosuppression / J. Ji, M.W. Cloyd // International Immunol. – Vol. 21, № 3. – P. 283-294.
5. CXCR4–CCR5: A couple modulating Tcell functions / R.L. Contento [et al.] // PNAS. – 2008. – Vol. 105, № 29. – P. 10101-10106.
6. CCR5 chemokine (C-C motif) receptor 5 [*Homo sapiens*] [Electronic resource] // Gene ID : 1234. – Mode of access : //www.pubmed.com. – Date of access : 3.07.2011.
7. CXCR4 chemokine (C-X-C motif) receptor 4 [*Homo sapiens*] [Electronic resource] // Gene ID : 7852. – Mode of access : //www.pubmed.com. – Date of access : 3.07.2011.
8. SDF-1 Alpha Is a Potent Inducer of HIV-1-Specific CD8<sup>+</sup> T-Cell Chemotaxis, But Migration of CD8<sup>+</sup> T Cells Is Impaired at High Viral Loads / A.L. Meditz [et al.] // AIDS Res. Hum. Retroviruses. – 2008. – № 24 (7). – P. 977-985.
9. Where Does HIV Live? / J. Stebbing [et al.] // J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 1872-1880.
10. Caligiuri, M.A. Human natural killer cells / M.A. Caligiuri // Blood. – 2008. – Vol. 112. – P. 461-469.

11. Activation and Cell Cycle Antigens in CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T Cells Correlate with Plasma Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) RNA Level in HIV-1 Infection / J.M. Orendi [et al.] // *The J. of Infect. Dis.* – 1998. – Vol. 178, № 5. – P. 1279-1287.

12. Lawn, S.D. Contribution of Immune Activation to the Pathogenesis and Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection / S.D. Lawn, S.T. Butera, T.M. Folks // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2001. – № 14 (4). – P. 753-777.

13. Chakrabarti, L.A. Immune mechanisms of HIV control // *Curr. Opin. Immunol.* – 2010. – № 22 (4). – P. 488-496.

14. High Levels of Chronic Immune Activation in the T-Cell Compartments of Patients Coinfected with Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus Type 1 and on Highly Active Antiretroviral Therapy Are Reverted by Alpha Interferon and Ribavirin Treatment / V.D. Gonzalez [et al.] // *J. of virology.* – 2009. – № 83 (21). – P. 11407-11411.

15. Activation and coreceptor expression of T lymphocytes induced by highly active antiretroviral therapy in Chinese HIV/AIDS patients / Z.N. Zhang [et al.] // *Chin. Med. J.* – 2006. – № 119 (23). – P. 1966-1971.

16. Fuse, S. Immune Responses Against Persistent Viral Infections: Possible Avenues for Immunotherapeutic Interventions / S. Fuse, M.J. Molloy, E.J. Usherwood // *Critical Rev. in Immunol.* – 2008. – № 28 (2). – P. 159-183.

17. Activation and Cell Cycle Antigens in CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T Cells Correlate with Plasma Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) RNA Level in HIV-1 Infection / J.M. Orendi [et al.] // *The J. of Infect. Dis.* – 1998. – № 178. – P. 1279-1287.

18. Suppression of HIV-specific T cell activity by lymph node CD25 – regulatory T cells from HIV-infected individuals / A. Kinter [et al.] // *PNAS.* – 2007. – № 104 (9). – P. 3390-3395.

19. CD127 and CD25 Expression Defines CD4<sup>+</sup> T Cell Subsets That Are Differentially Depleted during HIV Infection / R.M. Dunham [et al.] // *J. Immunol.* – 2008. – № 180 (8). – P. 5582-5592.

20. Identification and Functional Characterization of Human CD4/CD25 T Cells with Regulatory Properties Isolated from peripheral blood / H. Jonulei [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2001. – № 193 (11). – P. 1285-1294.

21. Suppression of HIV-specific T cell activity by lymph node CD25 regulatory T cells from HIV-infected individuals / A. Kinter [et al.] // *PNAS.* – 2007. – № 104 (9). – P. 3390-3395.

22. The HIV coreceptors CXCR4 and CCR5 are differentially expressed and regulated on human T lymphocytes / C.C. Bleul [et al.] // *PNAS. USA.* – 1997. – Vol. 94. – P. 1925-1930.

23. Stein, J.V. Chemokine control of lymphocyte trafficking: a general overview / J.V. Stein, C. Nombela-Arrieta // *Immunology.* – 2005. – Vol. 116

(1). – P. 1-12.

24.HIV-1 escape to CCR5 coreceptor antagonism through selection of CXCR4-using variants in vitro / G. Moncunill [et al.] // AIDS. – 2008. – № 22. – P. 23-31.

25.Барлетт, Д. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции 2009-2010 / Д. Барлетт, Д. Галлант, П. Фам. – Москва : З. Валент, 2010. – С. 490.

26.Антиретровирусная терапия у взрослых и подростков : рекомендации с позиций общественного здравоохранения. Пересмотренное издание 2010 г. [Электронный ресурс]. – ВОЗ, 2010. – С. 19, 25, 28. – Режим доступа : [www.who.int/hiv](http://www.who.int/hiv). – Дата доступа : 31.01.2013.

27.Expression of regeneration and tolerance factor correlates directly with human immunodeficiency virus infection and inversely with hepatitis C virus infection / C.C. Sung [et al.] // Clin. and diagnostic laboratory immunol. – 2000. – Vol. 7, № 2. – P. 200-205.

28.Wodarz, D. Hepatitis C virus dynamics and pathology: the role of CTL and antibody responses / D. Wodarz // J. of General Virology. – 2003. – Vol. 84. – P. 1743-1750.

29.Parodi, C. Impact of Human Immune Deficiency Virus Infection on Hepatitis C Virus Infection and Replication / C. Parodi, L. Belmonte, P. Bare // Current HIV Research. – 2007. – № 5. – P. 55-67.

30.Human Immunodeficiency Virus Type 1-Hepatitis C Virus Coinfection: Intraindividual Comparison of Cellular Immune Responses against Two Persistent Viruses / G.M. Lauer [et al.] // J. of virology. – 2002. – Vol. 76, № 6. – P. 2817-2826.

31.Immunological control of chronic HIV-1 infection: HLA-mediated immune function and viral evolution in adolescents / A. Bansala [et al.] // AIDS. – 2007. – № 21 (18). – P. 2387-2397.

32.Gershwin, M.E. Immunopathogenesis and therapy of hepatitis C / M.E. Gershwin, J.M. Vierling, M.P. Manns // Liver Immunology / Hanley&Belfus, Ink. – Philadelphia, 2003. – 498 p.

33.Cytokines – their pathogenic and therapeutic role in chronic viral hepatitis / J.R. Larrubia [et al.] // Rev. Esp. Enferm. Dig. (Madrid). – 2009. – Vol. 101, № 5. – P. 343-351.

34.Inflammatory and Coagulation Biomarkers and Mortality in Patients with HIV Infection / L.H. Kuller [et al.] // PloS Med. [Electronic resource]. – 2008. – Vol. 5. – P. 1496-1508. – Mode of access : [www.plosmedicine.org](http://www.plosmedicine.org). – Date of access : 25.04.2010.

35.Enhanced IL-10 production in response to hepatitis C virus proteins by peripheral blood mononuclear cells from human immunodeficiency virus-monoinfected individuals / L. Barrett [et al.] // BMC Immunol. – 2008. – № 9. – P. 28-44.

36. Harcourt, G. Profound loss of HCV-specific interferon-gamma secreting CD4+ T cells in HIV/HCV co-infected patients / G. Harcourt, E. Gomperts, S. Donfield // *Gut*. – 2006. – № 55 (10). – P. 1484-1487.

37. Матиевская, Н.В. Особенности клеточного иммунитета у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС / Н.В. Матиевская, В.М. Цыркунов, А.Е. Гончаров // *Инфекционные болезни*. – 2012. – Т. 10, № 4. – С. 6-11.

38. Матиевская, Н.В. Маркеры активации и торможения иммунного ответа у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС / Н.В. Матиевская, В.М. Цыркунов, А.Е. Гончаров // *Современные проблемы инфекционной патологии человека : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Республики Беларусь, ГУ «Респ. науч.-практ. центр эпидемиологии и микробиологии» ; редкол.: Г.М. Игнатьев (гл. ред.) [и др.]*. – Минск : ГУ «РНМБ», 2011. – Вып. 4. – С. 267-272.

39. Matsiyeuskaya, N.V. T-cell Mediated Immunity Activation in HIV/HCV Coinfected Patients with AIDS / N.V. Matsiyeuskaya // *Program and Abstracts of the 26th International Conference on Antiviral Research (ICAR), San Francisco, California, May 11th-15th, 2013*. – San Francisco, 2013. – Abstr. 60. – P. 136.

40. Matsiyeuskaya, N.V. Chemokine receptors CXCR4 and CCR5 in HIV/HCV coinfectd patients / N.V. Matsiyeuskaya // *Program and Abstracts of the 25th International Conference on Antiviral Research, Sapporo, Japan, April 16-19, 2012*. – Sapporo, 2012. – Abstr. 86. – P. 70.

41. CXCR4+ and CCR5+ expression on blood lymphocytes and its changes in AIDS development in HIV/HCV coinfectd patients / N.V. Matsiyeuskaya, V.M. Tsyrcunow, A.Y. Hancharou // *Progress Health Sciences*. – 2012. – Vol. 2, № 2. – P. 12-20.

42. Матиевская, Н.В. Экспрессия хемокиновых рецепторов CCR5 и CXCR4 и ассоциированный с ними иммунный ответ у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС / Н.В. Матиевская // *Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч. конф. / отв. ред. М.Н. Курбат*. – Гродно : ГрГМУ, 2011. – С. 108.

43. Matsiyeuskaya, N. Activation of blood T-cells in HIV/HCV co-infected patient / N. Matsiyeuskaya, V. Tsyrcunov // *Sanamed*. – 2013. – Vol. 8 (1). – P. 11-18.

44. Матиевская, Н.В. Активация Т-лимфоцитов крови у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС при нетестируемом уровне вирусной нагрузки ВИЧ / Н.В. Матиевская // *Инфекционные болезни : материалы V Ежегод. Всерос. Конгр. по инфекц. болезням (Москва, 25-27 марта 2013 г.)*. – Москва, 2013. – Т. 11 (прил. 1). – С. 255.

45. Matsiyeuskaya, N. Influence of antiretroviral therapy (ART) on HLA-DR expression on blood T-cells in HIV/HCV coinfectd patients / N. Matsiyeuskaya // *23rd Annual Meeting of the Society for Virology, 6-9 March, 2013, Kiel*.

Germany. – Kiel, 2013. – 1 : Antiviral Therapy and Resistance. – Posters 425. – P. 432.

46.Матиевская, Н.В. Влияние уровня вирусной нагрузки ВИЧ на активацию иммунной системы / Н.В. Матиевская // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., [Гродно], 22 янв. 2013 г. : в 2-х ч. / отв. ред. В.А. Снежицкий. – Гродно : ГрГМУ, 2013. – Ч. 2. – С. 49-52.

47.Matsieuskaya, N.V. Expression of CCR5 and CXCR4 on Blood Lymphocytes in HIV/HCV Coinfection Patients Depending on the Stage of HIV-infection [Electronic resource] / N.V. Matsieuskaya, V.M. Tsyryukov // APASL Liver Week. – Singapore, 2013. – Mode of access : [http://apasl.meetingxpert.net/APASL\\_796/poster\\_65111/program.aspx](http://apasl.meetingxpert.net/APASL_796/poster_65111/program.aspx). – Date of access : 01.09.2013.

48.Matsieuskaya, N.V. Impact of HIV Coinfection on State of immunology of Patients with Chronic HCV-Infection / N.V. Matsieuskaya, V.M. Tsyryukov // Twenty-Fourth International Conference on Antiviral Research : sponsored by ICAR. – Sofia, 2011. – P. 58.

49.Матиевская, Н.В. Особенности патоиммуногенеза при хронической ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов / Н.В. Матиевская, В.М. Цыркунов // Актуальные теоретические и прикладные аспекты патофизиологии : материалы респ. конф. с междунар. участием, [г. Гродно], 14 мая 2010 г. – Гродно, 2010. – С. 394-397.

50.Матиевская, Н.В. Изменение уровня интерферона-гамма (IFN- $\gamma$ ) у больных с коинфекцией HIV/HCV в динамике прогрессирования HIV-инфекции : материалы II ежегод. Всерос. конгр. по инфекц. болезням (Москва, 29-31 марта 2010 г.) / Н.В. Матиевская // Инфекционные болезни. – 2010. – Т. 8 (прил. 1). – С. 195.

51.Состояние Т-системы лимфоцитов и содержание цитокинов у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС / Н.В. Матиевская, В.М. Цыркунов, С.Э. Савицкий, О.Е. Кузнецов // Здоровоохранение. – 2011. – № 1. – С. 4-9.

52.Иммуно-морфологические особенности ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов / Н.В. Матиевская [и др.] // Современные проблемы инфекционной патологии человека : сб. науч. тр. – Минск, 2010. – Вып. 3. – С. 589-594.

53.Матиевская, Н.В. Иммуно-морфологическое обоснование противовирусной терапии HCV-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов / Н.В. Матиевская, В.М. Цыркунов // Актуальные проблемы инфекционных заболеваний : материалы науч.-практ. конф., 21-22 окт. 2010 г. – Ташкент, 2010. – С. 70-71.



### **ГЛАВА 3**

## **ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ**

### **3.1 Поражение печени у ВИЧ-инфицированных пациентов**

В настоящее время патология печени становится одной из важнейших, оказывающих существенное значение на рост летальности ВИЧ-инфицированных пациентов. Патология печени занимает первое место в структуре летальности, не связанной со СПИДом, и в эру ВААРТ достигла 14–18%. По некоторым данным, около половины всех случаев летальности среди госпитализированных ВИЧ-инфицированных пациентов приходится на «печеночные» причины [1, 2].

Спектр патологии печени у ВИЧ-инфицированных пациентов включает следующие состояния:

- ко-инфекция вирусами гепатитов С и В;
- токсическое воздействие АРП;
- алкогольное поражение печени;
- неалкогольная жировая болезнь печени;
- узловая регенеративная гиперплазия печени;
- СПИД-ассоциированные поражения печени;
- СПИД-ассоциированная холангиопатия;
- СПИД-ассоциированный акалькулезный холецистит;
- СПИД-ассоциированные опухоли печени;
- оппортунистические инфекции с «печеночной» локализацией;
- синдром исчезновения печеночных протоков (Vanishing Bile Duct Syndrome) [3].

С повсеместным внедрением АРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов отмечается существенное изменение структуры печеночной патологии. Так, установлено существенное снижение СПИД-ассоциированных причин. В то же время отмечается увеличение заболеваний печени, обусловленных ко-инфекцией парентеральными гепатитами, алкогольным поражением печени, неалкогольным стеатозом, токсическим воздействием АРТ и

другими лекарственными препаратами [ 3, 4].

*Ко-инфекция вирусами гепатитов С и В.* Как ВИЧ, так и ВГС могут передаваться парентерально при нарушении целостности кожных покровов и слизистых, при половых контактах, от матери к ребенку вертикальным путем. При парентеральном пути инфицирования риск ВГС передачи в 10 раз выше, чем ВИЧ, в то время как при половом – риск для ВИЧ значительно более высокий. Передача ВИЧ и ВГС через контаминированные продукты крови в настоящее время практически не встречается в странах с хорошо налаженным скринингом донорской крови, включая РБ [5].

Частота ко-инфекции ВИЧ/ВГС различается в зависимости от пути передачи ВИЧ-инфекции: так, при половой передаче (группа рискованного полового поведения) частота в среднем составляет 10%, среди ПИН – 90%. В среднем, приблизительно 30% ВИЧ-инфицированных пациентов имеют ко-инфекцию ВГС в США и Западной Европе [5].

Хроническая ВГС-инфекция чаще всего асимптомна, наиболее распространенным проявлением является общее недомогание различной степени выраженности. Менее чем у 5% пациентов отмечаются симптомы сывороточной криоглобулинемии, такие как васкулит, мембранопролиферативный гломерулонефрит, неврологические нарушения. ВГС-инфицированные пациенты могут иметь такие экстрапеченочные признаки, как porphyria cutanea tarda. При прогрессировании заболевания печени у пациентов могут проявляться симптомы цирроза печени и портальной гипертензии с признаками декомпенсации функции печени, включая асцит, спленомегалию, sarut medusa, желтуху, зуд, астериक्सис и энцефалопатию [6].

ЦП развивается приблизительно у 20% пациентов с хронической ВГС-моноинфекцией в течение 20 лет после инфицирования. В то же время у ВИЧ-инфицированных пациентов отмечено сокращение сроков развития ЦП до 10 и менее лет. Факторами риска развития ЦП являются: старший возраст на момент инфицирования ВГС, мужской пол, постоянное употребление алкоголя (>20-50 г/день), выраженная

иммуносупрессия ( $CD4^+ < 200$  кл/мкл). Кроме поражения печени, ВГС-инфекция приводит к психическим нарушениям, снижению качества жизни, увеличению частоты сахарного диабета. Все перечисленные состояния усложняют мониторинг ВИЧ-инфицированных пациентов [3, 7].

Пациенты с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС относятся к группе риска по развитию гепатотоксичности на АРП, хотя у 90% гепатотоксичность отсутствует [3, 6].

Описано несколько механизмов, объясняющих патофизиологию поражения печени при ко-инфекции ВИЧ/ВГС.

Некоторые исследователи предполагают, что патогенез поражения печени при ВГС-инфекции связан с развитием клеточного иммунного ответа против вируса, и проявляется появлением специфических  $CD8^+$  Т лимфоцитов, которые активируют звездчатые клетки печени, что приводит к воспалению и фиброзу [2].

Однако прогрессирование поражения печени, наблюдаемое при иммуносупрессии как у пациентов с ВИЧ-инфекцией, противоречит данной гипотезе. В ряде исследований было продемонстрировано, что ВГС-специфический  $CD4^+$  и  $CD8^+$  ответ реже встречается, чем ВИЧ-специфический  $CD4^+$  и  $CD8^+$  ответ в периферической крови при ко-инфекции ВИЧ/ВГС. Более того, установлено, что при ко-инфекции ВИЧ/ВГС выраженность ВГС-специфического  $CD8^+$  цитотоксического Т-клеточного ответа напрямую зависит от количества  $CD4^+$  Т-клеток [7].

Другие гипотезы предполагают, что патогенез поражения печени при ВГС-инфекции связан с развитием ответа инфицированных и неинфицированных гепатоцитов на вирусные протеины. В последнее время увеличилось количество публикаций, описывающих клеточный ответ на различные протеины ВГС – core, E2, неструктурные протеины [8].

В исследовании Blackard et al. было показано, что супрессия внутрипеченочных цитокинов при ко-инфекции ВИЧ/ВГС ведет к дисбалансу профиброгенных и антифиброгенных цитокинов, что благоприятствует прогрессии печеночного фиброза и способствует репликации ВГС в печени. Действительно, ускорение прогрессии печеночного фиброза наблюдается чаще

при ко-инфекции ВИЧ/ВГС по сравнению с моноинфекцией ВГС [1, 2, 6, 7].

В эксперименте было продемонстрировано, что совместное введение в клеточную культуру гепатоцитов протеина E2 ВГС и гликопротеида gp120 ВИЧ индуцирует апоптоз и усиление продукции про-воспалительного цитокина ИЛ-8 в культуре клеток. *In vitro* была установлена прямая время-зависимая связь между индуцированной гибелью гепатоцитов и продукцией ИЛ-8 под влиянием HCV-E2 и HIV-gp120. Предполагается, что совместное воздействие HCV-E2 и HIV-gp120 активирует патологический сигнальный путь, который запускает механизм, обеспечивающий воспаление и апоптоз в неинфицированных гепатоцитах через так называемый «наивный бистандартный механизм». Механизм данного эффекта реализуется через связывание HCV-E2 и HIV-gp120 с поверхностными клеточными структурами гепатоцита, независимо от инфицирования клеток. Индукция подобных изменений в эндотелиальных клетках человека была установлена под влиянием протеинов E HCV [9].

В период ранней стадий ВГС-инфекции доминируют процессы воспаления. Воспаление характеризуется инвазией активированных лейкоцитов в пораженную ткань и непосредственно связано с увеличенной экспрессией хемокинов. Длительное персистирующее воспаление в печени постепенно приводит к циррозу печени и гибели гепатоцитов. Ко-инфекция ВИЧ/ВГС индуцирует как процессы воспаления в печени, так и гибель клеток [9, 10].

Известно, что хемокины играют важную роль в воспалении печени. Подтверждением этого является установление факта усиления продукции ИЛ-8 в клеточных линиях гепатоцитов под влиянием стимуляции HCV-E2 и HIV-gp120. Более того, было обнаружено, что на продукцию ИЛ-8 оказывали позитивное влияние p38 MAP киназа и SHP2, белок тирозин фосфатаза. В частности, сообщалось, что p38 MAP киназа повышала AP-1 опосредованную продукцию ИЛ-8, независимо от NFκB активации. Параллельно, усиленная активация тирозин киназы, серинкиназы и p38 MAP киназы, наблюдаемая в результате совместного воздействия HCV-E2 и HIV-gp120, могут

индуцировать снижение фосфорилирования факторов транскрипции, что приводит к усилению экспрессии FasL. Повреждение мембран митохондрий в результате высвобождения цитохрома C и активации каспазы-3 приводит к HCV-E2/HIV-grp120 индуцированной Fas-опосредованной клеточной смерти гепатоцитов [9].

Частота HIV-HBV ко-инфекции варьирует в зависимости от географического региона мира и в среднем составляет 10% среди ВИЧ-инфицированных пациентов. Как и при ко-инфекции ВИЧ/ВГС, хроническая ВГВ-инфекция после острой развивается в 3-6 раз чаще по сравнению с ВГВ-моноинфекцией [3]. У HIV-инфицированных пациентов наблюдается более низкая частота спонтанного клиренса HBeAg и более высокая частота реактивации ВГВ. У ко-инфицированных пациентов отмечено ускорение прогрессии заболевания печени в цирроз и более высокая «печеночная» летальность по сравнению с моноинфекцией [6, 11].

*Токсичность АРП.* Частота лекарственных гепатитов составляет от 1 до 28% от всех побочных действий, связанных с медикаментозной терапией. 40% гепатитов у пациентов старше 40 лет и 25% случаев фульминантной печеночной недостаточности обусловлены лекарственной гепатотоксичностью. В Западной Европе острые лекарственные гепатиты составляют 15-20% молниеносных гепатитов, в Японии – 10%, в России – 5% и менее (А.И. Хазанов, 2007). Соотношение острых вирусных гепатитов и ОЛГ составляет 4-6:1.

*Гепатотоксичность* – один из наиболее значимых побочных эффектов АРП, которые имеют широкий спектр клинических проявлений – от асимптомного повышения печеночных трансаминаз до развития печеночной недостаточности. Частота гепатотоксичных реакций АРТ в одном ретроспективном исследовании составила 10%, при этом тяжелые жизнеугрожающие состояния встречались с частотой 2,6% на 100 человек/год. Выделяют 4 основных механизма поражения печени в результате АРТ:

- прямая гепатотоксичность препаратов и/или продуктов их метаболизма (ставудин, диданозин, невирапин, и другие



НИОТ, ННИОТ, ИП);

- реакции гиперчувствительности (невирапин, эфавир);
- митохондриальная токсичность (НИОТ);
- воспалительный синдром восстановления иммунитета [3, 7, 9].

Наличие ко-инфекции HBV или HCV ассоциируется с увеличением риска гепатотоксичности АРП. К другим факторам риска возникновения гепатотоксичности АРП относят: наличие у пациента до начала терапии выраженного фиброза, увеличенных показателей печеночных трансаминаз, злоупотребление алкоголем, пожилой возраст, женский пол, быстрый рост CD4+Т-клеток после начала АРТ, получение пациентом препаратов против туберкулеза, использование кокаина [12, 13].

*Лекарственная токсичность, не связанная с АРП.* ВИЧ-инфицированные пациенты часто принимают значительное количество препаратов, кроме АРП, для профилактики и лечения оппортунистических инфекций, сопутствующих состояний и т.д. Необходимо помнить о том, что многие из них обладают гепатотоксичными эффектами. В таблице 3.1 перечислены механизмы повреждения печени лекарствами, которые часто используются у ВИЧ-инфицированных [7].

Таблица 3.1 – Механизмы повреждения печени лекарственными препаратами, не относящимися к АРП

| Лекарственные средства                | Механизм поражения печени                          |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Противогрибковые:                     |                                                    |
| Кетконазол, амфотерицин В, флюконазол | Гепатоцеллюлярное поражение                        |
| Антибиотики:                          |                                                    |
| Ципрофлоксацин                        | Гепатоцеллюлярное поражение                        |
| Азитромицин, дапсон                   | Холестаз                                           |
| Триметоприм/сульфамоксазол            | Смешанное поражение: гепатоцеллюлярное и холестаза |
| Противотуберкулезные препараты:       |                                                    |
| Изониазид, рифампицин, пиразинамид    | Гепатоцеллюлярное поражение                        |
| Этамбутол                             | Холестаз                                           |
| Противовирусные препараты:            |                                                    |
| Ганцикловир, ацикловир                | Гепатоцеллюлярное поражение                        |
| Анаболики, андрогенные стероиды       |                                                    |
| Тестостерон, нандролон, оксандролон   | Холестаз, опухоли печени, пелиозный гепатит        |

*Алкогольное поражение печени.* Алкогольная болезнь печени составляет половину всех причин смерти в результате хронической гепатопатологии в США. В исследовании, включавшем 2864 ВИЧ-инфицированных пациента в США, у 15% пациентов было установлено злоупотребление алкоголем, что в 2 раза выше, чем в популяции в целом. В другом исследовании, включавшем 1358 ВИЧ-инфицированных пациентов, было установлено, что злоупотребление алкоголем независимо от других факторов ассоциировалось с развитием фиброза печени [3, 7].

Алкоголь является значительным фактором риска прогрессирования заболевания печени, в связи с этим важным является объяснение ВИЧ-инфицированным пациентам вреда алкоголя и необходимости воздержания от него.

Основываясь на имеющихся знаниях, считается, что ВИЧ может усиливать ряд алкоголь-индуцированных механизмов поражения печени, которые проявляются в индивидуальном потенцировании негативных эффектов [7, 14].

Существует множество общих механизмов воздействия ВИЧ и алкоголя, приводящих к поражению печени. К таковым относятся: модификация функции иммунной системы и воспалительного ответа, функции гепатоцитов, повышение кишечной проницаемости [13, 14].

В настоящее время ведущим механизмом алкоголь-индуцированного поражения печени принято считать усиленное поступление липополисахаридов (ЛПС) из кишечника в печень за счет увеличения проницаемости кишечника под воздействием алкоголя. В печени ЛПС, связываясь с Toll-like receptor (TLR) 4, приводят к активации Купферовских клеток, которые начинают продуцировать ФНО-альфа. В свою очередь ВИЧ также увеличивает проницаемость кишечника и поступление ЛПС в циркулирующую кровь. Увеличенная продукция ФНО-альфа индуцирует апоптоз в гепатоцитах, подвергшихся воздействию алкоголя [14].

Активация воспалительного каскада, проявляющаяся в увеличении продукции провоспалительных цитокинов, является фактором поражения как при алкогольном стеатогепатите, так и

при хронической ВИЧ-инфекции. Иммунологический смысл такой активации полностью не расшифрован. В то же время клинические наблюдения свидетельствуют о повышенной восприимчивости к инфекциям как при алкогольном стеатогепатите, так и при хронической ВИЧ-инфекции, несмотря на присутствие хронической активации неспецифического воспалительного ответа. В то же время патоген-специфический врожденный иммунный ответ у этих пациентов дефектен. Более того, отмечено нарушение антиген-специфического иммунного ответа, а также антигенпрезентирующая функция моноцитов и дендритных клеток [11].

Существует целый ряд факторов, способствующих возникновению гепатотоксичности у ВИЧ-инфицированных пациентов. Например, возраст более 60 лет, женский пол, сочетанная инфекция с гепатитами В или С, исходно повышенный уровень АлАТ, а также употребление алкоголя и/или других гепатотоксичных субстанций чаще вызывает развитие гепатотоксичности. Кроме того, применение ВААРТ у пациента впервые, при этом включение в схему невирапина или ритонавира в дозе 1200 мг/сутки также способствует повышению уровня аминотрансфераз. Сложность в интерпретации результатов исследований гепатотоксичности заключается в том, что пациенты различных групп неоднородны по своим параметрам (возрасту, полу, алкогольному профилю, исходному количеству CD4+ Т-клеток, вирусной нагрузке, начальному уровню аминотрансфераз) [3, 6, 7].

Установлено множество механизмов прямого гепатотоксического действия алкоголя, ВИЧ, ВГС и АРТ (таблица 3.2) [7].

Продукция реактивных кислородных радикалов, поражение митохондрий и стеатоз могут быть индуцированы независимо друг от друга алкоголем, ВИЧ или ВГС, или воздействием АРТ. Однако при совместном воздействии эти факторы способны привести к комбинированному поражению подвергшихся воздействию гепатоцитов. Хронический алкоголизм и ВИЧ-инфекция приводят к снижению внутриклеточного накопления глутатиона, так как увеличивают продукцию реактивных

кислородных радикалов, увеличивают восприимчивость гепатоцитов к повреждающим факторам и приводят к смерти гепатоцитов.

Таблица 3.2 – Общие механизмы повреждения печени при воздействии ВИЧ, ВГС, алкоголя и ВААРТ

| Механизм                                 | ВИЧ | ВГС | Алкоголь | ВААРТ |
|------------------------------------------|-----|-----|----------|-------|
| Увеличение свободных радикалов кислорода | +   | +   | +        | -     |
| Увеличение провоспалительных цитокинов   | +   | +   | +        | -     |
| Окислительный стресс                     | +   | +   | +        | +     |
| Переокисление липидов                    | +   | +   | +        | -     |
| Митохондриальная токсичность             | +   | +   | +        | +     |
| Стеатоз                                  | +   | +   | +        | +     |
| Истощение глутатиона                     | +   | -   | +        | +     |
| Дисфункция протеосом                     | -   | -   | +        | +     |

Дополнительно алкоголь, ВГС, ВААРТ вызывают поражение митохондрий, стеатоз печени и увеличенный уровень провоспалительных цитокинов, особенно TNF- $\alpha$ , индуцирующего гибель гепатоцитов. Этот механизм установлен как при алкогольном поражении печени, так и при ВИЧ-инфекции и ко-инфекции ВИЧ/ВГС [7].

*Стеатоз и инсулинорезистентность.* Алкоголь – и HCV-индуцированная жировая печень – клинически доказанные состояния. Известно несколько механизмов, приводящих к накоплению жира в ткани печени при алкогольном поражении: внутрипеченочное накопление жирных кислот, а также печеночный липогенез de novo, нарушение сигнального пути с пероксисом-пролиферацию-активирующего рецептора альфа, снижение митохондриального окисления жирных кислот, снижение секреции триглицеридов. Эти эффекты могут поддерживаться сниженной секрецией адипонектина жировой тканью и повышенной продукцией TNF- $\alpha$  [7].

У пациентов с ВГС-инфекцией отмечена ассоциация с сахарным диабетом (СД). Распространенность СД 2 типа у пациентов с ХГС без цирроза колеблется от 4,9 до 33% по разным

данным. Распространенность ХГС среди пациентов с СД как 1, так и 2 типа выше по сравнению с общей популяцией [3, 7].

В последнее время появляется все больше данных, подтверждающих прямое действие ВГС на метаболизм глюкозы. Так, СД 2 типа чаще наблюдается среди пациентов с ВГС-ассоциированным циррозом печени по сравнению с популяцией пациентов, имеющих цирроз печени иной этиологии. Ретроспективный анализ исследования 1117 пациентов с ХГС продемонстрировал, что частота встречаемости СД 2 типа при ВГС-инфекции составила 22%, в то время как при ВГВ-инфекции только 12%. Мультивариантный анализ показал, что ВГС-инфекция может рассматриваться как независимый предиктор развития СД 2 типа, а во многих нормативных документах национальных гепатологических ассоциаций СД 2 типа рассматривается как одно из внепеченочных проявлений ХГС. Эти данные могут свидетельствовать о тесной взаимосвязи ВГС-инфекции и частоты развития СД 2 типа [3, 7].

*Повреждение митохондрий.* Исследование механизмов гепатотоксичности различных лекарственных препаратов и этанола свидетельствует о свободнорадикальном поражении внутренней мембраны митохондрий, разобщении окисления и фосфорилирования и нарушении I комплекса дыхательной цепи, что приводит к уменьшению синтеза АТФ. Наиболее патогномоничным морфологическим маркером токсического поражения гепатоцитов являются ультраструктурные модификации митохондриального компартмента – деформация и деструкция крист, набухание матрикса и, как компенсаторная реакция, – образование мегамитохондрий. Особенности структурной перестройки печени у наркозависимых пациентов являлись значительное снижение уровня внутриклеточной регенерации гепатоцитов, наиболее частое формирование лимфоидных агрегатов и развитие центрлобулярного пелиоза [9, 14].

Выделены новые ультраструктурные феномены гепатотоксичности, которые можно отнести к компенсаторно-приспособительным реакциям гепатоцитов: взаимодействие гладкой и гранулярной цитоплазматической сети, направленное



на усиленный метаболизм ксенобиотиков, и «автономизация» гепатоцитов с увеличением площади поверхности цитолеммы, обеспечивающая паренхиматозно-синусоидальный обмен в условиях перисинусоидального фиброза [15].

Алкоголь и ВГС могут индуцировать повреждение митохондриальной DNA (mtDNA) путем продукции свободнорадикального кислорода и/или реактивных метаболитов. Кроме того, длительное назначение ряда АРП, в частности НИОТ, увеличивает риск митохондриальной токсичности в печени [14].

Таким образом, у пациентов с ВИЧ-инфекцией, злоупотребляющих алкоголем и/или имеющих ко-инфекцию вирусных гепатитов, отмечается нарушение функции иммунной системы, повышение проницаемости кишечника, активация клеток Купфера, звездчатых клеток, что приводит к нарушению функции гепатоцитов и фиброзу печени [9, 10, 14].

*Неалкогольный стеатоз печени* (Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)) проявляется отложением жира в гепатоцитах у лиц, не злоупотребляющих алкоголем. Когда стеатоз дополняется воспалением и фиброзом, в печени развивается неалкогольный стеатогепатит (NASH). Распространенность NAFLD в США составляет от 17 до 33%, к факторам риска относят: ожирение, гипергликемию, СД, гипертриглицеридемию [7].

*Узловая регенеративная гиперплазия (NRH)* печени характеризуется наличием множественных небольших узлов регенерации в паренхиме печени. Последнее время NRH печени достаточно часто распознается у ВИЧ-инфицированных пациентов с криптогенным поражением печени. Этиология NRH печени неизвестна, однако установлена частая связь с использованием дидазона и тромбофилией. NRH печени должна исключаться во всех случаях портальной гипертензии неизвестной этиологии у ВИЧ-инфицированных пациентов, особенно у тех, кто получал терапию дидазоном [7].

*СПИД-ассоциированная холангиопатия (ХПТ).* СПИД-ассоциированная ХПТ связана с возникновением инфекционного воспаления желчевыводящих путей (ЖВП), приводящего к стриктурам и холестазу. Типичными проявлениями заболевания

являются боли в правом подреберье, при значительно увеличенном уровне ЩФ, при этом билирубин увеличен незначительно или остается в пределах нормы, печеночные трансаминазы увеличены незначительно. ХПТ развивается при выраженной иммуносупрессии  $CD4 < 100/\text{мкл}$ . В эру ВААРТ – встречается редко [7].

Наиболее частыми инфекционными агентами, вызывающими холангиопатию при СПИДе, являются: *Cryptosporidium parvum*, ЦМВ, *Microsporidium*, *Cyclospora cayentensis*, *Mycobacterium avium* и *Histoplasma capsulatum* [7].

*Акалькулезный холецистит (АКХЦ)*. АКХЦ у ВИЧ-инфицированных пациентов ассоциирован с ЦМВ, *Cryptosporidium*, *Isospora*, микроспориридозом. Характерно наличие боли в правом подреберье, лихорадки, холестаза, лейкоцитоз, как правило, отсутствует. Диагноз подтверждается методами визуализации. Терапия выбора – холецистэктомия [14].

*СПИД-ассоциированные опухоли печени*. Неходжкинская лимфома и саркома Капоши являются наиболее распространенными СПИД-ассоциированными опухолями, поражающими печень в 33 и 9% случаев, соответственно [3, 7].

*Оппортунистические инфекции (ОИ)*. При ряде ОИ на стадии выраженного иммунодефицита может поражаться печень. Наиболее частое и тяжелое поражение печени вызывается при инфекции *Mycobacterium avium* комплекс (МАС). При этом в печени определяются слабо отграниченные гранулемы, содержащие кислотоустойчивые бактерии. У пациентов часто бывает тошнота, диарея, абдоминальная боль, при этом отмечается выраженное увеличение ЩФ [16, 17, 18].

Поражение печени, включая абсцессы, вызванное *Mycobacterium tuberculosis*, отмечалось у 8% пациентов с экстрапульмонарным туберкулезом у ВИЧ-инфицированных пациентов [16].

ЦМВ-инфекция в печени часто определяется на аутопсии у пациентов с «продвинутым» СПИДом, однако редко проявляется клинически. Как правило, ЦМВ-гепатит проявляется незначительным увеличением печеночных трансаминаз, лихорадкой, тошнотой, потерей веса, гепатомегалией. Грибковые

поражения печени у ВИЧ-инфицированных чаще всего представлены *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, и *Coccidioides immitis*, которые часто обнаруживаются при аутопсии. Редкой патологией печени является бациллярный пелиозный гепатит, который вызывается *Bartonella henselae* при выраженном иммунодефиците [6, 19, 20].

В ряде исследований сообщалось о патологиях печени у ВИЧ-инфицированных пациентов, вызванной диссеминированной инфекцией вируса простого герпеса, HHV 6 типа, вирусом ветряной оспы, ВЭБ, кандидой, аспергиллой, токсоплазмой и при стронгилоидозе [7].

*Синдром исчезновения желчевыводящих протоков (СИЖВП) (Vanishing Bile Duct Syndrome).* СИЖВП – приобретенный синдром, характеризующийся исчезновением мелких и средних внутрипеченочных протоков. Среди множества предполагаемых причин выделяют: выраженную иммуносупрессию («продвинутый» СПИД), вирусную ЦМВ, медикаментозную токсичность. Клиника разнообразна и чаще всего представлена симптоматикой печеночного холестаза. Диагноз основан на гистологическом подтверждении данного состояния [7].

Таким образом, поражения печени часто диагностируются при ВИЧ-инфекции и являются в настоящее время одними из ведущих причин заболеваемости и летальности [4, 21].

Мониторинг ВИЧ-инфицированных пациентов должен обязательно включать диагностику и лечение патологии печени.

### **3.2 Патоморфологические особенности поражения печени у ВИЧ-инфицированных пациентов при воздействии различных гепатотоксических факторов**

*Характеристика пациентов и причины смерти ВИЧ-инфицированных пациентов, включенных в исследование.* Учитывая высокую частоту гепатотоксических факторов у ВИЧ-инфицированных пациентов, была проанализирована взаимосвязь различных гепатотоксических факторов и их комбинаций у ВИЧ-инфицированных пациентов с характером патоморфологических

изменений в печени.

В соответствии с поставленной задачей были изучены посмертные препараты печени 119 ВИЧ-инфицированных пациентов. Материалом для морфологического исследования были кусочки из различных органов, включая печень, которые подвергались стандартной процедуре гистологической обработки. Гистологические срезы окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону, а по мере необходимости и по Циль-Нильсену. Оценка степени выраженности воспалительных и склеротических изменений в печени проводилась по Серову и Кнодель, степени жировой дистрофии по Hornboll. Характеристика пациентов с ВИЧ-инфекцией, включенных в исследование по патоморфологии печени, представлена в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Характеристика пациентов, включенных в исследование

| Показатель                                  | n         | %    |
|---------------------------------------------|-----------|------|
| Возраст (годы): средний (годы), n=119       | 35,6±6,68 |      |
| до 30 лет                                   | 20        | 16,8 |
| 31-40 лет                                   | 77        | 64,7 |
| 41-50 лет                                   | 18        | 15,1 |
| 51 и старше                                 | 4         | 3,4  |
| Мужчины                                     | 85        | 71,4 |
| Женщины                                     | 34        | 28,6 |
| Стадия СПИД                                 | 105       | 88,2 |
| «Стаж» ВИЧ-инфекции: средний, (годы), n=100 | 6,5±4,10  |      |
| Применение АРП                              | 14        | 11,8 |

Как видно из представленной таблицы 3.3, среди умерших мужчин было в 2,5 раза больше, чем женщин. При этом преобладали пациенты возрастной группы от 30 до 40 лет. Возраст самого молодого пациента составил 23 года, самого старшего – 72 года. Сведения о «стаже» ВИЧ-инфекции были установлены у 100 пациентов, причем у 73 (73%) «стаж» заболевания оказался менее 10 лет. Как видно из представленной таблицы 3.1, большинство умерших пациентов находилось на стадии СПИД. В то же время у 14 пациентов смерть наступила в более ранние стадии заболевания, что было связано с

декомпенсацией не СПИД-ассоциированной патологии.

При анализе медицинской документации установлено, что антиретровирусная терапия (АРТ) была назначена 14 пациентам, но курсы АРТ были короткими, в пределах недель и месяцев, пациенты часто отказывались от приема АРП. Лишь 1 пациент в группе получил 18-месячный курс АРТ. Летальный исход наступил в связи с развитием и прогрессированием Ходжкинской лимфомы.

Все пациенты, включенные в группу исследования, умерли в результате тяжелых оппортунистических инфекций (ОИ) и заболеваний (ОЗ) с развитием осложнений, несовместимых с жизнью. В таблице 3.4 представлена основная патология, ставшая причиной смерти ВИЧ-инфицированных пациентов.

Таблица 3.4 – Причины смерти ВИЧ-инфицированных пациентов, включенных в группу исследования

| Причина смерти                                                  | п  | %    |
|-----------------------------------------------------------------|----|------|
| Туберкулез                                                      | 43 | 36,1 |
| Декомпенсированное поражение печени                             | 26 | 21,8 |
| Поражение ЦНС                                                   | 22 | 18,5 |
| Поражение органов дыхания (ОД) в виде неспецифической пневмонии | 11 | 9,3  |
| Генерализованные инфекции (сепсис)                              | 6  | 5,0  |
| Опухоли                                                         | 8  | 6,7  |
| Сердечно-сосудистая патология                                   | 3  | 2,5  |

Как видно из таблицы 3.4, ведущей причиной смерти в изучаемой группе пациентов был туберкулез как СПИД-ассоциированная патология, на 2 месте – «печеночные» причины, обусловленные декомпенсацией поражения печени. Среди них декомпенсация цирроза печени (ЦП) различной этиологии отмечена в 23, острые токсические гепатиты – в 3 случаях. В группе умерших с поражением ЦНС менингоэнцефалит криптококковой этиологии установлен в 4 случаях, токсоплазмоз головного мозга – в 5, инфекция простого герпеса (ИПГ) – в 3, в 5 случаях этиология была не расшифрована. У 5 пациентов верифицирована прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛЭП).

Сердечно-сосудистая патология была представлена СПИД-



ассоциированной кардиопатией в 2 случаях и генерализованным микроваскулитом в 1 наблюдении.

Поражение органов дыхания в 8 случаях было обусловлено тяжелой пневмоцистной пневмонией, в 3 – бактериальными пневмониями.

Генерализованные инфекции (сепсис), протекающие с полиорганными проявлениями, были чаще вызваны бактериальной, реже оппортунистической флорой (криптококками – в 2, кандидами – в 1 случае).

Злокачественные заболевания были представлены лимфомой головного мозга – 1, лимфомами с поражением всех групп лимфатических узлов и различных внутренних органов – 3 случая, лимфолейкозом – 1, раком легкого – 1, раком почки – 1, раком носоглотки – в 1 случае.

Таким образом, среди умерших пациентов доминировали СПИД-ассоциированные причины смерти, связанные как с естественным течением ВИЧ-инфекции без АРТ, так и с поздним началом АРТ.

*Частота гепатотоксических факторов у ВИЧ-инфицированных пациентов и ассоциированная с ними патоморфология печени.* Гепатотоксическими факторами (ГТФ) у ВИЧ-инфицированных пациентов были употребление парентеральных наркотических препаратов, алкоголя, ко-инфекции ВГС и ВГВ (таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Частота гепатотоксических факторов у ВИЧ-инфицированных пациентов (абс/%)

| Фактор          | n  | %    |
|-----------------|----|------|
| АЛК             | 4  | 3,4  |
| ПИН             | 7  | 5,9  |
| ПИН + АЛК       | 4  | 3,4  |
| ВГС             | 21 | 17,6 |
| ВГС + АЛК       | 16 | 13,4 |
| ВГС + ПИН       | 29 | 24,4 |
| ВГС + ПИН + АЛК | 29 | 24,4 |
| ВГВ + АЛК       | 3  | 2,5  |
| Отсутствие ГТФ  | 6  | 5,0  |

Примечание: ВГС – вирус гепатита С; ВГВ – вирус гепатита В; ПИН – потребитель инъекционных наркотических препаратов; АЛК – злоупотребление алкоголем

Как видно из таблицы 3.5, часто у одного и того же пациента имело место сочетанное воздействие ГТФ. При этом наиболее распространенными ГТФ были комбинированные воздействия ВГС, ПИН и алкоголя. Злоупотребление алкоголем (АЛК) отмечено в 33,7%, ПИН – 58,1%, ко-инфекция ВГС – в 79,8% случаев.

В результате патоморфологического исследования были установлены характер и частота различных хронических диффузных поражений печени (таблица 3. 6).

Таблица 3.6 – Частота морфологических вариантов диффузного поражения печени у ВИЧ-инфицированных пациентов (абс/%)

| Вариант поражения печени                   | n=119 | %     |
|--------------------------------------------|-------|-------|
| Гепатит (все случаи)                       | 83    | 69,7% |
| Гепатит низкой активности                  | 43    | 36,1% |
| Гепатит умеренной активности               | 33    | 27,7% |
| Гепатит высокой активности                 | 8     | 6,7%  |
| Цирроз печени (все случаи)                 | 34    | 28,6% |
| Декомпенсированный цирроз печени (класс С) | 23    | 19,3% |
| Стеатоз                                    | 1     | 0,8%  |

Как видно из представленной таблицы 3.6, чаще всего регистрировался гепатит. Несмотря на молодой возраст пациентов, отмечена высокая частота (28,6%) цирроза печени (ЦП), который в 67,6% случаев был декомпенсированным и стал причиной «печеночной» летальности пациентов. В то же время у 36,1% пациентов был установлен гепатит низкой активности (ГНА), что указывало на более медленную прогрессию поражения печени у части пациентов.

Таким образом, исходя из результатов патоморфологического исследования печени умерших ВИЧ-инфицированных пациентов, были условно выделены 2 варианта течения патологии печени. У 63,9% пациентов с хроническими диффузными болезнями печени отмечено быстро прогрессирующее поражение печени, характеризующееся наличием гепатита умеренной и высокой активности, цирроза печени. У 36,1% пациентов установлено медленно прогрессирующее течение гепатопатологии, характеризующееся

минимальными гистологическими изменениями в печени.

В таблице 3.7 представлены данные о взаимосвязи различных ГТФ, возраста и «стажа» ВИЧ-инфекции с активностью и стадией патологического процесса в печени.

Таблица 3.7 – Частота гепатитов и циррозов печени при комбинации различных ГТФ у ВИЧ-инфицированных пациентов (абс/%)

| Факторы             | Гепатит низкой активности, n=43 | Гепатит умеренной активности, n=33 | Гепатит высокой активности, n=8 | ЦП (А, В), n=12 | ЦП (С), n=23              |
|---------------------|---------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|-----------------|---------------------------|
| Средний возраст     | 34,9±6,35                       | 37,9±8,42                          | 33,5±2,98                       | 37,6±7,40       | 35,0±4,40                 |
| «Стаж» ВИЧ-инфекции | 6,3±4,64                        | 6,4±3,57                           | 6,9±2,85                        | 7,7±3,51        | 6,2±4,71                  |
| АЛК, n=4            | -                               | 3 (75%)                            | 1 (25%)                         | -               | -                         |
| ПИН, n=7            | 3(42,9%)                        | 3 (42,9%)                          | -                               | 1(14,3%)        | -                         |
| ПИН+АЛК, n=4        | 1(25%)                          | 2 (50%)                            | 1 (25%)                         | -               | -                         |
| ВГС, n=21           | 13(61,9%) <sup>#</sup>          | 3 (14,3 %)                         | -                               | 2 (9,5%)        | 3 (14,3%)                 |
| ВГС+АЛК, n=16       | 2(12,5%)                        | 1 (6,3%)                           | -                               | 2 (12,5%)       | 11 (68,8%)* <sup>**</sup> |
| ВГС+ПИН, n=29       | 16 (55,2%)                      | 6 (20,7%)                          | 4 (13,8%)                       | 2 (6,9%)        | 1 (3,4%)                  |
| ВГС+ПИН+АЛК, n=29   | 6 (20,7%)                       | 10 (34,5%)                         | 1 (3,4%)                        | 4 (13,6%)       | 8 (27,2%) <sup>Δ</sup>    |
| ВГВ+АЛК, n=3        | -                               | 3 (100%)                           | -                               | -               | -                         |
| Отсутствие ГТФ, n=6 | 2(33,3%)                        | 2 (33,3%)                          | 1 (16,7%)                       | -               | -                         |

Примечание: ВГС – вирус гепатита С, ВГВ – вирус гепатита В; ПИН – потребитель инъекционных наркотических препаратов; ЦП – цирроз печени (класс А,В,С по Чайлд-Пью); АЛК – злоупотребление алкоголем; \* -  $p<0,05$ , при сравнении частоты ЦП класс С при ко-инфекции ВГС; \*\* -  $p<0,05$ , при сравнении частоты ЦП класс С при ВГС + ПИН; <sup>#</sup> –  $p<0,05$ , при сравнении частоты ГНА при ко-инфекции ВГС и ВГС + АЛК; <sup>Δ</sup> –  $p<0,05$ , при сравнении частоты ЦП при ВГС + ПИН и ВГС + ПИН+АЛК, Test  $\chi^2$ .

Как видно из таблицы 3.7, различий по возрасту и «стажу» ВИЧ-инфекции у пациентов с различными морфологическими вариантами поражения печени не отмечено, что подтверждает наличие одновременного воздействия на печень различных гепатотоксических агентов, связанных не только с ВИЧ-инфекцией.

При злоупотреблении алкоголем без комбинации с другими ГТФ у пациентов выявлялся гепатит умеренной и высокой степени активности. При этом обнаружена прямая корреляционная связь между злоупотреблением алкоголем и гепатитом умеренной активности ( $R=0,20$ ,  $p<0,03$ ), гидropической дистрофией гепатоцитов – ( $R=0,23$ ,  $p<0,01$ ) и

деструкцией желчевыводящих протоков (ЖВП) – ( $R=0,22$ ,  $p<0,01$ ).

При ко-инфекции ВГС и отсутствии других ГТФ выявлена наиболее высокая частота гепатита низкой активности и установлена прямая достоверная корреляция между ко-инфекцией ВГС и гепатитом низкой активности –  $R=0,19$  ( $p<0,04$ ). При этом частота гепатита низкой активности при ко-инфекции ВГС была достоверно выше при сравнении с группой комбинированного поражения ВГС + АЛК ( $p<0,05$ ).

Комбинированное поражение ВГС и алкоголем у ВИЧ-инфицированных пациентов характеризовалось наиболее высокой частотой ЦП класса С и, соответственно, высоким показателем «печеночной» летальности. Частота ЦП класса С при воздействии данной комбинации факторов была достоверно выше по сравнению с группой ко-инфекции ВГС и ВГС+ПИН. Установлены достоверные прямые корреляционные связи между наличием ВГС+АЛК и ЦП ( $R=0,45$ ,  $p<0,001$ ), «печеночными» причинами смерти – ( $R=0,45$ ,  $p<0,0001$ ), стеатозом печени – ( $R=0,29$ ,  $p<0,001$ ), наличием телец Мэллори – ( $R=0,34$ ,  $p<0,001$ ).

Комбинированное воздействие ВГС+ПИН у ВИЧ-инфицированных пациентов приводило к развитию преимущественно гепатита низкой активности (прямая корреляционная связь –  $R=0,23$  ( $p<0,01$ ), обратные корреляции с ЦП –  $R=-0,18$  ( $p<0,05$ ), ступенчатыми некрозами:  $R=-0,18$  ( $p<0,05$ ), септами  $R=-0,17$  ( $p<0,05$ )).

Воздействие комбинации факторов ВГС+ПИН+АЛК характеризовалось достоверно более высокой частотой ЦП класса С и «печеночными» причинами летальности по сравнению с воздействием ВГС+ПИН. При этом имела прямая корреляция ВГС+ПИН+АЛК с мужским полом ( $R=0,19$ ,  $p<0,03$ ) и белковой дистрофией гепатоцитов ( $R=0,19$ ,  $p<0,001$ ).

В целом в группе ВИЧ-инфицированных пациентов установлены прямые коррелятивные связи между наличием ЦП и рядом других факторов и морфологических изменений: ко-инфекцией гепатита С –  $R=0,34$ ,  $p<0,001$ ; сочетанием ко-инфекции ВГС и алкоголизма –  $R=0,45$ ,  $p<0,0001$ ; наличием телец Мэллори –  $R=0,39$ ,  $p<0,0001$ ; стеатозом –  $R=0,26$ ,  $p<0,003$ ;

признаками холестаза –  $R=0,31$ ,  $p<0,001$ .

Обращало на себя внимание то, что 5 из 6 пациентов с отсутствием указаний на ГТФ имели признаки гепатитов различной активности, что подчеркивает сложность механизмов, приводящих к поражению печени у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Стеатоз печени является универсальной реакцией печени на воздействие таких факторов, как ВИЧ, ВГС, алкоголь, наркотики, лекарства. На рисунке 3.1 представлен диффузный стеатоз печени у пациента с хроническим алкоголизмом на фоне ко-инфекции ВИЧ/ВГС.

Частота стеатоза печени у ВИЧ-инфицированных пациентов при воздействии различных ГТФ представлена в таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Частота стеатоза печени у ВИЧ-инфицированных пациентов при комбинации различных гепатотоксических факторов (абс/%)

| Фактор              | Наличие стеатоза | Стеатоз 1 ст. | Стеатоз 2 ст. | Стеатоз 3 ст. |
|---------------------|------------------|---------------|---------------|---------------|
| АЛК, n=4            | 3 (75,0%)        | -             | 2 (50,0%)     | 1 (25,0%)     |
| ПИН, n=7            | 4 (57,1%)        | 3 (42,8%)     | -             | 1 (14,3%)     |
| ПИН+АЛК n=4         | 2 (50,0%)        | 2 (50,0%)     | -             | -             |
| ВГС, n=21           | 12 (57,1%)       | 5 (23,8%)     | 4 (19,0%)     | 3 (14,3%)     |
| ВГС+АЛК, n=16       | 14 (87,5%)       | 3 (18,8%)     | 2 (12,5%)     | 9 (56,3%)*    |
| ВГС+ПИН, n=29       | 15 (51,7%)       | 8 (27,6%)     | 1 (3,4%)      | 6 (20,5%)     |
| ВГС+ПИН+АЛК, n=29   | 19 (65,5%)       | 11 (37,9%)    | 1 (3,4%)      | 7 (23,9%)     |
| ВГВ+АЛК, n=3        | 2 (66,7%)        | 1(33,3%)      | 1(33,3%)      | -             |
| Отсутствие ГТФ, n=6 | 2 (33,3%)        | 1 (17,6%)     | -             | 1(17,6%)      |

Примечание: ВГС – вирус гепатита С; ВГВ – вирус гепатита В; ПИН – потребитель инъекционных наркотиков; АЛК – злоупотребление алкоголем; \*-  $p<0,05$ , при сравнении частоты стеатоза 3 ст. при ко-инфекции ВГС и ВГС + АЛК, Test  $\chi^2$

Были установлены прямые коррелятивные связи между наличием стеатоза печени и рядом показателей: ко-инфекцией ВГС+АЛК ( $R=0,29$ ,  $p<0,001$ ), наличием цирроза печени ( $R=0,26$ ,  $p<0,01$ ), телец Мэллори – ( $R=0,32$ ,  $p<0,001$ ), телец Каунсильмена



– ( $R=0,26$ ,  $p<0,02$ ), гиалиново-капельной дистрофией гепатоцитов – ( $R=0,21$ ,  $p<0,02$ ), ступенчатых некрозов – ( $R=0,22$ ,  $p<0,02$ ), внутридольковых некрозов – ( $R=0,24$ ,  $p<0,01$ ), септ – ( $R=0,36$ ,  $p<0,001$ ).

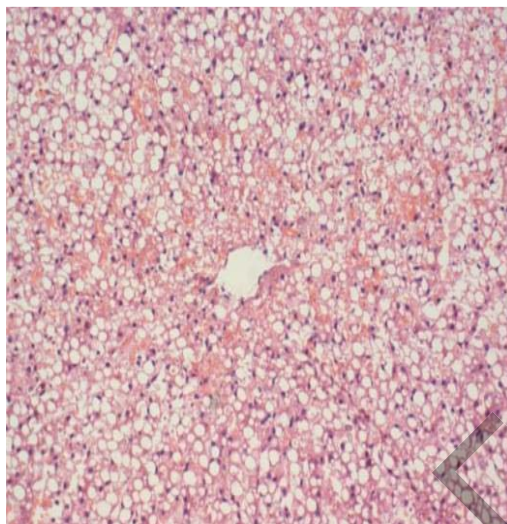


Рисунок 3.1 – П. 96/06 34 г., ВИЧ/ВГС, хронический алкоголизм, диффузный алкогольный стеатоз печени (3 стадия). Окр.: гематоксилином и эозином. X200

Обратные коррелятивные связи установлены между наличием стеатоза и гепатитом низкой активности – ( $R=-0,19$ ,  $p<0,04$ ). Таким образом, стеатоз гепатоцитов ассоциировался с ко-инфекцией ВГС и АЛК, а также с воспалением и выраженным фиброзом в печени и циррозом.

Поражения желчевыводящих путей (ЖВП) были представлены деструкцией и пролиферацией ЖВП, а также внутрипеченочным холестазом. Частота указанных признаков при воздействии различных ГТФ представлена в таблице 3.9. Установлено, что деструкция ЖВП ассоциировалась с признаками АЛП: выявлением телец Мэллори –  $R=0,21$ ,  $p<0,03$ ; стеатозом гепатоцитов –  $R=0,19$ ,  $p<0,04$ , АЛК –  $R=0,22$ ,  $p<0,01$ , а также с наличием внутридольковых некрозов гепатоцитов –  $R=0,19$ ,  $p<0,04$ . Наличие септ, как признака структурной перестройки печени, ассоциировалось с деструкцией ЖВП ( $R=0,34$ ,  $p<0,001$ ), пролиферацией ЖВП ( $R=0,29$ ,  $p<0,001$ ) и внутрипеченочным холестазом ( $R=0,24$ ,  $p<0,01$ ). Кроме того, установлены прямые коррелятивные связи между наличием холестаза и ко-инфекцией ВГС+АЛК ( $R=0,22$ ,  $p<0,02$ ), внутридольковыми некрозами – ( $R=0,19$ ,  $p<0,04$ ), деструкцией

ЖВП – ( $R=0,29$ ,  $p<0,002$ ).

Таблица 3.9 – Частота поражения ЖВП и холестаза при воздействии различных ГТФ

| Фактор              | Пролиферация ЖВП | Деструкция ЖВП | Холестаз  |
|---------------------|------------------|----------------|-----------|
| АЛК, n=4            | 2 (50%)          | 2 (50%)        | 1 (25,5%) |
| ПИН, n=7            | -                | 1 (14,3%)      | 1 (14,3%) |
| ПИН+АЛК n=4         | 1 (25%)          | 1 (25%)        | 2 (50%)   |
| ВГС, n=21           | 5 (23,8%)        | 2 (4,8%)       | 3 (14,3%) |
| ВГС+ АЛК, n=16      | 8 (50,0%)        | 2 (12,5%)      | 8 (50%)   |
| ВГС+ ПИН, n=29      | 8 (27,6%)        | 2 (6,8%)       | 7 (24,1%) |
| ВГС+ПИН+АЛК, n=29   | 13 (44,8%)       | 5 (17,2%)      | 6 (20,5%) |
| ВГВ+ АЛК, n=3       | 3 (100%)         | -              | -         |
| Отсутствие ГТФ, n=6 | 2 (33,3%)        | -              | 1 (16,7%) |

Примечание: ВГС – вирус гепатита С; ВГВ – вирус гепатита В; ПИН – потребитель инъекционных наркотических препаратов; АЛК – злоупотребление алкоголем

Как видно из таблицы 3.9, не выявлено статистически значимых различий частоты признаков при воздействии различных ГТФ.

Приведенные морфологические признаки поражения печени свидетельствуют о комбинированных механизмах повреждения гепатоцитов и холангиоцитов (цитолитического и холестатического синдромов), причиной которых являются сочетанные взаимоусиливающие гепатотоксические факторы, действующие на печень как одновременно, так и последовательно.

Поражение печени при генерализованных инфекциях у ВИЧ-инфицированных пациентов было установлено у 3 (2,6%) пациентов. Морфологически был верифицирован гнойный гепатит как проявление сепсиса на фоне хронической патологии печени. Все 3 пациента были на стадии СПИД, имели клинкоморфологические признаки выраженного иммунодефицита. При этом в качестве ГТФ у 2 пациентов установлено наличие ПИН, а у 1 – комбинация ВГС и ПИН.

На рисунке 3.2 представлены изменения в печени пациентки, которая до последних дней своей жизни употребляла наркопрепараты.

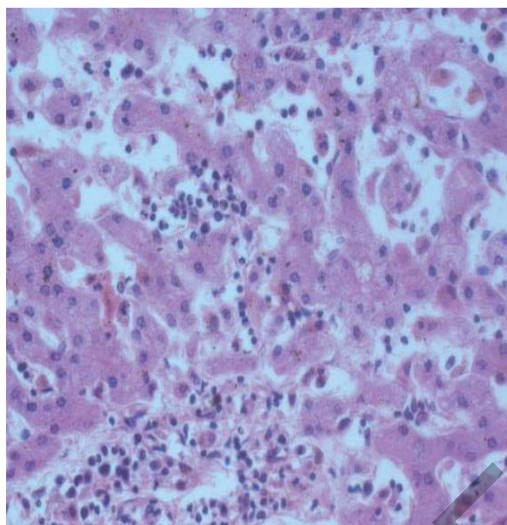


Рисунок 3.2 – П. 84/06, 33 г. Гнойный гепатит на фоне хронического воспалительного поражения печени сочетанной этиологии. Окр.: гематоксилином и эозином. X200

В печени был выявлен гнойный гепатит на фоне лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрации портальных трактов, склероза, белковой и мелкокапельной жировой дистрофии (I стадия по Hornboll), холестаза. Обнаруженные изменения свидетельствуют о полиэтиологичности процесса.

Опухолевые поражения печени отмечены у 5 (3,4%) умерших, из них злокачественные опухоли и метастазы – в 3 (2,5%) случаях, доброкачественные новообразования – в 2 (1,6%). Поражение печени у 72-летнего пациента было связано с метастазами гипернефроидного рака почки в печень и легкие.

Злокачественные опухоли в печени выявлены у 2 пациентов. У 1 пациента со СПИД-ассоциированным поражением печени лимфомой Ходжкина, принимавшего в течение 18 месяцев АРТ, диагностирована генерализованная вирусная микст-инфекция, иммуногистохимически подтвержденная выделением в печени ВПГ 1 и 2 типов, ВПЧ и ВЭБ с наличием поражения других внутренних органов. Наряду с верификацией лимфомы Ходжкина с саркоматизацией процесса и поражением шейных, парааортальных лимфатических узлов, селезенки и печени, у пациента выявлены хронический гепатит

смешанной этиологии и фиброз печени 3 степени. Данный случай был квалифицирован как ВСВИ, проявившийся обострением оппортунистических инфекций (ВЭБ, ВПЧ, ВПГ 1 и 2 типов) и формированием злокачественной лимфомы, имевшей быстропрогрессирующее течение с развитием 4 стадии заболевания и саркоматизацией пораженных органов, в том числе печени.

Второй случай клинического наблюдения был представлен проявлением острого лимфобластного лейкоза, бластного криза с бластной трансформацией костного мозга, поражением всех групп лимфатических узлов и внутренних органов. Отмечена инфильтрация лейкозными клетками легких, печени, почек, селезенки, а также выраженная белковая дистрофия паренхиматозных органов и кахексия. На рисунке 3.3 представлена инфильтрация печени лейкозными клетками лимфоидного ряда с образованием «лимфом» на фоне ко-инфекции ВИЧ/ВГС пациента 48 лет.

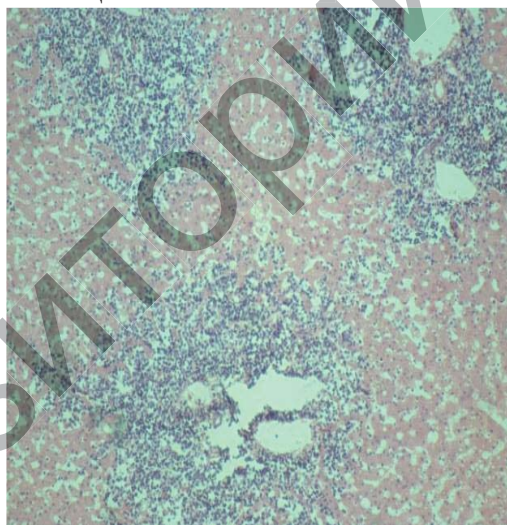


Рисунок 3.3 – Пациент С., 48 лет. Лейкозные инфильтрация печени с образованием «лимфом». Окр.: гематоксилином и эозином. X200

У 2 пациентов в группе выявлена доброкачественная опухоль эпителия желчных протоков – микрохолангиоаденома. Необходимо отметить, что в обоих случаях патология возникла на фоне СПИДа, что можно связать с проявлением СПИД-ассоциированной холангиопатии у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС. При макроскопическом исследовании печени были обнаружены множественные белесоватые узелки диаметром до



0,5см. При микроскопическом исследовании определялись желчные кисты, выстланные билиарным эпителием (рисунок 3.4). В гепатоцитах отмечены апоптоз, белковая и жировая дистрофия, внутриклеточный холестаз. При этом у 1 пациента не установлены ГТФ, у 1 имела место ко-инфекция ВИЧ/ВГС.

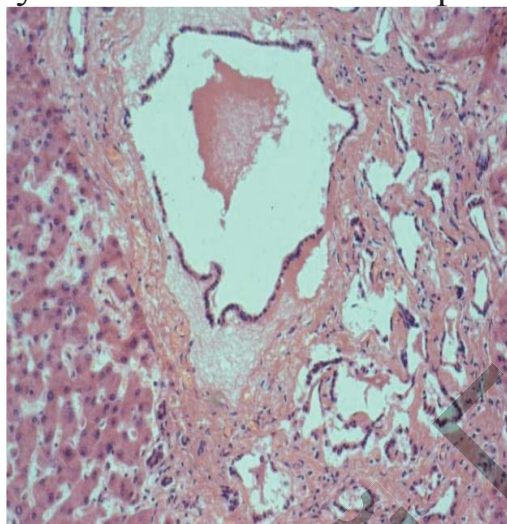


Рисунок 3.4 – П.19/08, 35 лет. Микрохолангиоаденома.  
Окр.: гематоксилином и эозином. X200

*Внутрипеченочная локализация оппортунистических инфекций (ОИ)* была установлена у 27 (22,1%) пациентов. В том числе генерализованный криптококкоз на фоне выраженного иммунодефицита с поражением всех групп лимфатических узлов, селезенки, легких, трахеи, миокарда, печени, почек, поджелудочной железы, пищевода был выявлен у 2 (1,6%) пациентов. У 25 пациентов установлены различные варианты туберкулезного поражения печени.

*Частота и патоморфологические особенности поражения печени при туберкулезе у ВИЧ-инфицированных пациентов.* Проанализированы клинические данные, протоколы вскрытия, патоморфологический материал в 2 группах пациентов, умерших от различных форм туберкулеза: 1 группа – 43 пациента с ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ, 2 группа – 55 пациентов с туберкулезом без ВИЧ-инфекции [22].

Средний возраст пациентов 1 группы ( $34,8 \pm 5,5$  лет) был достоверно меньше, чем у пациентов 2 группы ( $52,3 \pm 13,0$  года). В обеих группах преобладали мужчины: в 1 группе – 34 (79,1%), во 2 группе – 46 (83,6%).

У всех пациентов 1 группы была установлена 4



клиническая стадия ВИЧ-инфекции, соответствующая стадии СПИД (клиническая классификация ВИЧ, ВОЗ, 2006) [23]. АРТ получали 10 пациентов 1 группы.

Характеристика и частота основных морфологических форм туберкулеза у пациентов 1 и 2 групп представлены в таблице 3.10.

Таблица 3.10 – Частота и характер морфологических форм туберкулеза у пациентов 1 и 2 групп, абс. (%)

| Форма туберкулеза            | 1-я группа,<br>n=43 | 2-я группа,<br>n=55 | p      |
|------------------------------|---------------------|---------------------|--------|
| Вторичный туберкулез (ВТ)    | 13 (30,2 %)         | 47 (85,5%)          | < 0,05 |
| Гематогенный туберкулез (ГТ) | 30 (69,8%)          | 8 (14,5%)           | < 0,05 |
| Всего:                       | 43 (100%)           | 55 (100%)           |        |

Примечание: p – критерий  $\chi^2$

Как видно из таблицы 3.10, в 1 группе среди умерших пациентов значительно чаще встречался ГТ, в отличие от 2 группы, в которой основной формой был ВТ.

ВИЧ-инфицированные пациенты в 1 группе были моложе пациентов 2 группы ( $p < 0,05$ ). Различие в возрасте связано с тем, что возраст большинства пациентов (66,1%), неинфицированных ВИЧ и умерших от туберкулеза в Гродненской области в 2011 г., был старше 45 лет, а частота пациентов в возрасте от 25 до 34 лет составила менее 3% (3 пациента). С другой стороны, средний возраст ВИЧ-инфицированных пациентов, умерших в Гродненской области, был  $34,6 \pm 6,1$  года.

При морфологическом исследовании печени установлено, что у 41 (95,3%) пациента в 1 группе туберкулез протекал на фоне хронических диффузных поражений печени, в то же время их частота во 2 группе составила только 23,6%. Частота ЦП в 1 группе пациентов, несмотря на их молодой возраст, была сравнимой со 2 группой, где были включены пациенты более старшего возраста (таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Частота и характер хронического гепатита (ХГ) и цирроза печени (ЦП) у пациентов 1 и 2 групп, абс. (%)

| Форма                                        | 1-я группа, n=43      | 2-я группа, n=55      | p*             |
|----------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------|
| ЦП (всего),<br>из них:<br>декомпенсированный | 8 (18,6%)<br>4 (9,3%) | 7 (12,7%)<br>1 (1,8%) | >0,05<br>>0,05 |
| ХГ (всего), из них:                          | 33 (76,7%)            | 6 (10,9%)             | <0,001         |
| минимальной активности                       | 13 (30,2%)            | 1(1,8%)               | <0,001         |
| умеренной активности                         | 17 (39,5%)            | 5 (9,1%)              | <0,05          |
| выраженной активности                        | 3 (6,9%)              | -                     | >0,05          |
| Всего:                                       | 41 (95,3 %)           | 13 (23,6%)            | <0,001         |

Примечание: \* – критерий  $\chi^2$

Как видно из таблицы 3.11, частота ХГ была выше в 1 группе (p<0,001).

Частота гепатотоксических факторов у наблюдаемых пациентов представлена в таблице 3.12.

Таблица 3.12 – Частота гепатотоксических факторов у пациентов, абс/(%)

| Факторы                                         | 1-я группа, n=43 | 2-я группа, n=55 | p**    |
|-------------------------------------------------|------------------|------------------|--------|
| ВГС-инфекция «+»                                | 26 (59,1%)       | 6 (10,9%)        | <0,001 |
| ВГВ-инфекция «+»                                | 3 (6,8%)         | 2 (3,6%)         | >0,05  |
| ПИН*                                            | 26 (59,1%)       | -                | <0,001 |
| Алкоголизм                                      | 25 (56,9%)       | 24 (43,6%)       | >0,05  |
| Получение<br>противотуберкулезных<br>препаратов | 28 (65,1%)       | 54 (99,1%)       | >0,05  |

Примечание: \* – ПИН – потребители инъекционных наркотических препаратов, \*\* – критерий  $\chi^2$

Как видно из представленной таблицы 3.12, в 1 группе пациентов отмечена более высокая частота выявления таких факторов, как ПИН, ко-инфекция вирусом гепатита С по сравнению со 2 группой пациентов. Частота пациентов, злоупотреблявших алкоголем, была сравнимой в обеих группах.

Можно предположить, что реальная частота гепатотоксических факторов в группах пациентов могла быть выше, поскольку анализ проводился посмертно (по данным медицинской документации). Кроме того, известно, что прием

противотуберкулезных препаратов является дополнительным гепатотоксичным фактором, особенно у пациентов с уже имеющейся хронической патологией печени [7, 14, 24].

Таким образом, фоновые патоморфологические изменения в печени у пациентов с ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ-инфекция и туберкулезом (моноинфекция) были полиэтиологичны. Однако наличие ко-инфекции ВИЧ, а также высокая частота таких факторов, как ко-инфекция HCV, наркопотребление и других, влияющих на скорость прогрессирования фиброза печени и трансформацию в цирроз, объясняют отсутствие достоверных различий в частоте цирроза печени в группах, несмотря на молодой возраст пациентов 1 группы.

Характер и частота основных фоновых морфологических изменений в печени у пациентов представлены в таблице 3.13.

Таблица 3.13 – Характер морфологических изменений в печени пациентов 1 и 2 групп, абс. (%)

| Факторы                        | 1-я группа,<br>n=43 | 2-я группа,<br>n=55 | p <sup>**</sup> |
|--------------------------------|---------------------|---------------------|-----------------|
| Внутридольковые некрозы        | 12 (27,9%)          | 6 (10,1%)           | >0,05           |
| Ступенчатые некрозы            | 15 (34,9%)          | 5 (12,7%)           | <0,02           |
| Белковая дистрофия гепатоцитов | 25 (58,1%)          | 31 (56,4%)          | >0,05           |
| Жировая дистрофия гепатоцитов  | 19 (44,2%)          | 23 (41,8%)          | >0,05           |
| ВИПТ*                          | 41 (95,3%)          | 13 (23,6%)          | <0,001          |

Примечание: \* ВИПТ – воспалительная инфильтрация портальных трактов;

\*\* – критерий  $\chi^2$

Как видно из таблицы 3.13, частота ступенчатых некрозов и ВИПТ была выше у пациентов 1 группы, имела полиморфноклеточный характер в обеих группах и была представлена лимфоцитами, гистиоцитами, нейтрофилами. Воспалительный инфильтрат часто проникал за пределы пограничной пластинки, в перипортальное пространство, а также обнаруживался внутри печеночных долек.

У 3 пациентов 1 группы в печени обнаружены многоядерные клетки в виде симпластов (рисунок 3.5).

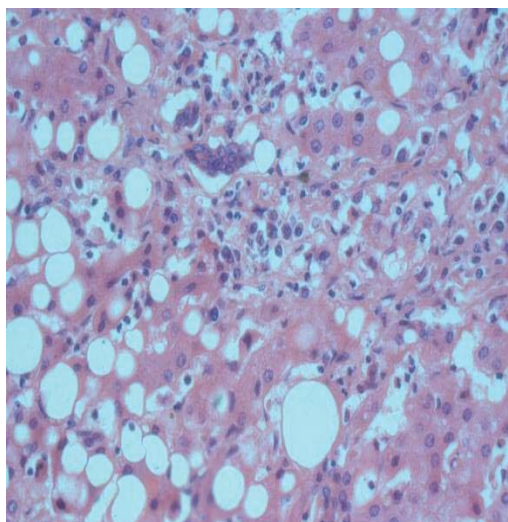


Рисунок 3.5 – Пациентка Ж, 55 лет. Ко-инфекция ВИЧ, ВГС, туберкулез, алкоголизм, наркомания. Жировая дистрофия гепатоцитов, воспалительная инфильтрация, многоядерные симпласты. Окр.: гематоксилином и эозином. X200

Склеротические изменения в печени у пациентов 1 группы были отмечены в 38 случаях, однако степень их выраженности (по Knodell, 1981) была различной. Так, фиброз 1 степени был отмечен у 22 (51,2%), фиброз 3 степени с наличием порто-портальных септ – у 8 (18,6%), фиброз 4 степени, свидетельствующий о нарушении архитектоники печени и ее структурной перестройке (ЦП), имел место у 8 (18,6%) пациентов (рисунок 3.6).

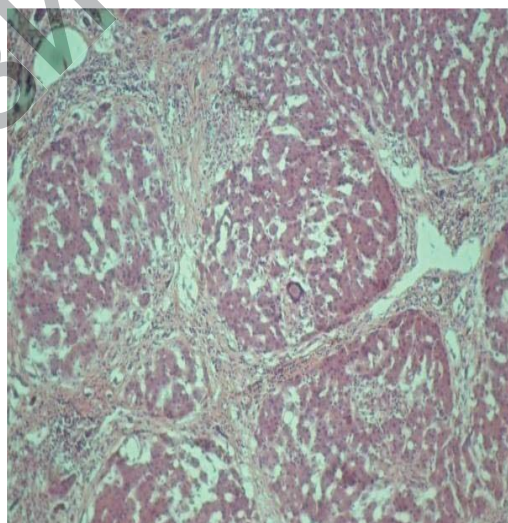


Рисунок 3.6 – Пациент М., 29 лет, ко-инфекция ВИЧ, ВГС, туберкулез, ПИН, алкоголизм. Цирроз печени, туберкулезная гранулема. Окр.: гематоксилином и эозином. X200

Туберкулезное поражение печени (ТПП) отмечалось достоверно чаще у ВИЧ-инфицированных по сравнению с пациентами без ВИЧ-инфекции (25 (58,1%) и 3 (5,5%) случаев, соответственно ( $p < 0,05$ ). Частота туберкулезного гепатита при различных формах туберкулеза в каждой группе пациентов представлена в таблице 3.14.

Таблица 3.14 – Частота туберкулезного поражения печени (ТПП) при различных формах туберкулеза, абс. (%)

| Форма туберкулеза                         | 1-я группа, n=43 |            | 2-я группа, n=55 |          | p*    |
|-------------------------------------------|------------------|------------|------------------|----------|-------|
|                                           | N                | ТПП        | n                | ТПП      |       |
| ВТ легких, из них:                        | 13               | 6 (46,1%)  | 47               | 2 (4,3%) | <0,05 |
| - КП в т.ч., с распадом и исходом в ОКТ   | 11               | 5 (45,5%)  | 27               | 2 (7,4%) | <0,05 |
| - ФКТ легких                              | 4                | 4 (36,4%)  | 12               | 2 (7,4%) | <0,05 |
| - ЦТ легких                               | 2                | 1          | 18               | 0        | <0,05 |
|                                           | -                | -          | 2                | 0        | >0,05 |
| ГТ, из них:                               | 30               | 19 (63,3%) | 8                | 1        | <0,05 |
| - генерализованный ГТ                     | 20               | 17 (85%)   | 1                | 1        | >0,05 |
| - ГТ с преимущественным поражением легких | 4                | 1          | 6                | 0        | >0,05 |
| - ГТ с внелегочным поражением             | 6                | 1          | 1                | 0        | >0,05 |

Примечание: ВТ – вторичный туберкулез; ГТ – гематогенный туберкулез; ТПП – туберкулезное поражение печени; \* – достоверное различие ( $p < 0,05$ ) в ТПП при конкретной форме туберкулеза; критерий  $\chi^2$ ; КП – казеозная пневмония; ОКТ – острый кавернозный туберкулез, ФКТ – фиброзно-кавернозный туберкулез, ЦТ – цирротический туберкулез

Как видно из таблицы 3.14, в первой группе пациентов преобладал генерализованный ГТ, в то время как во 2 группе пациентов – ВТ. Одной из причин выявленных различий было позднее обращение пациентов с ВИЧ-инфекцией за медицинской помощью – на стадии выраженной иммуносупрессии (СПИД), когда туберкулез имеет особенно тяжелое течение с частой генерализацией процесса в связи с несостоятельностью барьерных функций системы иммунитета [25, 26, 27]. Подтверждением наличия выраженного иммунодефицита являлось обнаружение генерализованной лимфаденопатии, ретикулярной гиперплазии и склероза селезенки и лимфатических узлов у всех пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Как видно из таблицы 3.14, во 2 группе туберкулезный гепатит был выявлен только в 3 (5,5%) секционных наблюдениях, в т.ч. в 1 случае как проявление генерализованного ГТ, в 2 – как следствие терминальной милиаризации казеозной пневмонии. В то же время у пациентов 1 группы туберкулезный гепатит был



выявлен у 19 пациентов с ГТ, у 6 – с ВТ. Специфический гепатит при ВТ формировался как проявление терминальной милиаризации туберкулезного процесса. При ГТ ТПП развивалось в результате гематогенной диссеминации процесса, приводящего к поражению различных органов, в том числе и печени [27, 28].

Установлены прямые коррелятивные связи (Spearman Rank Order Correlations) между наличием ТПП и туберкулезным поражением внутренних органов: почек –  $R=0,78$  ( $p<0,001$ ); кишечника –  $R=0,45$  ( $p<0,001$ ); селезенки –  $R=0,61$  ( $p<0,001$ ); сальника –  $R=0,34$  ( $p<0,004$ ); наличием генерализованного казеозного лимфаденита –  $R=0,61$  ( $p<0,001$ ); менингита –  $R=0,55$  ( $p<0,001$ ). Полученные результаты подтверждают данные о развитии специфического поражения печени как проявлении генерализации туберкулезного поражения. Кроме того, при проведении корреляционного анализа установлены достоверные прямые коррелятивные связи между наличием ТПП и ко-инфекцией ВИЧ –  $R=0,77$  ( $p<0,001$ ); ко-инфекцией вирусным гепатитом С –  $R=0,75$  ( $p<0,001$ ); наличием цирроза печени –  $R=0,25$  ( $p<0,03$ ); хроническим гепатитом –  $R=0,53$  ( $p<0,001$ ), что подтверждает роль данных факторов как способствующих возникновению ТПП.

В результате патоморфологического исследования было установлено, что характер ТПП имел особенности в каждой группе пациентов. Так, во 2 группе туберкулез печени во всех случаях носил милиарный характер и был обнаружен только при патогистологическом исследовании секционного материала. В то время как в 1 группе туберкулез печени носил милиарный характер в 15 (60,0%) наблюдениях, в 10 (40,0%) – крупноочаговый и определялся уже в момент аутопсии (рисунок 3.7).

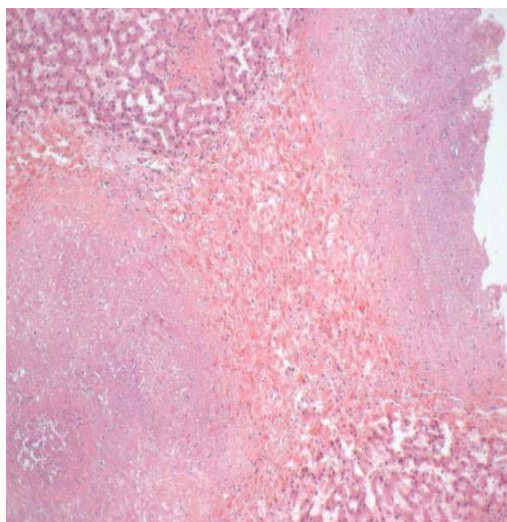


Рисунок 3.7 – Пациент М., 28 лет, ко-инфекция ВИЧ, ВГС, туберкулез, ПИН. Туберкулезный гепатит как проявление острейшего туберкулезного сепсиса. Окр.: гематоксилином и эозином. X200

При ВТ у ВИЧ-инфицированных пациентов ТПП протекало как милиарный туберкулез печени. При патогистологическом исследовании определялись множественные мелкие туберкулезные гранулемы, расположенные как внутри долек, так и в портальных трактах, в ряде случаев – и в ложных дольках печени (т.е., в цирротически измененной печени, рисунок – 3.6).

ТПП при ГТ в 9 (47,4%) случаях носило характер милиарного туберкулеза, а в 10 (52,6%) случаях – крупноочагового. Крупноочаговый туберкулез печени выявлялся только у пациентов с гематогенным генерализованным туберкулезом. При этом в печени повсеместно определялись множественные гранулемы, склонные к слиянию, что часто сопровождалось деструкцией желчных протоков печени.

Туберкулезные гранулемы в печени имели разное строение у ВИЧ-инфицированных пациентов. В случаях гематогенного генерализованного туберкулеза, как правило, преобладали альтеративно-экссудативные изменения в гранулемах, пролиферативные реакции были выражены слабо или вовсе отсутствовали (рисунок 3.7). При ВТ в гранулемы печени имелись не только альтеративно-экссудативные, но и продуктивные изменения.

Обращало на себя внимание, что ТПП выявлялось при

разной степени выраженности фоновой патологии печени. Так, в 1 группе пациентов ТПП имело место как у пациентов с фоновым гепатитом минимальной активности (рисунок 3.8), так и при выраженном гепатите и циррозе (рисунок 3.6).

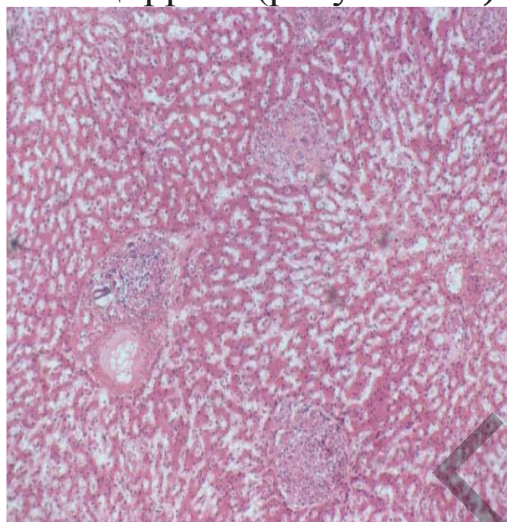


Рисунок 3.8 – Пациент В., 28 лет, Ко-инфекция ВИЧ, туберкулез, ВГС, гепатит низкой степени активности. Окр.: гематоксилином и эозином. X200

Характерно, что у пациентов, успевших получить продолжительные курсы противотуберкулезной терапии при жизни, отмечалось формирование продуктивных реакций в гранулемах.

ТПП способствовало декомпенсации функции печени. Так, например, в одном из наших наблюдений пациентка умерла в результате повторного кровотечения из варикозных вен пищевода при наличии терминальной стадии поражения печени. Диагноз гематогенного внелегочного туберкулеза с поражением печени, лимфатических узлов брюшной полости, брюшины, почек, селезенки и сальника был установлен на аутопсии [29].

*Туберкулезное поражение печени у пациентки с ко-инфекцией (ВИЧ/ВГС) (клинический пример).*

Пациентка Я., 1976 года рождения, была инфицирована ВИЧ и HCV в 1996 г. в Гомельской области во время учебы в техникуме, негативно относилась к своему диагнозу, отказывалась от диспансерного наблюдения и приема АРП. Путь инфицирования – половой. В 2006 г. родила здорового неинфицированного ребенка.

После рождения ребенка состояние ее здоровья стало постепенно ухудшаться: нарастала слабость, снижалась масса тела, увеличился живот, появились периодические подъемы температуры (с лета 2007 г.). С декабря 2007 г. отмечена немотивированная лихорадка. Пациентка принимала антибиотики, но без эффекта. С февраля 2008 г. появились симптомы фарингита и увеличение температуры до фебрильных цифр. Лечилась в ЦРБ по месту жительства, была переведена в ЛОР-отделение, где выставлен диагноз: хронический гипертрофический ларингит. В последующем она была переведена в областную инфекционную больницу для лечения основного заболевания – ВИЧ-инфекции.

При поступлении в УЗ «ГОИКБ» у пациентки диагностирован декомпенсированный цирроз печени с портальной гипертензией (напряженный асцит, выраженный венозный рисунок на передней брюшной стенке). Печень выступала из-под края реберной дуги на 4-5 см. Селезенка не пальпировалась. Пациентка жаловалась на боли в правом подреберье, усиливающиеся при пальпации, и слабость. Температура сохранялась в пределах 38–39°C в вечернее время суток, с суточными колебаниями в 1-2 градуса. В общем анализе крови отмечалась лейкопения ( $3,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ), незначительная анемия (118 г/л), тромбоцитопения ( $150 \cdot 10^9/\text{л}$ ), высокая СОЭ (64 мм/час). В биохимическом анализе крови были незначительно повышены показатели АЛАТ (63 Ед/л) при нормальных показателях билирубина и протеинограммы. В коагулограмме имелись признаки гипокоагуляции в виде повышения АЧТВ и положительного этанолового теста. В иммунограмме отмечено снижение показателя CD4+Т-лимфоцитов до 120 клеток в мкл, что соответствовало выраженной степени иммуносупрессии.

При УЗИ печени выявлены диффузное повышение плотности печени, неоднородность ее структуры с крупнозернистым строением, обеднение сосудистой системы печени, выраженный асцит. В левой плевральной полости выявлена свободная жидкость (33мм). На РКТ брюшной полости от 05.04.2008 г. были обнаружены диффузные изменения в печени (гепатит? или цирроз?), асцит, косвенные признаки



колита, подозрение на метастазы в большой сальник и увеличение парааортальных лимфатических узлов слева. Заключение ФГДС (07.04.08 г.): синдром Меллори-Вейса, хронический гастрит.

На рентгенограмме органов грудной клетки от 03.04.2008 г. выявлен левосторонний плеврит. Пациентка была осмотрена фтизиатром, который рекомендовал выполнить исследование плевральной жидкости. Данные исследования плевральной жидкости (04.04.2008 г.): цвет – с/желтый, мутная, удельный вес – 1033, белок – 19 г/л; проба Ривальта – положительная. После центрифугирования: надосадковая жидкость прозрачная, с/желтая, в осадке – эритроциты. Микроскопия: лейкоциты – 20-30 в поле зрения, эритроциты покрывают все поля зрения.

При исследовании асцитической жидкости кислотоустойчивые бактерии и атипичные клетки не были обнаружены. Консультация онколога (10.04.08 г.): убедительных данных за онкопатологию не имеется.

Пациентке проводилось лечение: ципрофлоксацин, флюконазол, биофлор, рибоксин, хепкарсил, верошпирон, растворы альбумина и СЗП. Однако терапия была неэффективной. Для дальнейшего лечения пациентка 14.05.2008 г. переведена в инфекционное отделение ЦРБ по месту жительства. Рекомендовано продолжить базисную терапию цирроза печени. При этом был выставлен заключительный клинический диагноз:

А. Основной: ВИЧ-инфекция: III клиническая стадия, В3 (CD-120 в 1 мкл), цирроз печени вирусной этиологии (ВГС) в стадии декомпенсации. Портальная гипертензия. Асцит. Кандидоз слизистой ротоглотки. Анемия средней степени тяжести. Тромбоцитопения.

Б. Сопутствующий: Хронический пиелонефрит. Хронический субатрофический рино-фаринго-ларингит. Хронический гастрит.

30.05.2008 г. у пациентки развилось кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, ставшее причиной ее смерти.

При вскрытии умершей, помимо вышеотмеченных



изменений, был обнаружен внелегочный туберкулез с поражением печени, селезенки, почек, сальника, лимфоузлов брюшной полости (рисунок 3.9). При этом в печени и почках преобладала продуктивная фаза воспаления, а в других органах – альтеративно-экссудативная на фоне резко выраженной атрофии лимфоидной ткани в селезенке и лимфатических узлах. В легких была выявлена мелкоочаговая серозно-гнойная пневмония с реактивным плевритом, в миокарде – очаговый серозный миокардит.

Патологоанатомический диагноз: ВИЧ-инфекция: стадия СПИД (С3, CD4+ – 120 в 1 мкл), внелегочный туберкулез с поражением печени, почек, селезенки, сальника); хроническая ВГС-инфекция (неполный септальный цирроз печени); портальная гипертензия: асцит, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода; анемия; кандидоз слизистой ротоглотки; мелкоочаговая серозно-гнойная пневмония; серозно-фибринозный плеврит; очаговый серозный миокардит; кахексия; резко выраженная дистрофия паренхиматозных органов.

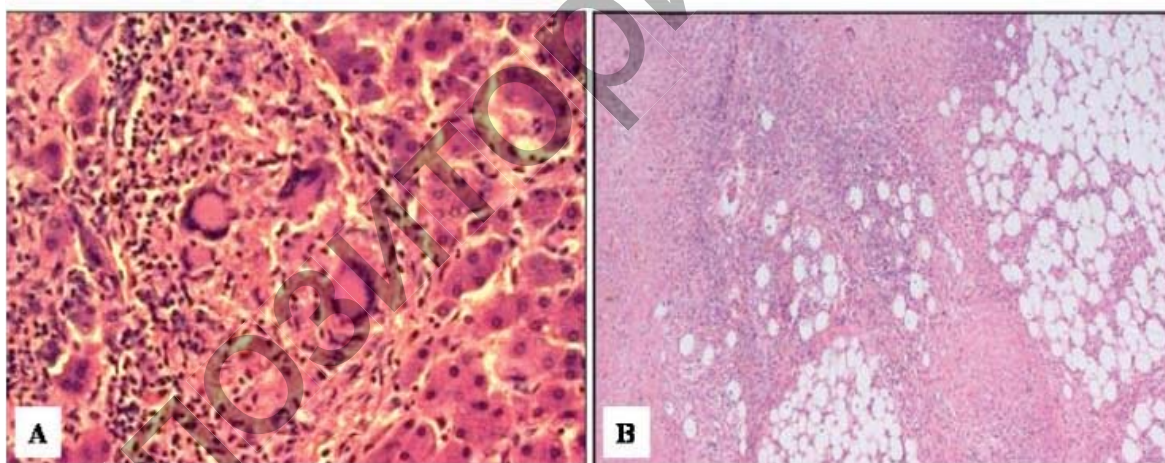


Рисунок 3.9 – Морфологические проявления внелегочного туберкулеза у ВИЧ-инфицированной пациентки. А – печень: туберкулезная гранулема. Окр.: гематоксилином и эозином. X200; В – большой сальник: некротический оментит с наличием в инфильтрате гигантских многоядерных клеток Пирогова-Лангханса. Окр.: гематоксилином-эозином. X100

В данном случае в связи с прогрессированием иммунодефицита произошла генерализация своевременно не диагностированного туберкулеза, который проявился

полиорганным внелегочным поражением, в том числе и печени. Вероятнее всего, у пациентки имел место алиментарный путь инфицирования туберкулезом с локализацией первичных изменений в кишечнике. Таким образом, уже через 12 лет после инфицирования ВИЧ и ВГС у пациентки сформировался цирроз печени смешанной этиологии, что значительно короче, чем при моноинфекции ВГС [5]. Возникший на этом фоне туберкулезный гепатит привел к декомпенсации цирроза, портальной гипертензии и кровотечению из варикозно расширенных вен пищевода и смерти. Кроме поражения печени смешанной этиологии, имел место туберкулез мезентериальных лимфатических узлов, селезенки и брюшины (проявления которых трактовались как метастазы опухоли), а также туберкулез почек, протекавший под маской хронического неспецифического пиелонефрита. Данная пациентка не относилась к группе ПИН, имела удовлетворительные социально-бытовые условия жизни, не злоупотребляла алкоголем, была замужем, имела ребенка, в ее окружении не было лиц, лечившихся или наблюдавшихся по поводу туберкулеза.

Таким образом, диагностика туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией не должна базироваться только на данных рентгенографического исследования органов грудной клетки. Пациенты с ко-инфекцией ВИЧ и ВГС являются группой риска по возникновению смертельно опасных осложнений, связанных с поражением печени, и, следовательно, должны обследоваться на все возможные оппортунистические агенты, способные привести к декомпенсации патологии печени, в том числе и на туберкулез.

### **3.3 Структура синусоидальных клеток печени у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ /вирус гепатита С**

Морфофункциональными единицами печени являются классическая и портальная дольки, а также ацинус. Наиболее часто употребляемым термином является классическая печеночная долька, которая имеет гексагональную форму и сформирована из гепатоцитов и синусоидных капилляров, сходящихся к центральной печеночной вене. На уровне

синусоидов осуществляется транссосудистый обмен между клетками печени и кровью. Синусоидальные клетки печени (СКП) являются «первой линией обороны» при встрече с различными патогенами, токсинами и другими повреждающими факторами, т.к. синусоиды и микроциркуляция печени служат плацдармом и объектом иммунопатологических реакций [30]. В настоящее время к СКП относят эндотелиальные клетки синусоидов (ЭКС), звездчатые клетки печени (ЗКП, клетки Ито), клетки Купфера (КК), Pit-клетки (ПК), дендритные клетки (ДК). СКП составляют около 33% от клеточного состава печени, при этом доля ЭКС достигает 70%, ЗКП – 10%, КК – 20%, ПК – <1% [31, 32]. Изучение морфофункциональных характеристик СКП при коинфекции ВИЧ/вирус гепатит С (ВИЧ/ВГС) имеет важное значение для уточнения механизмов поражения печени у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Структура СКП была изучена у 14 пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС (8 мужчин, 6 женщин, средний возраст –  $33,4 \pm 6,5$  лет). Диагноз ВИЧ-инфекции и хронического гепатита С (ХГС) верифицирован стандартными лабораторными методами (ИФА, иммунный блотинг, ПЦР) с учетом клинико-эпидемиологических данных. В зависимости от клинической стадии ВИЧ-инфекции (классификация ВОЗ, 2006) пациенты распределились следующим образом: 1 стадия – 6 (42,8%) пациентов, 2 стадия – 4 (28,6%), 3 стадия – 4 (28,6%) [33].

Препараты печени изучали в световом микроскопе и выбирали однотипный участок из интермедиальной области дольки для детального изучения ультраструктурных изменений. Ультратонкие срезы (35 нм) контрастировали 2% раствором уранилацетата на 50% метаноле и цитратом свинца по E.S. Reynolds. Электронно-микроскопические препараты изучали в электронном микроскопе JEM-1011 (Япония) при увеличениях 5000-20000 при ускоряющем напряжении 80 кВт. Для получения снимков использовался комплекс из вмонтированной цифровой камеры Olympus MegaView III (Германия) и программы iTEM для обработки изображений.

Для подготовки полутонких срезов кусочки печени фиксировались в смеси формальдегида и параформальдегида,



глютаральдегида на фосфатном буфере рН 7,4 с последующей постфиксацией в 1% растворе осмия на фосфатном буфере. Из блоков ткани, залитой в смесь бутил-метилметакрилатов, готовили полутонкие срезы толщиной 0,5-1 мкм и окрашивали азуром II, метиленовым синим, основным фуксином.

В 13 из 14 исследованных биоптатов пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС регистрировался пелиоз (расширение синусоидных капилляров), сопровождаемый стазом эритроцитов (рисунок 3.10А), а в ряде случаев тромбоцитов.

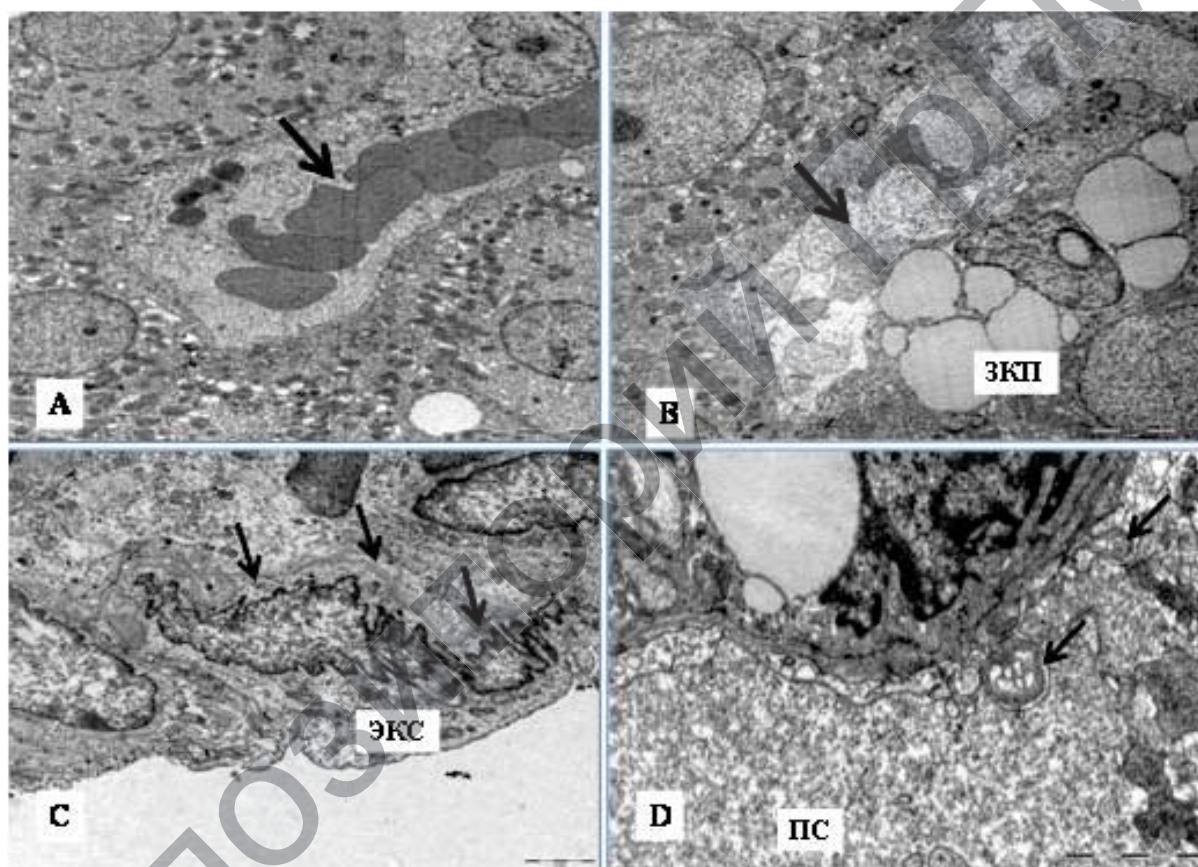


Рисунок 3.10 – Ультраструктура синусоидов печени и ЭКП. А – агрегация эритроцитов (стрелка) в просвете синусоида  $\times 5000$ ; В – окклюзия просвета синусоида полиморфными электронно-светлыми вакуолями (стрелка); С – фрагментация ядра эндотелиальной клетки в результате глубоких инвагинаций кариолеммы. Субэндотелиальное отложение материала повышенной электронной плотности (капилляризация синусоида – стрелки). –  $\times 8000$ ; D – булавовидные полимембранные образования на поверхности ЭКС. –  $\times 15000$ ; ПС – просвет синусоида печени, ЗКП – звездчатая клетка печени (клетка Ито), ЭКС – эндотелиальная клетка синусоида

При этом у 13 пациентов отмечалась закупорка просветов синусоидов крупными электронно-светлыми, полиморфными вакуолями, содержащими зернистую субстанцию (рисунок 3.10В).

Данные признаки указывали на нарушение микроциркуляции в синусоидах печени. На это же обращено внимание в эксперименте, в котором показано, что замедление синусоидального кровотока при хронических вирусных поражениях печени ассоциируется с ростом вирусной нагрузки и глубиной иммунопатологического повреждения гепатоцитов [34].

В синусоидных капиллярах выявлялись многочисленные, плотно контактирующие СКП, в т.ч. КК, ПК, а также эритроциты, лимфоциты, гранулярные лейкоциты, плазматические клетки (рисунок 3.11С, 3.11D), фрагменты цитоплазматических органелл. Нередко в просветах синусоидов выявлялись апоптозные тельца, что указывало на активацию иммунопатологических реакций в синусоидах печени при ко-инфекции ВИЧ/ВГС.

При изучении ультраструктуры ЭКС в группе наблюдения у всех пациентов отмечены изменения ультраструктуры клеток. ЭКС отличались крупным телом, крупным фрагментированным ядром и истонченными отростками. Ядра характеризовались периферической концентрацией конденсированного хроматина и компактным ядрышком. В цитоплазме ЭКС выявлялись единичные митохондрии и элементы гладкого и шероховатого эндоплазматического ретикулума, идущего параллельно клеточной мембране, немногочисленные компоненты пластинчатого комплекса, а также плотные тельца, однородные по размеру. Доказано, что ЭКС играют значительную роль в нарушении микроциркуляции в синусоидах печени при различных патологических состояниях, т.к. в цитоплазме этих клеток обнаруживаются тельца Weibel-Palade (WP), которые содержат фактор Виллебранда, Р-селектин, гистамин, эндотелин-1, оксид азота, кальцитонин и др. [35, 36].

При изучении ультраструктуры ЭКС у пациентов в группе наблюдения часто выявлялись отек и усиленное везикулообразование под гладкой мембраной, обращенной в



просвет синусоида, либо в пространство Диссе. При этом цитоплазматические микропиноцитозные везикулы имели краевое распределение, что приводило к увеличению поверхности плазмалеммы клеток. Местами регистрировалось формирование булавовидных полимембранных образований на поверхности ЭКС, обращенной в синусоид (рисунок 3.10D).

Во многих случаях имело место субэндотелиальное отложение электронно-плотного материала, приводящего к капилляризации синусоидов, что было результатом активации ЗКП [36]. В участках печеночной дольки с явлениями капилляризации синусоидов выявлялись ЭКС, ядра которых подвергались фрагментации в результате глубоких инвагинаций кариолеммы (рисунок 3.10C).

Капилляризация синусоидов, отмеченная у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, приводила к нарушению транскапиллярного обмена, пластического и энергетического обеспечения гепатоцитов. Данный факт подтверждался наличием различной степени выраженности изменений гепатоцитов у всех пациентов в группе наблюдения: стеатоза, деструкции митохондрий и ядер, активации ГлЭС, снижения активности ГрЭС и пластинчатого комплекса, гиперплазии вторичных лизосом и резидуальных телец.

При изучении структуры КК у всех пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС по данным световой микроскопии полутонких срезов печени в синусоидах печени определялись активированные КК, содержащие большое количество фагосом (рисунок 3.11A). При этом КК характеризовались большим размером тела клетки, а их ядра содержали разреженный (не концентрированный) хроматин. Электронно-микроскопическое исследование КК также выявляло существенную активацию КК, что проявлялось в виде гиперплазии и гипертрофии клеток, содержащих многочисленные лизосомы, фагосомы и мелкие электронно-плотные гранулы (рисунок 3.11B).

Как правило, макрофаги тесно взаимодействовали с гепатоцитами, в которых отмечались глубокие деструктивные изменения внутри клеток и в окружающем микрососудистом русле. Ядра большинства КК характеризовались глубокими

инвагинациями кариолеммы, вплоть до фрагментации. Часто определялись КК, у которых исчезали выросты и складки, наблюдался распад плазматической мембраны и, как следствие, выход внутриклеточного содержимого в окружающее пространство (рисунок 3.11С и 3.11.D).

Нередко КК и другие СКП находились в тесном топографическом контакте с плазматическими клетками (рисунок 3.11С). Кроме того, наблюдался контакт макрофагов с агрессивными лимфоцитами (рисунок 3.11D) – один из морфологических признаков активации иммунных реакций в печени.

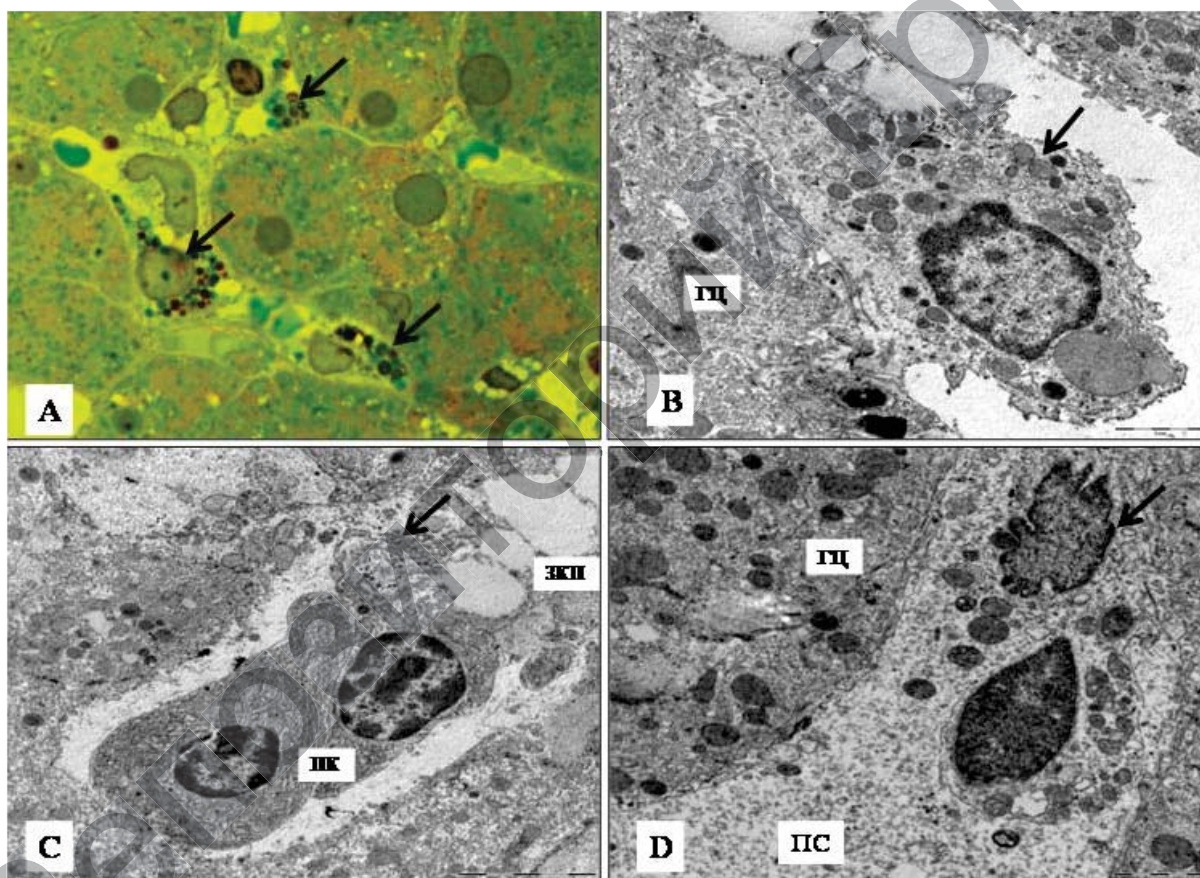


Рисунок 3.11 – Структура клеток Купфера у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС. А – клетки Купфера (стрелки) в просвете синусоида (полутонкие срезы, окраска азур II) Об. 100, ок. 10.; В – клетка Купфера в просвете синусоида печени (стрелка). Х 10000; С – Плазматические клетки в контакте с клеткой Купфера (стрелка) и ЗКП – х6000; D – контакт клетки Купфера (стрелка) с агрессивным лимфоцитом – х10000; ПС – просвет синусоида печени, ГЦ – гепатоцит, ПК – плазматические клетки, ЗКП – звездчатая клетка печени (клетка Ито)



При изучении структуры ЗКП у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС отмечалась гиперплазия данных клеток, большинство из которых отличались обилием липидных включений разных размеров, минимумом органелл и полигональным ядром, сдавленным липидными каплями (рисунок 3.12 А–D).

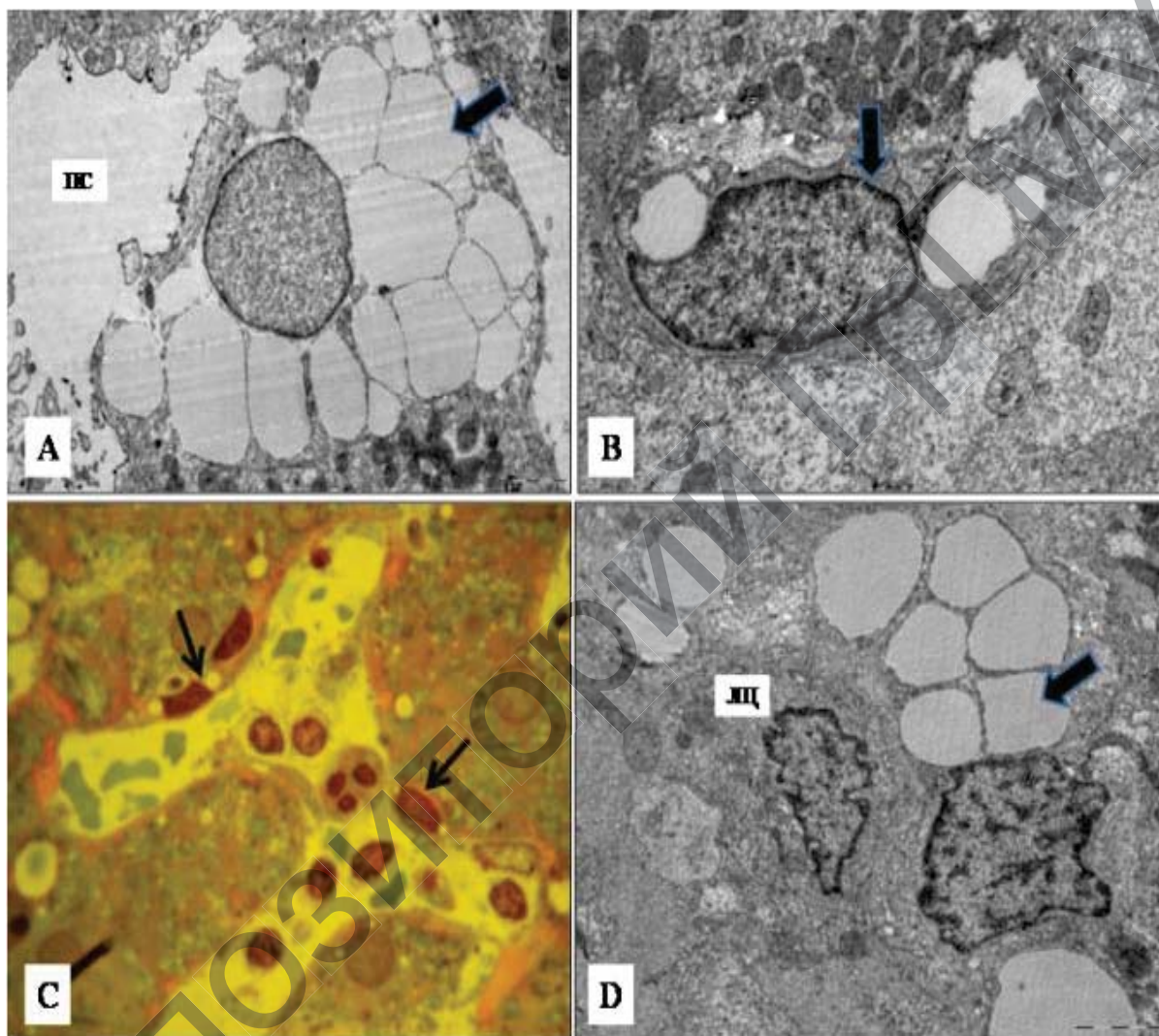


Рисунок 3.12 – Структура звездчатых клеток печени у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС. А – ЗКП, перегруженная липидными включениями (стрелка), X8000; В – ЗКП (стрелка) с небольшим содержанием липидных включений (активные). x10000; С – активированные ЗКП (показаны стрелками) в центральной зоне ацинуса печени. Полутонкий срез, окраска: азур-фуксин. Об. 100, ок. 10.; D – контакт ЗКП и лимфоцита. x10000. ПС – просвет синусоида, ЛЦ – лимфоцит

Существенных изменений в структурной организации ЗКП не наблюдалось, лишь в отдельных случаях имело место слияние

липидных капель (рисунок 3.12А).

У всех пациентов наряду с ЗКП, перегруженными липидными включениями, достаточно часто обнаруживались клетки, тело и ядра которых приобретали вытянутую форму, что было сопряжено с уменьшением в их цитоплазме липидных включений и свидетельствовало об активации данных ЗКП (рисунок 3.12 (В и С) [36].

Известно, что активированные КК обладают паракринным эффектом на ЗКП, так как они выделяют множество растворимых агентов, таких как цитокины, трансформирующий фактор роста бета (TGF- $\beta$ ), ростовой фактор тромбоцитов (PDGF), и TNF- $\alpha$ , свободные радикалы кислорода и другие факторы, которые способны активировать ЗКП [37, 38, 39].

Перикапиллярный фиброз различной степени выраженности был отмечен у всех пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС и проявлялся либо в виде сформированных крупных пучков фибрилл коллагеновых волокон, либо в виде массивных отложений в пространстве Диссе волокнистой массы, представляющей собой набухшие и потерявшие периодическую исчерченность коллагеновые волокна (рисунок 3.13D).

В настоящее время доказано, что, несмотря на низкую экспрессию CD4+ рецептора на поверхности ЗКП, ВИЧ может инфицировать активированные ЗКП по CD4+ независимому механизму. В условиях коинфекции ВИЧ/ВГС поражение печени ВГС или другими этиологическими агентами ведет к активации ЗКП, что создает условия для их инфицирования ВИЧ [40, 41].

После активации ЗКП демонстрируют свойства профессиональных АПК и у них появляется возможность эндоцитоза внешних частиц, а также способность стимулировать пролиферацию Т-лимфоцитов. ВИЧ-инфицированные ЗКП могут передавать вирусы восприимчивым CD4+ лимфоцитам посредством межклеточных контактов. Возможность контакта ЗКП с лимфоцитами была доказана по данным электронной микроскопии [41].

Возможный механизм CD4-независимой инфицирования ВИЧ ЗКП связывают с использованием альтернативных рецепторов входа в клетки как C-type lectins, как было описано



для ДК, а также путем рецептор-независимого эндоцитоза [42].

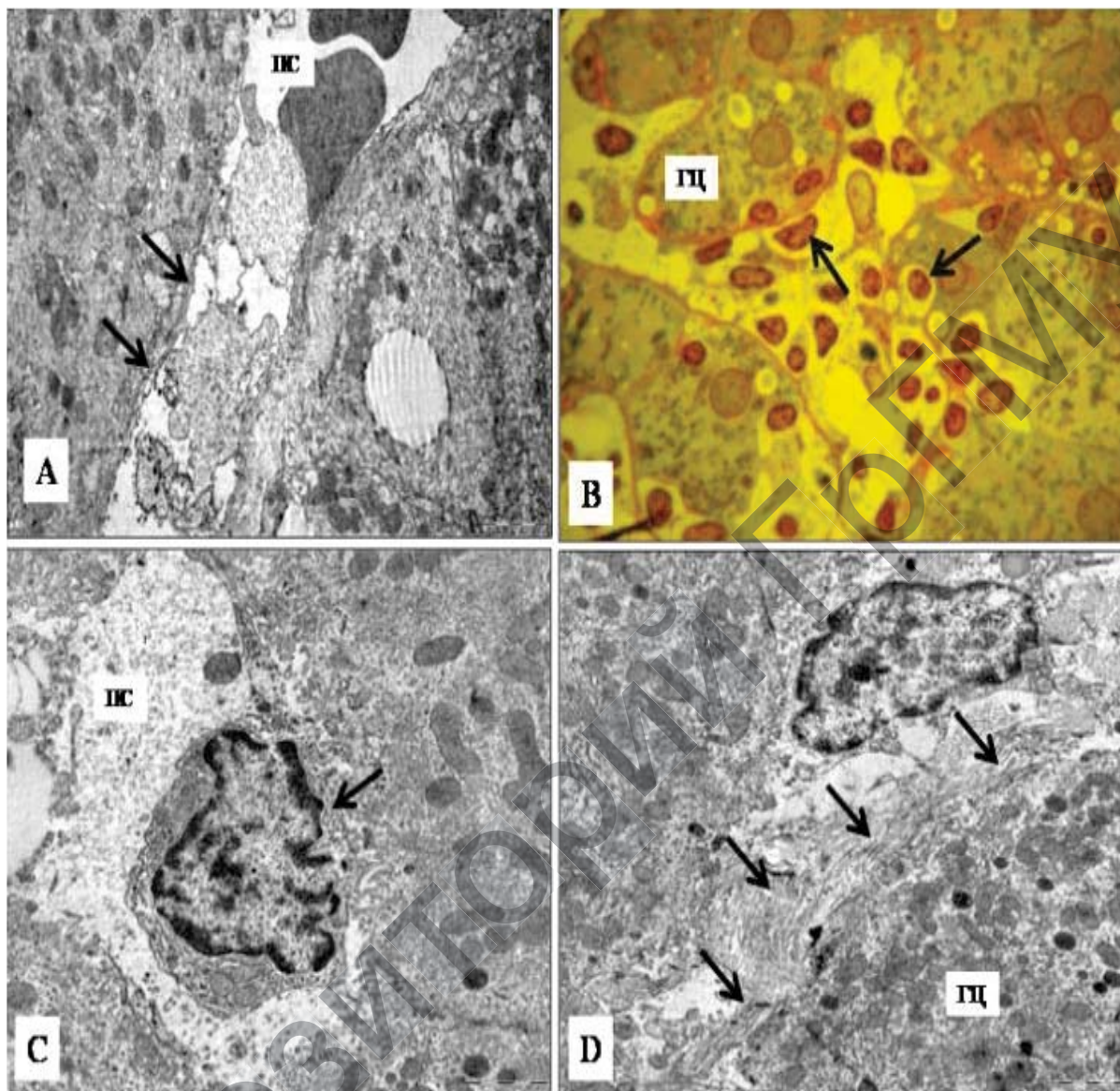


Рисунок 3.13 – Структура синусоидов печени у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС. А – Отек на сосудистом полюсе гепатоцитов, редукция микроворсинок, сужение пространства Диссе (стрелки). – X8000, ПС – просвет синусоида; В – периполез цитотоксических лимфоцитов (стрелки) и иммунный цитолиз гепатоцитов в центральной зоне ацинуса печени. Полутонкий срез, окраска: азур-фуксин. Об. 100, ок. 10.; С – Контакт лимфоцита (стрелка) с гепатоцитом (периполез). – x10000; D – фиброз в пространстве Диссе – x10000. ПС – просвет синусоида; ГЦ – гепатоцит

Имели место различные варианты клеточной кооперации ЗКП: с лимфоцитами (рисунок 3.13D), с пролиферирующими плазматическими клетками (рисунок 3.13C), с клетками,



содержащими крупные гранулы (вероятно, ПК).

Гранулярные лимфоциты ПК обнаруживались лишь у отдельных пациентов и обычно контактировали с ЗКП. Ядра в этих клетках на площади среза не обнаруживались.

У большинства пациентов (13 из 14) отмечены выраженные изменения со стороны сосудистого полюса гепатоцита: укорочение и редукция микроворсинок, отек и сглаживание синусоидальной поверхности, сужение пространства Диссе (рисунок 3.14А).

В ряде случаев регистрировалось проникновение в перикапиллярное пространство эритроцитов, лимфоцитов (периполез), их тесный контакт с гепатоцитами (рисунок 3.13 (В и С) с одновременным увеличением количества коллагеновых волокон в пространстве Диссе (3.13D).

### **3.4 Структура клеток Купфера у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ /вирус гепатита С**

Доказано, что КК инфицируются на ранних стадиях ВИЧ-инфекции. Существует два варианта инфицирования КК: продуктивная и латентная ВИЧ-инфекция. При латентной инфекции КК инфицирована ВИЧ, однако вирус не размножается, т.к. находится в латентном состоянии. При продуктивной инфекции, благодаря активности протеина Nef, который предотвращает деструкцию компонентов ВИЧ-1 в фагосомах, происходит размножение и накопление ВИЧ в цитоплазме КК, в мультивезикулярных тельцах. При продуктивной инфекции КК высокоустойчивы к цитопатическому действию ВИЧ. Таким образом, цитоплазматические мультивезикулярные тельца КК являются своеобразным «инкубатором» для ВИЧ, при этом долгоживущие КК продуцируют и распространяют ВИЧ, инфицируя клетки печени, «активируют» различные сигнальные пути, оказывают паракринные эффекты на другие клетки печени [43, 44].

Под наблюдением находились 2 группы пациентов: 1 группа – 8 пациентов с ВИЧ-инфекцией (4 мужчины, 4 женщины, средний возраст –  $36,5 \pm 7,0$  лет), 2 группа – 8 пациентов с

хроническим гепатитом С (ХГС) (4 мужчины, 4 женщины, средний возраст –  $38,2 \pm 5,6$  лет).

Всем пациентам были проведены биопсии печени. При микроскопии полутонких срезов в синусоидах печени у всех пациентов 1 группы (ВИЧ-инфицированных) обнаружены КК, которые располагались в просвете синусоида, характеризовались относительно крупным размером, наличием звездчатых отростков, бобовидной формой ядра, наличием лизосом в цитоплазме. В цитоплазме части КК были обнаружены характерные множественные везикулярные включения (МВВ), представленные везикулами и вакуолями округлой формы, разного диаметра, густо распределенными в цитоплазме клеток (рисунки 3.14–3.16). Наряду с описанными клетками у всех ВИЧ-инфицированных пациентов встречались КК без МВВ (рисунок 3.16).

На рисунке 3.14 представлена фотография биоптата печени ВИЧ-инфицированной пациентки, на которой видна клетка Купфера с МВВ (стрелка) в просвете синусоида печени.



Рисунок 3.14 – Клетки Купфера с МВВ (стрелка) в просвете синусоида печени ВИЧ-инфицированной пациентки 29 лет. Окраска азур II-основной фуксин. X1000

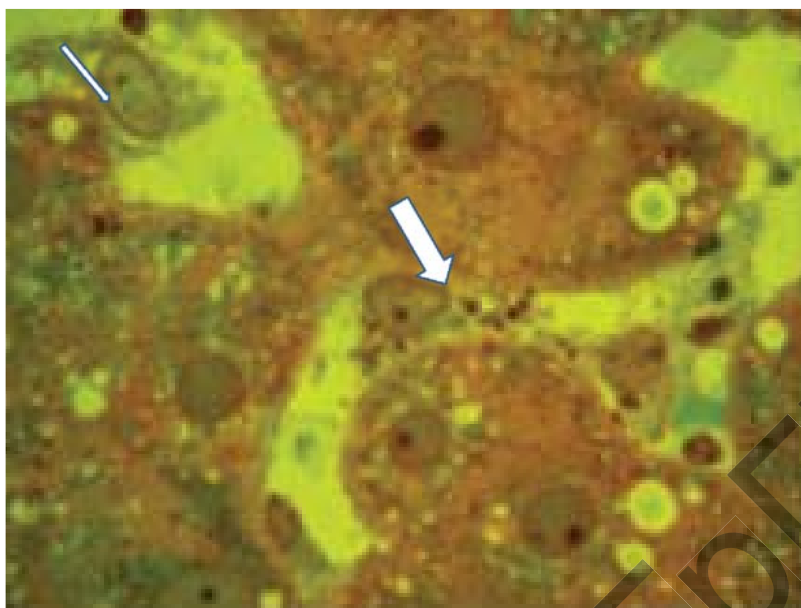


Рисунок 3.15 – Клетка Купфера с МВВ (жирная стрелка) и клетка Купфера без мультивезикулярных включений (тонкая стрелка) в просвете синусоида печени ВИЧ-инфицированной пациентки, 32 лет. Окраска азур II-основной фуксин. X1000

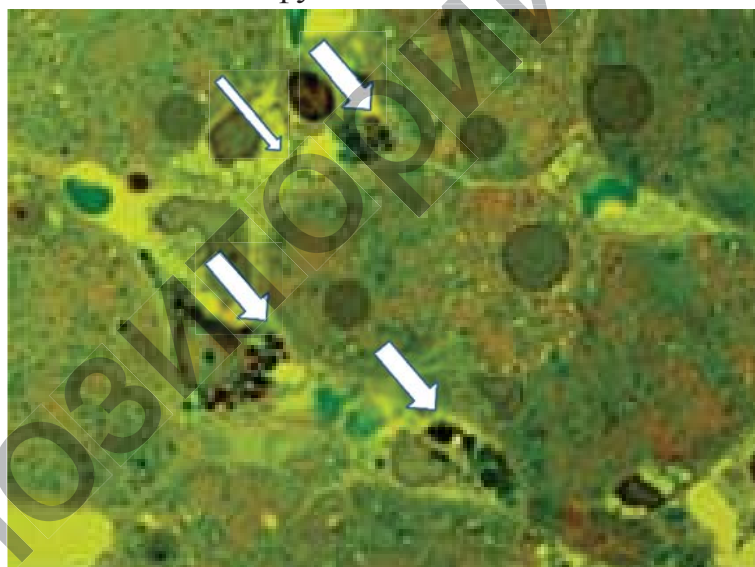


Рисунок 3.16 – Клетки Купфера с МВВ (жирные стрелки) в просвете синусоида печени ВИЧ-инфицированного пациента, 47 лет. Тонкой стрелкой показана звездчатая клетка печени (клетка Ито). Окраска азур II-основной фуксин. X1000

При микроскопии полутонких срезов препаратов печени пациентов 2 группы (хронический гепатит С) в синусоидах печени также выявлялись КК и другие синусоидальные клетки печени, гепатоциты. Однако ни в одном случае в цитоплазме КК

не были обнаружены МВВ, подобные таковым у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Для подтверждения наличия ВИЧ в КК были выполнены иммуногистохимические исследования в парафинизированных препаратах печени с определением экспрессии антигена р24 ВИЧ (моноклональные мышинные антитела anti-HIV р24, Dako Cytomation) [45] в цитоплазме КК 3-х ВИЧ-инфицированных пациентов из 1 группы исследования. Оценка результатов ИГХ проводилась на световом микроскопе (увеличение 100, 200, 400) в 6 случайных полях зрения. Оценивались локализация окрашивания в клетках, процент и интенсивность положительно окрашенных клеток. Степень экспрессии маркера выражалась в баллах: 0 баллов – негативное окрашивание, 1 балл – слабая интенсивность, 2 балла – умеренная, 3 балла – резко выраженная интенсивность. У всех 3 пациентов в цитоплазме КК обнаружена экспрессия маркера р24 ВИЧ (рисунок 3.17).

На рисунке 3.17 представлена умеренно выраженная экспрессия (2 балла) р24 ВИЧ в цитоплазме КК и слабовыраженная (1 балл) в цитоплазме гепатоцитов.

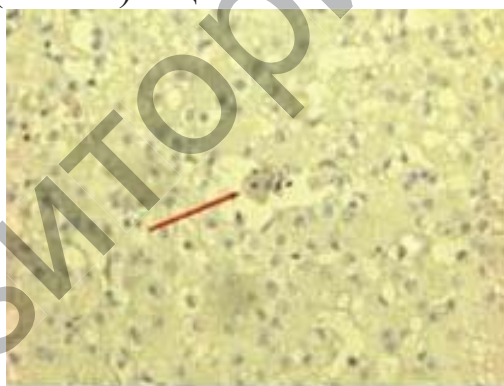


Рисунок 3.17 – Умеренно выраженная экспрессия антигена р24ВИЧ в цитоплазме клетки Купфера (стрелка) и слабо выраженная экспрессия антигена р24ВИЧ в цитоплазме гепатоцитов ВИЧ-инфицированного пациента. Окраска эозин-гематоксилин. Х600

Таким образом, было подтверждено наличие продуктивной ВИЧ-инфекции КК у пациентов, у которых определялись характерные МВВ при световой микроскопии.

Была проведена сравнительная оценка количества КК с МВВ на 1000 гепатоцитов с другими важными показателями, характеризующими ВИЧ-инфекцию: уровнем вирусной нагрузки

ВИЧ, показателем CD4+ Т-лимфоцитов, клинической стадией заболевания, учетом АРТ в группе ВИЧ-инфицированных пациентов (таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Количество клеток Купфера с наличием MBV в биоптатах печени ВИЧ-инфицированных пациентов

| Пациент | Количество КК с MBV на 1000 гепатоцитов, n | ВН <sup>1</sup> ВИЧ (кп/мл) | CD4+Т-лимф. (кл/мкл) | Стадия ВИЧ-инфекции <sup>2</sup> | АРТ <sup>3</sup> |
|---------|--------------------------------------------|-----------------------------|----------------------|----------------------------------|------------------|
| Ю.      | 16                                         | 54200                       | 267                  | 3                                | нет              |
| Л.      | 12,5                                       | 6700                        | 367                  | 3                                | нет              |
| Р.      | 7                                          | 201641                      | 127                  | 3                                | нет              |
| Щ.      | 5                                          | 1829                        | 235                  | 2                                | нет              |
| Л.      | 2                                          | НТ <sup>4</sup>             | 435                  | 1                                | +                |
| Я.      | 2                                          | НТ                          | 290                  | 1                                | нет              |
| Н.      | 1                                          | НТ                          | 330                  | 1                                | нет              |
| С.      | 0,8                                        | НТ                          | 252                  | 1                                | +                |

Примечание: <sup>1</sup>ВН – вирусная нагрузка ВИЧ; <sup>2</sup>клиническая классификация ВИЧ, ВОЗ, 2006; <sup>3</sup> нет – отсутствие АРТ, + – получение АРТ; <sup>4</sup> НТ – нетестируемый уровень вирусной нагрузки ВИЧ в плазме крови; MBV – множественные везикулярные включения

Как видно из представленной таблицы 3.15, у всех ВИЧ-инфицированных пациентов в синусоидах печени были определены КК с характерными включениями в цитоплазме. При сопоставлении клинико-лабораторных данных пациентов с количественным показателем выявления КК на 1000 гепатоцитов установлено, что при наличии показателя более 2 клеток диагностируется активная стадия ВИЧ-инфекции.

ВИЧ-инфекция относится к медленным инфекциям с длительным латентным неактивным периодом, который характеризуется бессимптомным течением, отсутствием или незначительно выраженной иммуносупрессией, нетестируемым уровнем ВН ВИЧ. Со временем прогрессирование заболевания приводит к развитию активной стадии ВИЧ-инфекции, которая проявляется клиническими симптомами ОИ и ОЗ, развитием пре-СПИДа и СПИДа, ростом вирусной нагрузки ВИЧ, нарастанием иммунодефицита (снижение уровня CD4+ Т-лимфоцитов).

В клинике более важным является своевременное распознавание активной стадии ВИЧ-инфекции, требующей назначения АРТ, проведения профилактики и лечения ОИ и ОЗ.



С другой стороны, АРТ переводит активную ВИЧ-инфекцию в латентную. Поэтому выявление активации ВИЧ-инфекции на фоне АРТ свидетельствует о неэффективности ее, требует коррекции терапии и контроля режима приема АРП [46].

Приводим конкретные клинические примеры.

Пример 1. Пациент Ю., 32 года. Д-з: ВИЧ-инфекция, 3 клиническая стадия, умеренная иммуносупрессия (CD4+Т-лимфоциты – 267 кл/мкл). Перенесенный инфильтративный туберкулез легких. ХГС умеренной активности.

Морфологическая диагностика: установлено наличие 16 КК содержащих MBV на 1000 гепатоцитов, диагностирована активная стадия ВИЧ-инфекции. Пациенту показана АРТ.

Пример 2. Пациент Л., 47 лет. Д-з: ВИЧ-инфекция, 3 клиническая стадия, умеренная иммуносупрессия (CD4+Т-лимфоциты – 367 кл/мкл). Рецидивирующая герпетическая инфекция, кожная форма. Варикозная болезнь нижних конечностей. Хронический гепатит С умеренной активности.

На момент проведения морфологического исследования биоптата печени пациент не принимал назначенную АРТ (комбивир+эфавир) в течение нескольких месяцев, злоупотреблял алкоголем, что привело к активации ВИЧ-инфекции у данного пациента и проявилось: появлением тестируемого уровня ВН ВИЧ, прогрессией заболевания в виде снижения массы тела, длительного повышения температуры до субфебрильных цифр, появления кандидоза полости рта. В биоптате печени обнаружено 12,5 КК с MBV на 1000 гепатоцитов, диагностирована активная стадия ВИЧ-инфекции в печени. Повторно назначена АРТ.

Пример 3. Пациентка С., 28 лет. Д-з: ВИЧ-инфекция, 1 клиническая стадия, персистирующая генерализованная лимфаденопатия, CD4+Т-лимфоциты – 252 кл/мкл. Хронический гепатит С слабой активности.

На момент проведения морфологического исследования биоптата печени пациентка также находилась на АРТ (комбивир+эфавир) в течение 1,5 лет, отмечен хороший ответ на терапию в виде прироста уровня CD4+Т-лимфоцитов со 160 до 252 кл/мкл, снижения вирусной нагрузки ВИЧ до нетестируемого уровня. Морфологическое исследование биоптата печени

подтвердило отсутствие активной стадии ВИЧ-инфекции в печени: выявлено 0,8 клеток КК на 1000 гепатоцитов с характерными MBV.

### 3.5 Ультраструктура гепатоцитов у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ /вирус гепатита С

*Ультраструктура ядер гепатоцитов.* Практически у всех пациентов ядра большинства гепатоцитов отличались овальной формой, деконденсированным хроматином, очень компактным ядрышком и единичными порами в кариолемме (рисунок 3.18А).

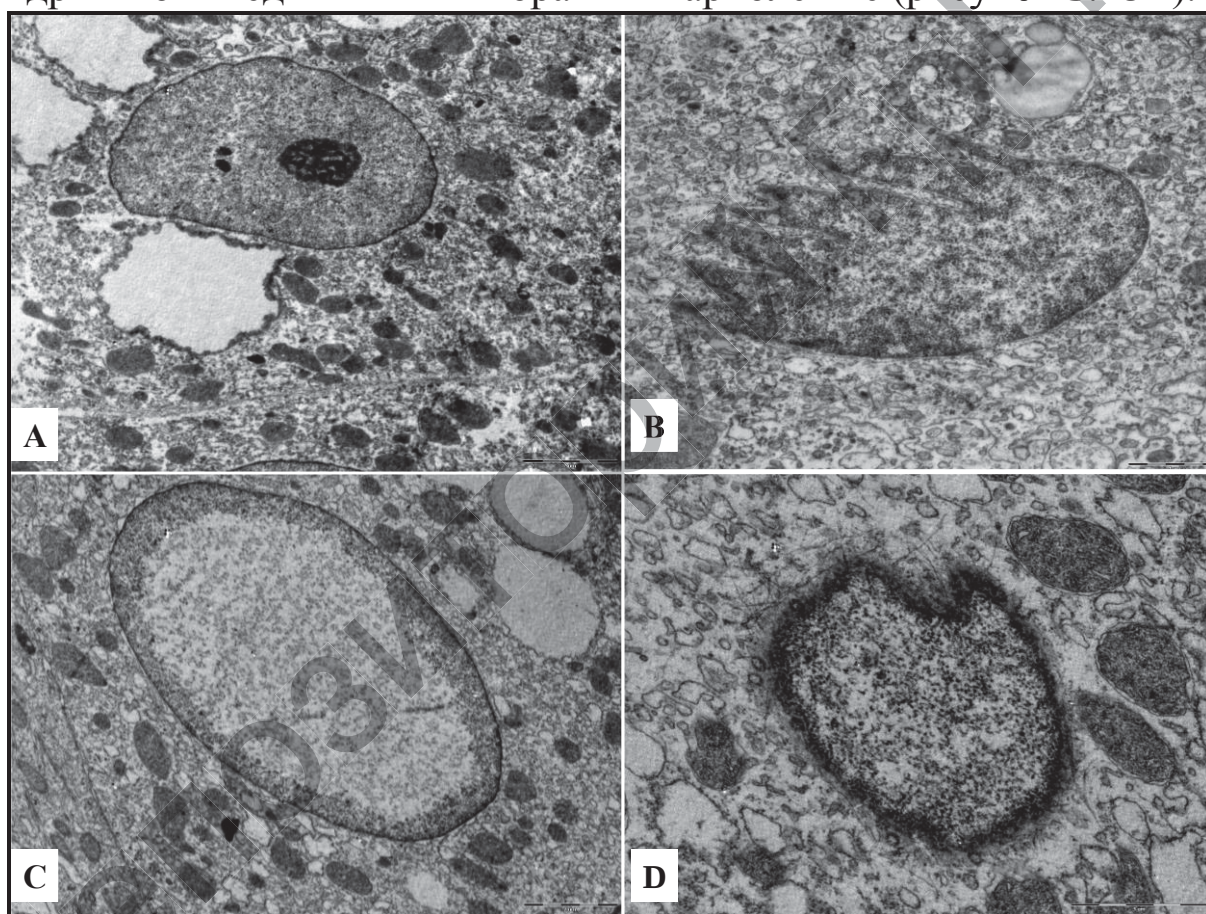


Рисунок 3.18 – Ультраструктура клеточных ядер гепатоцитов у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС. А – ядрышко с преимущественно фибриллярным компонентом. Редукция пор в ядерной оболочке. Липидные включения с периферическим отложением материала повышенной электронной плотности. X10 000. В – глубокие интердегитации кариолеммы ядра гепатоцита. X20 000. С – «Перстневидное» ядро. X10000. D – кольцевидная конструкция гетерохроматина, сопровождаемая скоплением специфических микрофиламентов вокруг ядра. X30 000

Кроме того, ядро имело крупное ядрышко, содержащее преимущественно фибриллярный компонент (рисунок 3.18В), что указывает на торможение синтеза нуклеиновых кислот и снижение проницаемости ядерной мембраны.

Фибриллярный компонент ядрышка представляет собой рибонуклеопротеидные тяжи предшественников рибосом, а гранулярный компонент – созревающие субъединицы рибосом. При прекращении или резком сокращении синтеза рибосомальных РНК количество гранулярного компонента уменьшается и ядрышки превращаются в плотные фибриллярные тельца.

Нередко в гепатоцитах, чаще клетках, прилегающих к участку фиброза, в ядрах отсутствовали ядрышки, а в кариоплазме выявлялись крупные или мелкие вакуольные включения, которые были локализованы как в центральной части, так и вблизи ядерной оболочки. Формирование внутриядерной вакуоли происходит в результате инвагинации ядерной мембраны, захватывающей участки цитоплазмы, дальнейшего углубления инвагината с отшнуровкой его от ядерной мембраны и утратой связи с цитоплазмой. Включения содержали липидные капли, фрагменты ГрЭС и гладкоконтурных мембран, микротельца. Эти включения напоминают аутофагические вакуоли, содержащиеся в цитоплазме гепатоцита. Такие структуры не свойственны нормальному ядру и могут быть отнесены к признакам дистрофических процессов при вирусном поражении печени.

На плоскости срезов многих ядер ядрышки не выявлялись. В части гепатоцитов регистрировалась деструкция ядра в виде локального отслоения наружной мембраны с образованием электронно-светлых пузыревидных вакуолей. Это может приводить к локальным разрывам ядерной мембраны и потере жидкости нуклеоплазмой, выделяющейся в перинуклеарное пространство. Нередко наблюдались многочисленные неглубокие или глубокие инвагинации кариолеммы (интердегитации ядерных мембран), сморщивание и фрагментация ядер гепатоцитов, вплоть до апоптоза (рисунок 3.18В) [47].

В печени одного пациента Б.С. обнаружены так называемые



«перстневидные» ядра. При этом в одних случаях данный признак развивался за счет концентрации хроматина в виде широкой полосы со стороны внутренней ядерной оболочки (рисунок 3.18С). В других – наблюдалась кольцевидная конструкция гетерохроматина, сопровождаемая скоплением специфических микрофиламентов вокруг ядра (рисунок 3.19D). Перстневидная трансформация ядер гепатоцитов отмечена при хронической микст-инфекции HCV+HBV как структурный маркер HBsAg, однако у данного пациента маркеры HBV-инфекции не определялись [48]. Основная популяция гепатоцитов у этого пациента характеризовалась ядрами, имеющими овальную форму, деконденсированный хроматин и мелкое ядрышко, локализованное вблизи внутренней ядерной мембраны. При этом нередко в ядрах наблюдались дистрофические изменения в виде мультивезикулярных включений и локального отслоения наружной мембраны. Меньшая часть ядер содержала крупное ядрышко с равномерно развитым гранулярным и фибриллярным компонентами. Достаточно часто встречались двуядерные гепатоциты.

*Ультраструктура митохондрий.* Развитие инфекционного процесса сопровождалось вакуолизацией и деструкцией мембранных органелл. Наиболее существенные изменения отмечены со стороны митохондрий, имеющие разную степень выраженности у разных пациентов: расширение интракристных промежутков с сохранением умеренной электронной плотности матрикса (рисунок 3.19А), деградация органелл, обусловленная выраженным уплотнением матрикса, расширением интракристных промежутков, вплоть до локального отслоения внутренней мембраны с образованием пузыря.

У 50% пациентов в большинстве гепатоцитов наблюдалась расплывчатость крист, а также дезориентация и редукция крист в митохондриях. В части гепатоцитов регистрировалось локальное просветление матрикса.

В процессе развития дистрофических процессов в печени происходит взаимодействие деструктивных митохондрий с лизосомами с формированием аутофагосом, количество которых варьировало у разных пациентов и было особенно выражено у

одного пациента (Б.С.) (рисунок 3.19В).

У трех пациентов регистрировалась более глубокая деструкция отдельных митохондрий в пределах клетки. Среди органелл появлялись мегаформы, которые приобретали совершенно нетипичный реактивный вид: их размер в 16-20 раз превышал размер обычных митохондрий, матрикс становился неравномерно электронно-плотным, наблюдалась гиперплазия и неспецифическая ориентация крист с их локальной агрегацией (рисунок 3.20С).

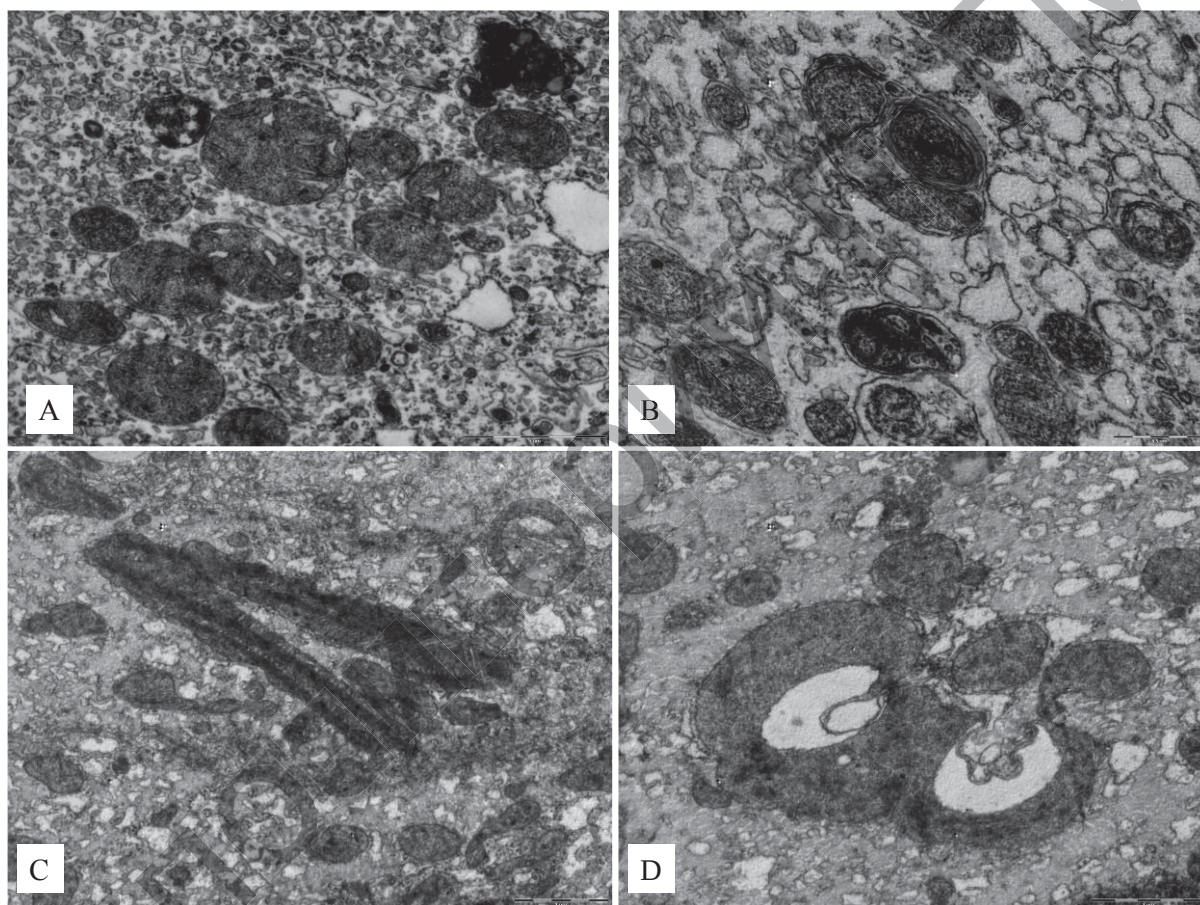


Рисунок 3.19 – Ультраструктура митохондрий. А – расширенные интракристные промежутки в митохондриях. Слабоосмиофильная диффузная зернистость в цитоплазме гепатоцита. X30 000. В – деструкция митохондрий с формированием аутофагосом. X40 000. С – мегамитохондрия. Реактивные изменения крист и матрикса. X20 000. D – атипичная форма митохондрии. X25 000

Деструкция и дисфункция митохондрий является одним из 5 известных механизмов, ведущих к гибели клеток [49].



В других гепатоцитах митохондрии приобретали причудливую атипичную форму, в которых кристы были редуцированы, а сами органеллы значительно гипертрофированы (рисунок 3.19D).

*Ультраструктура цитоплазматической сети.* В ответ на вирусное поражение печени значительно активировалась ГлЭС, которая, как известно, участвует в синтезе липидов, метаболизме гликогена, стероидов, а также процессах детоксикации в клетке. У большинства пациентов профили агранулярной цитоплазматической сети заполняли значительную часть цитоплазмы гепатоцитов (рисунок 3.20 В) и были неравномерно расширены в разных гепатоцитах.

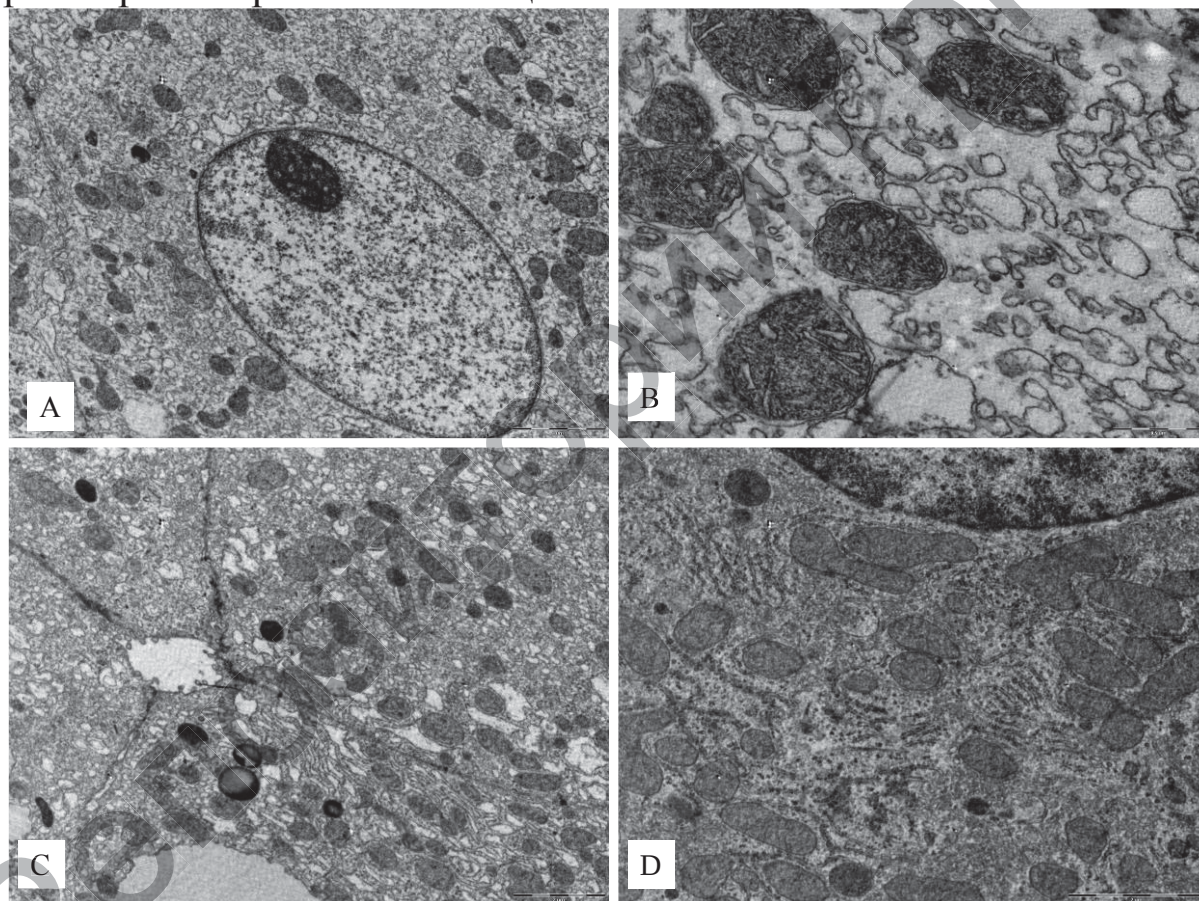


Рисунок 3.20 – Ультраструктура цитоплазматической сети у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС. А – гиперплазия ГлЭС в цитоплазме гепатоцита. X10 000; В – расширенные профили ГлЭС и расширенные интракристные промежутки в митохондриях. X40 000; С – многочисленные цистерны ГрЭС в одном из гепатоцитов. Редукция микроворсинок в желчном канальце. X10 000; D – сильно развитая ГрЭС с активной дегрануляцией мембран. Митохондрии овальной и удлинённой формы, содержащие умеренно электронный матрикс. X15 000

ГрЭС, как правило, была развита весьма слабо и лишь в отдельных гепатоцитах выявлялись более многочисленные цистерны гранулярной цитоплазматической сети (рисунок 3.20С).

Характерно, что только у одного пациента, в отличие от всех других пациентов с ХВГ и при сочетанном поражении печени ВИЧ, в участках долики, отдаленных от фиброза и некроза, сильно развита ГрЭС, представленная многочисленными, параллельно ориентированными цистернами, с множеством связанных рибосом. При этом происходили активная дегрануляция мембран и сползание рибосом в виде спиральных цепочек с образованием свободных рибосом и полисом в цитоплазме (рисунок 3.20D), что приводит к образованию гладкопрофильных мембран. Данное обстоятельство свидетельствует об активном биосинтезе белка для внутриклеточных нужд, причем ГлЭС у этого пациента была менее активирована, выявлялись многочисленные митохондрии округлой и удлиненной формы, с умеренно электронно-плотным матриксом и умеренным количеством крист (рисунок 3.20D), которые характеризуются оптимальным энергетическим и биосинтетическим потенциалом.

В части гепатоцитов отмечалась гиперплазия митохондрий. В то же время у данного пациента чаще регистрировались дистрофические изменения в ядрах в виде всевозможных включений в участках долики, граничащих с выраженным фиброзом и некрозом в печени.

*Ультраструктура комплекса Гольджи.* Пластинчатый комплекс Гольджи в большинстве гепатоцитов был слабо развит и представлен несколькими фрагментированными стопками цистерн и слабо развитой системой канальцев и везикул (рисунок 3.21 А).

В части гепатоцитов компоненты комплекса Гольджи представлены преимущественно зрелыми секреторными вакуолями (рисунок 3.21В), что согласуется с увеличением числа первичных и вторичных лизосом на билиарном полюсе гепатоцитов (рисунок 3.21С).



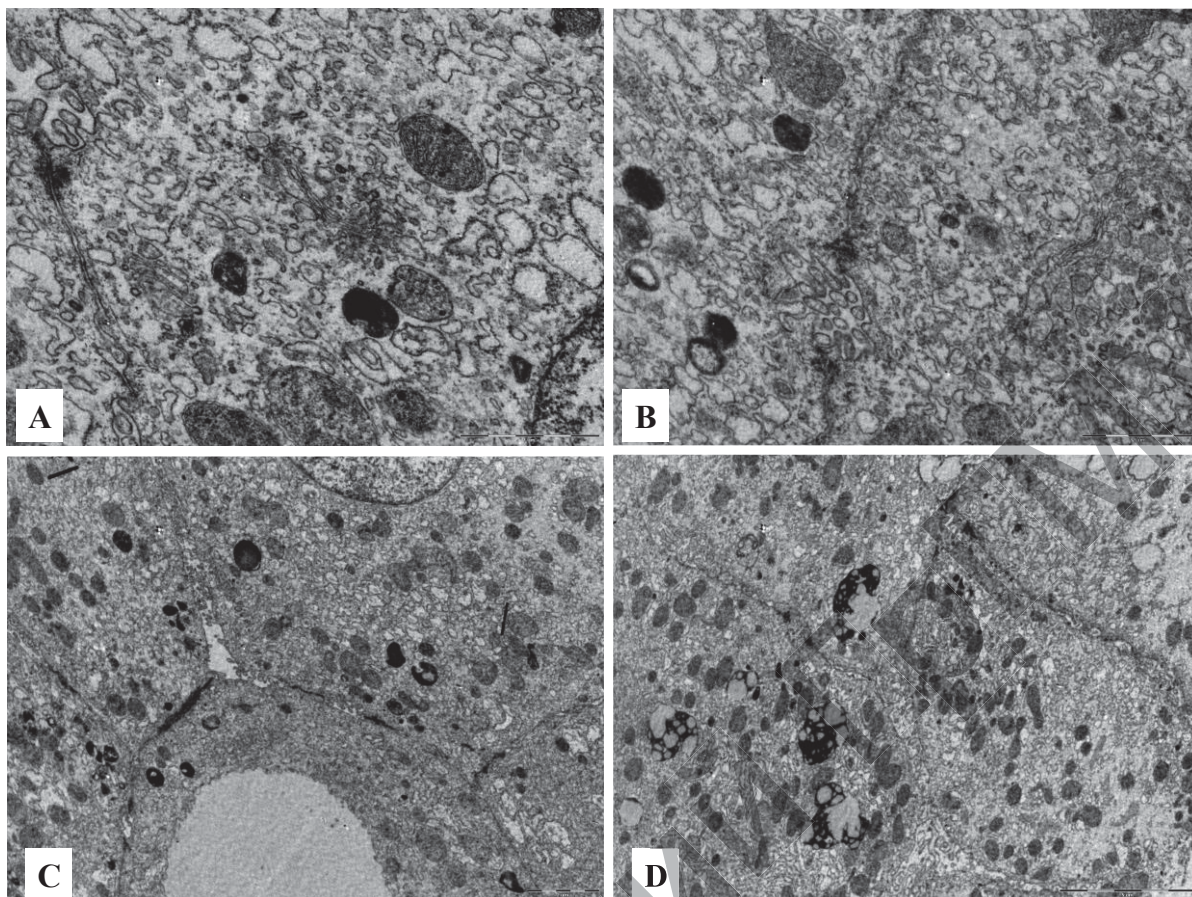


Рисунок 3.21 – Ультраструктура комплекса Гольджи и включения в цитоплазме гепатоцитов. А – комплекс Гольджи, представленный несколькими фрагментированными стопками цистерн и слабо развитой системой канальцев и везикул. X30 000; В – компоненты комплекса Гольджи, представленные преимущественно зрелыми секреторными вакуолями. X25 000; С – гиперплазия лизосом на билиарном полюсе гепатоцитов. Утолщение межклеточных контактов. X8 000; D – гиперплазия структур, содержащих электронно-плотные участки и липидные глобулы. X6 000

*Включения в цитоплазме гепатоцитов.* Действие патогенных факторов сопровождается усиленным распадом внутриклеточных мембранных образований и вызывает первичную реакцию защитных систем клеток: активацию лизосомального аппарата. В этой связи на билиарном полюсе гепатоцитов увеличивалось количество резидуальных телец, аутофагосом, вторичных полиморфных лизосом (рисунок 3.21С), в т.ч. структур, содержащих липидные глобулы и электронно-плотные участки (липофусцинсодержащие лизосомы) (рисунок 3.21D), а также желчесодержащих лизосом.

У двух пациентов в цитоплазме части гепатоцитов обнаружена слабоосmioфильная диффузная зернистость, размером зерен 60-80 нм, которые, вероятно, являются избыточно синтезированными белковыми включениями в период активной репликации вируса.

Ранее в биоптатах у пациентов с ХГС мы наблюдали феномен локальной «опустошенности» цитоплазмы гепатоцитов, описанный многими авторами, который они объясняли процессом редукции цитоплазматических органелл и обозначили термином «клеточно-инволютивная дистрофия» [5]. У пациентов при сочетанном воздействии патологических агентов (ВГС/ВИЧ) этот признак не был выражен [50].

Микроскопическое и электронно-микроскопическое изучение печени пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС показало наличие в гепатоцитах липидных включений в виде мелких, средних и крупных капель округлой или полигональной формы, в некоторых случаях с периферическим отложением материала повышенной электронной плотности (см. рисунок 3.18А, рисунок 3.23). Липидная инфильтрация у разных пациентов соответствовала критерию Hornboll 1 или 2 степени. У трех пациентов выявлялись только единичные липидные включения и лишь у одного пациента липидная инфильтрация являлась ведущей формой дистрофии гепатоцитов (3 степень), в то время как при моновирусной инфекции ВГС липидная инфильтрация наблюдается у 75% пациентов [51, 50].

Желчные капилляры либо содержали многочисленные набухшие микроворсинки (рисунок 3.22), либо отмечались редукция и укорочение микроворсинок в желчных канальцах с отложением электронно-плотного материала в межклеточных контактах (рисунок 3.21С). Утолщение клеточных соединений латеральных поверхностей гепатоцитов в области желчных капилляров, вероятно, направлено на усиление барьера, препятствующего проникновению компонентов желчи в межклеточную щель и далее в пространство Диссе и синусоидный капилляр.



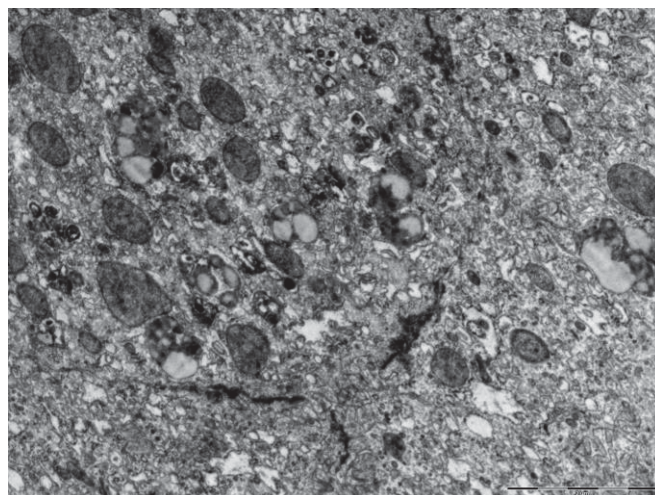


Рисунок 3.22 – Желчесодержащие лизосомы в цитоплазме гепатоцита.  
X15 000

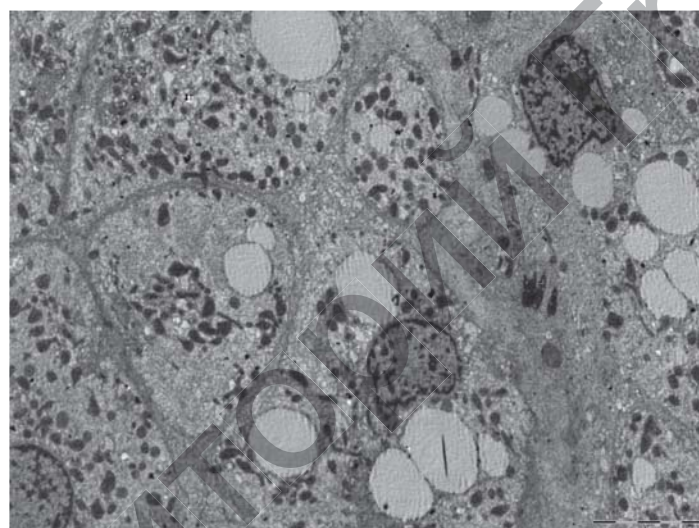


Рисунок 3.23 – Отложение экстрацеллюлярного матрикса, напоминающего материал базальной пластинки, между гепатоцитами. X4 000

В печени 3-х пациентов наблюдалось отложение экстрацеллюлярного матрикса, напоминающего материал базальной пластинки, между гепатоцитами (рисунок 3.23), что, вероятно, создает препятствие для межклеточного обмена. Подобный тип изменений наблюдали другие исследователи у пациентов с хронической ВГС-инфекцией и жировой дистрофией гепатоцитов, который рассматривают как результат распада липидов [51].

Наряду с гепатоцитами, отличающимися деструкцией ядра и цитоплазматических органелл, часть клеток характеризовалась признаками, указывающими на более высокий уровень



биосинтетической активности. В цитоплазме подобных клеток регистрировались более развитая ГрЭС и комплекс Гольджи. Ядра содержали мелкозернистый и мелкогранулярный хроматин, крупное ядрышко, локализованное вплотную к ядерной оболочке, с преимущественно гранулярным компонентом. Не отмечалась повышенная утолщенность мембран латеральных поверхностей гепатоцитов в области желчных канальцев. Митохондрии были преимущественно овальной формы, но также отличались электронно-плотным матриксом и неотчетливыми кристами. ГлЭС сильно развита, как и в более пораженных гепатоцитах, но профили ее были расширены в меньшей степени. Данные изменения свидетельствуют о напряжении компенсаторных механизмов в части гепатоцитов ВИЧ-инфицированных пациентов.

### **3.6 Экспрессия антигенов возбудителей ВИЧ-ассоциированных инфекций в гепатоцитах**

Прогрессирование иммунодефицита при ВИЧ-инфекции способствует реактивации многих латентно протекающих инфекций. Изучение экспрессии ВПГ 1 и 2 типов, ВЭБ, ВПЧ в гепатоцитах ВИЧ-инфицированных пациентов представляется важным для установления роли данных патогенов в формировании патологии печени [52, 53].

Для установления частоты и степени экспрессии в гепатоцитах ВПГ 1 и 2 типов, ВЭБ, ВПЧ, p24 ВИЧ, иммунологических маркеров в различных клетках печени у ВИЧ-инфицированных пациентов и их взаимосвязь с морфологическими изменениями в печени были выполнены иммуногистохимические исследования препаратов печени [54, 55]. Для проведения иммуногистохимического исследования (ИГХ) использовались фиксированные в формалине и заключенные в парафин кусочки печени. Использовались моноклональные мышинные антитела (anti-EBV, anti-HIV p24, anti-HPV, anti-human CD4, anti-human CD8, anti-human CD20, anti-human CD56, anti-human HLA-DP, DQ, DR antigen, anti-human CD68) и поликлональные кроличьи антитела (Anti-Herpes Simplex

Virus 1 и 2 типов), в стандартном разведении (DakoCytomation). Для определения NS4 HCV в цитоплазме клеток использованы мышинные антитела antihepatitis C (AbDserotec), для определения экспрессии XP CCR5 и CXCR4 на клетках печени использовались козы anti-human CD195 и anti-human CD184, соответственно (AbDserotec), для определения TNF- $\alpha$  в клетках печени использованы моноклональные мышинные anti-human TNF- $\alpha$  (AbDserotec). Срезы инкубировались в течение 30 минут при температуре 37°C. В качестве визуализирующей системы использовали комплекс вторичных антител EnVision фирмы «ДАКО» с диаминбензидином. Срезы промывались проточной водой, докрашивались гематоксилином и заключались в полистерол. Во всех случаях использован положительный и отрицательный контроль ИГХ реакции. Оценка результатов ИГХ проводилась на световом микроскопе (увеличение 100, 200, 400) в 6 случайных полях зрения. Оценивались локализация окрашивания в клетках, процент и интенсивность положительно окрашенных клеток. Исходя из этого, определялась степень экспрессии маркера, выраженная в баллах. Критерии балльной оценки: 0 баллов – негативное окрашивание, 1 балл – слабая интенсивность, 2 балла – умеренная, 3 балла – резко выраженная интенсивность. Статистическая обработка данных проводилась с использованием критериев Манна-Уитни и критерия  $\chi^2$ , корреляционного анализа (Spearman Rank Order Correlations), статистический пакет «Статистика», v.6 [54, 55, 56].

Прижизненные биопсии печени выполнены у 8 пациентов, у 34 пациентов исследования проводились на кусочках печени, взятых при аутопсии.

Среди обследованных 85% пациентов имели ко-инфекцию ВИЧ/ВГС, более половины (57%) были на стадии СПИД. Из 25 пациентов с хроническим гепатитом (ХГ) в 52% случаев был установлен гепатит минимальной активности (ГМА), в 40% – гепатит умеренной активности (ГУА), в 8% – гепатит высокой активности (ГВА). Клинико-морфологическая характеристика пациентов представлена в таблице 3.16.

Как видно из представленной таблицы 3.16, в группе было в 3 раза больше мужчин, чем женщин.

Таблица 3.16 – Клиническая характеристика и распределение ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от стадии и степени поражения печени

| Показатель                           | N        | %    |
|--------------------------------------|----------|------|
| Средний возраст, годы                | 36,9±8,3 |      |
| Мужчины                              | 32       | 76,2 |
| Женщины                              | 10       | 23,8 |
| Стадия СПИД                          | 24       | 57,1 |
| Цирроз печени                        | 17       | 40,5 |
| Хронический гепатит (всего), из них: | 25       | 59,5 |
| гепатит минимальной активности       | 13       | 31   |
| гепатит умеренной активности         | 10       | 23,8 |
| гепатит высокой активности           | 2        | 4,8  |
| Ко-инфекция ВИЧ/ВГС                  | 36       | 85,7 |

Показатели частоты и степени экспрессии антигенов (АГ) вирусов в гепатоцитах пациентов представлены в таблице 3.17.

Как видно из таблицы 3.17, получены различия в степени экспрессии изучаемых маркеров в гепатоцитах. Наиболее низким был показатель степени экспрессии р24 ВИЧ при сравнении с показателями экспрессии всех остальных маркеров ( $p < 0,05$ ). Наиболее высокими были показатели экспрессии антигенов ВПГ 2 типа. Показатели экспрессии антигенов ВЭБ, ВПЧ были значительно снижены по сравнению с показателем экспрессии антигенов ВПГ 2 типа. Не установлено различий в экспрессии антигенов ВЭБ и ВПЧ. При сравнении частоты экспрессии представленных АГ в гепатоцитах ВИЧ-инфицированных пациентов достоверных различий не установлено ( $p > 0,05$ , тест  $\chi^2$ ).

Установлены прямые коррелятивные связи между экспрессией в гепатоцитах антигенов ВПГ 1 типа и антигенов ВПГ 2 типа ( $R=0,80$ ,  $p < 0,0001$ ), а также между антигенами ВПГ 1 типа и ВПЧ вируса ( $R=0,50$ ,  $p < 0,0001$ ), антигенами ВПГ 2 типа и ВПЧ ( $R=0,54$ ,  $p < 0,0003$ ), подтверждающие факт присутствия в печени данных антигенов в виде ко-инфекции, что, вероятно, связано как с общими механизмами передачи данных возбудителей, так и с высокой частотой инфицированности данными возбудителями в популяции в целом.

Таблица 3.17 – Частота и степень экспрессии антигенов вирусов в гепатоцитах ВИЧ-инфицированных пациентов (n=42)

| Антигены            | n  | %    | Балл, медиана (ИКР) |
|---------------------|----|------|---------------------|
| АГ ВПГ 1 типа       | 35 | 83,3 | 1,5 (1-2) #         |
| Степень экспрессии: |    |      |                     |
| 0 баллов            | 7  | 16,7 |                     |
| 1 балл              | 14 | 33,3 |                     |
| 2 балла             | 12 | 28,6 |                     |
| 3 балла             | 9  | 21,9 |                     |
| АГ ВПГ 2 типа       | 37 | 88,1 | 2,0 (1-2) †,Δ,#     |
| Степень экспрессии: |    |      |                     |
| 0 баллов            | 5  | 11,9 |                     |
| 1 балл              | 10 | 23,8 |                     |
| 2 балла             | 20 | 47,6 |                     |
| 3 балла             | 7  | 16,7 |                     |
| АГ ВЭБ              | 32 | 76,2 | 1,0 (1-2) #         |
| Степень экспрессии: |    |      |                     |
| 0 баллов            | 10 | 23,8 |                     |
| 1 балл              | 17 | 40,5 |                     |
| 2 балла             | 14 | 33,3 |                     |
| 3 балла             | 1  | 2,4  |                     |
| АГ ВПЧ              | 35 | 83,3 | 1,0 (1-2) #         |
| Степень экспрессии: |    |      |                     |
| 0 баллов            | 7  | 16,7 |                     |
| 1 балл              | 18 | 42,9 |                     |
| 2 балла             | 15 | 35,7 |                     |
| 3 балла             | 2  | 4,8  |                     |
| АГ р24 ВИЧ          | 23 | 54,8 | 1,0 (0-1)           |
| Степень экспрессии: |    |      |                     |
| 0 баллов            | 19 | 45,2 |                     |
| 1 балл              | 20 | 47,6 |                     |
| 2 балла             | 2  | 4,8  |                     |
| 3 балла             | 1  | 2,4  |                     |

Примечание: ВПГ-1, ВПГ-2 – вирусы простого герпеса 1 и 2 типа; ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр; ВПЧ – вирус папилломы человека; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; † –  $p < 0,05$  при сравнении с экспрессией АГ ВПЧ; # –  $p < 0,05$  при сравнении с экспрессией р24 ВИЧ; Δ –  $p < 0,05$ ; при сравнении с экспрессией АГ ВЭБ (Mann-Whitney U Test); ИКР – интерквартильный размах

Антигены ВПГ 1 и 2 типов, ВПЧ, ВЭБ и р24 ВИЧ в гепатоцитах ВИЧ-инфицированных встречались в виде комбинаций (таблица 3.18).

Как видно из таблицы 3.18, наиболее распространенной была комбинация, включающая все изучаемые антигены, на втором месте – комбинация 4 патогенов без ВИЧ-инфекции, на 3 месте – ВПГ1+ВПГ2+ВПЧ.



Таблица 3.18 – Комбинации антигенов ВИЧ-ассоциированных вирусов в гепатоцитах пациентов

| Комбинации            | n  | %    |
|-----------------------|----|------|
| ВПГ1+ВПГ2+ВПЧ+ВЭБ+ВИЧ | 15 | 35,7 |
| ВПГ1+ВПГ2+ВПЧ+ВЭБ     | 9  | 21,4 |
| ВПГ1+ВПГ2+ВПЧ         | 5  | 11,9 |
| ВПГ2+ВПЧ+ВЭБ          | 3  | 7,2  |
| ВПЧ+ ВИЧ              | 2  | 4,8  |
| ВПГ1+ВПГ2+ ВЭБ+ВИЧ    | 1  | 2,4  |
| ВПГ1+ВПГ2+ВИЧ         | 1  | 2,4  |
| ВПГ1+ВПГ2+ ВЭБ        | 1  | 2,4  |
| ВПГ1+ВПЧ+ВЭБ+ВИЧ      | 1  | 2,4  |
| ВПГ1+ВПГ2             | 1  | 2,4  |
| ВПГ1+ ВИЧ             | 1  | 2,4  |
| ВПГ2+ ВЭБ             | 1  | 2,4  |
| ВЭБ                   | 1  | 2,4  |

Как видно из таблицы 3.18, в целом комбинации с ВПГ 1 и 2 типов отмечены у 40 (95,2%) пациентов, комбинация 3 вирусов (ВПГ 1 и 2 типов, ВПЧ) – у 29 (69%).

Были определены частота и степень экспрессии антигенов вирусов в гепатоцитах при циррозах печени и хронических гепатитах.

В таблице 3.19 представлены частота выявления и степень выраженности экспрессии антигена р24 ВИЧ в гепатоцитах ВИЧ-инфицированных пациентов.

Таблица 3.19 – Частота (абс/%) и степень экспрессии антигена р24 ВИЧ в гепатоцитах ВИЧ-инфицированных пациентов при циррозах печени и хронических гепатитах

| Частота и степень экспрессии маркера | Цирроз печени, n=17 | Хронический гепатит, n=25 | p*    |
|--------------------------------------|---------------------|---------------------------|-------|
| Отсутствие маркера, n                | 6 (35,3%)           | 13 (52%)                  | >0,05 |
| Наличие маркера, n                   | 11 (64,7%)          | 12 (48%)                  | >0,05 |
| Медиана (ИКР)                        | 1 (0-1)             | 0 (0-1)                   | >0,05 |
| из них: 1 балл, n                    | 10 (58,8%)          | 10 (40%)                  | >0,05 |
| 2 балла, n                           | -                   | 2 (8%)                    | >0,05 |
| 3 балла, n                           | 1 (5,9%)            | -                         | >0,05 |

Примечание: 1,2,3 балла – степень экспрессии антигенов; ИКР – интерквартильный размах (25% – 75%); \* – Mann-Whitney U Test,  $\chi^2$  Test

Как видно из таблицы 3.19, достоверных различий по частоте и степени экспрессии р24 ВИЧ в гепатоцитах при циррозах печени и хронических гепатитах не получено.

Установлена тенденция к достоверной прямой корреляции между присутствием р24 ВИЧ в гепатоцитах и степенью выраженности воспалительной полиморфноклеточной инфильтрации портальных трактов ( $R=0,43$ ,  $p=0,08$ ), что, вероятно, связано с привлечением в печень, как очаг воспаления, различных клеток иммунной системы при экспрессии в гепатоцитах р24 ВИЧ.

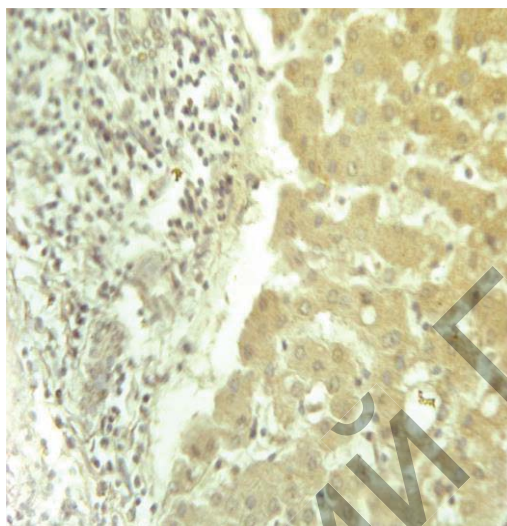


Рисунок 3.24 – Выраженная экспрессия (3 балла) антигенов р24 ИЧ в гепатоцитах ВИЧ-инфицированного пациента.  $\times 200$

На рисунке 3.24 представлена выраженная экспрессия (3 балла) р24 ВИЧ в гепатоцитах ВИЧ-инфицированного пациента, 33 лет, ко-инфекция ВИЧ/ВГС, СПИД, хронический алкоголизм.

В таблице 3.20 представлены частота и степень экспрессии антигена ВПГ 1 типа в гепатоцитах ВИЧ-инфицированных пациентов при циррозах печени и хронических гепатитах.

Как видно из таблицы 3.20, у пациентов с циррозом печени была более выраженная экспрессия антигенов ВПГ 1 типа в гепатоцитах по сравнению с пациентами без цирроза печени.

Установлены прямые коррелятивные связи между экспрессией антигенов ВПГ 1 типа в гепатоцитах и возрастом пациентов ( $R=0,35$ ,  $p<0,04$ ). Кроме того, у пациентов с экспрессией антигенов ВПГ 1 типа ( $n=35$ ) по сравнению с пациентами без таковой ( $n=7$ ) отмечена более выраженная экспрессия ВПГ 2 типа ( $1,9\pm 0,8$  и  $0,7\pm 0,8$  баллов, соответственно,  $p<0,003$ ).

Таблица 3. 20 – Частота и степень экспрессии ВПГ 1 типа в гепатоцитах ВИЧ-инфицированных пациентах при циррозах печени и хронических гепатитах

| Частота и степень экспрессии маркера | Цирроз печени, n=17 | Хронический гепатит, n=25 | p*    |
|--------------------------------------|---------------------|---------------------------|-------|
| Отсутствие маркера, n                | -                   | 7 (28%)                   | >0,05 |
| Наличие маркера, n                   | 17(100%)            | 18 (72%)                  | >0,05 |
| Медиана (ИКР)                        | 2 (2-3)             | 1 (0-2)                   | 0,001 |
| Из них: 1 балл, n                    | 4 (23,5%)           | 10 (40%)                  | >0,05 |
| 2 балла, n                           | 6 (35,3%)           | 6 (24%)                   | >0,05 |
| 3 балла, n                           | 7 (41,2%)           | 2 (8%)                    | >0,05 |

Примечание: 1,2,3 балла – степень экспрессии антигенов; ИКР – интерквартильный размах (25% – 75%); \* – Mann-Whitney U Test,  $\chi^2$  Test

На рисунке 3.25 представлена выраженная экспрессия (3 балла) антигенов ВПГ 1 типа в гепатоцитах ВИЧ-инфицированного пациента, 34 лет, ВИЧ-инфекция в стадии СПИД: генерализованная вирусная инфекция с поражением внутренних органов (ИГХ в печени выявлены ВПГ 1 и 2 типов, ВПЧ, ВЭБ).

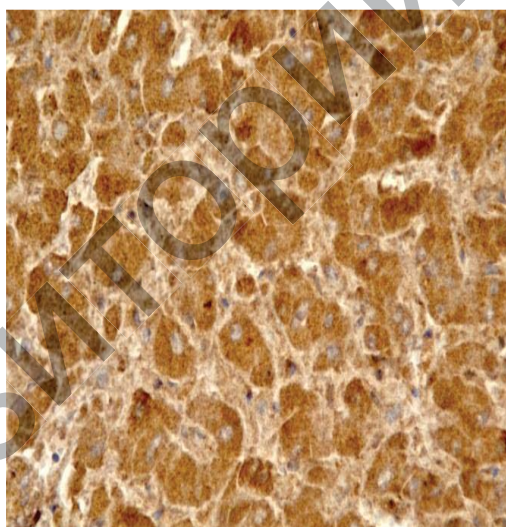


Рисунок 3.25 – Выраженная экспрессия (3 балла) антигенов ВПГ 1 типа в гепатоцитах.  $\times 400$

В таблице 3.21 представлены частота выявления и степень экспрессии антигена ВПГ 2 типа в гепатоцитах ВИЧ-инфицированных пациентов с учетом стадии поражения печени.

Таблица 3.21 – Частота и степень экспрессии антигенов ВПГ 2 типа в гепатоцитах ВИЧ-инфицированных пациентов при циррозах печени и хронических гепатитах

| Частота и степень экспрессии маркера | Цирроз печени, n=17 | Хронический гепатит, n=25 | p*    |
|--------------------------------------|---------------------|---------------------------|-------|
| Отсутствие маркера, n                | -                   | 5 (20%)                   | >0,05 |
| Наличие маркера, n                   | 17 (100%)           | 20 (80%)                  | >0,05 |
| Медиана (ИКР)                        | 2 (2-3)             | 1 (1-2)                   | 0,001 |
| Из них: 1 балл, n                    | 2 (11,8%)           | 8 (32%)                   | >0,05 |
| 2 балла, n                           | 9 (52,9%)           | 11 (44%)                  | >0,05 |
| 3 балла, n                           | 6 (35,3%)           | 1 (4%)                    | >0,05 |

Примечание: 1,2,3 балла – степень экспрессии антигенов; ИКР – интерквартильный размах (25% – 75%); \* – Mann-Whitney U Test,  $\chi^2$  Test

Как видно из таблицы 3.19, у пациентов с циррозом печени была более высокая экспрессия антигенов ВПГ 2 типа по сравнению с пациентами без цирроза печени.

Наряду с этим, у пациентов с экспрессией антигенов ВПГ 2 типа (n=37) по сравнению с пациентами без таковой (n=5) отмечена более выраженная экспрессия ВПГ 1 типа в гепатоцитах ( $1,7 \pm 1,0$  и  $0,4 \pm 0,5$  баллов, соответственно,  $p < 0,01$ ).

На рисунке 3.26 представлена выраженная экспрессия (3 балла) антигенов ВПГ 2 типа у ВИЧ-инфицированного пациента 34 лет, ВИЧ-инфекция в стадии СПИД: генерализованная вирусная инфекция с поражением внутренних органов (ИГХ выявлены ВПГ 1 и 2 типов, ВПЧ, ВЭБ).

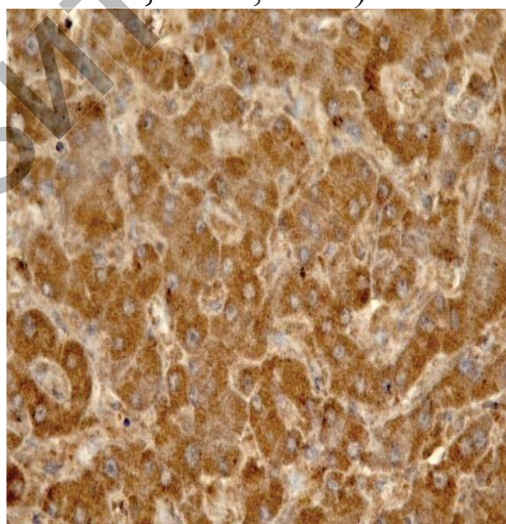


Рисунок 3.26 – Выраженная экспрессия (3 балла) антигенов ВПГ 2 типа в гепатоцитах ВИЧ-инфицированного пациента.  $\times 40$

В таблице 3.22 представлены частота и степень экспрессии антигенов ВПЧ в гепатоцитах ВИЧ-инфицированных пациентов.



Таблица 3.22 – Частота и степень экспрессии антигенов ВПЧ в гепатоцитах ВИЧ-инфицированных пациентов при циррозах печени и хронических гепатитах

| Частота и степень экспрессии маркера | Цирроз печени, n=17 | Хронический гепатит, n=25 | p*    |
|--------------------------------------|---------------------|---------------------------|-------|
| Отсутствие маркера, n                | 2 (11,8%)           | 5 (20%)                   | >0,05 |
| Наличие маркера, n                   | 15 (88,2%)          | 20 (80%)                  | >0,05 |
| Медиана (ИКР)                        | 2 (1-2)             | 1 (1-1)                   | <0,01 |
| Из них: 1 балл, n                    | 3 (17,6%)           | 15 (60%)                  | >0,05 |
| 2 балла, n                           | 10 (58,8%)          | 5 (20%)                   | >0,05 |
| 3 балла, n                           | 2(11,8%)            | -                         | >0,05 |

Примечание: 1,2,3 балла – степень экспрессии антигенов; ИКР – интерквартильный размах (25% – 75%); \* – Mann-Whitney U Test,  $\chi^2$  Test

Как видно из таблицы 3.22, у пациентов с циррозом печени была более высокая экспрессия антигенов ВПЧ по сравнению с пациентами без цирроза печени.

У пациентов с экспрессией антигенов ВПЧ (n=35) по сравнению с теми, у которых она отсутствовала (n=7), отмечена более выраженная экспрессия антигенов ВПГ 2 типа в гепатоцитах ( $1,82 \pm 0,9$  и  $1,0 \pm 0,8$  баллов, соответственно,  $p < 0,04$ ).

На рисунке 3.27 представлена умеренная экспрессия (2 балла) антигенов ВПЧ у пациента с ВИЧ/ВГС-ко-инфекцией, микронодулярным циррозом печени смешанной этиологии (вирусной, алкогольной, ПИН), на стадии пре-СПИД.



Рисунок 3.27 – Умеренно выраженная экспрессия (2 балла) антигенов ВПЧ у ВИЧ-инфицированного пациента.  $\times 200$

В таблице 3.23 представлены частота и степень экспрессии антигенов ВЭБ в гепатоцитах ВИЧ-инфицированных пациентов.

Таблица 3.23 – Частота и степень экспрессии антигена ВЭБ в гепатоцитах ВИЧ-инфицированных пациентов при циррозах печени и хронических гепатитах

| Частота и степень экспрессии маркера | Цирроз печени, n=17 | Хронический гепатит, n=25 | p*    |
|--------------------------------------|---------------------|---------------------------|-------|
| Отсутствие маркера, n                | 4 (23,5%)           | 6 (24%)                   | >0,05 |
| Наличие маркера, n                   | 13 (76,5%)          | 19                        | >0,05 |
| Медиана (ИКР)                        | 1 (1-2)             | 1 (1-2)                   | >0,05 |
| Из них: 1 балл, n                    | 7 (41,2%)           | 10 (40%)                  | >0,05 |
| 2 балла, n                           | 6 (35,3%)           | 8 (32%)                   | >0,05 |
| 3 балла, n                           | -                   | 1 (4%)                    | >0,05 |

Примечание: 1,2,3 балла – степень экспрессии антигенов; ИКР – интерквартильный размах (25% – 75%); \* – Mann-Whitney U Test,  $\chi^2$  Test

Как видно из таблицы 3.23, достоверные различия степени и частоты экспрессии антигенов ВЭБ в группах сравнения не получены.

На рисунке 3.28 представлена выраженная экспрессия антигенов ВЭБ в гепатоцитах пациента, 34 лет, ВИЧ-инфекция в стадии СПИД: генерализованная вирусная инфекция с поражением внутренних органов (ИГХ выявлены ВПГ 1 и 2 типов, ВПЧ, ВЭБ).

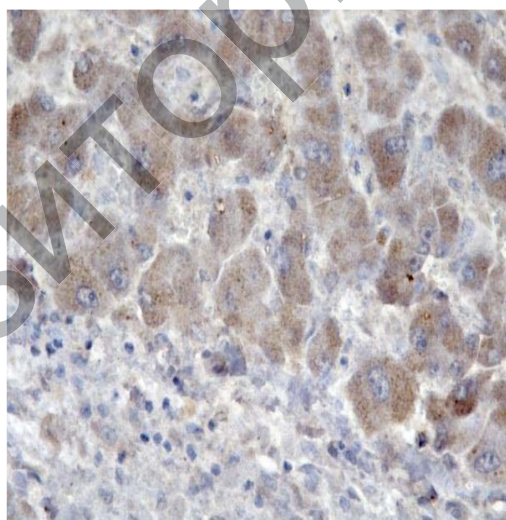


Рисунок 3.28 – Выраженная экспрессия (3 балла) антигенов ВЭБ в гепатоцитах ВИЧ-инфицированного пациента.  $\times 400$

Установлены коррелятивные связи между внутрипеченочной экспрессией антигенов изучаемых вирусов и рядом морфологических показателей (таблица 3.24).

Таблица 3.24 – Коррелятивные связи между показателями экспрессии антигенов и морфологическими изменениями в печени у ВИЧ-инфицированных пациентов

| Показатель              | ВПГ 1 типа           |                     | ВПГ 2 типа          |                    | ВЭБ                 |                     | ВПЧ                |                   |
|-------------------------|----------------------|---------------------|---------------------|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|-------------------|
|                         | Степень              | Частота             | Степень             | Частота            | Степень             | Частота             | Степень            | Частота           |
| Стадия фиброза          |                      |                     |                     |                    |                     |                     | R=0,33,<br>p<0,03  |                   |
| Степень стеатоза печени | R=0,41,<br>p=0,03    |                     |                     |                    |                     |                     |                    |                   |
| Наличие СН              |                      |                     |                     |                    |                     |                     |                    | R=0,51,<br>p=0,02 |
| Степень ВИПТ            | R=0,49,<br>p<0,03    |                     |                     |                    |                     |                     |                    | R=0,50,<br>p<0,03 |
| ЦП                      | R=0,51,<br>p<0,001   | R=0,36,<br>p<0,02   | R=0,50,<br>p<0,001  | R=0,30,<br>p<0,005 |                     |                     | R=0,45,<br>p<0,003 |                   |
| ГНА                     | R= -0,46,<br>p<0,003 | R= -0,39,<br>p<0,01 | R= -0,34,<br>p<0,03 |                    |                     |                     |                    |                   |
| ГУА                     | R= -0,37,<br>p<0,02  |                     |                     |                    | R= -0,30,<br>p=0,05 | R= -0,34,<br>p=0,03 |                    |                   |

Примечание: ГНА, ГУА – гепатиты низкой и умеренной активности; ЦП – цирроз печени; СН – ступенчатые некрозы; ВИПТ – воспалительная инфильтрация портальных трактов; ВПЧ – вирус папилломы человека, ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр; ВПГ-1, 2 – вирусы простого герпеса 1 и 2 типов

Как видно из таблицы 3.24, стадия фиброза печени, а также степень ступенчатых некрозов, стеатоза и воспалительной инфильтрации портальных трактов, наличие цирроза печени имели прямую корреляцию с частотой и степенью экспрессии в гепатоцитах антигенов ВПГ 1, ВПГ 2, ВПЧ, в то время как наличие гепатита минимальной и умеренной активности имели обратные коррелятивные связи с экспрессией ВПГ 1, ВПГ 2, ВЭБ. Не обнаружено достоверных коррелятивных связей между морфологическими изменениями в печени и экспрессией p24 ВИЧ в гепатоцитах.

Сравнение внутрипеченочной экспрессии вирусных маркеров у умерших ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от причин смерти представлено в таблице 3.25. В группе пациентов было 15 человек, умерших от декомпенсированного поражения печени («печеночных» причин), и 19 пациентов, умерших от других причин, не взаимосвязанных с поражением печени.

Таблица 3.25 – Частота и степень экспрессии антигенов вирусов в гепатоцитах умерших ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от причин смерти

| Антиген    | «Печеночные» причины смерти, n=15 |    |      | «Не печеночные» причины смерти, n=19 |    |      |
|------------|-----------------------------------|----|------|--------------------------------------|----|------|
|            | Средний балл                      | n  | %    | Средний балл                         | n  | %    |
| ВПГ 1 типа | 2,23±0,9*                         | 15 | 100  | 1,21±0,9                             | 14 | 73,7 |
| ВПГ 2 типа | 2,23±0,8*                         | 15 | 100  | 1,47±0,8                             | 16 | 84,2 |
| ВЭБ        | 1,13±0,9                          | 11 | 73,3 | 1,26±0,7                             | 16 | 84,2 |
| ВПЧ        | 1,73±0,8*                         | 15 | 100  | 1,11±0,8                             | 14 | 73,7 |
| p24 ВИЧ    | 0,6±0,5                           | 9  | 60   | 0,73±0,9                             | 10 | 52,6 |

Примечание: \*- $p < 0,05$  при сравнении с группой пациентов, умерших от «непеченочных» причин смерти, Mann-Whitney U Test

Как видно из таблицы 3.25, экспрессия антигенов ВПГ 1 типа, ВПГ 2 типа, ВПЧ была значительно выше у ВИЧ-инфицированных пациентов, умерших от «печеночных» причин, в отличие от сравниваемой группы пациентов, умерших от других причин ( $p < 0,05$ ).

Кроме того, установлен ряд достоверных прямых коррелятивных связей между «печеночными» причинами смерти и экспрессией различных вирусных маркеров в гепатоцитах: степень экспрессии ВПГ 1 типа:  $R=0,51$ ,  $p=0,002$ ; частота экспрессии ВПГ 1 типа:  $R=0,37$ ,  $p=0,03$ ; степень экспрессии ВПГ 2 типа:  $R=0,46$ ,  $p=0,006$ ; степень экспрессии ВПЧ:  $R=0,36$ ,  $p=0,04$ .

Таким образом, «печеночные» причины смерти ассоциировались с более выраженной экспрессией в гепатоцитах антигенов ВПГ 1 типа, ВПГ 2 типа, ВПЧ.

Учитывая представленные выше результаты, доказывающие влияние внутрипеченочной экспрессии антигенов ВПГ 1 и 2 типа, ВПЧ на прогрессирование поражения печени и формирование «печеночной» смерти, все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от степени экспрессии в гепатоцитах 3-х антигенов одновременно (ВПГ 1 и 2 типа, ВПЧ): 1 группа – пациенты с умеренной и/или высокой экспрессией (2 и/или 3 балла) трех антигенов, в которую вошли 13 (32%) пациентов; 2 группа – пациенты с отсутствием и/или незначительно выраженной (1 балл) экспрессией трех указанных



антигенов, в которую вошли 29 (69%) пациентов. Сравнение частоты хронических гепатитов, циррозов печени, выраженности воспалительной инфильтрации портальных трактов и фиброза печени в данных группах представлено в таблице 3.24.

Как видно из таблицы 3.26, у пациентов с умеренной/высокой экспрессией антигенов ВПГ 1 и 2 типа и ВПЧ чаще встречался цирроз печени, реже встречался хронический гепатит, имела место более выраженная степень воспалительной инфильтрации портальных трактов и стадии фиброза печени.

Таблица 3.26 – Характер поражения печени у ВИЧ-инфицированных пациентов с различной степенью экспрессии в печени антигенов ВПГ 1 и 2 типа и ВПЧ

| Характер поражения печени    | Умеренная/высокая экспрессия АГ, n=13 | Отсутствие/низкая экспрессия АГ, n=29 |
|------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| ХГ, n (%)                    | 2 (15,4%)*                            | 23 (79,3%)                            |
| ЦП, n (%)                    | 11 (84,6%)*                           | 6 (20,7%)                             |
| ФП, средний балл $\pm$ SD    | 3,2 $\pm$ 1,4#                        | 1,6 $\pm$ 1,2                         |
| ВИПТ, средний балл $\pm$ S D | 2,6 $\pm$ 2,5#                        | 1,5 $\pm$ 1,4                         |

Примечание: АГ – антигены; ХГ – хронический гепатит; ЦП – цирроз печени; ФП – фиброз печени; ВИПТ – воспалительная инфильтрация портальных трактов; # –  $p < 0,05$  при сравнении средних показателей в группах, Mann-Whitney U Test; \* –  $p < 0,05$  при сравнении частоты показателей в группах, тест  $\chi^2$

Было установлено также, что у пациентов с умеренной/высокой экспрессией 3 АГ одновременно была более высокая частота «печеночных» причин смерти по сравнению с теми, у которых отсутствовала или была слабо выраженная степень экспрессии антигенов ВПГ 1 и 2 типов, ВПЧ в гепатоцитах (9 (69,2%) и 6 (20,7%) случаев, соответственно,  $p < 0,05$ ). Установлены прямые коррелятивные связи умеренной/высокой экспрессии антигенов ВПГ 1 и 2 типа и ВПЧ с циррозом печени ( $R = 0,61$ ,  $p < 0,001$ ) и стадией фиброза печени ( $R = 0,49$ ,  $p < 0,002$ ) и обратные коррелятивные связи с наличием гепатита низкой активности ( $R = -0,33$ ,  $p < 0,03$ ) и гепатита умеренной активности ( $R = -0,37$ ,  $p < 0,02$ ).

С учетом установленных ранее вариантов течения поражения печени (на основании патоморфологических данных)

все пациенты были разделены на 2 группы:

1 – медленно прогрессирующее течение – 13 пациентов с ГНА и фиброзом, ограниченным ПТ;

2 – быстро прогрессирующее течение – 29 пациентов – пациенты с ГУА и ГВА, септальным фиброзом и циррозом печени.

Экспрессия изучаемых АГ в данных группах представлена в таблице 3.27.

Таблица 3.27 – Частота и степень экспрессии антигенов вирусов в гепатоцитах ВИЧ-инфицированных пациентов с разными вариантами течения поражения печени

| Маркер     | Медленно прогрессирующий, n=13 |    |      | Быстро прогрессирующий, n=29 |    |      |
|------------|--------------------------------|----|------|------------------------------|----|------|
|            | Средний балл                   | N  | %    | Средний балл                 | n  | %    |
| ВПГ 1 типа | 0,85±0,8 <sup>#</sup>          | 8  | 61,5 | 1,86±1,0                     | 27 | 93,1 |
| ВПГ 2 типа | 1,2±0,8 <sup>#</sup>           | 10 | 76,9 | 1,90±0,9                     | 27 | 93,1 |
| ВЭБ        | 1,38±0,7                       | 12 | 76,9 | 1,0±0,9                      | 20 | 86,2 |
| ВПЧ        | 1,1±0,8                        | 10 | 92,3 | 1,4±0,8                      | 25 | 69,0 |
| p24 ВИЧ    | 0,46±0,7                       | 5  | 38,5 | 0,72±0,7                     | 17 | 58,6 |

Примечание: # –  $p < 0,05$  при сравнении с группой пациентов, умерших от «не печеночных» причин, Mann-Whitney U Test.

Как видно из таблицы 3.27, у пациентов с быстро прогрессирующим течением поражения печени отмечена значительно более высокая экспрессия ВПГ 1 и 2 типов в гепатоцитах. Кроме того, установлено, что у пациентов с медленно прогрессирующим течением отсутствовали пациенты с выраженной экспрессией (3 балла) ВПГ 1 и 2 типов, ВПЧ, p24 ВИЧ.

### 3.7 Экспрессия иммунологических маркеров и возбудителей вирусных инфекций в ткани печени у ВИЧ/ВГС ко-инфицированных пациентов

К настоящему времени доказана восприимчивость к ВИЧ практически всех клеток печени: гепатоцитов (ГЦ), клеток Купфера (КК), эндотелиальных клеток печени (ЭКП), звездчатых

клеток печени (клетки Ито), лимфоцитов печени (ЛП). ГЦ являются одним из резервуаров ВИЧ-инфекции в печени, что приводит к инфицированию Т-лимфоцитов и других клеток печени посредством межклеточных контактов [7].

Большое значение в патогенезе поражения печени при ВИЧ-инфекции придается хемокиновым рецепторам (ХР) CCR5 и CXCR4, экспрессированным на поверхности ГЦ и других клеток печени, являющихся основными ко-рецепторами ВИЧ для входа в клетки, активация которых оказывает модулирующее влияние на иммунный ответ в печени [57].

Патология печени приводит к формированию воспалительного инфильтрата в печени (ВИП), изменению состава субпопуляций Т-лимфоцитов и других клеток ВИП [58].

ЛП, несущие на себе рецептор ЕК – молекулу адгезии CD56+ – представляют одну из основных популяций ЛП, составляющую 20% в здоровой печени, в то время как содержание ЕК в крови менее 10%. Основная функция этих клеток – ответ на вирусные инфекции и опухолевую трансформацию клеток. Считается, что в ВИП при вирусных гепатитах содержание ЕК может достигать 90% [58].

Маркер CD68 – маркер макрофагов и моноцитов, экспрессирован на КК. Обнаружение маркера CD68 в клетках ВИП свидетельствует о миграции данных клеток из крови в ткань печени в ответ на патогенные стимулы [3, 58].

Маркер CD20 позволяет дифференцировать В-лимфоциты в ткани печени, играющие важную роль в адаптивном гуморальном иммунитете против вирусных гепатитов и ВИЧ. Известно, что у здоровых индивидуумов относительное содержание В-лимфоцитов в печени приблизительно такое же или несколько меньше, чем в крови [58].

Экспрессия маркера HLA-DP, DQ, DR конститутивно присутствует на антиген-презентирующих клетках (АПК) и активированных клетках, таких как В-лимфоциты, макрофаги, гранулоциты, активированные тканевые фибробласты, эндотелиоциты, цитотоксические лимфоциты (ЦТЛ), что свидетельствует об активации клеток и участии их в иммунном ответе [59].

TNF- $\alpha$  – индуктор локального воспаления, активирует макрофаги и продукцию оксида азота. Избыточный синтез TNF- $\alpha$  активированными клетками печени вызывает повреждение гепатоцитов с образованием некрозов, индуцирует активацию ЗКП и фиброзообразование в печени [3, 57].

Определение в печени маркеров ВИЧ (p24) и ВГС (протеин NS4) характеризует наличие продуктивной инфекции [45, 60].

Иммуногистохимические (ИГХ) исследования выполнены в 2 группах ВИЧ-инфицированных пациентов: 1 группа – 18 пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, 2 группа (контрольная) – 15 пациентов с ВИЧ-инфекцией без ВГС. В 31 случае использован аутопсийный материал, в 2-х – прижизненные биоптаты печени. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 3.28.

Таблица 3.28 – Характеристика пациентов, включенных в исследование

| Пациенты, патология печени      | 1-я группа, n=18<br>(%) | 2-я группа, n=15 |
|---------------------------------|-------------------------|------------------|
| Возраст (годы): средний (годы), | 36,1 $\pm$ 5,1          | 39,7 $\pm$ 10,1  |
| Мужчины                         | 7 (38,9)                | 8 (53,3)         |
| Женщины                         | 11 (61,1)               | 7 (46,7)         |
| Стадия СПИД                     | 15 (83,3)               | 14 (93,3)        |
| Применение АРТ                  | 12 (66,7)               | 1 (6,7)          |
| Цирроз печени                   | 6 (33,3)                | 1 (6,7)          |
| Гепатит низкой активности       | 12 (66,7) *             | 2 (13,3) *       |
| Гепатит умеренной активности    | -                       | 1 (6,7)          |
| Туберкулез печени               | -                       | 3 (20,0)         |
| Стеатоз печени                  | -                       | 4 (26,7)         |
| ГЦК                             | -                       | 1 (6,7)          |
| Отсутствие поражения печени     | -                       | 3 (20,0%)        |

Примечание: \* -  $p < 0,05$ , тест  $\chi^2$ , ГЦК - гепатоцеллюлярная карцинома печени, АРТ – антиретровирусная терапия

Как видно из представленной таблицы 3.28, большинство пациентов в группах были на стадии СПИД.

Медленно прогрессирующий вариант поражения печени характеризовался наличием гепатита низкой активности (ГНА) с отсутствием или наличием фиброза портальных трактов. ГНА



был установлен у 66,7% пациентов в 1 группе, несмотря на наличие стадии СПИД у 11 из них. У остальных 33,3% пациентов 1 группы имел место быстро прогрессирующий вариант поражения печени с наличием морфологически установленного ЦП, ставшего ведущей причиной смерти в 2 случаях. Во 2 группе ГНА встречался значительно реже ( $p < 0,05$ ), имел место туберкулез печени, изолированный диффузный стеатоз и ГЦК.

Оценка экспрессии маркеров производилась в 4 типах клеток печени: ГЦ, КК, ЭКП и клетках ВИП. В гепатоцитах, КК и ЭКП определялись маркеры ВИЧ, ВГС, оппортунистических инфекций, а также экспрессия ХР CCR5 и CXCR4, HLA-DP, DQ, DR, TNF- $\alpha$ . В ВИП определялась экспрессия CD4, CD8, CD20, CD56, CD68, ХР CCR5 и CXCR4, HLA-DP, DQ, DR, TNF- $\alpha$ .

Маркеры оппортунистических инфекций (ОИ), р24 ВИЧ и NS4 HCV в гепатоцитах (ГЦ) представлены в таблице 3.29.

Таблица 3.29 – Частота и степень экспрессии р24 ВИЧ, NS4 HCV и маркеров ОИ в ГЦ у ВИЧ-инфицированных пациентов

| Маркеры | 1-я группа, n=18   |                 |                 | 2-я группа, n=15   |                 |               |
|---------|--------------------|-----------------|-----------------|--------------------|-----------------|---------------|
|         | Степень экспрессии |                 |                 | Степень экспрессии |                 |               |
|         | 1 балл, абс/%      | >1 балла, абс/% | Медиана, ИКР    | 1 балл, абс/%      | >1 балла, абс/% | Медиана, ИКР  |
| р24ВИЧ  | 12/66,7            | 3/16,7          | 1,0 (0,0-1,0)   | 8/53,3             | 1/6,7           | 1,0 (0,0-1,0) |
| NS4HCV  | 6/33,3             | 3/16,7          | 0,5(0,0-1,0)    | 0                  | 0               | 0             |
| ВПГ1    | 6/33,3             | 5/27,8          | 1,0 (0,0 - 2,0) | 4/26,7             | 5/33,3          | 1,0 (0,0-2,0) |
| ВПГ2    | 4/22,2             | 5/27,8          | 0,5 (0,0 - 2,0) | 4/26,7             | 3/20            | 0,0 (0,0-1,0) |
| ВПЧ     | 8/44,4             | 2/11,1          | 1,0 (0,0 - 1,0) | 5/33,3             | 0               | 0,0 (0,0-1,0) |
| ВЭБ     | 7/38,9             | 1/5,6           | 0,0 (0,0 - 1,0) | 5/33,3             | 3/20            | 1,0 (0,0-1,0) |

Примечание: ВПГ1 – вирус простого герпеса 1 типа; ВПГ2 – вирус простого герпеса 2 типа; ВПЧ – вирус папилломы человека; ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр; р24 – нуклеокапсидный протеин ВИЧ; NS4 HCV – протеин ВГС

Как видно из таблицы 3.29, в 1 и 2 группах отсутствовали различия в частоте и степени экспрессии маркеров ОИ и р24 ВИЧ. Отмечена позитивная корреляция между экспрессией р24 ВИЧ в ГЦ и ко-инфекцией ВГС –  $R=0,51$  ( $p=0,002$ ).

Экспрессия р24 ВИЧ в ГЦ позитивно коррелировала с экспрессией р24 ВИЧ в КК:  $R=0,36$  ( $p=0,04$ ), с экспрессией NS4 HCV в ГЦ –  $R=0,37$  ( $p=0,03$ ), экспрессией ВПЧ в ГЦ –  $R=0,42$  ( $p=0,02$ ).

Экспрессия ВПГ 1 типа в ГЦ позитивно коррелировала с экспрессией ВПГ 1 в КК –  $R=0,72$  ( $p<0,0001$ ) и в ЭКП –  $R=0,72$  ( $p<0,0001$ ). Установлены корреляции между экспрессией ВПГ 1 и 2 типа в ГЦ –  $R=0,63$  ( $p<0,0001$ ) и ВПГ 1 типа с ВПЧ в ГЦ:  $R=0,54$  ( $p<0,002$ ).

Установлена прямая корреляция экспрессии ВПГ 2 в ГЦ с возрастом пациентов –  $R=0,35$  ( $p=0,04$ ).

Установлен ряд корреляций ВЭБ в ГЦ с наличием СПИД –  $R=0,35$  ( $p=0,04$ ), степенью воспалительной инфильтрации в портальных трактах –  $R=0,38$  ( $p=0,04$ ).

Одновременная экспрессия 4 маркеров: p24 ВИЧ, ВПГ1, ВПГ2 и ВПЧ встречалась у 7 (21,1%) пациентов 1 группы и 2 (6,1%) – 2 группы ( $p>0,05$ ).

Частота и степень экспрессии маркеров p24 ВИЧ, ОИ и NS4 HCV в КК представлены в таблице 3.30.

Таблица 3.30 – Частота и степень экспрессии p24 ВИЧ, NS4 HCV и маркеров ОИ в КК ВИЧ-инфицированных пациентов

| Маркеры    | 1-я группа, n=18 |                   |                 | 2-я группа, n=15 |                   |               |
|------------|------------------|-------------------|-----------------|------------------|-------------------|---------------|
|            | 1 балл<br>абс/%  | >1 балла<br>абс/% | Медиана,<br>ИКР | 1 балл<br>абс/%  | >1 балла<br>абс/% | Медиана, ИКР  |
| p24ВИЧ     | 5/27,7           | 3/16,7            | 0,0 (0,0-1,0)*  | 0                | 0                 | 0             |
| NS4<br>HCV | 1/5,6            | 0                 | 0,0(0,0-0,0)    | 0                | 0                 | 0             |
| ВПГ1       | 6/33,3           | 0                 | 0,0 (0,0 - 1,0) | 3/20,0           | 0                 | 0,0 (0,0-1,0) |
| ВПГ2       | 3/16,7           | 0                 | 0,0 (0,0 - 0,0) | 0                | 0                 | 0             |
| ВПЧ        | 2/11,1           | 0                 | 0,0 (0,0 - 0,0) | 0                | 0                 | 0             |
| ВЭБ        | 0                | 0                 | 0               | 0                | 0                 | 0             |

Примечание: \* -  $p<0,05$ , Mann-Whitney U Test

Как видно из таблицы 3.30, достоверные различия в группах установлены в экспрессии p24 ВИЧ, который был наиболее частым маркером, определяемым в КК пациентов в 1 группе, и отсутствовал в этих же клетках у пациентов 2 группы.

Для изучения особенностей внутрипеченочного иммунного ответа у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС были сравнены показатели экспрессии иммунологических маркеров на клетках ВИП (таблица 3.31).

Как видно из таблицы 3.31, при ко-инфекции ВИЧ/ВГС отмечена более выраженная экспрессия CD8+ на клетках ВИП,

что ассоциируется с более высоким содержанием ЦТЛ в ВИП и может свидетельствовать как о более активном клеточном иммунном ответе, так и о более выраженных воспалительных реакциях в печени.

Установлена прямая коррелятивная связь между ко-инфекцией ВГС и экспрессией CD8+ ( $R=0,39$ ,  $p<0,02$ ) на клетках ВИП. Это подтверждают данные, представленные в таблице 4, указывая на более высокое содержание ЦТЛ в ВИП при ко-инфекции ВИЧ/ВГС по сравнению с пациентами без ко-инфекции ВГС. Обнаружена обратная корреляция между экспрессией CD68+ на клетках ВИП ( $R=-0,43$ ,  $p=0,01$ ) и развитием СПИДа, что указывает на снижение содержания макрофагов в ВИП при развитии СПИДа.

Таблица 3.31 – Экспрессия иммунологических маркеров на клетках ВИП

| Маркер                   | 1-я группа, n=18 |               |                     | 2-я группа, n=15 |               |                  |
|--------------------------|------------------|---------------|---------------------|------------------|---------------|------------------|
|                          | 10-20%<br>абс/%  | >20%<br>абс/% | Медиана, ИКР        | 10-20%<br>абс/%  | >20%<br>абс/% | Медиана, ИКР     |
| CD4 (%)                  | 11/61,1          | 7/38,9        | 20,0 (20,0 - 30,0)  | 12/80,0          | 3/20          | 20,0(20,0-20,0)  |
| CD8 (%)                  | 13/72,2          | 5/27,8        | 20,0 (20,0 - 30,0)* | 15/100,0         | 0             | 20,0 (10,0-20,0) |
| CD20 (%)                 | 7/38,9           | 11/61,1       | 25,0 (20,0 - 30,0)  | 6/40,0           | 9/60 .0       | 30,0 (20,0-30,0) |
| CD56 (%)                 | 7/38,9           | 11/61,1       | 30,0 (20,0 - 30,0)  | 8/53,3           | 7/46,7        | 20,0 (20,0-40,0) |
| CD68 (%)                 | 9/50             | 9/50          | 20,0 (10,0 -30,0)   | 9/60,0           | 6/40,0        | 20,0 (20,0-30,0) |
| HLA-DP,<br>DQ, DR<br>(%) | 10/55,6          | 8/44,4        | 20,0 (10,0 -40,0)   | 5/33,3           | 10/66,7       | 40,0 (20,0-50,0) |
| CXCR4                    | 15/83,3          | 3/18,8        | 10,0 (10,0 - 20,0)* | 6/40,0           | 9/60,0        | 30,0 (10,0-30,0) |
| CCR5                     | 15/83,3          | 3/18,8        | 20,0 (10,0 -20,0)   | 11/73,3          | 4/26,7        | 10,0 (10,0-30,0) |

Примечание: \* -  $p<0,05$ , Mann-Whitney U Test

Медиана соотношения экспрессии CCR5 к CXCR4 на клетках ВИП в 1-й группе составила 1,0 (1,0 – 2,0) и была статистически выше во сравнениу с медианой соотношения этих же показателей во 2-й группе – 1,0 (0,5 – 1,0),  $p=0,02$ . Установлено, что экспрессия TNF- $\alpha$  в клетках ВИП не различалась достоверно в группах сравнения ( $p>0,05$ ).

Известно, что в условиях вирусных инфекций ГЦ приобретает свойства АПР и экспрессирует ряд маркеров, присущих данным клеткам [7, 57]. В связи с этим была определена экспрессия HLA-DP, DQ, DR, XPCR5 и CXCR4 на ГЦ и КК. Кроме того, изучена экспрессия TNF- $\alpha$  – цитокина, участвующего в активации клеток печени (таблица 3.32).

Как видно из таблицы 3.32, экспрессия XPCR5 и CXCR4 была слабо выражена на ГЦ в обеих группах. Как в 1-й группе ( $p=0,01$ ), так и во 2-й ( $p=0,001$ ), отмечено достоверное различие в экспрессии CXCR4 на ГЦ и КК. Кроме того, во 2-й группе установлено достоверное различие в экспрессии TNF- $\alpha$  в ГЦ и КК ( $p<0,01$ ).

Таблица 3.32 – Экспрессия HLA-DP, DQ, DR, CCR5, CXCR4 и TNF- $\alpha$  в ГЦ и КК

| Маркер (баллы)      | 1-я группа, n=18 |               |                  | 2-я группа, n=15 |               |                 |
|---------------------|------------------|---------------|------------------|------------------|---------------|-----------------|
|                     | 1балл абс/%      | >1балла абс/% | Медиана, ИКР     | 1балл абс/%      | >1балла абс/% | Медиана, ИКР    |
| CXCR4 в ГЦ          | 2/11,1           | 0             | 0 (0,0 - 0,0)    | 3/20,0           | 0             | 0 (0,0 - 0,0)   |
| CCR5 в ГЦ           | 2/11,1           | 0             | 0 (0,0 - 0,0)    | 2/13,3           | 0             | 0 (0,0 - 0,0)   |
| TNF- $\alpha$ в ГЦ  | 0                | 2/11,1        | 0 (0,0 - 0,0)    | 0                | 0             | 0               |
| HLA-DP, DQ, DR в КК | 4/22,2           | 2/11,1        | 0,5 (0,0 - 1,0)* | 0                | 0             | 0               |
| CXCR4 в КК          | 7/38,9           | 2/11,1        | 0,5 (0,0 - 1,0)  | 11/73,3          | 0             | 0,5 (0,0 - 1,0) |
| CCR5 в КК           | 5/27,8           | 0             | 0 (0,0 - 1,0)    | 4/26,6           | 0             | 0 (0,0 - 1,0)   |
| TNF- $\alpha$ в КК  | 7/38,9           | 0             | 0 (0,0 - 1,0)    | 5/33,3           | 0             | 0 (0,0 - 1,0)   |

Примечание: \* -  $p<0,05$ , Mann-Whitney U Test, ГЦ – гепатоциты, КК – клетки Купфера

Обнаружено достоверное различие в экспрессии маркера активации HLA-DP, DQ, DR+ на КК в группах пациентов, поскольку во 2 группе этот маркер отсутствовал, а в 1 группе выявлялся у 6 пациентов (33,3%). Установлена корреляция между наличием активированных КК в синусоидах печени и экспрессией TNF- $\alpha$  в КК ( $R=0,37$ ,  $p<0,03$ ), а также экспрессией HLA-DP, DQ, DR+ на клетках ВПР ( $R=0,40$ ,  $p<0,02$ ).

Не вызывает сомнения роль продуктивной ВИЧ-инфекции в патогенезе поражения печени. В связи с этим изучены показатели экспрессии разных маркеров в ГЦ и КК у пациентов 1 группы с учетом экспрессии p24 ВИЧ одновременно в ГЦ и КК (таблица 3.33).

Как видно из таблицы 3.33, получены достоверные различия в экспрессии NS4 HCV в ГЦ в сравниваемых группах, что указывает на синергизм ВИЧ и ВГС при инфицировании ГЦ и КК. Отмечена более выраженная экспрессия маркера активации на КК и TNF- $\alpha$  в КК при продуктивной ВИЧ-инфекции печени.

Отмечены корреляции между экспрессией ВПГ 1 типа и экспрессией на клетках ВИП маркера HLA-DP, DQ, DR+ -  $R=0,53$  ( $p=0,001$ ). Установлена корреляция между экспрессией p24 ВИЧ в ГЦ с экспрессией CCR5 на КК:  $R=0,36$  ( $p=0,04$ ). Экспрессия p24 ВИЧ в ГЦ имела прямые коррелятивные связи с экспрессией на клетках ВИП маркера макрофагов CD68 -  $R=0,40$  ( $p<0,02$ ), и ко-рецепторов CXCR4 -  $R=0,50$  ( $p<0,01$ ) и CCR5 -  $R=0,55$  ( $p<0,001$ ).

Таблица 3.33 – Экспрессия NS4 HCV, ВПГ1, HLA-DP, DQ, DR и TNF- $\alpha$  в ГЦ и КК в зависимости от экспрессии p24 ВИЧ одновременно в ГЦ и КК при ко-инфекции ВИЧ/ВГС

| Маркер                  | ВИЧ/ВГС, n=8               |                   |                   | ВИЧ/ВГС, n=10                 |                   |                 |
|-------------------------|----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------|-----------------|
|                         | Наличие экспрессии p24 ВИЧ |                   |                   | Отсутствие экспрессии p24 ВИЧ |                   |                 |
|                         | 1 балл<br>абс/%            | >1 балла<br>абс/% | Медиана,<br>ИКР   | 1 балл<br>абс/%               | >1 балла<br>абс/% | Медиана,<br>ИКР |
| NS4 HCV в ГЦ            | 4/50,0                     | 3/37,5            | 1,0 (1,0 - 2,0) * | 2/20                          | 0                 | 0 (0,0 - 0,0)   |
| ВПГ1 в ГЦ               | 5/62,0                     | 2/25              | 1,0 (1,0 - 1,0) * | 3/30                          | 1/10              | 0 (0,0 - 0,1)   |
| HLA-DP, DQ,<br>DR+ в КК | 3/37,5                     | 2/25              | 0,5 (0,0 - 1,0) * | 1/10                          | 0                 | 0 (0,0 - 0,0)   |
| TNF- $\alpha$ в КК      | 6/75,0                     | 0                 | 1 (0,5 - 1,0) *   | 1/10                          | 0                 | 0 (0,0 - 0,0)   |

Примечание: \* -  $p<0,05$ , Mann-Whitney UTest

Экспрессия NS4 HCV в ГЦ была выявлена у 50% пациентов 1 группы, отмечены достоверные различия в экспрессии p24ВИЧ и маркера активации в КК в зависимости от данного показателя (таблица 3.34).

Таблица 3.34 – Экспрессия p24 ВИЧ, HLA-DP в клетках Купфера в зависимости от экспрессии NS4 HCV в гепатоцитах при ко-инфекции ВИЧ/ВГС

| Маркер                 | ВИЧ/ВГС, n=9               |                  |                 | ВИЧ/ВГС, n=9                  |                   |                 |
|------------------------|----------------------------|------------------|-----------------|-------------------------------|-------------------|-----------------|
|                        | Наличие экспрессии NS4 HCV |                  |                 | Отсутствие экспрессии NS4 HCV |                   |                 |
|                        | 1 балл<br>абс/%            | >1 балл<br>абс/% | Медиана,<br>ИКР | 1 балл<br>абс/%               | >1 балла<br>абс/% | Медиана,<br>ИКР |
| p24 ВИЧ в КК           | 4/44,4                     | 3/33,3           | 1 (1 - 2) *     | 1/5,6                         | 0                 | 0 (0 - 0)       |
| HLA-DP, DQ,<br>DR в КК | 4/44,4                     | 2/11,1           | 1 (0 - 1) *     | 0                             | 0                 | 0 (0 - 0)       |

Примечание: \* -  $p<0,05$ , Mann-Whitney UTest.



Как видно из таблицы 3.34, экспрессия NS4 HCV в ГЦ ассоциировалась со значительно более выраженной экспрессией p24ВИЧ и наличием экспрессии HLA-DP, DQ, DR в КК. Отмечена корреляция NS4 HCV в ГЦ с наличием ЦП  $R=0,37$  ( $p=0,03$ ).

Особенность экспрессии маркеров ОИ и NS4 HCV в ГЦ при разных вариантах поражения печени (ГНА и ЦП) представлена в таблице 3.35.

Таблица 3.35 – Экспрессия иммунологических и вирусных маркеров на клетках ВИП, в ГЦ и КК пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС при разных морфологических вариантах поражения печени

| Маркеры              | Медленно прогрессирующий вариант (ГНА), n=12 |                |                 | Быстро прогрессирующий вариант (ЦП), n=6 |                |                |
|----------------------|----------------------------------------------|----------------|-----------------|------------------------------------------|----------------|----------------|
|                      | 10-20% абс/%                                 | >20% абс/%     | Медиана, ИКР    | 10-20% абс/%                             | >20% абс/%     | Медиана, ИКР   |
| HLA-DP, DQ, DR в ВИП | 9/75,0                                       | 4/33,3         | 15 (10-30)      | 1/16,7                                   | 5/83,3         | 45 (30-50)*    |
| CD56 в ВИП           | 7/58,3                                       | 5/41,7         | 20 (20-30)      | 0                                        | 6/100          | 35 (30-50)*    |
| Маркеры              | 1 балл абс/%                                 | >1 балла абс/% | Медиана, ИКР    | 1 балл абс/%                             | >1 балла абс/% | Медиана, ИКР   |
| ВПП1 в ГЦ            | 6/50,0                                       | 0              | 0,5 (0,0 - 1,0) | 0                                        | 5/83,3         | 2,0 (2,0-2,0)* |
| ВПП1 в КК            | 1/8,3                                        | 0              | 0,0 (0,0-0,0)   | 5/83,3                                   | 0              | 1,0(1,0-1,0)*  |
| ВПП2 в КК            | 0                                            | 0              | 0,0 (0,0-0,0)   | 3/50,0                                   | 0              | 0,5(0,0-1,0)*  |

Примечание: ГНА – гепатит низкой активности, ЦП – цирроз печени; КК – клетки Купфера, ВИП – воспалительный инфильтрат печени; \*-  $p<0,05$ , тест $\chi^2$ ; \*\*-  $p<0,05$ , Mann-Whitney U Test

Как видно из таблицы 3.35, при быстро прогрессирующем варианте поражения печени отмечена более выраженная активация клеток ВИП и большее содержание ЕК в ВИП, а также более выраженная экспрессия АГ ВПП1 в ГЦ и КК, АГ ВПП2 в КК и ЭКА. Экспрессия остальных клеточных и вирусных маркеров в клетках печени не различалась в сравниваемых группах.

Обнаружены обратные корреляционные связи ГНА у ВИЧ-инфицированных пациентов с экспрессией ВПП1 в разных клетках печени: в ГЦ –  $R= -0,48$  ( $p=0,004$ ); в КК –  $R= -0,39$  ( $p=0,03$ ); в ЭКП –  $R= -0,44$  ( $p<0,001$ ). Прямая корреляция установлена между ЦП и экспрессией NS4 HCV в ГЦ ( $R=0,37$ ,  $p=0,03$ ), экспрессией CD56+ на клетках ВИП ( $R=0,37$ ,  $p<0,04$ ),

что подтверждало данные таблицы 3.34 и указывало на более высокое содержание ЕК в ВИП.

До недавнего времени считалось, что ЛП являются компонентом ВИП, мигрируя из крови в ответ на различные патологические стимулы (токсины, вирусы, лекарства и т.д.). Однако во многих исследованиях было показано, что печень взрослого человека содержит популяцию собственных ЛП, не относящихся к циркулирующим лимфоцитам крови. В здоровой печени взрослого человека имеются выраженные отличия в составе ЛП и лимфоцитов крови. Печень содержит как обычные циркулирующие в крови Т- и В-лимфоциты, естественные киллеры (ЕК), так и минорные субпопуляции лимфоцитов, содержащиеся в незначительном количестве в крови:  $\gamma\delta$  Т-лимфоциты, 19% Т-лимфоцитов, негативных по экспрессии CD4+ и CD8+, 5% Т-лимфоцитов, одновременно экспрессирующих оба маркера. В печени содержится обширная популяция ЕК (до 20%), ЕК Т-лимфоцитов, В-1 лимфоциты, лимфоидные дендритные клетки. Патология печени приводит к изменению состава ЛП за счет привлечения в печень различных клеток и формирования ВИП. Соотношение CD4/CD8 Т-лимфоцитов в печени здорового человека составляет 1:3,5, в то время как это соотношение этих клеток в крови – 2:1, что указывает на относительно более высокий уровень ЦТЛ в печени по сравнению с кровью. Это связывают со «специализированным» ответом печени преимущественно на внутриклеточные патогены и опухолевую трансформацию клеток более, чем на внеклеточные антигены [58]. Наши результаты продемонстрировали приблизительно равное содержание CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов в ВИП как в 1, так и во 2 группах пациентов, что указывает на снижение содержания CD8+ клеток в ткани печени и согласуется с данными, полученными в других исследованиях [61]. В то же время в группе ко-инфицированных пациентов отмечено более высокое содержание ЦТЛ по сравнению с пациентами без ко-инфекции ВГС.

Клетки ВИП, экспрессирующие CD56, относятся к естественным киллерам [59]. ЕК принимают участие в адаптивном и врожденном иммунном ответе в печени.

Содержание этих клеток в группах пациентов несколько превышало содержание их в здоровой печени (20%), значительное увеличение содержания данных клеток отмечено при ЦП.

Установлено, что взаимодействие поверхностного рецептора ВИЧ gp120 с CXCR4 индуцирует Fas/Fas-L-опосредованный механизм апоптоза неинфицированных гепатоцитов, приводя к быстрой прогрессии поражения печени. Было также показано, что при ко-инфекции ВИЧ/ВГС совместное взаимодействие gp120 Т- или М-тропного вариантов ВИЧ и оболочечного протеина Е2 HCV с ХР CXCR4 также активирует механизмы Fas/Fas-L-зависимого механизма апоптоза [57, 62]. В 1 группе отмечена менее выраженная экспрессия CXCR4-хемокинового рецептора, который используется как ко-рецептор Х4-тропными вариантами ВИЧ. Известно, что ХР CXCR4 модулирует иммунный ответ и проявляет себя как маркер торможения иммунного ответа, в отличие от ХР CCR5, который ассоциируется с активацией клеточного иммунного ответа [63]. Обращает на себя внимание разное соотношение экспрессии 2 ХР (медиана) в 1 и 2 группах: в 1 группе экспрессия CCR5 превышала экспрессию CXCR4 на клетках ВИП, в то время как во 2 группе отмечена обратная закономерность – экспрессия CXCR4 превышала экспрессию CCR5, что подтверждается статистически более высоким показателем соотношения CCR5 к CXCR4 и указывает на превалирование процессов активации клеточного иммунитета в 1 группе пациентов по сравнению со 2 группой. Обнаружена обратная коррелятивная связь экспрессии CXCR4 на клетках ВИП со стадией СПИД ( $R=-0,38$ ,  $p=0,03$ ) и ко-инфекцией ВГС ( $R=-0,44$ ,  $p<0,01$ ).

HLA-DP, DQ, DR отсутствует на покоящихся Т-клетках. В связи с чем данный маркер рассматривается как маркер активации иммунных клеток [64]. Установлена повышенная экспрессия HLA-DP, DQ, DR на КК при ко-инфекции ВИЧ/ВГС. Данный факт указывает на более выраженную активацию КК у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС по сравнению с пациентами без ко-инфекции ВГС. Наиболее высокое содержание данного

маркера на клетках ВИП отмечено при ЦП, что указывает на неблагоприятный исход выраженной активации клеток печени.

Неструктурный NS4В протеин ВГС играет ключевую роль в репликации вируса ВГС, так как индуцирует формирование мембранной сети на эндоплазматической сети в процессе репликации РНК ВГС. В связи с этим экспрессия маркера свидетельствует о продуктивной ВГС-инфекции клеток [8]. Установлено, что 50% пациентов в группе ко-инфекции ВИЧ/ВГС имели продуктивную инфекцию ВГС, которая ассоциировалась с более высокой экспрессией ВИЧ в КК и более выраженной активацией КК, что подтверждает синергизм действия ВИЧ и ВГС при ко-инфекции и является одной из причин индукции ускоренного фиброобразования. Подтверждением данного заключения является наличие достоверной коррелятивной связи между продуктивной ВГС-инфекцией ГЦ и ЦП.

Протеин р24 ВИЧ является капсидным протеином ВИЧ, участвует в пространственной укладке молекул всех прочих белков ВИЧ, в связи с чем обнаружение его в клетках печени указывает на продуктивную ВИЧ-инфекцию [45, 65]. Одновременное инфицирование ВИЧ ГЦ и КК обнаружено у 44,4% пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС. У пациентов без ко-инфекции ВГС экспрессия ВИЧ в КК отсутствовала. У пациентов с ко-инфекцией продуктивная ВИЧ-инфекция клеток печени ассоциировалась с более чем в 6 раз высокой экспрессией NS4 протеина в ГЦ, увеличением частоты активированных КК, увеличением в них экспрессии TNF- $\alpha$ , повышенной экспрессией ВПГ 1 типа, что также подтверждает синергизм воздействия ВИЧ и ВГС на течение патологии печени, связь активации иммунных реакций в печени с репликацией ВИЧ в клетках печени.

TNF- $\alpha$  - цитокин, синтезируемый ЕК, ЕК-Т-лимфоцитами Th1-типа. Наряду с IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  участвует в нецитолитическом иммунном ответе (ИО), который приводит к нарушению репликации ВГС, не вызывая деструкцию клеток печени. TNF- $\alpha$  является активным участником защиты против ВГС-инфекции как на стадии неспецифического ИО, так и при адаптивном иммунном ответе. TNF- $\alpha$  является доказанным профиброгенным

цитокином [8, 9, 10]. У пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС обнаружена значительно более высокая экспрессия данного цитокина в КК при продуктивной ВИЧ-инфекции печени, а также корреляция между экспрессией данного цитокина и активированными клетками КК в синусоидах, что указывает на более высокий фиброгенный потенциал ко-инфекции по сравнению с ВИЧ-инфекцией без ВГС.

Таким образом, установлены иммунологические признаки, доказывающие более выраженную активацию внутрипеченочного иммунитета у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС по сравнению с пациентами без ко-инфекции ВГС: большее содержание ЦТЛ в ВИП, активированных КК в синусоидах печени и более высокая частота продуктивной ВИЧ-инфекции КК. Продуктивная ВИЧ- и ВГС-инфекция гепатоцитов и КК приводила к более выраженной активации КК и повышенной экспрессии в них TNF- $\alpha$ . Быстро прогрессирующий вариант поражения печени при ко-инфекции ВИЧ/ВГС характеризуется более выраженной активацией клеток ВИП, повышением содержания ЕК в ВИП, что ассоциируется с более выраженной экспрессией маркеров герпетических инфекций ВПГ 1 и 2 типов в клетках печени по сравнению с медленно прогрессирующим вариантом.

### **3.8 Алгоритм морфологической диагностики комбинированных поражений печени у ВИЧ-инфицированных пациентов**

Настоящий алгоритм предназначен для врачей-патологоанатомов, врачей-инфекционистов, иных врачей-специалистов, оказывающих медицинскую помощь, осуществляющих мониторинг ВИЧ-инфицированных пациентов и (или) проводящих морфологическую диагностику хронических диффузных поражений печени различной этиологии [69].



*Перечень необходимого оборудования, реактивов:*

- наборы для пункционной биопсии печени;
- реагенты и приборы для приготовления морфологических препаратов (реактивы для фиксации, проводки и заливки биоптата в парафин, красители, микротом, стекла, лабораторная посуда);
- световой микроскоп.

*Показания к применению:*

хронические диффузные поражения печени различной этиологии у ВИЧ-инфицированных пациентов.

*Этапы выполнения алгоритма:*

1 этап: выполнение биопсии печени по общепринятой методике (тонкоигольная – под контролем УЗИ, интраоперационная, слепая, аспирационная иглой Менгини и др.);

2 этап: заполнение лечащим врачом паспортной части протокола с указанием данных о пациенте – ФИО, пол, возраст, стаж болезни печени, клинического диагноза патологии печени, даты биопсии;

3 этап: подготовка препаратов печени (фиксация, проводка, окраска срезов) для изучения в световом микроскопе осуществляются общепринятыми методами;

4 этап: дифференцированная оценка морфологических изменений в печени по прилагаемой форме и выдача морфологического заключения;

5 этап: принятие решения по коррективке проводимой терапии.

Морфологическое заключение содержит формулировку о комбинированном поражении печени с указанием преимущественных причин на основании выявленных морфологических изменений в печени.

**Форма заключения морфологической диагностики комбинированных поражений печени**

|                                                                                  |              |                                                                             |                                                                   |     |     |     |  |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|--|
| ФИО пациента                                                                     |              |                                                                             |                                                                   |     |     |     |  |
| Клинический диагноз                                                              |              |                                                                             |                                                                   |     |     |     |  |
| Возраст:                                                                         | Пол: муж/жен | Стаж болезни:                                                               | Дата иссл.:                                                       |     |     |     |  |
| Установленные гепатотоксические факторы<br>(указывает лечащий врач, подчеркнуть) |              |                                                                             | АЛК                                                               | ВИР | ЛЕК | ТОК |  |
| Морфологические изменения (признаки)                                             |              | Степень выраженности выявленных изменений в печени (выделить, подчеркнуть)  | Причина поражения и вероятность наличия морфологического признака |     |     |     |  |
|                                                                                  |              |                                                                             | АЛК                                                               | ВИР | ЛЕК | ТОК |  |
| <b>Дистрофия гепатоцитов</b>                                                     |              |                                                                             |                                                                   |     |     |     |  |
| • Гиалиновокапельная                                                             |              | 0, 1, 2, 3                                                                  | +++                                                               | ++  | ++  | ++  |  |
| • Гидропическая                                                                  |              | 0, 1, 2, 3                                                                  | ++                                                                | +++ | +++ | +++ |  |
| • жировая крупнокапельная                                                        |              | 0, 1, 2, 3                                                                  | +++                                                               | +   | +++ | ++  |  |
| • жировая мелкокапельная                                                         |              | 0, 1, 2, 3                                                                  | ++                                                                | +++ | +++ | ++  |  |
| Тельца Маллори                                                                   |              | 0, 1, 2, 3                                                                  | +++                                                               | —   | —   | —   |  |
| Тельца Каунсильмена                                                              |              | 0, 1, 2, 3                                                                  | —                                                                 | +++ | +   | —   |  |
| Матово-стекловидные гепатоциты                                                   |              | 0, 1, 2, 3                                                                  | —                                                                 | +++ | +   | —   |  |
| «Песочные ядра»                                                                  |              | 0, 1, 2, 3                                                                  | —                                                                 | +++ | —   | —   |  |
| <b>Некроз гепатоцитов</b>                                                        |              |                                                                             |                                                                   |     |     |     |  |
| • коагуляционный                                                                 |              | 0, 1, 2, 3                                                                  | ++                                                                | ++  | +++ | ++  |  |
| • колликационный                                                                 |              | 0, 1, 2, 3                                                                  | ++                                                                | +++ | ++  | +++ |  |
| • центрлобулярный                                                                |              | 0, 1, 2, 3                                                                  | +++                                                               | ++  | +++ | ++  |  |
| • перипортальный                                                                 |              | 0, 1, 2, 3                                                                  | ++                                                                | +++ | +   | ++  |  |
| <b>Воспалительная инфильтрация</b>                                               |              |                                                                             |                                                                   |     |     |     |  |
| <b>Локализация:</b>                                                              |              |                                                                             |                                                                   |     |     |     |  |
| Портальные тракты                                                                |              | 0, 1, 2, 3                                                                  | ++                                                                | +++ | ++  | ++  |  |
| Перипортальная зона                                                              |              | 0, 1, 2, 3                                                                  | +++                                                               | +++ | ++  | ++  |  |
| Внутри долек                                                                     |              | 0, 1, 2, 3                                                                  | +++                                                               | ++  | +++ | +++ |  |
| <b>Клеточный состав:</b>                                                         |              |                                                                             |                                                                   |     |     |     |  |
| • нейтрофилы                                                                     |              | 0, 1, 2, 3                                                                  | +++                                                               | +   | ++  | ++  |  |
| • лимфоциты и макрофаги                                                          |              | 0, 1, 2, 3                                                                  | ++                                                                | +++ | +   | +   |  |
| • лимфоидные фолликулы                                                           |              | 0, 1, 2, 3                                                                  | —                                                                 | +++ | —   | —   |  |
| • эозинофилы                                                                     |              | 0, 1, 2, 3                                                                  | —                                                                 | —   | +++ | —   |  |
| Гранулематоз                                                                     |              | 0, 1, 2, 3                                                                  | —                                                                 | —   | ++  | —   |  |
| <b>Фиброз</b>                                                                    |              |                                                                             |                                                                   |     |     |     |  |
| • центрлобулярный                                                                |              | 0, 1, 2, 3                                                                  | +++                                                               | ++  | +++ | ++  |  |
| • перисинусоидальный                                                             |              | 0, 1, 2, 3                                                                  | +++                                                               | ++  | +   | +   |  |
| • портальный                                                                     |              | 0, 1, 2, 3                                                                  | ++                                                                | +++ | ++  | ++  |  |
| • перипортальный                                                                 |              | 0, 1, 2, 3                                                                  | ++                                                                | +++ | ++  | ++  |  |
| • септы                                                                          |              | 0, 1, 2, 3                                                                  | +++                                                               | +++ | ++  | ++  |  |
| <b>Цирроз</b>                                                                    |              |                                                                             |                                                                   |     |     |     |  |
| • микронодулярный                                                                |              | 0, 1, 2, 3                                                                  | +++                                                               | ++  | ++  | ++  |  |
| • макронодулярный                                                                |              | 0, 1, 2, 3                                                                  | ++                                                                | +++ | +   | +++ |  |
| <b>Холестаз внутрипеченочный</b>                                                 |              |                                                                             |                                                                   |     |     |     |  |
| • внутриклеточный                                                                |              | 0, 1, 2, 3                                                                  | ++                                                                | +   | +++ | ++  |  |
| • каналикулярный                                                                 |              | 0, 1, 2, 3                                                                  | +                                                                 | ++  | ++  | +   |  |
| <b>Желчные протоки</b>                                                           |              |                                                                             |                                                                   |     |     |     |  |
| • деструктивные изменения                                                        |              | 0, 1, 2, 3                                                                  | +                                                                 | ++  | ++  | +   |  |
| • пролиферация                                                                   |              | 0, 1, 2, 3                                                                  | +                                                                 | ++  | ++  | +   |  |
| <b>Состояние синусоидов</b>                                                      |              |                                                                             |                                                                   |     |     |     |  |
| • расширение                                                                     |              | 0, 1, 2, 3                                                                  | +                                                                 | ++  | +++ | +   |  |
| • капилляризация                                                                 |              | 0, 1, 2, 3                                                                  | +++                                                               | +++ | +   | —   |  |
| • започки лимфоцитов                                                             |              | 0, 1, 2, 3                                                                  | —                                                                 | ++  | +   | —   |  |
| • гиперплазия клеток РЭС                                                         |              | 0, 1, 2, 3                                                                  | ++                                                                | +++ | +   | +   |  |
| <b>Прочие изменения</b>                                                          |              |                                                                             |                                                                   |     |     |     |  |
| • гемосидероз                                                                    |              | 0, 1, 2, 3                                                                  | +                                                                 | +   | +   | +   |  |
| • липофусциноз                                                                   |              | 0, 1, 2, 3                                                                  | +                                                                 | ++  | +   | +   |  |
| • другие изменения (указать)                                                     |              |                                                                             |                                                                   |     |     |     |  |
| <b>Иммуногистохимическое исследование биоптата*</b>                              |              |                                                                             |                                                                   |     |     |     |  |
| <b>Степень гистологической активности гепатита</b>                               |              | слабая, умеренная, выраженная (по В.В. Серову, R.G. Knodell, METAVIR и др.) |                                                                   |     |     |     |  |
| <b>Стадия хронизации гепатита</b>                                                |              | I, II, III; IV (цирроз)                                                     |                                                                   |     |     |     |  |
| <b>Морфологическое заключение</b>                                                |              |                                                                             |                                                                   |     |     |     |  |

Примечание: \* - указать результаты исследования (если ИГХ проводилось) 0 – отсутствие признака; 1 – слабо выраженный признак; 2 – умеренно выраженный признак; 3 – резко выраженный признак; АЛК – алкогольная, ВИР – вирусная; ЛЕК – лекарственная; ТОК – токсическая; «—» – признак не характерен; «+» – не постоянный признак; «++» – характерный признак; «+++» – очень характерный признак

**Пример заполненной формы алгоритма морфологической диагностики**

|                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                   |                           |            |     |            |  |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------|-----|------------|--|
| ФИО пациента                                                                  | <u>Н.Н.В.</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                   |                           |            |     |            |  |
| Клинический диагноз                                                           | Ко-инфекция ВИЧ, хронический гепатит С, ПИН.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                   |                           |            |     |            |  |
| Возраст: 30 лет                                                               | Пол: муж/ <u>жен</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Стаж болезни: 6 лет                                               | Дата иссл.: 10.02.2012 г. |            |     |            |  |
| Установленные гепатотоксические факторы (указывает лечащий врач, подчеркнуть) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                   | АЛК                       | <u>ВИР</u> | ЛЕК | <u>ТОК</u> |  |
| Морфологические изменения (признаки)                                          | Степень выраженности выявленных изменений в печени (выделить, подчеркнуть)                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Причина поражения и вероятность наличия морфологического признака |                           |            |     |            |  |
|                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | АЛК                                                               | ВИР                       | ЛЕК        | ТОК |            |  |
| <b>Дистрофия гепатоцитов</b>                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                   |                           |            |     |            |  |
| • гиалиновокапельная                                                          | 0, <u>1</u> , 2, 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | +++                                                               | ++                        | ++         | ++  |            |  |
| • гидропическая                                                               | 0, <u>1</u> , 2, 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ++                                                                | +++                       | +++        | +++ |            |  |
| • жировая крупнокапельная                                                     | <u>0</u> , 1, 2, 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | +++                                                               | +                         | +++        | ++  |            |  |
| • жировая мелкокапельная                                                      | <u>0</u> , 1, 2, 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ++                                                                | +++                       | +++        | ++  |            |  |
| Тельца Маллори                                                                | <u>0</u> , 1, 2, 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | +++                                                               | —                         | —          | —   |            |  |
| Тельца Каунсильмена                                                           | <u>0</u> , 1, 2, 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | —                                                                 | +++                       | +          | —   |            |  |
| Матово-стекловидные гепатоциты                                                | <u>0</u> , 1, 2, 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | —                                                                 | +++                       | +          | —   |            |  |
| «Песочные ядра»                                                               | <u>0</u> , 1, 2, 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | —                                                                 | +++                       | —          | —   |            |  |
| <b>Некроз гепатоцитов</b>                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                   |                           |            |     |            |  |
| • коагуляционный                                                              | 0, <u>1</u> , 2, 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ++                                                                | ++                        | +++        | ++  |            |  |
| • колликационный                                                              | 0, <u>1</u> , 2, 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ++                                                                | +++                       | ++         | +++ |            |  |
| • центроlobулярный                                                            | 0, <u>1</u> , 2, 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | +++                                                               | ++                        | +++        | ++  |            |  |
| • перипортальный                                                              | 0, <u>1</u> , 2, 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ++                                                                | +++                       | +          | ++  |            |  |
| <b>Воспалительная инфильтрация</b>                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                   |                           |            |     |            |  |
| <b>Локализация:</b>                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                   |                           |            |     |            |  |
| Портальные тракты                                                             | 0, 1, <u>2</u> , 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ++                                                                | +++                       | ++         | ++  |            |  |
| Перипортальная зона                                                           | 0, <u>1</u> , 2, 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | +++                                                               | +++                       | ++         | ++  |            |  |
| Внутри долек                                                                  | 0, <u>1</u> , 2, 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | +++                                                               | ++                        | +++        | +++ |            |  |
| <b>Клеточный состав:</b>                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                   |                           |            |     |            |  |
| • нейтрофилы                                                                  | <u>0</u> , 1, 2, 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | +++                                                               | +                         | ++         | ++  |            |  |
| • лимфоциты и макрофаги                                                       | 0, 1, <u>2</u> , 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ++                                                                | +++                       | +          | +   |            |  |
| • лимфоидные фолликулы                                                        | 0, <u>1</u> , 2, 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | —                                                                 | +++                       | —          | —   |            |  |
| • эозинофилы                                                                  | <u>0</u> , 1, 2, 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | —                                                                 | —                         | +++        | —   |            |  |
| Гранулематоз                                                                  | <u>0</u> , 1, 2, 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | —                                                                 | —                         | ++         | —   |            |  |
| <b>Фиброз</b>                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                   |                           |            |     |            |  |
| • центроlobулярный                                                            | <u>0</u> , 1, 2, 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | +++                                                               | ++                        | +++        | ++  |            |  |
| • перисинусоидальный                                                          | <u>0</u> , 1, 2, 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | +++                                                               | ++                        | +          | +   |            |  |
| • портальный                                                                  | 0, <u>1</u> , 2, 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ++                                                                | +++                       | ++         | ++  |            |  |
| • перипортальный                                                              | 0, <u>1</u> , 2, 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ++                                                                | +++                       | ++         | ++  |            |  |
| • септы                                                                       | <u>0</u> , 1, 2, 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | +++                                                               | +++                       | ++         | ++  |            |  |
| <b>Цирроз</b>                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                   |                           |            |     |            |  |
| • микронодулярный                                                             | <u>0</u> , 1, 2, 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | +++                                                               | ++                        | ++         | ++  |            |  |
| • макронодулярный                                                             | <u>0</u> , 1, 2, 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ++                                                                | +++                       | +          | +++ |            |  |
| <b>Холестаз внутрипеченочный</b>                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                   |                           |            |     |            |  |
| • внутриклеточный                                                             | <u>0</u> , 1, 2, 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ++                                                                | +                         | +++        | ++  |            |  |
| • каналикулярный                                                              | <u>0</u> , 1, 2, 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | +                                                                 | ++                        | ++         | +   |            |  |
| <b>Желчные протоки</b>                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                   |                           |            |     |            |  |
| • деструктивные изменения                                                     | <u>0</u> , 1, 2, 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | +                                                                 | ++                        | ++         | +   |            |  |
| • пролиферация                                                                | 0, <u>1</u> , 2, 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | +                                                                 | ++                        | ++         | +   |            |  |
| <b>Состояние синусоидов</b>                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                   |                           |            |     |            |  |
| • расширение                                                                  | <u>0</u> , 1, 2, 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | +                                                                 | ++                        | +++        | +   |            |  |
| • капилляризация                                                              | <u>0</u> , 1, 2, 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | +++                                                               | +++                       | +          | —   |            |  |
| • цепочки лимфоцитов                                                          | <u>0</u> , 1, 2, 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | —                                                                 | ++                        | +          | —   |            |  |
| • гиперплазия клеток РЭС                                                      | 0, <u>1</u> , 2, 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ++                                                                | +++                       | +          | +   |            |  |
| <b>Прочие изменения</b>                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                   |                           |            |     |            |  |
| • гемосидероз                                                                 | <u>0</u> , 1, 2, 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | +                                                                 | +                         | +          | +   |            |  |
| • липофузиоз                                                                  | <u>0</u> , 1, 2, 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | +                                                                 | ++                        | +          | +   |            |  |
| • другие изменения (указать)                                                  | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                   |                           |            |     |            |  |
| Иммуногистохимическое исследование биоптата                                   | ВПГ1++; ВПГ2++; ВЭБ++; ПВЧ+; ВИЧ-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                   |                           |            |     |            |  |
| Степень гистологической активности гепатита                                   | слабая, <b>умеренная</b> , выраженная                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                   |                           |            |     |            |  |
| Стадия хронизации гепатита                                                    | <b>I, II, III; IV (цирроз)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                   |                           |            |     |            |  |
| Морфологическое заключение:                                                   | Комбинированное поражение печени (ВИЧ, ВГС, ПИН) преимущественно вирусной этиологии: хронический гепатит умеренной степени активности, (ГИСА по В.В. Серову – 23 балла, R.G. Knodell -5 баллов), 2 стадии хронизации (фиброз по В.В. Серову – 2 балла, R.G. Knodell -1 балл). Умеренная выраженная экспрессия антигенов ВПГ1, ВПГ2, ВЭБ и слабо выраженная ВПЧ в гепатоцитах. |                                                                   |                           |            |     |            |  |

**Заключение.** По результатам изучения патоморфологии печени, структуры синусоидальных клеток печени, внутрипеченочной экспрессии оппортунистических инфекций и иммунологических маркеров можно сделать выводы.

У пациентов с ВИЧ-инфекцией, несмотря на молодой возраст и средний «стаж» ВИЧ-инфекции (менее 10 лет), в 100% случаев установлено поражение печени различной этиологии, стадии и активности [21, 66].

У 80% пациентов с ВИЧ-инфекцией гепатотоксическими факторами, приводящими к диффузному поражению печени и развитию цирроза печени и «печеночной» летальности, являлись комбинированные воздействия ВГС, ПИН и алкоголя [67].

Наиболее значимое влияние на прогрессирование патологии печени, формирование ЦП и «печеночных» причин летальности у ВИЧ-инфицированных пациентов оказало воздействие алкоголя в комбинации с другими ГТФ.

Ко-инфекция ВГС, а так же комбинированное воздействие ВГС и ПИН при отсутствии злоупотребления алкоголем характеризовалось высокой частотой ГНА.

У 63,9% пациентов с хроническими диффузными болезнями печени отмечено быстро прогрессирующее поражение печени, характеризующееся наличием гепатита умеренной (27,7%) и высокой активности (6,7%), цирроза печени (28,6%), приводящих к «печеночной» летальности в 21,8% случаев.

У 36,1% пациентов установлено медленно прогрессирующее течение гепатопатологии, характеризующееся минимальными гистологическими изменениями в печени, при наличии влияния комбинированных гепатотоксических факторов в виде ВИЧ+ВГС или ВИЧ+ВГС+ПИН и отсутствии воздействия алкоголя [68, 69].

Стеатоз печени как морфологический признак поражения печени под влиянием комбинированного воздействия гепатотоксических факторов чаще регистрировался при ко-инфекции ВГС и АЛК и ассоциировался с наличием воспаления и выраженного септального фиброза/цирроза печени.

Поражение желчевыводящих путей в виде деструкции, пролиферации и внутрипеченочного холестаза ассоциировалось с

воспалением, фиброзом и стеатозом печени и было наиболее выражено у пациентов, злоупотреблявших алкоголем и наличием ко-инфекции ВГС. У 2 (1,6%) пациентов выявлена микрохолангиоаденома.

Злокачественные опухолевые поражения печени у ВИЧ-инфицированных пациентов, составившие 2,5% (3 случая).

Развитие вторичного гнойного гепатита как проявление септикопиемии у 2,5% ВИЧ-инфицированных лиц происходило на фоне иммунодефицита и комбинированного воздействия гепатотоксических факторов (ПИН, ВГС), составивших неблагоприятный преморбидный фон.

Внутрипеченочная локализация оппортунистических инфекций при стандартной световой микроскопии установлена в 22,1% случаев и была представлена преимущественно туберкулезом [21].

Туберкулез у ВИЧ-инфицированных пациентов часто протекает на фоне хронического поражения печени полиэтиологической природы (вирусной, токсической, алкогольной). Туберкулезное поражение печени у ВИЧ-инфицированных пациентов встречается значительно чаще по сравнению с пациентами без ВИЧ-инфекции, что связано с преобладанием гематогенных форм туберкулеза в условиях выраженной иммуносупрессии при ВИЧ-инфекции. Специфическое поражение печени встречалось у 85% пациентов при гематогенном генерализованном туберкулезе, характеризовалось преобладанием экссудативно-альтеративных изменений в гранулемах, скудными пролиферативными реакциями, в 52,6% случаев носило крупноочаговый характер [27, 28, 29].

При ВТ при ВИЧ-инфекции формирование туберкулезного гепатита было связано с терминальной милиаризацией, протекало по типу милиарного гепатита во всех наблюдаемых случаях. Своевременное назначение АРТ, профилактика и лечение туберкулеза являются основными направлениями профилактики туберкулеза и специфического поражения печени при ВИЧ-инфекции. Особенности патоморфологии печени при ко-инфекции туберкулез/ВИЧ необходимо учитывать как при



терапии туберкулеза, так и при верификации причин поражения печени у ВИЧ-инфицированных пациентов [28].

У пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС установлены выраженные нарушения микроциркуляции в синусоидах печени, проявляющиеся окклюзией синусоидов, наличием электронно-плотных масс и вакуолей, агрегацией в них эритроцитов, сужением пространства Диссе.

Морфологическими признаками активации иммунных реакций в синусоидах печени всех пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС были:

- активация и выраженная деструкция КК, которая ассоциировалась с клинико-лабораторными признаками активной стадии ВИЧ-инфекции;
- выраженные деструктивные изменения ЭКС с формированием булавовидных полимембранных образований на поверхности;
- активация ЗКП, кооперация их с лимфоцитами, капилляризация синусоидов и формирование перикапиллярного фиброза;
- межклеточные кооперации СКП с агрессивными лимфоцитами и плазматическими клетками;
- проникновение лимфоцитов и эритроцитов в перикапиллярное пространство, их тесный контакт с гепатоцитами и КК [33].

Основными морфологическими признаками нарушения функции гепатоцитов были:

- дистрофические изменения ядер, митохондрий, ГрЭС и комплекса Гольджи;
- умеренная активация гладкой цитоплазматической сети;
- гиперплазия первичных и вторичных лизосом, в т.ч. структур, содержащих электронно-плотные участки и липидные глобулы (липофусцинсодержащие лизосомы либо липидолизосомы);
- липидная инфильтрация гепатоцитов;
- утолщение клеточных соединений латеральных поверхностей гепатоцитов в области желчных капилляров;
- отложение экстрацеллюлярного матрикса,

напоминающего материал базальной пластинки, между гепатоцитами.

У пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС установлены выраженные ультраструктурные нарушения со стороны микроциркуляторного русла, синусоидальных и паренхиматозных клеток печени, морфологические признаки активации иммунных реакций в печени, ускорение процессов фиброза [47, 50].

По результатам иммуногистохимических исследований установлено, что этиологический спектр вирусных поражений печени представлен комбинацией вирусов: ВПГ 1 и 2 типов, ВПЧ, ВЭБ, ВИЧ. АГ ВПГ 1 и 2 типов в гепатоцитах выявлялись у 95,2% пациентов.

Умеренная и выраженная внутрипеченочная экспрессия в гепатоцитах одновременно 3 антигенов (ВПГ 1 и 2 типов, ВПЧ) способствует быстрому прогрессированию патологии печени при ВИЧ-инфекции, так как ассоциируется с выраженными воспалительными и фиброзными изменениями в ткани печени, высокой частотой цирроза печени и «печеночных» причин смерти ВИЧ-инфицированных пациентов [54, 55].

Установлены иммунологические признаки, доказывающие более выраженную активацию внутрипеченочного иммунитета у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС по сравнению с пациентами без ко-инфекции ВГС. Продуктивная ВИЧ- и ВГС-инфекция гепатоцитов и КК приводила к более выраженной активации КК и повышенной экспрессии в них TNF- $\alpha$ . Быстро прогрессирующий вариант поражения печени при ко-инфекции ВИЧ/ВГС характеризуется более выраженной активацией клеток ВИП, повышением содержания ЕК в ВИП, что ассоциируется с более выраженной экспрессией маркеров герпетических инфекций ВПГ 1 и 2 типов в клетках печени по сравнению с медленно прогрессирующим вариантом. Полученные результаты обосновывают необходимость применения терапевтических подходов, направленных на редукцию продуктивной ВИЧ- и ВГС-инфекции в печени, позволяющей снизить избыточную активации воспалительных иммунных реакций и экспрессию маркеров ОИ.

## Литература

1. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study / R. Weber [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2006. – № 166. – P. 1632-1641.
2. Koziel, M. Viral Hepatitis in HIV Infection / M. Koziel, M. Peters // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 356, № 10. – P. 1445-1454.
3. Crane, M. Human immunodeficiency virus infection and the liver / M. Crane, D. Iser, S. Lewin // World J. Hepatol. – 2012. – № 4 (3). – P. 9-98.
4. «Печеночная» летальность ВИЧ-инфицированных пациентов / Н.В. Матиевская [и др.] // Медицинская панорама. – 2011. – № 1 (118). – С. 3-6.
5. Цыркунов, В.М. HCV-инфекция : История. Этиология. Эпидемиология. Патоморфогенез. Патоиммуногенез. Апоптозогенез. Классификация. Хронический гепатит С. Клиника. Ко-инфекция. Исходы. Диагностика. Биопсия печени. Лечение. Диспансеризация. Профилактика. Взрослые, дети, беременные : монография / В.М. Цыркунов, Н.В. Матиевская, С.П. Лукашик ; под ред. В.М. Цыркунова. – Минск : Асар, 2012. – 480 с.
6. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America [Electronic resource] // Morbidity and Mortality Weekly Report. – 2009. – Vol. 58, № RR-4. – 216 p. – Mode of access : [//www.cdc.gov/mmwr](http://www.cdc.gov/mmwr). – Date of access : 01.05.2010.
7. Price, J.C. Liver Disease in the HIV-Infected Individual / J.C. Price, C. Thio // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – Vol. 8, № 12. – P. 1002-1012.
8. Human Immunodeficiency Gp120 modulates the biology of human hepatic stellate cells: a link between HIV infection and liver fibrogenesis / R. Bruno [et al.] // Gut. – 2010. – № 59. – P. 513-520.
9. Balasubramanian, A. Underlying pathophysiology of HCV infection in HIV positive drug users / A. Balasubramanian, J.E. Groopman, R. K. Ganju // J. Addict. Dis. – 2008. – Vol. 27 (2). – P. 75-82.
10. Virus (HIV)-1 Infects Human Hepatic Stellate Cells and Promotes Collagen I and Monocyte Chemoattractant Protein-1 Expression: Implications for the Pathogenesis of HIV/Hepatitis C Virus – Induced Liver Fibrosis / A.C. Tuyama [et al.] // Hepatology. – 2010. – № 52 (2). – P. 612-622.
11. Wilcox, C.M. Current concepts of gastrointestinal disease associated with human immunodeficiency virus infection / C.M. Wilcox // Clin. Persp. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 3. – P. 9-17.
12. Nunez, M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management / M. Nunez // J. Hepatol. – 2006. – № 44. – P. 132-139.

13. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol / D. Salmon-Ceron [et al.] // J. Hepatol. – 2005. – № 42. – P. 799-805.

14. Szabo, G. Mechanisms of alcohol-mediated hepatotoxicity in human immunodeficiency-virus-infected patients / G. Szabo, S. Zakhari // World J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 17, № 20. – P. 2500-2506.

15. Маянский, Д.Н. Клеточно-молекулярные механизмы формирования цирроза печени / Д.Н. Маянский, А.А. Зубахин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – № 6. – С. 6-12.

16. Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence area / M. Badri [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2001. – № 5. – P. 225-232.

17. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic / E.L. Corbett [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2003. – № 163. – P. 1009-1021.

18. Поражения печени при вторичных заболеваниях у пациентов с ВИЧ-инфекцией / В.И. Шахгильдян [и др.] // Терапевтический архив. – 2002. – Т. 74, № 11. – С. 40-43.

19. Этиологическая структура и особенности поражений печени у пациентов с ВИЧ-инфекцией / А.В. Кравченко [и др.] // Терапевтический архив. – 1997. – Т. 69, № 11. – С. 32-35.

20. Viral opportunistic infections in patients with HIV-infection / V.D. Moskaliuk [et al.] // Інфекційні хвороби. – 2012. – № 3 (69). – С. 12-15.

21. Патоморфология печени у ВИЧ-инфицированных пациентов / Н.В. Матиевская [и др.] // Інфекційні хвороби. – 2012. – № 3 (69). – С. 15-23.

22. Патоморфологические особенности туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов / Н.В. Матиевская [и др.] // Здоровоохранение. – 2010. – № 9. – С. 4-8.

23. Барлетт, Д. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции / Д. Барлетт, Д. Галант, П. Фам. – Москва : Р. Валент, 2010. – 490 с.

24. Вольф, С.Б. Методы предупреждения и коррекции органотропных воздействий полихимиотерапии туберкулеза / С.Б. Вольф, И.С. Гельберг, М.И. Бушма. – Минск : Беларусь, 2003. – 214 с.

25. Wood, R. Risk factors for developing tuberculosis in HIV-1-infected adults from communities with a low or very high incidence of tuberculosis [Electronic resource] / R. Wood, G. Maartens, C.J. Lombard // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2000. – № 23. – P. 75-80.

26. ТБ/ВИЧ : клинич. рук. / Всемир. орг. здравоохранения ; авт.-сост.: Э. Харрис, Д. Махер, С. Грэхем. – 2-е изд. – Женева : ВОЗ, 2006. – 224 с.

27. Матиевская, Н.В. Патоморфологические особенности поражения печени при ко-инфекции туберкулез/ВИЧ / Н.В. Матиевская, Н.И. Прокопчик, В.М. Цыркунов // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2012. – № 1. – С. 66-69.

28. Клинико-морфологические особенности и проблемы диагностики генерализованного гематогенного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов / Н.В. Матиевская [и др.] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2010. – № 4. – С. 49-51.

29. Туберкулезное поражение печени у больной ко-инфекцией (ВИЧ/НСV) / Н.В. Матиевская [и др.] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2009. – № 1. – С. 129-131.

30. Ивашкин, В.Т. Механизмы иммунной толерантности и патологии печени / В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – № 2. – С. 2-13.

31. McCuskey, R.S. The Hepatic Microvascular System in Health and Its Response to Toxicants / R.S. McCuskey // The anatomical record. – 2008. – № 291. – P. 661-671.

32. Kmiec, Z. Cooperation of liver cells in health and disease / Z. Kmiec // Adv. Anat. Embryol. Cell. Biol. – 2001. – № 161. – P. 151.

33. Структура синусоидальных клеток печени у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВИРУС Гепатит С / Н.В. Матиевская [и др.] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2013. – № 1. – С. 26-30.

34. Hepatic microcirculatory disturbances in patients with chronic hepatitis B / H. Jinghua [et al] // Chin. Med. J. – 2002. – Vol. 115, № 1. – P. 65-68.

35. Primary cultures of endothelial cells from the human liver sinusoid are permissive for human immunodeficiency virus type 1 / A. Steffan [et al] // PNAS. USA. – 1992. – Vol. 89. – P. 1582-1586.

36. Gressner, A.M., Cellular communications and cell-matrix interactions in the pathogenesis of fibroproliferative diseases: liver fibrosis as a paradigm / A.M. Gressner, M.G. Bachem // Ann. Biol. Clin. – 1994. – Vol. 52. – P. 205-226.

37. Kupffer cells are depleted with HIV immunodeficiency and partially recovered with antiretroviral immunoreconstitution / A. Balagopal [et al.] // AIDS. – 2009. – № 23 (18). – P. 2397-2404.

38. Inhibition of HIV-1 replication with stable RNAi-mediated knockdown of autophagy factors / J.M. Eekels [et al.] // Virology J.. – 2012. – Vol. 9. – P. 69-80.



39. Permissivity of primary cultures of human Kupffer cells for HIV-1 / M.P. Schmitt [et al.] // AIDS Res. Hum. Retroviruses. – 1990. – № 6 (8). – P. 987-991.

40. Cubero, F.J. Kupffer cells and alcoholic liver disease / F.J. Cubero, N. Nieto // Rev. Esp. Enferm. Dig. – 2006. – Vol. 98, № 6. – P. 460-472.

41. Brandão, D.F. Liver cirrhosis and hepatic stellate cells [Electronic resource] / D.F. Brandão // Acta Cir. Bras. [serial on the Internet]. – 2006. – № 21. – Mode of access : <http://www.scielo.br/acb>. – Date of access : 28.06.2012.

42. HIV and HCV Cooperatively Promote Hepatic Fibrogenesis via Induction of Reactive Oxygen Species and NFκB / W. Lin [et al.] // J. Biol. Chem. – 2011. – № 286. – P. 2665-2674.

43. Waki, K. Macrophages and cell-cell spread of HIV-1 / K. Waki, E. Freed // Viruses. – 2010. – № 2. – P. 1603-1620.

44. Бе́ляков, Н.А. Вирус иммунодефицита человека – медицина / Н.А. Бе́ляков; под ред. Н.А. Бе́лякова, А.Г. Рахмановой. – 2-е изд. – Санкт-Петербург : Балт. мед. образоват. центр, 2011. – Гл. 2 : Патофизиология ВИЧ-инфекции / М.Р. Бобкова. – С. 39-62.

45. A monoclonal antibody that recognizes a formalin-resistant epitope on the p24 core protein of HIV-1 / G. Kaluza [et al.] // Path., Res. and Pract. – 1992. – Vol. 188. – P. 91-96.

46. Оптимизация обследования и проведения антиретровирусной терапии у взрослых и подростков : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Республики Беларусь 20.12. 2012 г. № 240-1212 / Учреждения-разработчики: УО «БГУ», УЗ «Гор. клинич. инфекц. больница № 3» ; авт.: И.А. Карпов [и др.]. – Минск, 2012. – 63 с.

47. Матиевская, Н.В. Ультраструктура гепатоцитов у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС / Н.В. Матиевская, В.М. Цыркунов, Р.И. Кравчук // Актуальные проблемы медицины : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 55-летию УО «ГрГМУ», (3-4 окт. 2013 г.) : в 2-х ч. / отв. ред. В.А. Снежицкий. – Гродно : ГрГМУ, 2013. – Ч. 2. – С. 34-37.

48. Ультраструктурное и стереологическое исследование печени при хронической микст-инфекции HCV+HBV / О.А. Постникова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 152, № 12. – С. 712-715.

49. Чиркин, А.А. Молекулярные механизмы повреждения печени / А.А. Чиркин // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2000. – № 1. – С. 26-33.

50. Сравнительный анализ ультраструктуры печени у больных при моно HCV-инфекции и ко-инфекции HCV/ВИЧ / Р.И. Кравчук, Н.В. Матиевская, В.М. Цыркунов, С.А. Черняк // Актуальные вопросы гепатологии : экспериментальная гепатология, терапевтическая

гепатология, хирургическая гепатология : материалы 10-го междунар. симп. гепатологов Беларуси, Гродно, 26-27 сент. 2013 г. / редкол.: В.М. Цыркунов (отв. ред.) и др. – Гродно : ГрГМУ, 2013. – С. 75-76.

51. Жировая дистрофия гепатоцитов и хронический HCV-гепатит / Г.И. Сторожаков [и др.] // Архив патологии. – 2000. – № 6. – С. 27-32.

52. Thomas, D.L. Hepatitis C and human immunodeficiency virus infection / D.L. Thomas // Hepatology. – 2002. – № 36. – P. 201-209.

53. Role of alcohol in the progression of liver disease caused by hepatitis C virus infection / G. Ostapowicz [et al.] // Hepatology. – 1998. – № 27. – P. 1730-1735.

54. Матиевская, Н.В. Экспрессия антигенов ВПГ 1 и 2 типов в гепатоцитах ВИЧ-инфицированных пациентов : материалы 13-го Съезда НОГР, 17-й Северо-Запад. науч. конф. «Санкт-Петербург – Фармакотерапия-2013» и 7-го Санкт-Петербург. гепатол. конгр., (11-12 марта 2013 г.) / Н.В. Матиевская // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2013. – № 1. – М 18. – № 57.

55. Матиевская, Н.В. Экспрессия антигенов оппортунистических инфекций в гепатоцитах ВИЧ-инфицированных пациентов : материалы V Ежегод. Всерос. Конгр. по инфекц. болезням, (Москва, 25-27 марта 2013 г.) / Н.В. Матиевская // Инфекционные болезни. – 2013. – Т. 11 (прил. 1). – С. 256.

56. Матиевская, Н.В. Значение биопсии печени и мониторинга морфологических изменений в печени при хронической HCV-инфекции / Н.В. Матиевская, В.М. Цыркунов, Н.И. Прокопчик // Медицинские новости. – 2010. – № 8. – С. 90-96.

57. Hepatitis C and Human Immunodeficiency Virus Envelope Proteins Cooperatively Induce Hepatocytic Apoptosis via an Innocent Bystander Mechanism / N. Munshi et al. // The Journal of Infectious Diseases. – 2003. – Vol. 188. – P.1192-1204

58. Gershwin, M.E. Immunopathogenesis and therapy of hepatitis C / M.E. Gershwin, J.M. Vierling, M.P. Manns // Liver Immunology / Hanley&Belfus, Ink. – Philadelphia, 2003. – 498 p.

59. Хаитов, Р.М. Иммунология : учеб.для студентов мед. вузов / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатьева, И.Г. Сидорович. – Москва : Медицина, 2000. – 432 с.

60. Joyce, M.A. The cell biology of hepatitis C virus / M.A. Joyce, D. Lorne, J. Tyrrell // Microbes and Infect. xx. – 2010. – P. 1-9.

61. Preservation of intrahepatic hepatitis C virus (HCV)-specific CD4+ T cell responses despite global loss of CD4+T cells in HCV/HIV coinfection / C. Morishima et al. // The Journal of Infectious Diseases. – 2007. – Vol. 196. – P. 577-586.

62. Human Immunodeficiency Virus–Induced Apoptosis of Human Hepatocytes via CXCR4 / S. R. Vlahakis et al.] // The Journal of Infectious Diseases. – 2003. – Vol. 188. – P.1455–1460.

63. Матиевская, Н.В. Особенности клеточного иммунитета у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС / Н.В. Матиевская, В.М. Цыркунов, А.Е. Гончаров // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, № 4. – С. 6-11.

64. Activation and Cell Cycle Antigens in CD4+ and CD8+ T Cells Correlate with Plasma Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) RNA Level in HIV-1 Infection / J.M. Orendi [et al.] // The J. of Infect. Dis. – 1998. – № 178. – P. 1279-1287.

65. Engelman, A. The structural biology of HIV- 1: mechanistic and therapeutic insights / A. Engelman, P. Cherepanov // Nat. Rev. Microbiol. – 2012. – Vol. 10. – P. 279-290.

66. Цыркунов, В.М. Биопсия печени : пособие для врачей и студентов лечеб., педиатр., мед.-диагност. фак. / В.М. Цыркунов, Н.В. Матиевская, Н.И.Прокопчик ; М-во здравоохранения Республики Беларусь, УО «ГрГМУ», Каф. инфекц. болезней с курсом дет. инфекций, Каф. патол. анатомии]. – Гродно : ГрГМУ, 2013. – 54 с.

67. Матиевская, Н.В. Гепатотоксические факторы у ВИЧ-инфицированных пациентов / Н.В. Матиевская // Современные проблемы инфекционной патологии человека : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Республики Беларусь, Респ. науч.-практ. центр эпидемиологии и микробиологии ; под ред. Л.П. Титова [и др.]. – Минск : ГУ РНМБ, 2012. – Вып. 5. – С. 162-166.

68. Матиевская, Н.В. Варианты патоморфологического поражения печени у ВИЧ-инфицированных пациентов / Н.В. Матиевская, В.М. Цыркунов, Н.И.Прокопчик // Актуальные вопросы инфектологии : сб. ст. Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 50-летию каф. инфекц. болезней с курсом дет. инфекций УО «ГрГМУ», 19 окт. 2012 г. / отв. ред. В.М. Цыркунов. – Гродно : ГрГМУ, 2012. – С. 165-168.

69. Алгоритм морфологической диагностики комбинированных поражений печени у ВИЧ-инфицированных пациентов : утв. 2013 рег. № 145-1113 / В.М. Цыркунов, Н.И. Прокопчик, Н.В. Матиевская, М.Г. Зубрицкий ; М-во здравоохранения Республики Беларусь, Гродн. гос. мед. ун-т. – Гродно, 2013. – 8 с. : табл.

## ГЛАВА 4

### КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ГЕПАТИТА С ВО ВЗАИМОСВЯЗИ

#### 4.1 Особенности течения ко-инфекции ВИЧ/ВГС

Естественное течение ВГС-моноинфекции у иммунокомпетентных пациентов приводит к хронизации инфекции в 80-85% случаев. У большинства пациентов хроническая инфекция остается стабильной непрогрессирующей, однако у 15–20% формируется цирроз печени (ЦП) в течение 20-30 лет после инфицирования. У 6% пациентов с ЦП возникает декомпенсированная стадия болезни. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) у пациентов с ЦП формируется с частотой от 1 до 4% в год [1]. В настоящее время отмечается феномен старения ВГС-инфекции, который проявляется появлением ЦП и ГЦК у лиц, инфицированных ВГС 20–30 лет назад. Учитывая особенности естественного течения ВГС-инфекции, ожидается постепенное увеличение заболеваемости и летальности, ассоциированной с ВГС-инфекцией, в ближайшие 20 лет. Предполагается, что количество лиц, имеющих «стаж» ВГС-инфекции более 20 лет, будет нарастать до 2015 г. и достигнет более 50% от всех ВГС-инфицированных пациентов. В то время как частота ЦП и ГЦК (как неблагоприятных отдаленных проявлений ВГС-инфекции) будут иметь тенденцию к росту в течение ближайших 20-30 лет [2, 3, 4].

В РБ сохраняются общемировые закономерности эпидпроцесса по ВГС-инфекции, что проявляется в последовательном нарастании частоты вновь регистрируемых хронических форм заболевания при выраженном снижении частоты острого гепатита. Кроме того, косвенным признаком, свидетельствующим в пользу нарастания частоты неблагоприятных отдаленных исходов хронической ВГС-инфекции, является стабильный рост частоты новых случаев ГЦК в течение 8 лет наблюдения – с 15,3% среди всех злокачественных новообразований печени в 2000 г. до 42% в 2008 г. [3, 5, 6].

Во многих исследованиях было доказано, что ко-инфекция с ВИЧ является независимым фактором риска для прогрессирования поражения печени у ВГС-инфицированных пациентов. В таблице 4.1 представлены результаты нескольких крупных исследований по оценке влияния ко-инфекции ВИЧ на течение хронической ВГС-инфекции [7, 8, 9].

Таблица 4.1 – Поражение печени у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС

| Автор, год исследования                                 | n      | Выводы исследования                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Darby et al., 1997                                      | 4865   | Ко-инфекция ВИЧ/ВГС ассоциируется с увеличением на 5,1% летальности от рака печени и болезней печени во всех возрастных группах.                                                                                               |
| Rosental et al., 2003                                   | 25 178 | Декомпенсация болезни печени составила 14,3% в структуре летальности пациентов с ко-инфекцией в 2001 г.                                                                                                                        |
| Graham et al., 2001 (мета-анализ данных 8 исследований) |        | Относительный риск декомпенсации болезни печени – 6,14 (95% ДИ: 2,86–13,20)<br>Относительный риск гистологически подтвержденного цирроза печени: 2,07 (95% ДИ: 1,4–3,07).                                                      |
| Di Martino et al., 2001                                 | 80     | Ко-инфекция ассоциируется с увеличением индекса шкалы Кнодель, повышением индекса воспалительной активности ( $p=0,023$ ).                                                                                                     |
| Benhamou et al., 1999                                   | 122    | Ко-инфекция ассоциируется с 13% увеличением интенсивности фиброза печени, увеличением медианы частоты прогрессии фиброза на 0,047 ЕД/год, с 24% увеличением частоты гепатитов умеренной и выраженной активности ( $p<0,001$ ). |

Как видно из представленной таблицы 4.1, ВИЧ-инфекция оказывает негативное влияние на течение ВГС-инфекции, что проявляется ускорением прогрессии гепатита в цирроз печени, более ранним возникновением ГЦК. Было показано, что частота «печеночных» причин смерти при ко-инфекции возрастает более чем в 13 раз при уровне CD4+Т-лимфоцитов менее 50 по сравнению с частотой летальных исходов у таких пациентов при уровне CD4 500 клеток и более [9]. Необходимо учитывать, что



данные закономерности влияния ВИЧ на течение ВГС-инфекции отмечаются у пациентов с ко-инфекцией при естественном развитии заболевания – при отсутствии своевременной высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ). В ряде исследований было показано, что у пациентов, получающих ВААРТ, снижается риск и скорость прогрессии хронической ВГС-инфекции в цирроз печени и ГЦК, что подчеркивает патогенетическую роль иммунодефицита в прогрессировании фиброза печени при ВГС-инфекции [9, 10].

Несмотря на позитивное влияние ВААРТ на выживаемость и качество жизни ВИЧ-инфицированных пациентов, «печеночные» причины летальности среди пациентов с ко-инфекцией вирусами парентеральных гепатитов, находящихся на ВААРТ, достигают 14% и занимают второе место после причин, ассоциированных с развитием СПИДа [11, 12].

Выделяют две ведущие группы причин «печеночной» заболеваемости и летальности пациентов с ко-инфекцией, получающих ВААРТ:

1. Усиление гепатотоксичности антиретровирусных препаратов, особенно на фоне приема схем с невирапином и большими дозами ритонавира.
2. Обострение клинических проявлений ВГС-инфекции в результате синдрома реконструкции иммунной системы [13].

Влияние ВААРТ на скорость прогрессии фиброза печени у ВИЧ-инфицированных пациентов представлено в исследовании (Thein H.H. et al., 2008) [14]. Мета-анализ по результатам 17 опубликованных исследований по прогрессированию поражения печени у пациентов с ВИЧ/ВГС ко-инфекцией и 27 подобных исследований по ВГС-моноинфекции включал данные 3567 ВИЧ-инфицированных пациентов. Соотношение частоты цирроза печени в группе ВИЧ/ВГС ко-инфицированных и ВГС-моноинфицированных пациентов составило 2,1 (95% ДИ=1,5-3,0). При этом среди ВИЧ-инфицированных пациентов, не получавших ВААРТ, это соотношение составило – 2,5 (95% ДИ=1,8-3,4), а среди получавших ВААРТ – 1,7 (95% ДИ=1,1-2,8). В связи с чем авторы сделали заключение, что скорость прогрессирования фиброза печени у пациентов с ко-инфекцией

ВИЧ/ВГС в эру ВААРТ сохраняется практически такой же, как и до ВААРТ и остается более высокой по сравнению с ВГС-моноинфекцией. Авторы приходят к выводу, что ВААРТ не способна полностью нивелировать негативное влияние ВИЧ на скорость прогрессирования ВГС-инфекции. Это заключение подтверждает необходимость дополнительных мер для профилактики прогрессирования поражения печени у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, в частности проведения противовирусной терапии ВГС.

Таким образом, если увеличение заболеваемости и летальности при хронической ВГС-моноинфекции проявилось через 20–30 лет от момента инфицирования, ожидается, что среди пациентов с ко-инфекцией рост «печеночной» заболеваемости и летальности может проявиться гораздо раньше – в среднем через 10 лет от начала инфицирования. В США в период с 1999 г. по 2007 г. по данным официальной статистики зафиксировано увеличение ВГС-ассоциированной летальности до 15 106 случаев, в то время как ВИЧ-ассоциированная летальность снизилась до 12 734 случаев. К факторам, связанным с ВГС-ассоциированной летальностью, были отнесены хроническая болезнь печени, ко-инфекция ВГВ, алкоголь-ассоциированные причины, социальное неблагополучие и ко-инфекция ВИЧ. Большинство случаев ВГС- и ВГВ-ассоциированных смертей были зафиксированы у лиц среднего возраста. Лимитирующим фактором исследования явился факт отсутствия обследования на маркеры гепатитов С и В у части пациентов, включенных в исследование. Таким образом, в США к 2007 г. ВГС-ассоциированная летальность превысила ВИЧ-ассоциированную летальность. Для снижения ВГС и ВГВ-ассоциированной летальности авторы предлагают интенсифицировать выявление и лечение пациентов с хроническими вирусными гепатитами, включая и ко-инфицированных ВИЧ [15].

Доказательством роста «печеночной» патологии у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС служат результаты анализа клинических данных 4002 пациентов с хронической ВГС-инфекцией (среди них у 22% была ко-инфекция ВИЧ и ВГС) [16]. Установлено, что среди госпитализированных пациентов в связи

с «печеночными» причинами доля пациентов с ко-инфекцией ВИЧ и ВГС увеличилась с 0,9% за период с 1994–1996 гг. до 5,9% – за период с 2002 по 2004 г. При этом среди пациентов с ко-инфекцией ВИЧ отмечено среднегодовое нарастание частоты «печеночных» причин госпитализаций до 40,3% в динамике наблюдения. При этом отмечено увеличение продолжительности пребывания в стационаре ВИЧ-инфицированных пациентов на 37,2% по сравнению с пациентами без ко-инфекции ВИЧ. Характерно, что пациенты с ко-инфекцией были моложе пациентов с ВГС-моноинфекцией приблизительно на 10 лет (40,2 и 49,9 лет, соответственно), среди них было больше мужчин [16].

Практически во всех исследованиях по ко-инфекции ВИЧ/ВГС подтверждается негативное влияние ВИЧ-инфекции на скорость прогрессии патологии печени. Однако необходимо учитывать, что многие исследования имеют различные лимитирующие факторы, которые не позволяют прилагать полученные результаты ко всем пациентам с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС [17].

В исследование, представляющее мета-анализа данных 29 опубликованных исследований по проблеме ВИЧ/ВГС ко-инфекции, было включено 16750 ВГС-позитивных пациентов. Среди них 6242 были ВИЧ-позитивными, 10508 – ВИЧ-негативными. Оценивалось влияние ВИЧ-инфекции на течение ВГС-инфекции, частоту формирования ЦП, декомпенсации функции печени, летальных исходов, ГЦК. Мета-анализ подтвердил, что ВИЧ ускоряет прогрессию ВГС-инфекции в ЦП, так как сочетанное скорректированное отношение шансов (OR) было равно 1.47 (95% ДИ=1,27-1,70), способствует развитию декомпенсации болезни печени (OR=5,45, 95% ДИ=2,54-11,71), увеличивает частоту летальных исходов (OR=3,60, 95% ДИ = 3,12-4,15). В то же время не установлено влияния ВИЧ на формирование ГЦК на фоне ВГС-инфекции (OR=0,76, 95% ДИ=0,50 и 1,14). Существенными лимитирующими факторами в данном исследовании явились: отсутствие анализа о влиянии применения ВААРТ и злоупотребления алкоголем на формирование патологии печени у пациентов, включенных в анализ, что было связано с разными критериями злоупотребления

алкоголем, использованными в исследованиях. Кроме того, в анализ были включены преимущественно пациенты мужского пола, страдающие гемофилией, ПИН, что не позволяет применить полученные результаты ко всей популяции ВИЧ-инфицированных пациентов [17].

Сравнение продолжительности «стажа» инфекций до появления нарушения функции печени установило ускорение прогрессии поражения печени у ко-инфицированных пациентов по сравнению с ВГС-моноинфекцией в среднем на 8 лет. Основным гистоморфологическим признаком поражения печени при ко-инфекции ВИЧ/ВГС являлся фиброз, в то время как воспалительные изменения в печени были выражены незначительно. Авторы предположили, что нарушение функции иммунной системы, особенно увеличение CD8+Т-лимфоцитов, на фоне ингибирования гуморального ИО, а также непосредственно ВИЧ-инфекция являются основными причинами в прогрессировании патологии печени при ко-инфекции [18].

Патогенез поражения печени при ко-инфекции ВИЧ/ВГС является многофакторным. Однако среди множества влияющих факторов R. Bruno и соавторы выделяют 2 ведущие причины: хроническая персистенция ВГС на фоне нарушенного клеточного иммунитета и активация ИС, приводящая к секреции провоспалительных и профибротических цитокинов [19, 20].

Влияние ВГС на течение ВИЧ-инфекции изучалось во многих исследованиях. Для оценки влияния ко-инфекции ВГС на течение ВИЧ-инфекции было выполнено исследование по сравнению показателей CD4+ Т-лимфоцитов и плазменного уровня ВИЧ в группах ВИЧ/ВГС ко-инфицированных и ВИЧ-инфицированных пациентов. Общее количество ВИЧ-инфицированных пациентов, включенных в исследование, составило 902 пациента, 72% из них имели ко-инфекцию ВИЧ/ВГС. В исследовании было установлено, что средний уровень CD4+ Т-лимфоцитов был ниже у ВГС-позитивных пациентов при сравнении с ВГС-негативными ( $518 \pm 282$  кл/мкл и  $620 \pm 302$  кл/мкл, соответственно,  $p < 0,001$ ). Средний показатель ВН ВИЧ в плазме был  $11\ 188 \pm 55\ 301$  кп/мл у ВГС-позитивных и  $6\ 352 \pm 32\ 152$  кп/мл – у ВГС-негативных пациентов ( $p = 0,03$ ).



Нетестируемый уровень ВН ВИЧ (<50 кп/мл) был обнаружен у 54% ВГС-инфицированных и у 64% ВГС-негативных пациентов ( $p=0,04$ ). ВААРТ получали 86% и 89% пациентов в сравниваемых группах. Средний прирост уровня CD4-лимфоцитов за двухлетний период АРТ у ВГС-позитивных лиц составил 53 кл/мкл (11%) у ВГС-позитивных и 111 (19%) – у ВГС-негативных пациентов ( $p<0,05$ ). Уровень ВН ВИЧ в результате ВААРТ снизился в среднем на 606 кп/мл (5%) у ВГС-позитивных пациентов и 5788 кп/мл (54%) – у ВГС-негативных ( $p<0,05$ ). Мультивариантный анализ установил существенную связь между наличием ко-инфекции ВГС и уровнем CD4, которая была независима по отношению к полу, возрасту, уровню ВН ВИЧ, приему ВААРТ, приверженности к терапии. Авторы пришли к выводу, что гепатит С ассоциируется с ухудшением иммунологического статуса у ВИЧ-инфицированных пациентов, что не связано с более низкой частотой получения ВААРТ и худшей приверженностью к терапии ко-инфицированных пациентов. Таким образом, гепатит С можно рассматривать как прямой ко-фактор прогрессирования ВИЧ-инфекции. В связи с этим противовирусная терапия ВГС может оказывать косвенное позитивное влияние на течение ВИЧ-инфекции [21].

Влияние хронической ВГС-инфекции на течение ВИЧ-инфекции изучалось в мультицентровом когортном проспективном канадском исследовании [22]. Дизайн исследования заключался в сравнении иммунологических и вирусологических показателей в 2 группах пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС. В 1 группу были включены пациенты с лабораторно подтвержденной хронической персистенцией ВГС (РНК ВГС+,  $n=236$ ), во 2 – пациенты с доказанным спонтанным клиренсом ВГС без предварительной противовирусной терапии (РНК ВГС-, анти-ВГС+,  $n=35$ ). Установлено, что в 1 группе пациентов ежегодный прирост исходного уровня CD4+Т-лимфоцитов на фоне АРТ был, как в минимум, в 7 раз медленнее по сравнению со 2 группой. Прирост абсолютного количества CD4+Т-лимфоцитов за год в 1 группе составил 4 (95% ДИ=0,6-8) кл/мкл, во 2 группе – 26 (95% ДИ=12 – 41) кл/мкл,  $p<0,001$ . Установлена также тенденция к более выраженному снижению



CD4+Т-лимфоцитов до начала АРТ в 1 группе по сравнению со 2 группой, хотя различия показателей были статистически не достоверны. Таким образом, авторы сделали вывод, что персистирующая хроническая ВГС-инфекция (РНК ВГС+) негативно влияет на восстановления иммунитета у ВИЧ/ВГС ко-инфицированных пациентов даже после нескольких лет АРТ [22].

Механизм негативного влияния ВГС на развитие ВИЧ-инфекции связывают с возможностью ВГС реплицироваться в ВИЧ-инфицированных CD4+Т-лимфоцитах и усиливать их апоптоз. Таким образом, авторы обосновывают необходимость как можно более раннего и агрессивного лечения обеих инфекций [23].

Механизм ускорения прогрессии поражения печени при ко-инфекции ВИЧ/ВГС связывают с активацией клеток Купфера при ВИЧ-инфекции, усиление ими продукции провоспалительных цитокинов Th2 типа, воспалительной инфильтрации ткани печени, что способствует повышению репликативной способности ВИЧ в условиях фиброгенеза в печени. Таким образом, предполагается, что при ко-инфекции ВИЧ/ВГС ВИЧ напрямую ускоряет ВГС-индуцированный фиброгенез [23].

В то же время использование генетических методов диагностики ВГС-инфекции продемонстрировало отсутствие данных в пользу более высокого риска хронизации ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных по сравнению с ВИЧ-негативными лицами. Так, частота выявления РНК ВГС у анти-ВГС позитивных пациентов с гемофилией не различалась достоверно у ВИЧ-позитивных (77%) и ВИЧ-негативных пациентов (60%). В других подобных исследованиях также не были получены достоверные различия в частоте выявления РНК ВГС в зависимости от инфицированности ВИЧ. ВГС серореверсия (изменение анти-ВГС позитивного статуса на негативный) в 2,5 раза чаще встречается среди ВИЧ-позитивных лиц, чем ВИЧ-негативных. От 60 до 90% анти-ВГС и ВИЧ-позитивных лиц имели тестируемый уровень вiremии ВГС [24].

Изучение особенностей клинического течения ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов проводилось во многих исследованиях. Несмотря на указания о более

неблагоприятном течении ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов, в ряде исследований было показано более стертое клиническое течение ХГС у данных пациентов [18]. Для уточнения причин нарушения функции печени у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС в исследовании, выполненном в Китае, проведен сравнительный анализ основных клинико-лабораторных показателей, характеризующих состояние печени, в 2 группах пациентов. В 1 группу были включены 82 пациента с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, во 2 группу – 62 пациента с ВГС-моноинфекцией. Сравнивались биохимические показатели функции печени (АлАТ, АсАТ, общий билирубин, общий белок, альбумин), морфологические изменения в прижизненных биоптатах печени, продолжительность болезни, изменение иммунного статуса, частота выявления HCV РНК. Группы были сопоставимы по возрасту и полу.

При сравнении биохимических показателей установлено, что в группе пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС отклонения от нормальных значений биохимических тестов встречались значительно реже по сравнению со 2 группой (58,5% и 85,5%, соответственно,  $p < 0,01$ ). Уровень АлАТ, АсАТ и общего билирубина был значительно ниже ( $p < 0,01$ ) а уровень общего белка – значительно выше ( $p < 0,01$ ) у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС при сравнении с группой ВГС-моноинфекции. Патоморфологическое исследование биоптатов печени не выявило существенных различий в степени воспалительных изменений и стадии фиброза печени в 2 группах пациентов. В группе ко-инфицированных пациентов было выявлено существенное снижение показателей CD4+ и рост CD8+Т-лимфоцитов, в то время как в группе ВГС-моноинфекции данные показатели были в пределах нормальных значений ( $p < 0,001$ ).

Авторы подчеркнули, что, несмотря на более частое отсутствие изменений печеночных ферментов у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, большинство из них относились к группам риска по развитию поражения печени (ПИН, гемофилия, МСМ). При этом практически у всех пациентов в группе отсутствовали клинические проявления заболевания, в то время как все включенные в исследование ВГС-моноинфицированные

пациенты обратились в клинику по поводу различных жалоб и симптомов со стороны ЖКТ [18].

Стертое клиническое течение ВГС-инфекции ВИЧ-инфицированных пациентов было подтверждено результатами патогистологических исследований печени умерших ВИЧ-инфицированных пациентов. Так, продемонстрировано, что приблизительно у 30% умерших пациентов в печени отсутствовали или были незначительно выражены признаки воспаления и фиброза печени [25, 26].

Необходимо помнить также, что ВИЧ сам по себе приводит к серьезным поражениям печени, поскольку способен взаимодействовать практически со всеми типами клеток печени, индуцируя воспаление, стеатоз, фиброз и другие патологические эффекты. Доказанными являются как минимум 2 фактора, приводящих к ВИЧ-индуцированному поражению печени, это – длительно воздействующая высокая ВН ВИЧ и низкий уровень CD4+Т-лимфоцитов, что в настоящее время встречается в странах с ограниченными ресурсами. Эти факторы обосновывают как можно более раннее начало АРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов, особенно при ко-инфекции ВГС [27, 28].

Таким образом, результаты различных исследований подтверждают актуальность ко-инфекции ВИЧ/ВГС, необходимость и сложность мониторинга данного состояния.

#### **4.2 Клинические и лабораторные особенности ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов**

Для изучения клинических особенностей ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов были сравнены клинико-лабораторные данные пациентов в 3 группах наблюдения: 1 группа – 127 пациентов с ко-инфекцией ВИЧ и ВГС, 2 группа – 40 ВИЧ-инфицированных пациентов без ко-инфекции вирусами парентеральных гепатитов, 3 группа – 119 пациентов с хронической ВГС-инфекцией, проживавших в Гродненском регионе [29]. Характеристика пациентов в группах по возрасту и полу представлена в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Характеристика пациентов по возрасту и полу

| Группы             | 1-я группа<br>(ВИЧ/ВГС),<br>n= 127 | 2-я группа<br>(ВИЧ),<br>n=40 | 3-я группа<br>(ВГС),<br>n=119 |
|--------------------|------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Средний<br>возраст | 33,2± 7,6                          | 31,5± 7,4                    | 41,9± 12,8*, **               |
| Мужчины            | 96 (75,6%)*                        | 17 (42,5%)                   | 70 (58,8%)                    |
| Женщины            | 31 (24,6%)                         | 23 (57,5%)                   | 49 (41,2%)                    |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении с пациентами 2 группы; \*\* –  $p < 0,05$  при сравнении с пациентами 3 группы, Mann-Whitney U Test

Как видно из таблицы 4.2, пациенты с хронической ВГС-моноинфекцией были старше ВИЧ-инфицированных пациентов. Распределение пациентов по возрасту и полу связано с особенностями эпидемиологического процесса по ВИЧ-инфекции в регионе. Подъем заболеваемости ВИЧ в Гродненском регионе отмечен относительно недавно – с 2000 г., когда была зафиксирована вспышка ВИЧ-инфекции в наиболее крупном районном центре Гродненской области – г. Лида, который по настоящее время является «эпицентром» ВИЧ-инфекции в регионе. Начиная с этого периода, отмечается постоянное увеличение новых случаев ВИЧ-инфекции в регионе: с 30 случаев на начало 2000 г. до 612 к середине 2013 г. В эпидпроцесс по ВИЧ-инфекции были вовлечены люди молодого возраста, среди которых большинство мужчин, так как до 2003 г. ведущим путем передачи ВИЧ был парентеральный путь среди наркопотребителей [34].

Известно, что хроническая ВГС-инфекция у пациентов без ко-инфекции ВИЧ имеет медленно прогрессирующее течение, длительное время остается бессимптомной [4]. Для изучения клинических особенностей ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов были сравнены клиничко-анамнестические данные пациентов в 3 группах: частота «печеночных» жалоб, наличие гепатомегалии, признаков цирроза печени и портальной гипертензии. Кроме того, была сравнена частота гепатотоксических факторов, таких как злоупотребление алкоголем, введение наркопрепаратов, наличие туберкулеза (таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Частота клинических проявлений поражений печени и присутствия гепатотоксических факторов в наблюдаемых группах пациентов

| Показатели                   | 1-я группа<br>(ВИЧ/ВГС),<br>n= 127 | 2-я группа<br>(ВИЧ),<br>n=40 | 3-я группа<br>(ВГС),<br>n=119 |
|------------------------------|------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| «Печеночные»<br>жалобы       | 23 (18,1%)*, **                    | 2 (5%)                       | 72 (60,5%)                    |
| Гепатомегалия                | 70 (55,1%)*                        | 10 (25%)                     | 44 (37,3%)                    |
| Цирроз печени                | 20 (15,7%)**                       | 2 (5%)                       | 12 (10,1%)                    |
| Туберкулез                   | 23 (18,1%)*                        | 2 (5%)                       | -                             |
| Злоупотребление<br>алкоголем | 32 (44,4%)*, **                    | 8 (25%)                      | 12 (30%)                      |
| ПИН                          | 100 (78,75%)**                     | 3 (7,5%)                     | -                             |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении с пациентами 3 группы,  
 \*\* –  $p < 0,05$  при сравнении с пациентами 2 группы, Mann-Whitney U Test

*«Печеночные жалобы».* Оценивалась частота таких жалоб, как тяжесть и боли в правом подреберье, тошнота, снижение аппетита, вздутие живота и другие диспептические расстройства. Как видно из табл. 4, «печеночные» жалобы в группе ко-инфекции встречались значительно реже, чем при моноинфекции ВИЧ. У 82% пациентов 1 группы полностью отсутствовали жалобы, указывающие на поражение гепатобилиарной системы, что указывает на более высокую частоту латентного течения ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов.

*Клинические проявления поражения печени.* Результаты объективного осмотра пациентов с ко-инфекцией ВИЧ и ВГС у 55% из них позволили выявить гепатомегалию различной степени, уплотнение структуры печени, что было подтверждено данными УЗИ печени. Клинические и УЗИ-признаки цирроза печени были выявлены у 15,7% пациентов. Желтуха, асцит, печеночные знаки отмечались у 7 пациентов с декомпенсацией болезни печени. Как видно из таблицы 4.3, частота клинических проявлений поражения печени (гепатомегалия, цирроз печени) чаще встречалась в группе пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС по сравнению с пациентами 2 и 3 групп.

Наличие печеночных жалоб, гепатомегалии и цирроза печени во 2 группе пациентов (ВИЧ+/ВГС-) указывает на



полифакторную природу поражения печени у ВИЧ-инфицированных пациентов, связанную не только с ко-инфекцией ВГС. В связи с этим была проанализирована частота токсических факторов (алкоголь, лекарства) и инфицирования туберкулезом в группах пациентов.

*Злоупотребление алкоголем.* Наличие злоупотребления алкоголем выяснялось из опроса пациента, его родственников и медицинского персонала, наблюдающего пациента по месту жительства (работники КИЗ). Злоупотребление констатировалось при наличии ежедневного употребления алкоголя в объеме более 60 мл спирта в течение 5 и более лет. Частота пациентов, злоупотребляющих алкоголем, в группе ко-инфекции ВИЧ и ВГС была достоверно выше, чем во 2 и 3 группах пациентов. Данный факт можно объяснить тем, что развитие эпидпроцесса по ВИЧ началось в социально дезадаптированной группе лиц, многие из которых неоднократно находились в местах лишения свободы. Как видно из таблицы 4.4, частота пациентов, злоупотребляющих алкоголем в 1 группе, составила 44,4%, в то время как во 2 и 3 группах пациентов – 25% и 30%, соответственно.

*Употребление наркотических препаратов.* Большинство пациентов (78,8%) в группе ко-инфекции ВИЧ и ВГС указали на употребление внутривенных наркотических препаратов в разные периоды своей жизни. В то же время во 2 группе пациентов (ВИЧ+/ВГС-) количество наркотических потребителей было достоверно меньше – 7,5% пациентов.

*Ко-инфекция туберкулез и ВИЧ.* Как видно из таблицы 4.3, различные формы туберкулеза были выявлены у 23 пациентов 1 группы (18,1%) и у 2 (5%) пациентов 2 группы. Необходимо учитывать, что ко-инфекция туберкулез и ВИЧ не только может приводить к специфическому поражению печени (туберкулезный гепатит) у ВИЧ-инфицированных пациентов, но и противотуберкулезная терапия обладает выраженными гепатотоксическими эффектами, особенно в комбинации с ВААРТ [27].

*Показатели АлАТ и АсАТ.* Биохимические маркеры цитолиза являются наиболее широко используемыми в практике тестами для определения активности патологического процесса в печени.

Известно, что при ВГС моноинфекции они далеко не всегда достоверно отражают гистологическую активность гепатита, могут оставаться в пределах нормы даже при выраженной степени активности гепатита. Так, результаты гистологического исследования печени у 159 пациентов с ХГС и стойко нормальной активностью АлАТ позволили выявить гепатит минимальной активности у 44%, гепатит умеренной или выраженной активности – у 4%, цирроз печени – у 1% [3].

Несмотря на более высокую частоту токсических факторов, показатели активности АлАТ у пациентов в группе ко-инфекции ВИЧ и HCV были ниже, чем у пациентов в группе хронической ВГС-моноинфекции и у пациентов в группе ВИЧ без ко-инфекции ВГС (таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Показатели АлАТ и АсАТ (абс/%) в наблюдаемых группах пациентов

| Показатели           | 1-я группа<br>(ВИЧ/ВГС),<br>n= 127 | 2-я группа<br>(ВИЧ), n=40 | 3-я группа<br>(ВГС), n=119 |
|----------------------|------------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| АлАТ (ед.)           | 80,03 ± 59,3*, **                  | 44,7 ± 42,3               | 126,8 ± 83,1               |
| Норм. АлАТ           | 38,2%*, **                         | 78,1%                     | 12,8%                      |
| Норм. АлАТ<br>без ЦП | 29,9%*, **                         | 71,9%                     | 12,8%                      |
| АсАТ (ед.)           | 78,4 ± 53,8*, **                   | 47,3 ± 41,7               | 91,2 ± 61,5                |
| Норм. АсАТ           | 21,5%*                             | 73,3%                     | 21,1%                      |
| Норм. АсАТ<br>без ЦП | 21,5%*                             | 73,3%                     | 21,1%                      |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении с пациентами 3 группы;

\*\* –  $p < 0,05$  при сравнении с пациентами 2 группы, Mann-Whitney U Test

Как видно из таблицы 4.4, у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ и ВГС нормальные показатели АлАТ встречались более чем в 3 раза чаще, чем в группе ВГС-моноинфекции, что указывает на более низкую биохимическую активность гепатита при ко-инфекции. Учитывая, что нормальные показатели трансаминаз печени могут встречаться при циррозе печени (ЦП), была проанализирована частота нормальных показателей печеночных ферментов при отсутствии ЦП в группах пациентов, которая также была выше в 1 группе пациентов.

*Факторы, влияющие на формирование цирроза печени при ко-инфекции ВИЧ и ВГС.* Учитывая достаточно высокую частоту ЦП в группе ко-инфицированных пациентов – 15,7%, были проанализированы клинико-лабораторные и анамнестические данные пациентов 1 группы с ЦП (n=20) и без ЦП (n=55) для выявления факторов, способствующих формированию ЦП (таблица 4.5).

Таблица 4.5 – Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ЦП при ко-инфекции ВИЧ и ВГС

| Показатели                | ВИЧ+ВГС, ЦП, n=20 | ВИЧ+ВГС, без ЦП, n=55 | p     |
|---------------------------|-------------------|-----------------------|-------|
| Возраст пациентов         | 33,6 года         | 33,2 года             | >0,05 |
| Мужчины                   | 11 (55%)          | 33 (60%)              | >0,05 |
| Женщины                   | 9 (45%)           | 22 (40%)              | >0,05 |
| Туберкулез                | 5 (25%)           | 13 (26,6 %)           | >0,05 |
| Злоупотребление алкоголем | 16 (80%)          | 16 (29,1 %)           | <0,05 |
| ПИН                       | 16 (80%)          | 35 (63,6%)            | >0,05 |
| «Стаж» болезни (годы)     | 9,5               | 6,7                   | <0,05 |
| 1 генотип HCV             | 57,1%             | 51,5 %                | >0,05 |
| 3а генотип HCV            | 42,9%             | 48,5%                 | >0,05 |
| СПИД                      | 75%               | 40%                   | <0,05 |
| ВААРТ                     | 30%               | 67,3%                 | <0,05 |
| CD4+ %                    | 16,2              | 20,6                  | <0,05 |
| CD4+ абс.                 | 249               | 327,9                 | <0,05 |

Примечание: p – Mann-Whitney U Test

Как видно из таблицы 4.5, не обнаружено различий в группах пациентов с ко-инфекцией ВИЧ и ВГС с ЦП и без ЦП по возрасту и полу пациентов, частоте выявления ПИН, генотипам ВГС. В то же время сравнительный анализ частоты возможных факторов формирования ЦП при ко-инфекции ВИЧ и ВГС выявил, что к таковым могут быть отнесены: злоупотребление алкоголем, длительный «стаж» ВИЧ-инфекции, наличие СПИДа, отсутствие ВААРТ. Примечательно, что литературные данные свидетельствуют о том, что в эру ВААРТ скорость прогрессии фиброза печени и частота формирования ЦП у ВИЧ-

инфицированных пациентов снижается и приближается к таковой при моноинфекции ВГС [10]. Таким образом, своевременное назначение ВААРТ пациентам с ко-инфекцией ВИЧ и ВГС является одним из факторов, замедляющих прогрессирование поражения печени.

#### **4.3 Вирусная нагрузка ВГС у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС**

Клиническое значение уровня вирусной нагрузки (ВН) ВГС окончательно не определено, так как в больших когортных исследованиях не удалось обнаружить корреляции уровня ВН ВГС с клинико-лабораторными проявлениями хронической ВГС-инфекции. В то же время высокий уровень виремии ВГС, наряду с высокой генетической неоднородностью ВГС у конкретного пациента, являются достоверными предикторами быстрого прогрессирования заболевания и отсутствия ответа на противовирусную терапию. Так же, как и при ВИЧ-инфекции, динамика ВН на фоне противовирусной терапии ВГС является наиболее достоверным критерием эффективности или неэффективности проводимой терапии [30, 31].

В научной литературе широко распространено мнение о том, что особенностью ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов по сравнению с пациентами с хронической ВГС-моноинфекцией является более высокий уровень ВН ВГС и более низкая частота спонтанного клиренса ВГС [32]. Однако в ряде работ утверждение о более высоком уровне виремии ВГС при ко-инфекции ВИЧ/ВГС по сравнению с ВГС-моноинфекцией не было подтверждено. Влияние ВААРТ на уровень ВН ВГС по данным различных исследований трактуется противоречиво. В некоторых исследованиях продемонстрировано, что ВААРТ не влияет на виремию ВГС, в других показано, что ВН ВГС возрастает при эффективной ВААРТ, в третьих, отмечено снижение виремии, вплоть до клиренса ВГС [30, 31, 33].

Полагаем, что изучение характера ВН ВГС у ВИЧ-инфицированных пациентов необходимо для определения наиболее рациональной тактики в отношении противовирусной

терапии ВГС.

Вирусная нагрузка ВГС была изучена в 3 группах пациентов: 1 группа – 30 пациентов с ко-инфекцией на фоне ВААРТ, 2 группа пациентов – 18 пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, не получавших ВААРТ и 3 группа – 18 пациентов с моноинфекцией ВГС. В группах ВИЧ-инфицированных был определен уровень вирусной нагрузки ВИЧ.

Средний возраст и распределение по полу пациентов в группах представлены в таблице 4.6.

Таблица 4.6 – Характеристика изучаемых групп

| Показатель      | 1-я группа<br>ВИЧ/ВГС, n=30 | 2-я группа<br>ВИЧ/ВГС, n=17 | 3-я группа<br>моно-ВГС, n=18 |
|-----------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Средний возраст | 34,7 <sup>3</sup> ±         | 36,3 <sup>3</sup> ±         | 56,9 <sup>1,2</sup> ±        |
| Мужчины         | 25 (83,3%)                  | 14 (82,3%)                  | 12 (66,7%)                   |
| Женщины         | 5 (16,7%)                   | 4 (17,7%)                   | 6 (33,3%)                    |

Примечание: <sup>1</sup> – p < 0,05 при сравнении с пациентами 1 группы; <sup>2</sup> – p < 0,05 при сравнении с пациентами 2 группы; <sup>3</sup> – p < 0,05 при сравнении с пациентами 3 группы, Mann-Whitney U Test

Как видно из представленной таблицы 4.6, пациенты 3 группы были старше пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС. Распределение пациентов по полу было приблизительно одинаковым в 3 группах.

Показатели уровней вирусной нагрузки (ВН) ВГС и ВИЧ в группах пациентов представлены в таблице 4.7.

Таблица 4.7 – Вирусная нагрузка ВГС и ВИЧ в изучаемых группах пациентов

| Показатель ВН<br>Среднее ± SD | 1-я группа<br>ВИЧ/ВГС, n=30  | 2-я группа<br>ВИЧ/ВГС, n=17   | 3-я группа<br>моно-ВГС, n=18 |
|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| ВГС × 10 <sup>6</sup> коп/мл  | 10,4±17,2 <sup>2</sup>       | 1,8±1,7 <sup>1</sup>          | 3,9±5,5                      |
| ВИЧ (коп/мл)                  | 32213,5±85086,3 <sup>2</sup> | 67822,3±140112,7 <sup>1</sup> | -                            |

Примечание: <sup>1</sup> – p < 0,05 при сравнении с пациентами 1 группы, <sup>2</sup> – p < 0,05 при сравнении с пациентами 2 группы, <sup>3</sup> – p < 0,05 при сравнении с пациентами 3 группы, Mann-Whitney U Test



Как видно из таблицы 4.7, у пациентов 1 группы, получающих ВААРТ, отмечена более высокая ВН ВГС и ВИЧ по сравнению с пациентами ВИЧ/ВГС без ВААРТ, что свидетельствовало об активации ВГС-инфекции на фоне восстановления функции иммунной системы под влиянием эффективной ВААРТ. Не вызывает сомнений, что рост уровня ВН ВГС является неблагоприятной тенденцией в течение ВГС-инфекции, которая впоследствии может осложнить мониторинг пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС.

Наличие более низких показателей ВН ВИЧ в 1 группе является закономерным, так как основная цель ВААРТ – подавление репликации и снижение ВН ВИЧ. В то же время значительные колебания уровня ВН ВИЧ в 1 группе свидетельствуют о неоднородности группы по ВО на ВААРТ, так как при эффективной терапии уровень ВН ВИЧ должен быть неопределяемым, что свидетельствует о достижении ВО на терапию.

Как видно из таблицы 4.7, у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС без ВААРТ показатели ВН ВГС были достоверно ниже, чем при ВААРТ. Таким образом, наличие иммунодефицита, обусловленного ВИЧ-инфекцией, оказывало «сдерживающее» влияние на ВГС-инфекцию, в виде более низкого уровня ВН ВГС, что подтверждалось и клинико-лабораторными данными пациентов ранее (низкая клинико-биохимическая активность ХГС при ВИЧ-инфекции). При общей тенденции к более низкому показателю ВН ВГС во 2 группе пациентов у 5 (29,4%) из них ВН ВИЧ была ниже  $0,8 \times 10^6$  коп/мл.

ВО на ВААРТ был отмечен у 18 (60%) пациентов в 1 группе. Причиной отсутствия ВО на ВААРТ была плохая приверженность к терапии у данных пациентов. В связи с этим мы изучили показатели ВН ВГС в 1 группе пациентов в зависимости от наличия или отсутствия ВО на ВААРТ (таблица 4.8). Однако обращало на себя внимание то, что, независимо от эффективности, ВААРТ оказывала в большинстве случаев однотипное влияние на ВГС – приводила к повышению ВН ВГС.

Таблица 4.8 – Вирусная нагрузка ВГС у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ в зависимости от характера ВО на ВААРТ (среднее  $\pm$  SD)

| Показатель ВН            | ВО (+), n=18   | ВО (-), n=12  | p     |
|--------------------------|----------------|---------------|-------|
| ВГС $\times 10^6$ коп/мл | 9,7 $\pm$ 20,8 | 9,7 $\pm$ 9,3 | >0,05 |
| ВИЧ (коп/мл)             | Менее 500      | 80533,8       | <0,05 |

Примечание: Mann-Whitney U Test

Необходимо отметить, что, несмотря на общую тенденцию к повышению ВН ВГС, у 6 (33%) пациентов с ВО на ВААРТ отмечен низкий уровень ВН ВГС (менее  $0,8 \times 10^6$  коп/мл), причем у 3 из них – неопределяемый (менее 500). Таким образом, у части пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС эффективная ВААРТ может оказывать позитивное влияние на течение ВГС-инфекции.

Обращало на себя внимание то, что у РНК ВГС-негативных пациентов не отмечено рецидива ВГС в виде появления определяемого уровня ВН ( $>500$  коп/мл) на фоне ВААРТ ни в одном случае наблюдения.

Пациенты с ВГС-моноинфекцией имели разный уровень ВН. Так, низкий уровень (менее  $0,8 \times 10^6$  кп/мкл) отмечен у 4 (22%) пациентов, у 4 пациентов показатель ВН был выше  $10 \times 10^6$  кп/мкл. При сравнении показателей ВН ВГС в группах ко-инфекции и моноинфекции ВГС не получено достоверных различий в уровне ВН, что опровергает сведения о значительных различиях ВН в этих группах пациентов.

При проведении корреляционного анализа Спирмена выявлена прямая достоверная корреляция уровня ВН ВГС с получением ВААРТ ( $R=0,43$ ,  $p<0,05$ ) и обратная корреляция уровня ВН ВИЧ с получением ВААРТ ( $R=-0,38$ ,  $p<0,05$ ).

*Эффективность ВААРТ на фоне хронической ВГС-инфекции с учетом ВН ВИЧ.*

Сравнение эффективности ВААРТ было выполнено в 2 группах пациентов: коинфекция ВИЧ/ВГС и ВИЧ-инфекция без ко-инфекции ВГС. Характеристика групп сравнения представлена в таблице 4.9. Группы были сравнимы по возрасту, однако у пациентов с ко-инфекцией преобладали мужчины, в то время как среди больных без ко-инфекции ВГС количество мужчин и женщин было приблизительно одинаковым, что связано с преобладанием полового пути инфицирования в этой

группе и, соответственно, более высокой частоты вовлечения женского населения в эпидпроцесс по ВИЧ-инфекции при данном варианте трансмиссии ВИЧ.

Таблица 4.9 – Характеристика ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих ВААРТ

| Показатель                 | ВИЧ/ВГС<br>n=35 | ВГС<br>n=13    | p*    |
|----------------------------|-----------------|----------------|-------|
| Средний возраст (годы)     | 35,2±7,6        | 32,3±8,1       | >0,05 |
| Мужчины                    | 29 (83%)        | 6 (46%)        | <0,05 |
| Женщины                    | 6 (17%)         | 7 (54%)        | <0,05 |
| ПИН                        | 32 (91,4%)      | -              | <0,05 |
| «Стаж» ВИЧ-инфекции        | 9,1 (2-14)      | 5,5 (1-10) лет | <0,05 |
| «Стаж» ВААРТ               | 2 (0,5 – 4) г.  | 2,3 (1-8) лет  | >0,05 |
| Низкая приверженность n(%) | 10 (28,6%)      | 2 (15,4%)      | <0,05 |
| Комбивир+Эфавир            | 30 (85,7%)      | 11 (84,6%)     | >0,05 |
| Комбивир+Невимун           |                 | 1 (7,7%)       |       |
| Комбивир+калетра           | 3(8,6%)         | 1 (7,7%)       |       |
| Ставудин+ламивир+абакавир  | 2 (5,7%)        |                |       |
| Изменение схемы ВААРТ      | 5 (13,5%)       | 2 (15,4%)      | >0,05 |
| ВО на ВААРТ                | 18 (51,4%)      | 9 (69,2%)      | <0,05 |

Примечание: \* – тест  $\chi^2$

Как видно из представленной таблицы 4.9, более длительный «стаж» ВИЧ-инфекции был в группе ко-инфекции ВИЧ/ВГС. Однако «стаж» получения ВААРТ был приблизительно одинаковым в обеих группах. Приверженность к терапии была значительно более высокой в группе без ко-инфекции ВГС. Низкую приверженность в группе коинфекции ВИЧ/ВГС можно связать с низким социальным статусом большинства пациентов в этой группе, так как это были пациенты, в большинстве случаев инфицированные при внутривенном наркопотреблении, многие из них неоднократно находились в местах лишения свободы (МЛС). Необходимо отметить, что во время нахождения в МЛС большинство пациентов соблюдают режим ВААРТ, однако при возвращении на свободу большинство из них «забывают» о необходимости приема ВААРТ, что является одной из причин более низкой эффективности ВААРТ в группе ко-инфекции.

Учитывая относительно небольшой «стаж» ВААРТ в обеих группах, закономерным является то, что у большинства пациентов в группах используется стартовая схема ВААРТ – комбивир +эфавир. Использование других схем ВААРТ в основном было связано с плохой переносимостью 1 схемы или отсутствием эффекта терапии при хорошей приверженности к терапии.

Как видно из представленной таблицы 4, частота ВО на ВААРТ у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС была ниже по сравнению с пациентами без ко-инфекции ВГС.

**Заключение.** Клиническое течение ВГС-инфекции на фоне ВИЧ характеризуется более стертой клинической картиной, отсутствием у большинства пациентов «печеночных» жалоб, более низкой биохимической активностью поражения печени.

У пациентов с ко-инфекцией ВИЧ и ВГС по сравнению с ВГС моноинфекцией отмечена более высокая частота наличия гепатотоксических факторов, таких как: злоупотребление алкоголем, использование парентеральных наркотических препаратов, наличие ко-инфекции туберкулезом, длительный прием противотуберкулезных препаратов.

Частота ЦП была выше в группе ко-инфекции по сравнению с ВГС-моноинфекцией, отмечено сокращение сроков трансформации гепатита в ЦП до 9,5 лет. К факторам, способствующим развитию ЦП при ко-инфекции, относятся: длительный «стаж» ко-инфекции, злоупотребление алкоголем, наличие СПИДа, отсутствие ВААРТ. Более выраженный иммунодефицит ассоциируется с ускорением прогрессии фиброза печени, что подчеркивает патогенетическую роль нарушения клеточного иммунитета в фиброзоформировании при ВГС-инфекции. Своевременное назначение ВААРТ является важным фактором сдерживания прогрессии поражения печени [34, 35].

У большинства пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, получающих ВААРТ, отмечена более высокая ВН ВГС и ВИЧ по сравнению с пациентами ВИЧ/ВГС без ВААРТ, что свидетельствует об активации ВГС-инфекции на фоне восстановления функции иммунной системы под влиянием ВААРТ, независимо от эффективности терапии. Полученные

результаты позволяют рассматривать таких пациентов в качестве кандидатов для противовирусной терапии ВГС на фоне продолжающейся ВААРТ. Пациенты с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, не получающие ВААРТ, имеют достоверно более низкий уровень ВГС по сравнению с получающими ВААРТ, что подтверждается наличием достоверной прямой корреляционной связи между уровнем ВН ВГС и получением ВААРТ. Данную особенность можно расценить как прогноз благоприятного результата антивирусной терапии ВГС-инфекции до назначения ВААРТ. У незначительной части пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС эффективная ВААРТ оказывала позитивное влияние на течение ВГС-инфекции, вплоть до клиренса ВГС. Полагаем, что необходим регулярный мониторинг ВН ВГС для оценки риска прогрессирования ВГС-инфекции на фоне ВААРТ и выбора наиболее рациональной тактики в отношении ведения пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС [35].

#### Литература

1. Chen, S.L. The Natural History of Hepatitis C Virus (HCV) Infection / S.L. Chen, T.R. Morgan // *Int. J. Med. Sci.* – 2006. – Vol. 3 (2). – P. 47-52.
2. Chronic Hepatitis C Virus Infection Increases Mortality From Hepatic and Extrahepatic Diseases: A Community-Based Long-Term / M.-H. Lee [et al.] // *The J. of Infectious Diseases.* – 2012. – Vol. 206. – P. 469-477.
3. Цыркунов, В.М. HCV-инфекция : История. Этиология. Эпидемиология. Патоморфогенез. Патоиммуногенез. Апоптозогенез. Классификация. Хронический гепатит С. Клиника. Коинфекция. Исходы. Диагностика. Биопсия печени. Лечение. Диспансеризация. Профилактика. Взрослые, дети, беременные : монография / В.М. Цыркунов, Н.В. Матиевская, С.П. Лукашик ; под ред. В.М. Цыркунова. – Минск : Асар, 2012. – 480 с.
4. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей : практ. рук. : пер. с англ. / Ш. Шерлок, Дж. Дули; под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – Москва : Гэотар Медицина, 1999. – 864 с.
5. HIV/HCV-ко-инфекция: закономерности эпидемического процесса в разных регионах Республики Беларусь / Н.В. Матиевская [и др.] // *Здравоохранение.* – 2010. – № 4. – С. 11-18.
6. Закономерности HIV-, HCV- и HIV/HCV ко-инфекции в Республике Беларусь / Н.В. Матиевская [и др.] // *Инфекционные болезни.* – 2010. – Т. 8, № 4. – С. 38-45.



7. Interaction between HIV-1 and HCV infections: towards a new entity? / M. Winnock [et al.] // J. of Antimicrobial Chemotherapy. – 2004. – № 53. – P. 936-946.
8. Sulkowski, S. Therapeutic issues in HIV/HCV-coinfected patients / S. Sulkowski, Y. Benhamou // J. of Viral Hepatitis. – 2007. – № 14. – P. 371-386.
9. Koziel, M. Viral Hepatitis in HIV Infection / M. Koziel, M. Peters // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 356, № 10. – P. 1445-1454.
10. There is no difference in hepatic fibrosis rates of patients infected with hepatitis C virus and those co-infected with HIV / A.R. Souza [et al.] // Braz. J. Med. Biol. Res. [Electronic resource]. – 2007. – Mode of access : // www.bj..com.br. – Date of access : 12.03.2010
11. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol / D. Salmon-Ceron [et al.] // J. Hepatol. – 2005. – № 42. – P. 799-805.
12. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study / R. Weber [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2006. – № 166. – P. 1632-1641.
13. Price, J.C. Liver Disease in the HIV-Infected Individual / J.C. Price, C. Thio // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – Vol. 8, № 12. – P. 1002-1012.
14. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis / H.H. Thein [et al.] // AIDS. – 2008. – Vol. 22 (15). – P. 1979-1991.
15. The Increasing Burden of Mortality from Viral Hepatitis in the United States Between 1999 and 2007 / N. Ly Kathleen [et al.] // Ann. of Intern. Med. – 2012. – Vol. 156 (4). – P. 271-278.
16. Cooper, C.L. Characteristics of hepatitis C virus infection in HIV-infected people / C.L. Cooper, A.D. Badley, J.B. Angel // Can. J. Infect. Dis. – 2001. – № 12 (3). – P. 157-163.
17. Impact of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: A meta-analysis / L.P. Deng [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2009. – № 15 (8). – P. 996-1003.
18. Analysis of causes for liver function deterioration in patients with HIV/HCV co-infection / Y.-H. Zhang [et al.] // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. – 2004. – № 3. – P. 538-542.
19. Pathogenesis of liver damage in HCV-HIV patients / R. Bruno [et al.] // AIDS Rev. – 2008. – Vol. 10 (1). – P. 15-24.
20. Human Immunodeficiency Virus-related Microbial Translocation and Progression of Hepatitis C: HIV, HCV, Microbial Translocation and Liver Disease / A. Balagopal [et al.] // Gastroenterology. – 2008. – Vol. 135 (1). – P. 226-233.

21. Impact of chronic hepatitis C on HIV-1 disease progression / J. Carlos Martín [et al.] // HIV Clin. Trials. – 2004. – Vol. 5 (3). – P. 125-131.

22. Impact of hepatitis C viral replication on CD4+T-lymphocyte progression in HIV–HCV coinfection before and after antiretroviral therapy / M. Potter [et al.] // AIDS. – 2010. – Vol. 24. – P. 1857-1865.

23. HIV/HCV co-infection: putting the pieces of the puzzle together / G. Antonucci [et al.] // Cell Death and Differentiation [Electronic resource]. – 2003. – № 10. – P. S25-S26. – Mode of access : // doi:10.1038/sj.cdd.4401164. – Date of access : 30.01.2009.

24. Zylberberg, H. Reciprocal Interactions Between Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus Infections / H. Zylberberg, S. Pol // Clin. Infect. Dis. – 1996. – № 23. – P. 1117-1125.

25. Матиевская, Н.В. Варианты патоморфологического поражения печени у ВИЧ-инфицированных пациентов / Н.В. Матиевская, В.М. Цыркунов, Н.И. Прокопчик // Актуальные вопросы инфектологии : сб. ст. Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 50-летию каф. инфекц. болезней с курсом дет. инфекций УО «ГрГМУ», 19 окт. 2012 г. – Гродно : ГрГМУ, 2012. – С. 165-168.

26. Патоморфология печени у ВИЧ-инфицированных пациентов / Н.В. Матиевская [и др.] // Інфекційні хвороби. – 2012. – № 3 (69). – С. 15-23.

27. Crane, M. Human immunodeficiency virus infection and the liver / M. Crane, D. Iser, S. Lewin // World J. Hepatol. – 2012. – № 4 (3). – P. 9-98.

28. Effect of hepatitis C coinfection on discontinuation and modification of initial HAART in primary HIV care / D. Hooshyar [et al.] // AIDS. – 2006. – № 20. – P. 575-583.

29. Эпидемиологические и клинические особенности HCV-инфекции у ВИЧ-инфицированных больных в Гродненской области / Н.В. Матиевская [и др.] // Медицинская панорама. – 2009. – № 7. – С. 10-12.

30. Babik, J. Impact of Highly Active Antiretroviral Therapy and Immunologic Status on Hepatitis C Virus Quasispecies Diversity in Human Immunodeficiency Virus Hepatitis C Virus-Coinfected Patients / J. Babik, M. Holodniy // J. of virology. – 2003. – Vol. 77 (3) – P. 1940-1950.

31. CD4+ Count–Guided Interruption of Antiretroviral Treatment / The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 352, № 22. – P. 2283-2296.

32. Klenerman, P. HCV–HIV coinfection: Simple messages from a complex disease [Electronic resource] / P. Klenerman, A. Kim // PLoS Med. – 2007. – № 4. – Mode of access : <http://e240.doi:10.1371/J..pmed.0040240>. – Date of access : 15.08.2009.

33. Hammer, S. Management of Newly Diagnosed HIV Infection / S. Hammer // N. Engl. J. Med. – 2005. – № 353. – P. 1702-1710.

34. ВИЧ-ассоциированная HCV-инфекция : клинико-эпидемиологические и морфологические аспекты / Н.В. Матиевская, В.М. Цыркунов, В.Ф. Еремин, Н.И. Прокопчик // Современные проблемы инфекционной патологии человека : сб. науч. тр. – Минск, 2008. – Вып. 1. – С. 24-29.

35. ВИЧ-ассоциированная HCV-инфекция / В.М. Цыркунов, Н.В. Матиевская, В.Ф. Еремин, Н.И. Прокопчик // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2008. – № 3. – С. 34-36.

36. Матиевская, Н.В. Влияние ВААРТ на вирусную нагрузку ВГС у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС / Н.В. Матиевская, В.М. Цыркунов, А.К. Стасюкевич // Современные проблемы инфекционной патологии человека : сб. науч. тр. – Минск, 2010. – Вып. 3. – С. 81-84.

## **ГЛАВА 5**

# **ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ИММУНИТЕТА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ**

### **5.1 Патогенез и критерии диагностики воспалительного синдрома восстановления иммунитета (ВСВИ) у ВИЧ-инфицированных пациентов**

Внедрение в клиническую практику с середины 90-х годов антиретровирусной терапии (АРТ) в виде комбинации 3 и более антиретровирусных препаратов (АРП) позволило в определенной мере контролировать течение ВИЧ-инфекции, что привело к снижению частоты оппортунистических инфекций (ОИ), замедлению прогрессирования болезни в СПИД, уменьшению показателей заболеваемости и летальности у ВИЧ-инфицированных пациентов [1]. Однако накопленный опыт динамического наблюдения за пациентами с ВИЧ-инфекцией, получающих АРП, позволил выявить и ряд негативных эффектов АРТ, к основным из которых относят: токсичность, формирование резистентности ВИЧ к АРП, а также развитие воспалительного синдрома восстановления иммунитета (ВСВИ) в результате эффективной АРТ.

ВСВИ – появление новых или обострение ранее пролеченных инфекционных или неинфекционных заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне положительного иммунологического и вирусологического ответа на высокоактивную АРТ [2, 3].

Для определения данного феномена были использованы следующие определения: «синдром иммунной реконституции», «синдром перестройки иммунной системы (СПИС)», «воспалительный синдром иммунной реконструкции», «болезнь иммунной реконструкции», «парадоксальная реакция» и другие. Наиболее широко цитируется определение «воспалительный синдром иммунного восстановления (IRIS – immune reconstitution inflammatory syndrome)», что подчеркивает ведущее значение воспалительных проявлений в манифестации данного

синдрома [1, 2, 3].

Выделяют 2 основных варианта ВСВИ:

1. Обострение заболеваний, имевших латентное или субклиническое течение и не представлявших проблемы для пациента до начала АРТ.

2. «Парадоксальное» обострение заболеваний, имевших манифестное течение, диагностированных и пролеченных до начала АРТ [4].

В клинической практике ВСВИ диагностируется через некоторое время от начала АРТ и проявляется обострением инфекционных или неинфекционных заболеваний, имевших субклиническое (стертое), невыраженное течение до начала терапии. Характерной особенностью манифестации клинического синдрома как проявления ВСВИ является то, что он всегда возникает на фоне иммунологической перестройки, связанной с позитивным влиянием АРТ, приводящей к увеличению уровня CD4+ Т-лимфоцитов и значительному снижению титра вирусной нагрузки [3, 4, 5]. В последних публикациях по ВСВИ подчеркивается, что снижение вирусной нагрузки ВИЧ в крови – более информативный диагностический критерий, чем возрастание уровня лимфоцитов CD4+ [4, 5].

Первые описания данного синдрома появились в середине 90-х годов, когда стала повсеместно внедряться АРТ. Хотя известно, что подобная «парадоксальная» реакция на терапию отмечалась и ранее у пациентов, получавших терапию туберкулеза, лепры, аутоиммунных заболеваний, опухолей и др. [5, 6].

Частота возникновения ВСВИ по данным литературы варьирует от 17 до 32%, хотя некоторые авторы приводят данные по туберкулезу до 45–50%. Можно предположить, что из-за сложности диагностики ВСВИ он часто проходит под другими диагнозами и поэтому истинная частота остается неизвестной [1, 4].

Патогенетические механизмы ВСВИ в настоящее время полностью не раскрыты, однако не вызывает сомнения, что ВСВИ связан с качественными и количественными изменениями субпопуляций лимфоцитов в результате подавления репликации



ВИЧ АРП. Известно, что основным местом репликации ВИЧ на стадии хронической инфекции являются органы лимфоидной системы, в первую очередь лимфоузлы, где в основном сосредоточены клетки, инфицированные ВИЧ и активированные клетки иммунной системы. Данные факты подтверждаются возникновением ПГЛ уже на ранней асимптомной стадии ВИЧ-инфекции. АРТ оказывает ингибирующее влияние на разные этапы цикла репликации ВИЧ в инфицированном организме человека, приводя к снижению ВН ВИЧ в различных органах и тканях пациента и восстановлению функции иммунной системы. Широко используемый в клинической практике маркер восстановления иммунитета – увеличение относительного и абсолютного содержания CD4+лимфоцитов, является фенотипически неоднородным. Известно, что в первые недели от начала АРТ в крови стремительно возрастает популяция CD45RO лимфоцитов CD4+ (клетки памяти), в то время как популяция CD45RA («наивные» клетки CD4+) увеличивается более медленно, в течение месяцев и лет терапии. Увеличение уровня CD4+ в ранний период АРТ связано не с абсолютным увеличением количества клеток, а с перераспределением их в организме пациента и поступлением в кровоток клеток из периферических лимфоузлов, где в основном сосредоточены активированные CD4+лимфоциты памяти [1, 5, 6, 7].

Таким образом, иммунологические изменения, которые вызывает АРТ, приводят к поступлению в кровоток из лимфоидных органов CD4+ лимфоцитов. Это создает условия для запуска вторичного иммунного ответа на имеющиеся у пациента различные инфекционные и неинфекционные антигены, что и проявляется манифестацией ВСВИ у части пациентов. Важно отметить, что во многих клинических исследованиях показано, что начальный этап перераспределения CD4+ лимфоцитов более выражен у пациентов с «продвинутой» стадией СПИД на момент начала АРТ [1, 7, 8, 9].

В настоящее время в патогенезе ВСВИ большое значение придается дисбалансу провоспалительных (Th1, Th17 и др.) и противовоспалительных (Treg) субпопуляций Т-лимфоцитов при восстановлении антигенспецифического иммунного ответа на

фоне АРТ. Хроническая активация иммунной системы, характерная для ВИЧ-инфицированных пациентов, проявляется увеличением экспрессии маркеров активации иммунной системы. В то же время отмечается снижение Treg клеток (CD4+CD25+, FoxP3-экспрессирующие Т-лимфоциты), ингибирующих пролиферацию и созревание эффекторных Т-лимфоцитов и продуцируемых ими цитокинов, что тормозит избыточный воспалительный ответ. Количественный дисбаланс воспалительных и противовоспалительных факторов ИО, а также их функциональная неполноценность может приводить к формированию выраженного неконтролируемого воспалительного ответа на различные патогены, что проявляется ВСВИ у части пациентов [11, 12].

Таким образом, в патогенезе ВСВИ ключевыми позициями являются: наличие антигенов в виде различных ко-инфекций, восстановление антигенспецифического иммунитета в результате АРТ, дисрегуляция воспалительного ответа в результате дисфункции и дисбаланса провоспалительных и противовоспалительных субпопуляций Т-лимфоцитов [11, 12, 13].

К инфекционным агентам, способным «запустить» ВСВИ, относят: микобактерии туберкулеза, атипичные микобактерии, ЦМВ, ВПГ I и II типа, ВПЧ, ВЭБ, токсоплазма, ВГВ и ВГС, контагиозный моллюск, пневмоцисты и другие. Неинфекционные проявления ВСВИ связывают с ревматоидным артритом, СКВ, аутоиммунным тиреоидитом, интерстициальным лимфоидным пневмонитом, ассоциированными с ВИЧ лимфомами, саркоидозом и другими [1, 2].

Клинические проявления ВСВИ разнообразны, что связывают с генетически детерминированной индивидуальной способностью реагировать на различные инфекционные и неинфекционные агенты. Данная особенность связана с носительством специфических HLA аллелей, что объясняет различия в манифестации ВСВИ у разных индивидуумов, имеющих одинаковую антигенную нагрузку и одинаковый иммунологический ответ на АРТ [1]. Необходимо также учитывать, что проявления ВСВИ могут протекать достаточно

легко (например, обострение орофарингеального кандидоза, афтозного стоматита и др.), не требующих госпитализации и часто остающихся неучтенными [5]. Этим подчеркивается актуальность грамотного мониторинга ВИЧ-инфицированных пациентов и назначение терапии существующих ко-инфекций (туберкулез, ВГС-инфекция и др.) как можно раньше, желательно до назначения АРТ.

К факторам риска развития ВСВИ относят короткий интервал между терапией ОИ и ОЗ и началом АРТ, низкий исходный уровень абсолютного и относительного содержания CD4+, низкие показатели ИРИ (CD4+/CD8+), быстрое увеличение уровня CD4+, быстрое снижение уровня ВН на фоне АРТ, молодой возраст, мужской пол, отсутствие АРТ в анамнезе, наличие ко-инфекций (туберкулез, HBV, HCV, ЦМВ и т.д.) [1, 2].

К общепринятым критериям диагностики ВСВИ относят:

1. Инфицированность ВИЧ.
2. Получение пациентом АРТ.
3. Иммунологический и/или вирусологический ответ на АРТ.
4. Появление клинических форм заболеваний с по-разному выраженными воспалительными проявлениями.

Сроки возникновения ВСВИ различаются от нескольких дней до 24 месяцев после начала АРТ. В большинстве случаев проявления ВСВИ следует ожидать в течение первых 12 месяцев терапии [9].

Исходя из временного фактора, ОИ и ОЗ, возникающие на фоне АРТ, классифицируют на 3 категории. Первая категория – ОИ и ОЗ, развившиеся через короткий промежуток времени после начала АРТ (первые 12 недель). Такие заболевания наиболее вероятны, как ВСВИ, и не должны рассматриваться как критерий неэффективности АРТ. Рекомендуются продолжить АРТ и присоединить терапию ОИ [9, 10]. Вторая категория включает ОИ и ОЗ, проявляющиеся в более поздние сроки АРТ (после 12 недель), в случае наличия иммунологического ответа на АРТ и вирусологической супрессии ВИЧ рассматриваются как ВСВИ. Рекомендуют присоединить терапию ОИ на фоне текущей схемы АРТ. Третью категорию составляют ОИ и ОЗ, которые развились

на фоне отсутствия иммунологического и вирусологического ответа на АРТ. Данная группа отражает неэффективность АРТ (низкая приверженность к терапии, резистентность ВИЧ к препаратам). В таком случае требуется поиск причин неэффективности, смена схемы АРТ, терапия текущих заболеваний [9].

## **5.2 Частота, факторы риска, клинические проявления и исходы ВСВИ у ВИЧ-инфицированных пациентов, находящихся на АРТ**

Под наблюдением находились 73 ВИЧ-инфицированных пациента: 33 (45,2%) женщины и 40 (54,8%) мужчин, получавших различные схемы АРТ, среднего возраста  $33,9 \pm 10,1$  года. Преобладал половой механизм инфицирования, парентеральный установлен у 32 (43,8%) пациентов. По клиническим стадиям ВИЧ-инфекции (ВОЗ, 2006) на момент назначения АРТ пациенты распределились: 1 клиническая категория – 13 (17,8%); 2 категория – 19 (26,0%); 3 категория – 17 (23,7%); 4 категория – 24 (32,9%). СПИД диагностирован при наличии у пациента выраженной иммуносупрессии ( $CD4^+ < 200$  кл/мкл) и/или наличии 4 клинической категории ВИЧ-инфекции у 41 (56,2%) пациента. Продолжительность наблюдения пациентов составила от 6 месяцев до 8 лет. Диагностика ВСВИ осуществлялась на основании общепринятых критериев, приведенных выше.

В зависимости от результатов АРТ ВИЧ-инфицированные пациенты, получавшие различные схемы АРТ, были разделены на 3 группы: 1 группа – 43 (58,9%) пациента с наличием ответа на АРТ (ОТ), у которых отмечен позитивный клинический и лабораторный (иммунологический и вирусологический) ответ; 2 группа – 22 (30,1%) пациента с отсутствием лабораторного ответа на терапию и с прогрессированием ВИЧ-инфекции (не-ОТ) и 3 группа – 8 (11%) пациентов с развитием ВСВИ.

Таким образом, частота ВСВИ среди пациентов, ответивших на АРТ, составила 15,7%. Сравнительная характеристика пациентов, в зависимости от результатов АРТ, представлена в таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Характеристика пациентов в группах

| Показатель                                      | 1-я группа (ОТ), n=43 | 2-я группа (не-ОТ), n=22 | 3-я группа (ВСВИ), n=8 |
|-------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------|------------------------|
| Мужчины                                         | 25 (58,1)             | 11 (50%)                 | 4 (50%)                |
| Женщины                                         | 18 (41,9%)            | 11 (50%)                 | 4 (50%)                |
| Средний возраст                                 | 34,2± 8,2             | 33,1± 4,7                | 34,6 ± 7,1             |
| Инъекционные наркоманы                          | 12 (37,2%)            | 16 (72,7%)               | 4 (50%)                |
| Алкоголизм                                      | 13 (30,2%)            | 12 (54,6%)               | 4 (50%)                |
| Ко-инфекция ВГС                                 | 22 (51,2%)            | 19 (86,4%)               | 6 (75%)                |
| Туберкулез                                      | 5 (11,6%)             | 12 (54,6%)               | 2 (25%)                |
| СПИД на начало АРТ                              | 20 (46,5%)            | 18 (81,8%)               | 3 (37,5%)              |
| «Стаж» ВИЧ-инфекции на момент начала АРТ (годы) | 4,2±3,3**             | 6,0±4,6                  | 7,8±1,5*               |
| АРТ в анамнезе                                  | 0                     | 10 (45,5%)               | 1                      |

Примечание: \* - достоверное различие с 1 группой ВСВИ; \*\* – достоверное различие со 2 группой, Mann-Whitney U Test

Как видно из таблицы 5.1, не выявлено достоверных различий в группах пациентов по полу, возрасту. В то же время у пациентов с ВСВИ был более длительный «стаж» ВИЧ-инфекции на момент начала АРТ (от 5 до 10 лет), при этом различия с 1 группой были достоверными ( $p < 0,05$ ).

Наиболее высокая частота выявления потребления инъекционных наркотических препаратов, алкоголизм, ко-инфекции ВГС, туберкулеза и СПИДа отмечены во 2 группе. Необходимо подчеркнуть, у пациентов 2 группы была низкая дисциплина в приеме АРП: 45,5% пациентов самовольно прерывали терапию, что явилось причиной назначения повторных курсов АРТ.

Характеристика АРТ, которую получали пациенты, представлена в таблице 5.2.

Таблица 5.2 – Схемы и продолжительность АРТ в наблюдаемых группах

| Показатель                 | 1-я группа (ОТ), n=43 | 2-я группа (не-ОТ), n=22 | 3-я группа (ВСВИ), n=8 |
|----------------------------|-----------------------|--------------------------|------------------------|
| Продолжительность АРТ:     |                       |                          |                        |
| до 1 года                  | 16 (37,2%)            | 11 (50%)                 | 7 (100%)               |
| от 1 года до 2 лет         | 14 (32,6%)            | 6 (27,3%)                | 1                      |
| более 2 лет                | 13 (30,2%)            | 5 (22,7%)                | -                      |
| Средний курс АРТ (годы)    | 2,1                   | 1,6                      | 0,5                    |
| AZT+LMV+EFV                | 34 (79,1%)            | 16 (72,3%)               | 6 (75%)                |
| AZT+LMV+NVP                | 4                     | 1                        | 1                      |
| AZT+LMV+ABC                | 4                     | 3                        | 1                      |
| Схемы с ИП                 | 1                     | 2                        | 0                      |
| Замены стартовой схемы АРТ | 5 (11,6%)             | 7(31,8%)                 | 4 (50%)                |

Примечание: AZT – азидотимидин, LMV – ламивудин, EFV – эфавиренц, NVP – невирапин, ABC – абакавир, ИП- ингибиторы протектазы



Как видно из таблицы 5.2, наиболее распространенная схема АРТ включала в себя азидотимидин+ламивудин+эфавиренц (AZT+LMV+EFV), которая в Беларуси является рекомендуемой стартовой схемой АРТ. Замены АРТ выполнены у 4 пациентов с манифестацией ВСВИ, что было связано с развитием тяжелой анемии. Как следует из таблицы, ВСВИ возникал чаще всего в течение первого года после назначения АРТ.

В литературе имеются сообщения о более высоком риске ВСВИ при лечении ингибиторами протеазы (ИП). Однако в нашем наблюдении таких случаев не было отмечено [7]. Показатели CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов в группах пациентов представлены в таблице 5.3.

Таблица 5.3 – Показатели Т-лимфоцитов ВИЧ-инфицированных пациентов

| Показатель<br>Среднее $\pm$ SD | 1-я группа<br>(ОТ), n=43 | 2-я группа<br>(не-ОТ), n=22 | 3-я группа<br>(ВСВИ), n=8 |
|--------------------------------|--------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| CD4+ до АРТ (%)                | 14,7 $\pm$ 8,3           | 15,7 $\pm$ 10,8             | 14,2 $\pm$ 7,9            |
| CD4+ до АРТ (кл/мкл)           | 202,185 $\pm$<br>135,9   | 175,9 $\pm$ 109,7           | 186,5 $\pm$ 101,7         |
| CD4+ (%) на фоне АРТ           | 24,1 $\pm$ 9,6**         | 9,2 $\pm$ 5,3               | 22,3 $\pm$ 7,8**          |
| CD4+ на фоне АРТ<br>(кл/мкл)   | 426,0 $\pm$ 255,2**      | 75,2 $\pm$ 89,1             | 300,3 $\pm$ 118,9**       |
| CD8+ (%) до АРТ                | 53,9 $\pm$ 17,3          | 54,8 $\pm$ 13,9             | 60,9 $\pm$ 21,8           |
| CD8+ до АРТ (кл/мкл)           | 709,8 $\pm$ 392,6        | 749,2 $\pm$ 427,1           | 1025,8 $\pm$ 472,6        |
| CD8+ на фоне АРТ (%)           | 52,1 $\pm$ 12,2**        | 67,3 $\pm$ 18,5             | 50,3 $\pm$ 18,4           |
| CD8+ на фоне АРТ<br>(кл/мкл)   | 122,5 $\pm$ 1424**       | 543,7 $\pm$ 359,8           | 757,0968 $\pm$<br>535,5   |
| ИРИ до АРТ                     | 0,3 $\pm$ 0,3            | 0,64 $\pm$ 1                | 0,3 $\pm$ 0,3             |
| ИРИ на фоне АРТ                | 0,5 $\pm$ 0,3**          | 0,13 $\pm$ 0,1              | 0,5 $\pm$ 0,2**           |

Примечание: \*\* – достоверное различие со 2 группой ( $p < 0,05$ ), Mann-Whitney U Test

Как видно из таблицы 5.3, исходные показатели CD4+ и CD8+ лимфоцитов достоверно не различались в группах пациентов. Однако данные параметры на фоне АРТ в 1 группе (ОТ) и 3 группе (ВСВИ) были достоверно выше в сравнении со 2 группой (не-ОТ). Отмечено достоверное различие показателей ИРИ (CD4+/CD8+). Во 2 группе пациентов ИРИ имел наиболее низкие значения. В 1 и 3 группах установлен достоверный рост

абсолютного показателя CD4+ лимфоцитов на фоне АРТ ( $p < 0,05$ , Wilcoxon Test). В то же время во 2 группе отмечено достоверное снижение относительного и абсолютного показателя CD4+ лимфоцитов ( $p < 0,05$ , Wilcoxon Test).

Показатели ВН ВИЧ в динамике АРТ представлены в таблице 5.4.

Таблица 5.4 – Показатель ВН ВИЧ (медиана, интерквартильный размах)

| Показатель<br>(копий/мл) | 1-я группа, (ОТ),<br>n=43 | 2-я группа, (не-<br>ОТ), n=22 | 3-я группа,<br>(ВСВИ), n=8 |
|--------------------------|---------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| ВН ВИЧ<br>до АРТ         | 30000<br>(699-1800000)    | 46683<br>(3050-423358)        | 38188<br>(26376-50000)     |
| ВН ВИЧ<br>на фоне АРТ    | 0<br>(0-31000)**          | 40433<br>(14000-355185)       | 0 <sup>*,**</sup>          |

Примечание: \* - достоверное различие с 1 группой; \*\* – достоверное различие со 2 группой, Mann-Whitney U Test

Как следует из представленной таблицы 5.4, несмотря на приблизительно одинаковый исходный уровень ВН ВИЧ, в результате лечения были отмечены достоверно более низкие показатели в 1 и 3 группах, тогда как во 2 группе у части пациентов отмечен рост исходного уровня ВН в связи с неэффективностью терапии.

Клинические проявления ВСВИ, сроки их возникновения после начала АРТ, исходы, вероятный «стаж» ВИЧ-инфекции до присоединения АРТ в группе наблюдения представлены в таблице 5.5.

Несмотря на различия в клинических проявлениях ВСВИ, общими признаками у всех пациентов были: острое начало, повышение температуры тела до фебрильных цифр и выше, ухудшение общего состояния. Из 8 наблюдаемых пациентов с ВСВИ 7 потребовалось лечение в отделении интенсивной терапии. Из 8 пациентов умерли 5 (62,5%). Сроки наступления летального исхода от начала АРТ составили: первые 2 недели – 2 пациента, 12 месяцев – 1, 14 месяцев – 1, 18 месяцев – 1.

Таблица 5.5 – Сроки возникновения, проявления и исходы ВСВИ у ВИЧ-инфицированных пациентов

| «Стаж»<br>ВИЧ-<br>инфекции<br>(годы) | Сроки<br>ВСВИ | Доминирующий клинический<br>синдром ВСВИ                                                                      | Исход<br>ВСВИ          |
|--------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 9                                    | 1 нед.        | Гнойный менингоэнцефалит (сепсис)                                                                             | Смерть                 |
| 7                                    | 2,5<br>мес.   | Токсоплазмоз головного мозга:<br>левосторонний гемипарез с<br>интеллектуально-мнестическими<br>расстройствами | Улучшение<br>состояния |
| 8                                    | 2 нед.        | Правосторонняя нижнедолевая<br>пневмония                                                                      | Улучшение<br>состояния |
| 5                                    | 4 мес.        | Инфильтративный туберкулез<br>легких, осложненный левосторонним<br>экссудативным плевритом                    | Улучшение<br>состояния |
| 8                                    | 1 мес.        | Милиарный туберкулез легких<br>Лимфомы головного мозга                                                        | Смерть                 |
| 7                                    | 6 мес.        | Хроническая HCV-инфекция,<br>декомпенсация цирроза печени                                                     | Смерть                 |
| 10                                   | 2,5<br>мес.   | Неходжкинская лимфома                                                                                         | Смерть                 |
| 9                                    | 12<br>мес.    | Генерализованная ВЭБ-инфекция.<br>Ходжкинская лимфома                                                         | Смерть                 |

Как видно из таблицы 5.5, минимальный срок возникновения ВСВИ после присоединения АРТ составил 1 неделю, максимальный – 12 месяцев.

Полная отмена АРТ после развития ВСВИ была произведена у 3 пациентов, кратковременная отмена до стабилизации состояния – у 1, 7 пациентов получали этиотропную противoinфекционную терапию, 7 пациентам назначались глюкокортикостероидные гормоны.

Частота наиболее значимых факторов риска ВСВИ представлена в таблице 5.6. Как следует из представленных данных, до начала АРТ у большинства пациентов показатель CD4+лимфоцитов был ниже 200 кл/мкл, при этом «продвинутая» иммуносупрессия (менее 50 кл/мкл) была у 1 пациента. ВН ВИЧ в динамике лечения была определена у 4 пациентов. У всех у них в течение первых 3 месяцев имел место нетестируемый уровень

РНК ВИЧ, что свидетельствовало о быстром вирусологическом ответе на терапию.

Таблица 5.6 – Факторы риска возникновения ВСВИ

| Факторы риска                                                                     | Частота фактора в группе ВСВИ, n=8 |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Уровень CD4+лимфоцитов (менее 200 кл/мкл) перед началом АРТ                       | 6 (75%)                            |
| Снижение уровня ВН ВИЧ (более 2 log) в течение первых 90 дней АРТ                 | 4 из 4 (100%)                      |
| Короткий интервал между терапией ОИ и присоединением АРТ                          | 3 (37,5%)                          |
| Повышенная антигенная нагрузка пациента (наличие различных вариантов ко-инфекций) | 8 (100%)                           |

АРТ после терапии ОИ была назначена 4 пациентам в условиях стационара. У 3 из них было отмечено обострение и утяжеление фоновой патологии (туберкулез, гнойный менингоэнцефалит, бактериальная пневмония) в течение 1 месяца после начала АРТ. У остальных 4 пациентов АРТ назначалась амбулаторно на фоне их удовлетворительного общего состояния.

*Неходжкинская лимфома как проявление ВСВИ у ВИЧ-инфицированной пациентки (клинический случай).* Неходжкинская лимфома (НХЛ), наряду с саркомой Капоши (СК) и инвазивным раком шейки матки (ИРШМ) относится к наиболее распространенным СПИД-ассоциированным опухолям (САО). Внедрение высокоактивной АРТ привело к значительному снижению частоты САО у ВИЧ-инфицированных пациентов. Несмотря на то, что летальность от НХЛ у пациентов, получающих АРТ, снизилась более чем в 10 раз, эта опухоль продолжает оставаться наиболее распространенной САО у ВИЧ-инфицированных пациентов в индустриально развитых странах мира в настоящее время. В эру АРТ прогноз для жизни пациентов с НХЛ остается неблагоприятным, так как средняя продолжительность жизни при системной НХЛ составляет 6-20 месяцев. Летальность в результате НХЛ составляет 11-15% от всех причин смерти ВИЧ-инфицированных пациентов и 23-30% среди СПИД-ассоциированных причин [1, 16].

Патогенез развития НХЛ у лиц, получающих АРТ, связывают с возникновением ВСВИ в результате эффективной АРТ. Возникновение диффузной крупноклеточной НХЛ и лимфомы Беркитта как проявление ВСВИ связывают с активацией ВЭБ-инфекции, приводящей к стимуляции В-лимфоцитов [16, 17]. Факторами, предрасполагающими к возникновению НХЛ, считают длительно существующую «продвинутую» иммуносупрессию, низкие показатели CD4+лимфоцитов и высокий плазменный уровень вирусной нагрузки ВИЧ перед началом АРТ [18].

В польском исследовании было представлено 12 случаев НХЛ у ВИЧ-инфицированных пациентов, 4 из которых были идентифицированы как ВСВИ на фоне эффективной АРТ. Средний срок возникновения НХЛ составил 36 недель после начала АРТ, при этом у всех пациентов установлено снижение ВН ВИЧ до неопределяемой в течение 15 недель терапии и прирост уровня CD4+лимфоцитов в течение 16,5 недель АРТ. Заболевание имело прогрессирующее течение с летальным исходом во всех 4 случаях. Авторы пришли к выводу, что ВСВИ-ассоциированная НХЛ должна подозреваться во всех случаях появления генерализованной или локализованной лимфоаденопатии у ВИЧ-инфицированных пациентов при восстановлении иммунитета в результате АРТ [18].

Приводим собственное наблюдение клинически и гистологически верифицированного случая НХЛ у ВИЧ-инфицированной пациентки как проявление ВСВИ на фоне АРТ [19].

Диагноз ко-инфекции ВИЧ/ВГС у пациентки П. был установлен в 2006 г. в возрасте 25 лет. ВИЧ-инфекция выявлена при обследовании в кожно-венерологическом диспансере в связи с диагностикой и лечением уреаплазмоза. Эпидемиологический анамнез позволил установить, что П. была инфицирована половым путем, приблизительно в 1999 г., в результате половых контактов с ВИЧ-инфицированным пациентом, умершим в 2001 г. В 2000 г. П. родила ребенка, у которого впоследствии в возрасте 9 лет была диагностирована врожденная ВИЧ-инфекция.

Общее состояние пациентки длительное время оставалось



удовлетворительным. При постановке на учет по ВИЧ-инфекции был выставлен диагноз: ВИЧ-инфекция, I клиническая категория, асимптомная стадия, ПГЛ, ХГС (3а генотип), низкой активности.

Таким образом, основным клиническим проявлением ВИЧ-инфекции у пациентки было наличие ПГЛ, т.к. пальпировались множественные шейные, подмышечные, надключичные лимфоузлы размером до 1 см, безболезненные, подвижные, не связанные с подлежащими тканями. ХГС клинически имел минимальную активность (размеры печени не увеличены, показатели АлАТ и АсАТ в пределах нормальных значений, при УЗИ отмечалась незначительно повышенная эхогенность печени). В апреле 2009 г. показатель CD4+ лимфоцитов составлял 170 кл/мкл (8,7%), что указывало на тяжелую иммуносупрессию (СПИД). Пациентка была обследована на сопутствующие инфекции: токсоплазмоз (методом ИФА) – IgM не выявлены, ВЭБ (латекс-тест) – IgM не выявлены; ДНК ВПГ 1 и 2 типов и ДНК ЦМВ (методом ПЦР) – не обнаружены. В общем анализе крови: лейкоциты –  $7,2 \times 10^9/\text{л}$ , эритроциты –  $3,82 \times 10^{12}/\text{л}$ , Hb – 124 г/л, палочкоядерные элементы – 7%, сегментоядерные элементы – 27%, эозинофилы – 2%, моноциты – 5%, лимфоциты – 59%, СОЭ – 25 мм/час. В биохимическом анализе крови от 03.09.09 отмечено незначительное повышение активности АсАТ – 48 Ед/л. Пациентке был выставлен диагноз: ВИЧ-инфекция, I клиническая категория, ПГЛ, АЗ (CD4+ – 170 кл./мкл), ВН ВИЧ была 50000 коп/мл. Пациентке была назначена АРТ по схеме: дуовир+эфавир.

На фоне высокой приверженности пациентки к АРТ был отмечен вирусологический ответ на АРТ в виде снижения ВН ВИЧ до неопределяемого уровня, что зафиксировано в феврале 2010 г.

Однако уже через 2,5 месяца от начала АРТ, в ноябре 2009 года у пациентки появилось опухолевидное образование, размером до 8-10 см в подчелюстной области справа, деформирующее контур шеи за счет увеличенных в размере подчелюстных шейных лимфоузлов справа в виде конгломерата. Отмечалась отечность мягких тканей над лимфоузлами, окраска кожных покровов была не изменена. Пальпация указанной

области была незначительно болезненна. Отмечалось также увеличение остальных групп шейных и подмышечных лимфоузлов до 2,5–3 см.

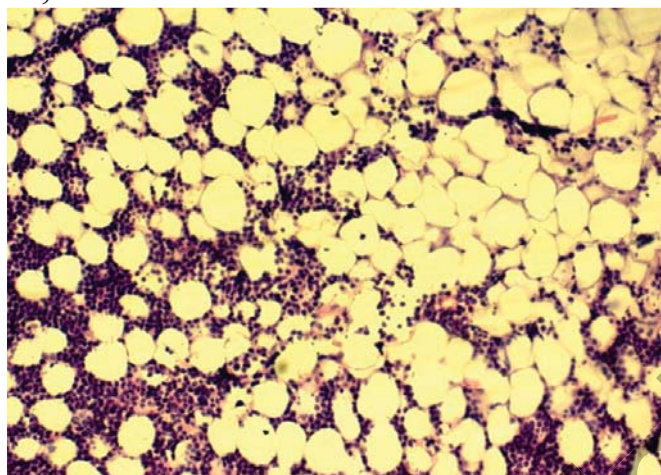


Рисунок 5.1 – Инфильтрация перинодулярной ткани опухолью.  
Окр.: гематоксилин и эозин. X400

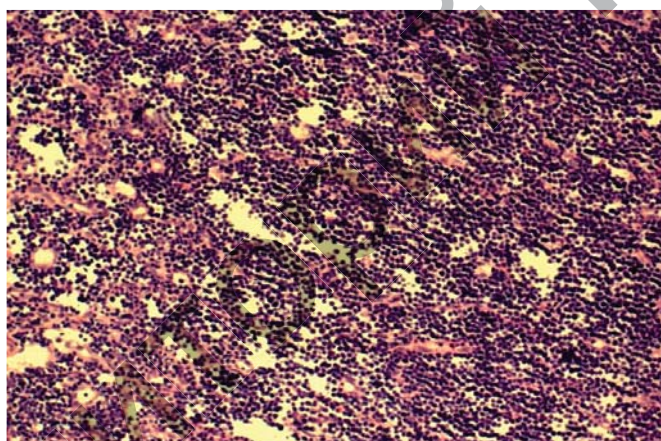


Рисунок 5.2 – Инфильтрация лимфатического узла опухолевыми клетками лимфоидного ряда. Окр.: гематоксилин и эозин. X400

Пациентке выполнена операционная биопсия подчелюстных лимфоузлов в хирургическом отделении ЦРБ в ноябре 2009 г.

При гистологическом исследовании биоптата лимфоузла была верифицирована лимфосаркома (рисунки 5.1 и 5.2).

Пациентка была проконсультирована онкогематологом в РНПЦ онкологии г. Минска. Установлен клинический диагноз: С85.0. Неходжкинская лимфома 4 стадии. Нейролейкемия. Была назначена цикловая ПХТ, которая проводилась в отделении гематологии ОКБ г. Гродно, куда пациентка неоднократно госпитализировалась с ноября 2009 г. по октябрь 2010 г.

При очередной госпитализации в гематологическое отделение 10.01.2010 г. пациентка жаловалась на общую слабость, потливость, головокружение. Результаты обследования: в общем анализе крови выраженная панцитопения: лейкоциты –  $0,51 \times 10^9/\text{л}$ , эритроциты –  $1,82 \times 10^{12}/\text{л}$ , Hb – 55 г/л, тромбоциты –  $30,6 \times 10^9/\text{л}$ , палочкоядерные элементы – 7%, сегментоядерные элементы – 27%, эозинофилы – 2%, моноциты – 5%, лимфоциты – 59%, СОЭ – 77 мм/час. В биохимическом анализе крови от 19.01.09 г. отмечено незначительное повышение активности АсАТ – 74 Ед/л.

Миелограмма: миелоциты – 14,0; палочкоядерные – 29,0; сегментоядерные – 20,0; эозинофилы – 0,9; моноциты – 4,7; лимфоциты – 20,3; плазматические клетки – 2,0; сумма клеток эритропоэза – 4,4; количество мегакариоцитов – умеренное; лейко-эритробластическое отношение – 21,7/1. Костный мозг богат клеточными элементами.

Исследование спинномозговой жидкости (СМЖ) от 21.01.09 – цитоз  $700 \times 10^6/\text{л}$ , нейтрофилы – 3%, лимфоциты – 96%, моноциты – 1%, общ. белок – 0,86 г/л.

СМЖ от 06.02.2010 г. – цитоз  $6 \times 10^6/\text{л}$ , общ. белок – 0,68 г/л.

МСКТ головного мозга – косвенные признаки повышенного внутричерепного давления.

Проведено лечение: винкристин, доксорубин, циклофосфан, дексаметазон внутрь. Эндолюмбально вводились метотрексат, цитарабин и дексаметазон. Сопроводительная терапия – ондасетрон, переливание эритроцитарной массы, антибактериальные препараты.

Состояние при выписке с положительной динамикой.

Пациентка прошла 4 курса системной ПХТ параллельно с АРТ. В связи с развитием анемии и панцитопении была изменена схема АРТ: вместо дуавира назначен тенофовир и ламивудин.

В октябре 2010 г. состояние пациентки ухудшилось, развились значительная общая слабость, выраженная панцитопения, нарушение сознания. Пациентку госпитализировали в гематологическое отделение, однако проводимая терапия была неэффективна. По настоянию

родственников П. была выписана домой. Умерла 30.10. 2010 г.

Таким образом, данный случай НХЛ у ВИЧ-инфицированной пациентки квалифицирован как ВСВИ, т.к. он соответствует существующим критериям:

- отсутствие клинических проявлений НХЛ до АРТ;
- возникновение НХЛ через 2,5 месяца АРТ при достижении вирусологического ответа на терапию, что подтверждено снижением уровня ВН ВИЧ с 50000 коп/мк. до неопределяемого уровня в течение 4 месяцев терапии.

Исходя из анализа литературы, «предрасполагающими» факторами к возникновению НХЛ у данной пациентки можно считать длительно существовавшую ВИЧ-инфекцию, так как предполагаемый стаж заболевания составил 10 лет, ко-инфекцию вирусом гепатита С, низкий показатель CD4+лимфоцитов при начале АРТ, быстрое снижение ВН ВИЧ. Необходимо отметить своевременную диагностику НХЛ в наблюдаемом случае, что позволило продлить жизнь пациентки на 11 месяцев после возникновения осложнения. К сожалению, в настоящее время прогноз для жизни в случае возникновения НХЛ у ВИЧ-инфицированных пациентов остается неблагоприятным.

Данный случай подчеркивает сложность мониторинга ВИЧ-инфицированных пациентов, необходимость учета многих факторов при назначении АРТ, важность кооперации специалистов разного профиля.

### **5.3 Обострение ВГС-инфекции как проявление ВСВИ у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС**

У пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС начало ВААРТ может приводить к возникновению ВСВИ в виде обострения хронического гепатита С, которое может протекать асимптомно или иметь ярко выраженную клиническую картину поражения печени [9, 20].

Н. N. Kim и соавторы представили описание 2 клинических случаев обострения гепатита С у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС после начала ВААРТ. У данных пациентов



зафиксированы повышение активности АлАТ и флюктуация уровня ВН ВГС с достижением значительных пиковых показателей, хотя до начала ВААРТ ВН ВГС была ниже тестируемого уровня. Авторы пришли к выводу, что у пациентов имел место ВСВИ в виде обострения ВГС-инфекции, что потребовало кратковременного прерывания ВААРТ и неоднократных замен схем терапии. Однако после возобновления терапии по новой схеме данные явления повторялись. В одном случае пациенту была назначена ПВТ ХГС ПЕГ ИФН и РИБ, а в дальнейшем присоединена ВААРТ. Авторы исключили возможность гепатотоксичности АРП в данных случаях, так как обострение ХГС отмечалось после применения различных схем АРП. Методами генетических исследований РНК ВГС была исключена возможность реинфекции [20].

В другом ретроспективном исследовании выполнено определение уровня РНК ВГС в замороженных сыворотках крови 10 пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС до начала ВААРТ и на фоне ВААРТ. Установлено, что у всех пациентов имелся исходный нетестируемый уровень РНК до начала ВААРТ. У 4 из данных пациентов после начала ВААРТ обнаружено появление тестируемого уровня РНК ВГС, при этом клинически и биохимически имел место асимптомный (низкоактивный) гепатит. Данные факты свидетельствуют об активации ХГС на фоне ВААРТ [21].

Price и Thio, 2010 г., указали, что обострение парентеральных гепатитов как проявление ВСВИ возникает в период от нескольких недель до нескольких месяцев после инициации ВААРТ. В случае симптомного течения ВСВИ проявляется неспецифическими симптомами, такими как лихорадка, тошнота, рвота, ночные поты, желтуха и другие «печеночные» симптомы. При проведении биопсии печени таким пациентам выявляются некрозы печени с инфильтрацией CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами. Рекомендуются временная отмена АРТ, симптоматическая терапия, мониторинг парентеральных гепатитов. Бессимптомное обострение гепатита С на фоне начала ВААРТ проявляется ростом АлАт и ВН ВГС, как было представлено выше. При этом рост АлАт более чем в 10 раз от



исходного уровня является показанием к временной отмене АРТ [22].

Приводим собственное клиническое наблюдение ВСВИ у пациентки с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС [23].

Пациентка М., 26 лет. Клинический диагноз на момент назначения ВААРТ: ВИЧ-инфекция, ВЗ (CD4+Т-лимфоциты – 174), кандидоз слизистых полости рта, ХГС низкой активности. В июле 2006 г. назначена ВААРТ по схеме: ламивир+зиаген+эфавир. До ВААРТ: печень – нормальных размеров, нормальные показатели билирубина, АЛАТ, АсАТ. На фоне терапии с ноября 2006 г. отмечены постепенное нарастание желтушности кожи и склер, увеличение размеров печени, селезенки, асцит, отеки, правосторонний гидроторакс, отмечается повышение температуры тела до 38°C. В январе 2007 г. отмечены гипербилирубинемия (до 180 мкмоль/л), увеличение показателей АЛАТ, АсАТ. В то же время, несмотря на прогрессирование печеночной патологии, у пациентки зафиксирован иммунологический ответ на ВААРТ: отмечен 3-кратный рост показателя CD4+Тлимфоцитов: с 174 кл/мкл в июле 2006 г. до 457 кл/мкл в январе 2007 г. Несмотря на отказ пациентки от приема ВААРТ, неоднократное стационарное лечение, симптомы портальной гипертензии прогрессировали, развилось кровотечение из варикозных вен пищевода, что и послужило причиной ее смерти в ноябре 2007 г.

Данный случай квалифицирован как ВСВИ на фоне ВААРТ, так как у пациентки с ВИЧ-инфекцией отмечен значительный рост уровня CD4+ Т-лимфоцитов в результате ВААРТ со 146 до 480 за относительно короткий промежуток времени, что считается фактором риска и в то же время основным критерием ВСВИ. В результате быстрого роста CD4+лимфоцитов, который в первые месяцы после ВААРТ связан не с образованием новых (naïve) клеток, а перераспределением имевшихся у пациентки клеток из тканей в системный кровоток. Среди этих клеток содержится высокий процент клеток памяти, которые способны быстро «запустить» вторичный иммунный ответ на имеющиеся у пациента заболевания, которые до назначения ВААРТ протекали стерто или находились в латентной форме. В нашем случае

причиной манифестации ВСВИ явились обострение и прогрессия имевшейся у пациентки хронической ВГС-инфекции. Данный факт подчеркивает сложность мониторинга ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных, необходимость детального их обследования на активность патологического процесса в печени и решения вопроса о своевременной специфической терапии ВГС-инфекции препаратами интерферонового ряда до назначения ВААРТ, что позволит предотвратить подобные осложнения. Актуальность данной проблемы подчеркивается тем, что в настоящее время около 40% ВИЧ-инфицированных в РБ имеют сопутствующую ко-инфекцию ВГС.

**Заключение.** Частота ВСВИ, выявленная у 73 ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ, составила 11%. Истинная частота развития ВСВИ может быть выше 11%, поскольку в наблюдаемую группу не вошли пациенты с легкими, локализованными и среднетяжелыми формами, при которых не потребовалась госпитализация в стационар.

Наиболее значимыми факторами риска возникновения ВСВИ являются выраженная иммуносупрессия на момент начала АРТ ( $CD4^+ < 200$  кл/мкл) и наличие различных вариантов ко-инфекций (повышенная антигенная нагрузка) [24, 25].

Клинические проявления ВСВИ характеризуются обострениями имеющих место ко-инфекций (ВГС-инфекции, токсоплазмоза, ВЭБ-инфекции, туберкулеза и др.) у ВИЧ-инфицированного пациента [26].

Снижение высокой частоты (62,5%) неблагоприятных исходов тяжелых форм ВСВИ, включая летальные, может быть достигнуто проведением адекватного мониторинга ВИЧ-инфицированных пациентов, заключающегося в раннем выявлении, лечении и профилактике ко-инфекций и своевременном устранении других возможных факторов риска [27, 28].

#### Литература

1. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) : rev. of common infectious manifestations and treatment options / M. David [et al.] // AIDS Research and Therapy. – 2007. – № 4. – P. 9. – Mode of access : [//www.aidsrestherapy.com/content/4/1/9](http://www.aidsrestherapy.com/content/4/1/9). – Date of access: 26.08.2013.

2. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy / S.A. Shelburne [et al.] // AIDS. – 2005. – Vol. 19, № 4. – P. 399-406.

3. Determinants of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV Type 1 – Infected Patients with Tuberculosis after Initiation of Antiretroviral Therapy // G. Breton [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2004. – № 39. – P. 1709-1712.

4. The prevalence and risk of immune restoration disease in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy // D.J. Jevtic [et al.] // British HIV Association HIV Medicine. – 2005. – № 6. – P. 140-143.

5. Oral lesions and immune reconstitution syndrome in HIV+/AIDS patients receiving highly active antiretroviral therapy. Epidemiological evidence / L. Cepeda [et al.] // Med. Oral., Patol. Oral., Cir. Bucal. – 2008. – № 13 (2). – P. 85-93.

6. Initial increase in blood CD4+ lymphocytes after HIV antiretroviral therapy reflects redistribution from lymphoid tissues / R.P. Bucy [et al.] // J. Clin. Invest. – 1999. – № 103. – P. 1391-1398.

7. Shelburne, S.A. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions / S.A. Shelburne, M. Montes, R.J. Hamil // J. of Antimicrobial Chemotherapy. – 2006. – № 57. – P. 167-170.

8. Beishuizen, S.J. Immune reconstitution inflammatory syndrome: immunopathogenesis, risk factors, diagnosis, treatment and prevention / S.J. Beishuizen, S.E. Geerlings // The Netherlands J. of Medicine. – 2009. – Vol. 67, № 10. – P. 327-331.

9. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America [Electronic resource] // Morbidity and Mortality Weekly Report. – 2009. – Vol. 58, № RR-4. – 216 p. – Mode of access : <http://www.cdc.gov/mmwr>. – Date of access : 01.05.2010.

10. Барлетт, Д. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции 2009-2010 / Д. Барлетт, Д. Галлант, П. Фам. – Москва : 3. Валент, 2010. – 490 с.

11. Risk Factor Analyses for Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in a Randomized Study of Early vs. Deferred ART during an Opportunistic Infection / P.M. Grant [et al.] // PLoS ONE [Electronic resource]. – 2010. – Vol. 5. – Mode of access : [www.plosone.org](http://www.plosone.org). – Date of access : 25.03.2011.

12. Biomarkers of HIV Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome / S. Bonham [et al.] // Biomark. Med. – 2008. – № 2 (4). – P. 349-361.

13. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients with disseminated histoplasmosis / G. Bretona [et al.] // AIDS. – 2006. – № 20. – P. 119-132.

14. French, M.A. Immune restoration disease after antiretroviral therapy /

M.A. French, P. Price, S.F. Stone // AIDS. – 2004. – № 18. – P. 1615-1627.

15. Initial increase in blood CD4+ lymphocytes after HIV antiretroviral therapy reflects redistribution from lymphoid tissues / R. Pat Bucy [et al.] // J. Clin. Invest. – 1999. – № 103. – P. 1391-1398.

16. Factors Associated with the Occurrence of AIDS-Related Non-Hodgkin Lymphoma in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy: Aquitaine Cohort, France / F. Bonnet [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2006. – № 42. – P. 411-417.

17. Trends in the Incidence of Cancers among HIV-Infected Persons and the Impact of Antiretroviral Therapy: A 20-Year Cohort Study / N. Crum-Cianflone [et al.] // AIDS. – 2009. – № 23 (1). – P. 41-50.

18. Non-Hodgkin's lymphoma as a rare manifestation of immune reconstitution disease in HIV-1 positive patients / B. Knysz [et al.] // Postepy Hig. Med. Dosw. – 2006. – Vol. 60. – P. 547-551.

19. Неходжкинская лимфома у ВИЧ-инфицированного пациента как проявление синдрома перестройки иммунной системы / Н.В. Матиевская [и др.] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2010. – № 4. – С.49-51.

20. Hepatitis C Virus Activation in HIV-Infected Patients Initiating Highly Active Antiretroviral Therapy / H.N. Kim [et al.] // AIDS Patient Care and STDs. – 2007. – Vol. 21, № 10. – P. 718-723.

21. Cooper, C.L. Interpretation of undetectable hepatitis C virus RNA levels in HIV-hepatitis C virus co-infection / C.L. Cooper, D.W. Cameron // AIDS. – 2004. – Vol. 18. – P. 337-338.

22. Price, J.C. Liver Disease in the HIV-Infected Individual / J.C. Price, C. Thio // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – Vol. 8, № 12. – P. 1002-1012.

23. Матиевская, Н.В. Печеночные причины смерти у ВИЧ-инфицированных больных / Н.В. Матиевская, В.М. Цыркунов, Н.И. Прокопчик // 90-летие здравоохранения Республики Беларусь : материалы респ. науч.-практ. конф., (Минск, 19 июня 2009 г.). – Минск : БелМАПО, 2009. – С. 435-437.

24. Матиевская, Н.В. Воспалительный синдром восстановления иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов: факторы риска, клинические проявления, исходы, профилактика / Н.В. Матиевская // Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. – 2012. – Вып. 7. – С. 44-51.

25. Матиевская, Н.В. Причины, патогенез, проявления и профилактика синдрома реконструкции иммунной системы у больных ВИЧ-инфекцией / Н.В. Матиевская, В.М. Цыркунов // Медицинская панорама. – 2009. – № 1. – С. 23-26.

26. ВИЧ-инфекция у взрослых и детей. Оппортунистические инфекции и заболевания : пособие для студентов лечеб., педиатр., мед.-психол. и

мед.-диагност. фак. и врачей / М-во здравоохранения Республики Беларусь, УО «Гродн. гос. мед. ун-т», каф. инфекц. болезней с курсом дет. инфекций; Н.В. Матиевская [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2011. – 399 с.

27. Метод лечения воспалительного синдрома восстановления иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов: инструкция по применению : утв. 2012 г. : рег. № 133-1211 / В.М. Цыркунов, Н.В. Матиевская ; М-во здравоохранения Республики Беларусь, Гродн. гос. мед. ун-т. – Гродно, 2012. – 7 с.

28. Метод лечения воспалительного синдрома восстановления иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов / Н.В. Матиевская // Достижения медицинской науки Беларуси : рецензируемый науч.-практ. ежегодник. – Минск, 2012. – Вып. 17. – С. 168-170.



## ГЛАВА 6

### ПРИЧИНЫ СМЕРТИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

#### 6.1 Структура летальности ВИЧ-инфицированных пациентов

Летальность ВИЧ-инфицированных пациентов остается высокой во всем мире. По состоянию на 1 мая 2013 года в Республике Беларусь среди ВИЧ-инфицированных пациентов умерло 3210 человек (в том числе в стадии СПИДа – 1802). За 4 месяца 2013 г. умерло 128 человек (4 месяца 2012г.-116), в том числе в стадии СПИДа 77 (за 4 месяца 2012г. – 78) [1].

Причины смерти ВИЧ-инфицированных пациентов принято делить на СПИД-ассоциированные, связанные с развитием СПИД-ассоциированных оппортунистических инфекций и опухолей, тяжелых заболеваний (пневмония, сепсис), развившихся на фоне выраженной иммуносупрессии (при уровне CD4 Т-лимфоцитов менее 200 кл/мкл). Причины смерти, не связанные с развитием СПИД, классифицируют как не СПИД-ассоциированные (суициды, травмы, ряд инфекционных и неинфекционных заболеваний, опухолей). В данную группу относятся «печеночные» причины, кардиоваскулярные, «почечные» и другие [2, 3, 4]. В динамике развития эпидемии ВИЧ-инфекции в мире отмечается изменение ведущих причин смерти ВИЧ-инфицированных пациентов. До середины 90-х годов доминировали СПИД-ассоциированные причины смерти, обусловленные прогрессированием оппортунистических инфекций и заболеваний при естественном течении ВИЧ-инфекции, в условиях отсутствия эффективной противовирусной терапии. Начиная с 1995-1996 гг., в мире внедрена высокоактивная антиретровирусная терапия в виде комбинированной антиретровирусной терапии (кбАРТ), что привело к постепенному снижению СПИД-ассоциированной летальности, однако не к столь значительному, как предполагалось ранее [2, 3, 4].

Влияние АРТ на не СПИД-ассоциированную летальность изучалось в группе 9858 ВИЧ-инфицированных пациентов,

диагноз ВИЧ-инфекции у которых был подтвержден в период, когда начала использоваться кбАРТ. В группе наблюдения 597 пациентов умерли, у 333 (55,7%) из умерших были сертифицированы не СПИД-ассоциированные причины смерти, к которым отнесены не СПИД-ассоциированные инфекции, болезни печени, не СПИД-ассоциированные опухоли. Было установлено, что прирост уровня CD4 на 100 кл/мкл на фоне АРТ приводил к снижению на 64% (95% ДИ 58-69%) риска возникновения СПИД-ассоциированной смерти и на 32% (18-44%) риска от не СПИД-ассоциированных инфекций, на 33% (18-46%) от декомпенсации болезни печени, на 34% – от не СПИД-ассоциированных опухолей. В данном исследовании было установлено, что не СПИД-ассоциированные причины смерти ассоциировались с низким уровнем CD4 Т-лимфоцитов у пациентов без АРТ, а также продолжительностью существования иммуносупрессии. Не обнаружено связи между риском смерти от кардиоваскулярных причин и уровнем CD4-лимфоцитов, хотя данные причины ассоциировались с высоким уровнем ВН ВИЧ. Таким образом, авторы пришли к заключению, что в период повсеместного использования АРТ наиболее распространенные не СПИД-ассоциированные причины летальности ВИЧ-инфицированных пациентов связаны с наличием иммуносупрессии. В связи с этим раннее назначение АРТ с целью предотвращения формирования иммунодефицита может повлиять на снижение заболеваемости и летальности ВИЧ-инфицированных пациентов [5, 6].

По данным CDC, в США СПИД-ассоциированная летальность ВИЧ-инфицированных пациентов обоих полов быстро нарастала в конце 1980 гг. и начале 1990 гг., достигнув наивысшего пика в середине 1990 г. С начала 1997 г. отмечено резкое снижение летальности как у мужчин, так и у женщин. Однако у мужчин умеренно выраженное снижение летальности сохранялось на протяжении 1999–2003 гг., в то время как у женщин в этот период летальность оставалась без изменения [7].

«Половые» особенности причин летальности ВИЧ-инфицированных пациентов изучались в ряде исследований. Так, в опубликованном в 2009 г. исследовании представлены причины

летальности ВИЧ-инфицированных женщин, включенных в репрезентативное когортное исследование в США (Women's Interagency HIV Study (WIHS)) за 10-летний период наблюдения (1995–2004 гг.) [8]. В исследование были включены 2792 ВИЧ-инфицированные женщины (средний возраст  $35,96 \pm 7,86$  лет), 710 из которых умерли. Группу сравнения составили сопоставимые по медико-биологическим и социальным характеристикам 569 ВИЧ-негативных женщин.

Целью исследования было: установить тенденции, причины и предикторы летальности ВИЧ-инфицированных женщин в США за 10-летний период наблюдения. Установлено, что летальность среди ВИЧ-инфицированных женщин более чем в 10 раз превышала летальность в группе сравнения. Установлено, что за 10-летний период наблюдения общая летальность в группе наблюдения значительно снизилась за счет уменьшения частоты СПИД-ассоциированной летальности в результате широкого внедрения АРТ. Тем не менее, у 53% умерших женщин, включенных в исследование, причиной смерти явился СПИД. В течение периода наблюдения было отмечено постепенное увеличение доли не СПИД-ассоциированных причин в структуре летальности женщин, таких как суициды/травмы, не СПИД-ассоциированные опухоли, «кардиальные» и «печеночные» причины смерти. Предикторами летальности в группе наблюдения были следующие признаки – низкий уровень CD4+ Т-лимфоцитов, высокий уровень ВН ВИЧ, низкий индекс массы тела, наличие HBsAg в сыворотке крови. Наличие гепатита С у пациентов было предиктором летальности, не связанной со СПИДом. Наличие депрессивного синдрома было предиктором всех категорий летальности в группе наблюдения. Интересным оказался факт, что высокий индекс массы тела у женщин негативно ассоциировался со СПИД-ассоциированной летальностью при сравнении с участницами, имевшими нормальный вес тела [9].

В регионах мира с ограниченными возможностями СПИД-ассоциированная летальность в эру АРТ остается достаточно высокой. Влияние социальных факторов на летальность ВИЧ-инфицированных пациентов исследовалось в 2 группах пациентов, проживающих в условиях ограниченных ресурсов. В

исследование было включено 50 ВИЧ-инфицированных пациентов, умерших в 2003–2005 гг. и 50 ВИЧ-инфицированных пациентов, продолжавших жить как минимум 12 месяцев после назначения АРТ (Индия) [9]. Пациенты в группах были сопоставимы по возрасту, полу, пути передачи ВИЧ, статусу питания, стадии ВИЧ-инфекции. Достоверными факторами риска смерти при ВИЧ-инфекции были: рецидивирующая диарея ( $OR=12,25$ ,  $p=0,004$ ), выявление ВИЧ-инфекции в связи с впервые диагностированным туберкулезом ( $OR=4,86$ ). Наличие туберкулеза в целом оказывало негативное влияние на выживаемость ВИЧ-инфицированных пациентов ( $p=0,002$ ). Летальность была значительно выше среди тех пациентов, которые не получали АРТ (81%) по сравнению с получавшими терапию (28%,  $p<0.001$ ). У умерших пациентов отмечено более значительное увеличение ферментов печени ( $p = 0,027$ ) и более выраженная потеря массы тела ( $p=0,012$ ). Летальность была выше среди пациентов, нерегулярно находящихся под медицинским наблюдением ( $p<0.001$ ). На основании проведенного исследования авторы пришли к выводу, что ранняя диагностика и лечение оппортунистических инфекций, особенно диареи и туберкулеза, совместно с назначением АРТ может привести к снижению летальности ВИЧ-инфицированных пациентов. Самостоятельное назначение АРТ без целенаправленного мониторинга оппортунистических инфекций и вопросов питания не сможет привести к снижению летальности у пациентов, проживающих в условиях ограниченных ресурсов. В связи с этим актуальной становится задача поиска экономически эффективных способов мониторинга и терапии ВИЧ-инфицированных пациентов, проводимых регулярно и на более ранних стадиях ВИЧ-инфекции [9].

## **6.2 Частота и причины смерти ВИЧ-инфицированных пациентов Гродненского региона (на 01.06.2013 г.)**

Проанализированы частота, причины летальности в группе 136 ВИЧ-инфицированных пациентов, состоявших на учете в Гродненском регионе. В группу были включены пациенты,

умершие в регионе с 2001 г. по 01.05.2013 г. (11 лет 4 месяца). Аутопсии выполнены у 42% пациентов в группе.

Проанализированы протоколы вскрытия пациентов, а также имевшаяся медицинская документация (амбулаторные карты, истории болезней) умерших в регионе. У части умерших были повторно изучены микропрепараты печени и других органов, являющихся «мишенью» для ВИЧ и оппортунистических инфекций. Характеристика умерших пациентов представлена в таблице 6.1.

Таблица 6.1 – Характеристика умерших ВИЧ-инфицированных пациентов, зарегистрированных в Гродненской области

| Показатели                                      | 1-я группа,<br>n=136 |
|-------------------------------------------------|----------------------|
| Возраст (годы), среднее $\pm$ SD                | 36,2 $\pm$ 7,20      |
| Мужчины, n (%)                                  | 93 (68,4%)           |
| Женщины, n (%)                                  | 43(31,6%)            |
| ПИН, n (%)                                      | 84 (61,8%)           |
| Ко-инфекция ВГС                                 | 87 (64%)             |
| Клинические стадии ВИЧ-инфекции (ВОЗ, 2006 г.): |                      |
| 1 клиническая стадия                            | 27 (19,9%)           |
| 2 клиническая стадия                            | 4 (2,9%)             |
| 3 клиническая стадия                            | 20 (14,7%)           |
| 4 клиническая стадия                            | 85 (62,5%)           |
| Проведение АРТ                                  | 44 (32,4%)           |

Как видно из таблицы 6.1, среди умерших пациентов количество мужчин превышало количество женщин в 2,2 раза. Возраст младшего умершего пациента – 23 года, старшего – 69 лет. Указания на употребление наркотических препаратов имелись у 61,8% умерших пациентов в группах наблюдения. Можно предположить, что реальная частота ПИН в группах была выше, поскольку не у всех пациентов обнаружены сведения о пути инфицирования и факте наркопотребления.

Большинство пациентов умерли на манифестных стадиях ВИЧ-инфекции, при этом СПИД диагностирован у 62,5% пациентов. АРТ была назначена в 44 (32,4%) случаях. В 40 случаях терапия была назначена с 2007 г., так как АРТ в режимах



высокоактивной антиретровирусной терапии (АРТ) на территории Республики Беларусь начала широко внедряться с 2005–2006 г. Основной схемой терапии была комбинация 2 НИОТ и 1 ННИОТ. Сроки получения АРТ у большинства умерших пациентов – менее 1 года. У многих пациентов отмечена низкая приверженность к терапии.

Причины летальности ВИЧ-инфицированных пациентов были условно разделены на СПИД-ассоциированные, включавшие манифестацию оппортунистических инфекций, СПИД-маркерных опухолей, а также тяжелых бактериальных инфекций на фоне выраженной иммуносупрессии (сепсис, пневмонии). Группу причин смерти, не связанных с развитием СПИД (СПИД-неассоциированные заболевания), составили травмы, отравления, суициды, а также, в соответствии с критериями зарубежных исследователей, «печеночные» причины, кардиоваскулярные заболевания, опухоли и инфекции, возникшие у пациентов без наличия иммуносупрессии (таблица 6.2) [3, 4, 5].

Таблица 6.2 – Причины летальности ВИЧ-инфицированных пациентов

| Причины летальности                   | n=136      |
|---------------------------------------|------------|
| <i>СПИД-ассоциированные причины</i>   | 76 (55,8%) |
| Туберкулез                            | 43 (31,6%) |
| Менингоэнцефалиты                     | 13 (9,6%)  |
| Лимфомы головного мозга               | 4 (2,9%)   |
| Злокачественные новообразования       | 4 (2,9%)   |
| Пневмоцистная пневмония               | 3 (2,2%)   |
| Бактериальные пневмонии               | 3 (2,2%)   |
| Неходжскинская лимфома                | 3 (2,2%)   |
| Сепсис                                | 2 (1,4%)   |
| Кахексия                              | 1 (0,7%)   |
| <i>СПИД-неассоциированные причины</i> | 60 (44,2%) |
| «Печеночные» причины                  | 23 (16,9%) |
| Асфиксия, травмы, утопления           | 10 (7,6%)  |
| Поражения сердечно-сосудистой системы | 7 (5,1%)   |
| Опухоли                               | 7 (5,1%)   |
| Отравления токсическими веществами    | 6 (4,4%)   |
| Пневмонии                             | 3 (2,2%)   |
| ОНМК                                  | 2 (1,5%)   |
| Язвенный колит                        | 1 (0,7%)   |
| Саркоидоз легких                      | 1 (0,7%)   |

Как видно из таблицы 6.2, частота СПИД-ассоциированных и не связанных со СПИД причин существенно не различалась в группе наблюдения. Среди СПИД-ассоциированной летальности доминировал туберкулез, который имел агрессивное течение на фоне ВИЧ-инфекции, особенно на стадии СПИД, и часто протекал в виде генерализованных гематогенных внелегочных форм, сложных для прижизненной диагностики [10, 11]. Второе место в этой группе занимали поражения ЦНС, которые были представлены менингоэнцефалитами различной этиологии, в том числе 1 случай токсоплазменного энцефалита. СПИД-ассоциированные злокачественные новообразования были представлены инвазивным раком шейки матки в 2 случаях, опухолью ГМ (1 случай), опухолью средостения, приведшей к асфиксической обтурации (1), лимфомами головного мозга, В-клеточными лимфомами.

Частота «печеночных» причин летальности занимала второе место в структуре общей летальности и первое место среди СПИД-неассоциированных причин. Фактически декомпенсация поражения печени как причина смерти встречалась у 24 пациентов (17,6%), однако в 1 случае была отнесена в группу туберкулеза, т.к. имел место внелегочный туберкулез органов брюшной полости с туберкулезом печени, что привело к декомпенсированному циррозу и смерти пациентки [12].

В группе причин, не связанных с развитием СПИДа, была значительная доля «механических» причин – травмы, утопления, асфиксия, а также передозировка токсических веществ. На 3 месте по частоте встречаемости были алкогольные кардиопатии и возникшая на их фоне острая сердечно-сосудистая недостаточность. Среди опухолей, отнесенных в данную группу, – рак молочной железы, рак ободочной кишки, рак легких, глиобластома головного мозга, рак желудка, Ходжкинская лимфома, а также 1 случай недифференцированной опухоли ГМ.

Распределение СПИД-ассоциированных, СПИД-неассоциированных причин и случаев «печеночной» летальности по годам наблюдения представлено на рисунке 6.1. Как видно на рисунке 6.1, наибольшее количество пациентов, умерших от СПИД-ассоциированных причин (преимущественно за счет

туберкулеза), отмечено в 2010 и 2012 гг. СПИД-неассоциированная летальность была наиболее высокой в 2011 г., когда умерло наибольшее количество пациентов от «печеночных» причин.

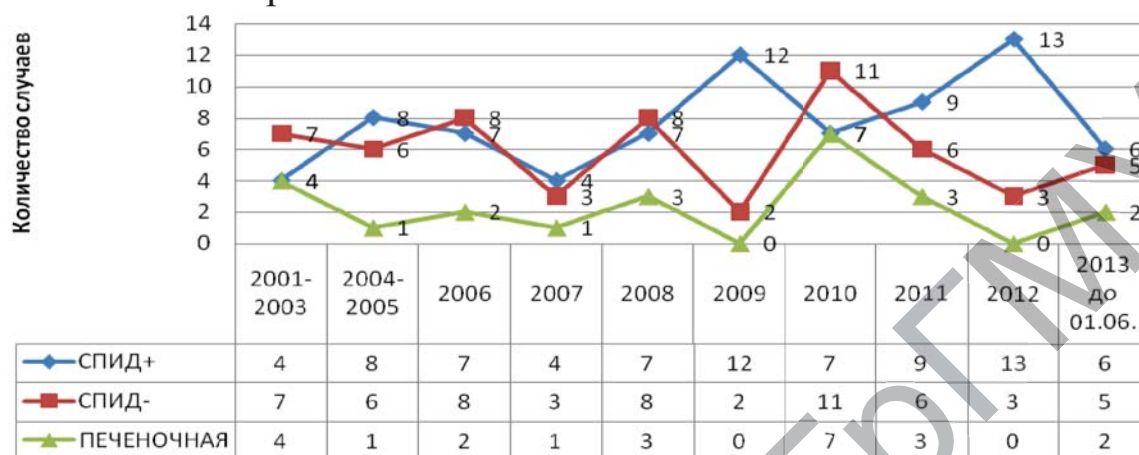


Рисунок 6.1 – Распределение умерших ВИЧ-инфицированных пациентов Гродненской области по причинам смерти и годам наблюдения

Как видно из представленного рисунка 6.1, в Гродненской области пока не отмечено значимого снижения СПИД-ассоциированной летальности ВИЧ-инфицированных пациентов, несмотря на широкое внедрение комбинированной антиретровирусной терапии (кАРТ). Данный факт можно связать с отказом и низкой приверженностью к терапии умерших ВИЧ-инфицированных пациентов, а также с выявлением многих из них уже на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

### 6.3 Половые различия в частоте и причинах смерти ВИЧ-инфицированных пациентов в Гродненском регионе

По кумулятивным данным, на 01.05.2013 г. на диспансерном учете в Гродненской области состояло 612 ВИЧ-инфицированных пациентов, из них – 362 мужчины (59,2%) и 250 женщин (48%). Частота летальности среди ВИЧ-инфицированных мужчин – 93 (25,7%), была выше, чем среди женщин – 43 (17,2%) ( $p < 0,05$ , тест  $\chi^2$ ). Частота и причины смерти умерших пациентов разных полов показаны в таблице 6.3. Как видно из представленной таблицы 6.3, возраст, частота ПИН, получение АРТ были сравнимы у мужчин и женщин ( $p > 0,05$ ).

Таблица 6.3 – Частота и причины смерти умерших пациентов разных полов

| Причины летальности                   | Мужчины, n=93  | Женщины, n=43   |
|---------------------------------------|----------------|-----------------|
| Возраст (годы), среднее $\pm$ SD      | 36,2 $\pm$ 7,0 | 36,0 $\pm$ 7,74 |
| ПИН                                   | 60 (64,5%)     | 24 (55,8%)      |
| АРТ                                   | 25 (26,9%)     | 19 (44,2%)      |
| <i>СПИД-ассоциированные причины</i>   | 51 (54,8%)     | 25 (58,1%)      |
| Туберкулез                            | 34 (36,6%)     | 9 (20,9%)       |
| Менингоэнцефалиты                     | 6 (6,5%)       | 7 (16,3%)       |
| Лимфомы головного мозга               | 4 (4,3%)       | -               |
| Злокачественные новообразования       | 2 (2,1%)       | 3 (7,0%)        |
| Пневмоцистная пневмония               | 2 (2,1%)       | 1 (2,3%)        |
| Бактериальные пневмонии               | 3 (3,2%)       | -               |
| В-клеточная лимфома                   | 1 (1,1%)       | 2 (4,7%)        |
| Сепсис                                | -              | 2 (4,7%)        |
| Кахексия                              | -              | 1 (2,3%)        |
| <i>СПИД-неассоциированные причины</i> | 42 (45,2%)     | 18 (41,9%)      |
| «Печеночные» причины                  | 15 (16,1%)     | 8 (18,6)        |
| Асфиксия, травмы, утопления           | 10 (10,8%)*    | -               |
| Поражения сердечно-сосудистой системы | 2 (2,1%)       | 5 (11,6%)       |
| Опухоли                               | 4 (4,3%)       | 3 (7,0%)        |
| Отравления токсическими веществами    | 6 (6,5%)       | -               |
| Пневмонии                             | 2 (2,1%)       | 1 (2,3%)        |
| ОНМК                                  | 2 (2,1%)       | -               |
| Язвенный колит                        | 1 (1,1%)       | -               |
| Саркоидоз легких                      | -              | 1 (2,3%)        |

Примечание: \* –  $p < 0,05$ , test  $\chi^2$

Как видно из таблицы 6.3, частота СПИД-ассоциированных и не связанных с развитием СПИДа причин летальности не различалась у пациентов обоих полов. Лидирующей причиной их смерти был туберкулез. Частота «печеночных» причин летальности статистически сопоставима у пациентов разных полов, занимала второе место в структуре общей летальности и первое – среди СПИД-неассоциированных причин. Особенностью «женской» летальности в Гродненском регионе было отсутствие «механических» причин и отравлений токсическими веществами. Таким образом, летальность ВИЧ-

инфицированных пациентов Гродненского региона среди мужского населения была выше, чем среди женского, в 2,2 раза. Частота СПИД-ассоциированной и не связанной со СПИД-летальностью распределилась приблизительно одинаково среди пациентов обоих полов. «Печеночная» летальность составила 18,6% среди женщин и 16,1% среди мужчин и заняла второе место после летальности, связанной с туберкулезом. Среди мужчин отмечено наличие «механических» причин (10/10,8%) и отравлений токсическими веществами (6/6,5%), которые не встречались у женщин.

#### **6.4 «Печеночные» причины смерти у ВИЧ-инфицированных пациентов**

Одной из важнейших причин смерти ВИЧ-инфицированных пациентов в настоящее время становятся «печеночные» причины. Так, по прогнозам, «печеночная» летальность ВИЧ-инфицированных пациентов, находящихся на АРТ в течение 10 и более лет, должна опередить СПИД-ассоциированную летальность и превзойти ее более чем в 3 раза [5, 13, 14].

Под термином «печеночная» летальность, или «печеночные» причины смерти, подразумеваются те случаи летальности ВИЧ-инфицированных пациентов, которые связаны с клинически или патоморфологически доказанной декомпенсацией ЦП различной этиологии, развитием острой печеночной недостаточности инфекционной, токсической, медикаментозной и другой этиологии. В данную группу относят случаи летальности, связанные с возникновением гепатоцеллюлярной карциномы на фоне хронического поражения печени инфекционной или другой этиологии [3, 4].

В развитых странах декомпенсация поражения печени, главным образом как исход ЦП у пациентов с ко-инфекцией ВГС, становится в настоящее время важнейшей причиной смерти ВИЧ-инфицированных пациентов [15]. Развитие терминальной стадии поражения печени приводит к необходимости пересадки печени у части пациентов. Однако быстрая прогрессия поражения печени у ВИЧ-инфицированных создает дополнительные проблемы,



связанные с продолжительностью нахождения на листе ожидания. В связи с этим предпринимается поиск критериев, позволяющих максимально точно прогнозировать летальные исходы у ВИЧ-инфицированных пациентов с декомпенсированным поражением печени [16]. В настоящее время для прогнозирования летальных исходов ЦП широко используется шкала MESLD, которая учитывает такие параметры, как билирубин, креатинин, МНО (международное нормализованное отношение), а также этиологию поражения печени. Формула расчета представлена как  $3.8 \times \log_e(\text{билирубин (мг/дл)}) + 11.2 \times \log_e(\text{МНО}) + 9.6 \times \log_e(\text{креатинин (мг/дл)}) + 6.4 \times (0 - \text{если этиология поражения печени холестаза или алкоголь, } 1 - \text{другая этиология})$ . Так, например, у ВИЧ-негативных пациентов при значении шкалы более 18 прогнозируется быстрый летальный исход ЦП [17].

Проспективное исследование по оценке различных прогностических критериев летальности у ВИЧ-инфицированных пациентов с терминальной стадией поражения печени было выполнено в Испании в период с 1999 по 2004 гг. на базе 2 государственных больниц. За указанный период медицинская помощь на этих базах оказана 2891 ВИЧ-инфицированному пациенту. Среди них были отобраны 104 (3,5%) пациента с первым эпизодом декомпенсации поражения печени или выявлением ГЦК, которые вошли в группу наблюдения. Медиана наблюдения пациентов составила 10 месяцев. Летальность в группе пациентов за период наблюдения составила 59% – 61 пациент умер. Было установлено, что вероятность выживаемости у ВИЧ-инфицированных пациентов после первого клинического эпизода декомпенсации ЦП составила 57% на 1 году и 43% на 2 году. В то время как у пациентов без ВИЧ-инфекции с декомпенсацией ЦП различной этиологии этот показатель составлял 74–90% на 1 году и 65–80% на 2 году жизни после проявления клинических симптомов декомпенсации ЦП. Вероятность «печеночной» летальности (метод Kaplan-Meier) у ВИЧ-инфицированных пациентов в группе наблюдения через 1, 2 и 3 года составила 43% (95% доверительный интервал (ДИ), 34–60%), 59% (95% ДИ, 48–70%), и 70% (95% ДИ, 59–81%),

соответственно. Мультивариантный анализ выявил 2 основных критерия, независимо ассоциированных с риском «печеночной» смерти у ВИЧ-инфицированных пациентов: показатель шкалы MESLD и наличие постоянного тестируемого уровня ВН ВИЧ у пациентов с ЦП. Было установлено, что летальность ВИЧ-инфицированных пациентов, находящихся на листе ожидания с индексом шкалы MESLD < 20, была 58%, в то время как при показателе более 20-100%. Эти результаты подтверждают «ускорение» прогрессирования поражения печени при ВИЧ-инфекции. Позитивное влияние нетестируемого уровня ВН на выживаемость ВИЧ-инфицированных пациентов с ЦП подчеркивает значение АРТ в снижении «печеночной» летальности. Это особо важно, так как пациенты с декомпенсацией функции печени часто не могут принимать АРТ в связи с усилением гепатотоксичности на фоне ЦП, что требует дальнейшей разработки данного аспекта мониторинга ВИЧ-инфицированных пациентов. В данном исследовании не установлено влияния ко-инфекции ВГС на частоту «печеночной» летальности среди пациентов с ЦП. Таким образом, было показано, что ВИЧ-инфицированные пациенты с терминальной стадией поражения печени, имеющие «тестируемый» уровень ВН ВИЧ, имеют высокую вероятность летального исхода в течение 1-го года наблюдения. Эффективная АРТ, приводящая к «нетестируемому» уровню ВН ВИЧ, обладает гепатопротективным эффектом, замедляет прогрессирование ЦП [16].

В других исследованиях показано, что у ВИЧ-инфицированных пациентов независимыми предикторами неблагоприятного исхода ЦП были: наличие класса С ЦП (шкала Child-Turcotte-Pugh (СТР)), развитие печеночной энцефалопатии, выраженная иммуносупрессия (уровень CD4-Т лимфоцитов менее чем 100 кл/мкл), отсутствие АРТ [18, 19].

Влияние ко-инфекции ВГС на прогрессирование и исходы ВИЧ-инфекции изучалось в проспективном когортном европейском исследовании EuroSIDA, куда были включены ВИЧ-1-инфицированные пациенты из 89 европейских центров, а также Израиля и Аргентины, у которых диагноз ВИЧ-инфекции был

подтвержден в период с мая 1994 г. по ноябрь 2003 г. Наблюдение пациентов продолжалось до осени 2004 г. Серостатус по ВГС был известен у 5957 включенных пациентов: 1960 (33%) были серопозитивны по ВГС и 3997 (67%) – серонегативны. После учета всех прогностических факторов риска, установленных у пациентов на момент включения в исследования, таких как алкоголизм, ПИН и др., не было обнаружено достоверной связи между частотой СПИД-ассоциированных состояний, включая СПИД-ассоциированную летальность, и серопозитивным статусом по ВГС. Неожиданными стали результаты мультивариантного анализа в данном исследовании, которые продемонстрировали снижение частоты новых случаев СПИД-ассоциированных заболеваний у пациентов с ВГС-позитивным серостатусом по сравнению с серонегативными по ВГС. В то же время у этих пациентов установлено значительное увеличение случаев «печеночной» смерти (более чем в 10 раз), что исследователи связывают, в том числе, и с более высокой коморбидностью ВИЧ-инфицированных пациентов, предрасполагающей к поражению печени (продолжающийся алкоголизм, употребление ПИН). Статистический анализ в подгруппе ВИЧ-инфицированных ПИН с ко-инфекцией ВГС не продемонстрировал увеличения частоты возникновения СПИД-ассоциированных состояний при сравнении с группой ВГС-инфицированных ПИН без ВИЧ-инфекции [20].

В исследовании D:A:D, включавшем 23 441 ВИЧ-инфицированного пациента из 188 клиник Европы, США и Австралии, была поставлена цель установить причины и определить факторы риска «печеночной» летальности ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших различные режимы АРТ. По результатам исследования установлено, что «печеночные» причины смерти составили 14,5% и были на первом месте среди причин, не связанных со СПИДом. У этих пациентов ко-инфекция вирусного гепатита В (ВГВ) была обнаружена в 16,9% случаев, ВГС – 66,1%, ко-инфекция обоими вирусами – в 7,1%. Предикторами «печеночной смерти» были: низкий уровень CD4+ клеток, более старший возраст пациентов,

потребление инъекционных наркотиков (ПИН), ко-инфекция вирусами парентеральных гепатитов [3].

Было показано, что с усугублением иммунодефицита отмечается четкая тенденция к росту частоты «печеночных» причин смерти. Так, при уровне CD4 ниже 50 кл. в мкл «печеночные» причины смерти выявлялись с частотой 1,3 на 1000 инфицированных, при уровне CD4 от 200 до 349 кл. в мкл – 0,4 на 1000, при уровне CD4 от 350 до 500 кл. в мкл – менее 0,2 на 1000 [2, 5]. Таким образом, своевременное назначение АРТ ВИЧ-инфицированным пациентам и грамотный мониторинг сопутствующих инфекций и состояний в настоящее время рассматривается как ключ к снижению летальности, в том числе, и «печеночной», у ВИЧ-инфицированных пациентов [3, 5].

Во Франции было проведено мультицентровое исследование, которое ставило целью изучить тенденции в частоте «печеночных» причин смерти ВИЧ-инфицированных пациентов за 10-летний период наблюдения (1995-2005). В исследование были включены результаты выполненных и опубликованных ранее исследований [21, 22, 23], а также исследование Mortavic, выполненное в 2005 г. [24]. Исследование Mortavic включало 24 000 ВИЧ-инфицированных пациентов, из них умерли 313. Анализ 287 случаев смерти показал, что СПИД-ассоциированные причины смерти составили 34,8% (100 случаев), «печеночные» – 16,7% (48 случаев). Среди пациентов, умерших от «печеночных» причин, декомпенсация ЦП была у 36 (75,0%), ГЦК – у 12 (25,0%), ВГС-инфекция была у 80% пациентов, ПИН – у 53%, злоупотребление алкоголем – в 50% случаях. При этом частота ко-инфекции ВГС и злоупотребления алкоголем среди пациентов, умерших от «печеночных» причин, встречались чаще ( $p < 0,05$ ) при сравнении с пациентами, умершими от не «печеночных» причин. Установлено, что в период с 1995 по 2005 г. доля СПИД-ассоциированной летальности у ВИЧ-инфицированных пациентов снизилась с 92 до 35%. В то же время в исследуемое десятилетие отмечено значительное увеличение (приблизительно в 11 раз) «печеночных» причин летальности, которые в 2005 г. стали лидирующими в структуре летальности ВИЧ-инфицированных

пациентов, составив 26% в структуре СПИД-неассоциированных причин смерти. В исследуемый период отмечен рост частоты ГЦК как причины «печеночной» смерти. По мнению авторов, злоупотребление алкоголем, широко распространенное среди умерших пациентов, остается основным фактором риска прогрессирования патологии печени. Авторы делают вывод о необходимости дальнейшей разработки эффективных стратегий по профилактике, ранней диагностике и терапии хронической ВГС-инфекции, проведении рутинного скрининга ГЦК, а также снижении потребления алкоголя ВИЧ-инфицированными пациентами [24].

Характеристика пациентов, умерших от «печеночных» причин смерти в Гродненском регионе, представлена в таблице 6.4.

Таблица 6.4 – Характеристика пациентов, умерших от «печеночных» причин смерти

| Показатели                                      | n=24       |
|-------------------------------------------------|------------|
| Возраст                                         | 34,7±7,11  |
| Мужчины                                         | 15 (62,5%) |
| Женщины                                         | 9 (37,5%)  |
| Цирроз печени                                   | 23 (95,8%) |
| Клинические стадии ВИЧ-инфекции (ВОЗ, 2006 г.): |            |
| 1 клиническая стадия                            | 2 (8,2%)   |
| 2 клиническая стадия                            | 0          |
| 3 клиническая стадия                            | 9 (37,5%)  |
| 4 клиническая стадия                            | 13 (54,2%) |
| ПИН                                             | 18 (75,0%) |
| Алкоголизм                                      | 19 (79,2%) |
| HCV                                             | 20 (83,3%) |
| HBV                                             | 1(4,1%)    |
| Туберкулез                                      | 1(4,1%)    |
| АРТ                                             | 3(12,5%)   |

Как видно из представленной таблицы 6.4, пациенты, умершие от «печеночных» причин, были достаточно молодого возраста (от 24 до 58 лет). Мужчин было в 1,7 раза больше, чем женщин. У 23 пациентов «печеночная» летальность возникала в результате декомпенсации цирроза печени, что манифестировало



признаками портальной гипертензии, желтухой, портосистемной энцефалопатией, коагулопатией, развитием кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. У 1 пациента причиной смерти стала острая печеночная недостаточность, возникшая как осложнение алкогольного гепатита на фоне ХГС. Сроки формирования цирроза печени у пациентов в группах наблюдения были сокращены до 8,5–10 лет. Все пациенты в группах, кроме 2, были на манифестных стадиях ВИЧ-инфекции (3 и 4 клинические стадии), при этом большинство из них (87,5%) не получали АРТ, что подчеркивает влияние иммуносупрессии на «формирование» печеночной летальности в группе наблюдения, установленное в ряде исследований [5, 21, 26, 27, 28]. Установлена достоверная негативная коррелятивная связь между получением АРТ и «печеночной» смертью ( $R = -0,17$ ,  $p < 0,05$ ).

В то же время влияние АРТ на «печеночную» летальность ВИЧ-инфицированных пациентов не может быть оценено как однозначно позитивное. Так, по данным зарубежных исследователей, имеющих обширный опыт наблюдения пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, длительно получающих АРТ, «печеночная» летальность занимает 2 место после СПИД-ассоциированной летальности [3, 4, 5, 21]. Патогенетические механизмы декомпенсации поражения печени на фоне приема АРТ в настоящее время связывают с обострением имеющейся у пациента ВГС-инфекции в результате развития синдрома восстановления иммунитета и с гепатотоксическими эффектами антиретровирусных препаратов (АРП) и других лекарственных средств, которые вынуждены длительно принимать ВИЧ-инфицированные пациенты для профилактики и лечения оппортунистических инфекций и заболеваний (противотуберкулезные, противогрибковые, антибактериальные и др. препараты) [27, 28]. Среди пациентов, умерших от декомпенсации цирроза печени, АРТ получали всего лишь 3 пациента. В одном случае прием АРП привел к развитию обострения ХГС на фоне вирусологического ответа на лечение и возникновению ВСВИ.

Обращала на себя внимание высокая частота гепатотоксических факторов (ПИН, алкоголизм) у пациентов,

умерших от «печеночных» причин. Учитывая, что данные устанавливались посмертно (из медицинской документации), возможно, что реальная частота гепатотоксических факторов могла быть еще более высокой. Частота ко-инфекции ВИЧ/ВГС у данных пациентов составила 83,3%, одновременное наличие 3 гепатотоксических факторов – ко-инфекции ВГС, алкоголизма и ПИН – установлено у 17 пациентов (70,8%).

Сравнительная характеристика пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС (ВИЧ/ВГС+) и ВИЧ-инфицированных пациентов без ко-инфекции ВГС (ВИЧ/ВГС-) представлена в таблице 6.5.

Таблица 6.5 – Характеристика пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС (ВИЧ/ВГС+) и ВИЧ-инфицированных пациентов без ко-инфекции ВГС (ВИЧ/ВГС-)

| Показатели      | ВИЧ/ВГС (+), n=87 | ВИЧ/ВГС (-), n=49 |
|-----------------|-------------------|-------------------|
| Средний возраст | 35,6±6,1          | 37,3±8,9          |
| Мужчины         | 61 (70,1%)        | 32 (65,3%)        |
| Женщины         | 26 (29,9%)        | 17 (43,6%)        |
| ПИН             | 77 (88,5%)*       | 7 (14,3%)         |
| Алкоголизм      | 80 (92%)*         | 14 (28,6%)        |
| АРТ             | 32 (36,8%)        | 12 (24,5%)        |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении с пациентами ВИЧ/ВГС (-), Тест  $\chi^2$

Частота причин смерти у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС и без ко-инфекции ВГС представлена в таблице 6.6. Как видно из таблицы 6.6, частота «печеночных» причин летальности у пациентов с ко-инфекцией ВГС была в 3 раза выше, чем у пациентов без ВГС-инфекции, с тенденцией к статистической достоверности ( $p=0,08$ ). Это подчеркивает значение ко-инфекции ВГС в декомпенсации поражения печени у ВИЧ-инфицированных пациентов. Установлена прямая корреляционная связь между наличием ко-инфекции ВГС и «печеночной» смертью у пациентов из Гродненского региона – Spearman Rank Order Correlations,  $R=0,19$ ,  $p < 0,02$ . В то же время у наблюдаемых пациентов установлена достоверная коррелятивная связь между ко-инфекцией ВГС и ПИН ( $R=0,47$ ,  $p < 0,003$ ), ко-инфекцией ВГС и алкоголизмом ( $R=0,51$ ,  $p < 0,003$ ), что не

позволяет считать ко-инфекцию ВГС фактором, однозначно приводящим к «печеночной» летальности.

Таблица 6.6 – Частота причин смерти у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС и без ко-инфекции ВГС

| Причины летальности                   | ВИЧ/ВГС (+), n=87 | ВИЧ/ВГС (-), n=49 |
|---------------------------------------|-------------------|-------------------|
| <i>СПИД-ассоциированные причины</i>   | 53 (60,9%)        | 23 (47,0%)        |
| Туберкулез                            | 33 (37,9%)        | 10 (20,4%)        |
| Менингоэнцефалиты                     | 9 (10,3%)         | 4 (8,2%)          |
| Лимфомы головного мозга               | 2 (2,3%)          | 2 (4,1%)          |
| Злокачественные новообразования       | 1(1,1%)           | 3 (6,2%)          |
| Пневмоцистная пневмония               | 2 (2,2%)          | 1 (2,0%)          |
| Бактериальные пневмонии               | 3(3,4%)           | -                 |
| В-клеточная лимфома                   | 1(1,1%)           | 2 (4,1%)          |
| Сепсис                                | 2(2,3%)           | -                 |
| Кахексия                              | 1(1,1%)           | -                 |
| <i>СПИД-неассоциированные причины</i> | 34 (39,1%)        | 26 (53,0%)        |
| «Печеночные» причины                  | 19 (21,8%)        | 4 (8,2%)          |
| Асфиксия, травмы, утопления           | 4 (4,6%)          | 6 (12,2%)         |
| Поражения сердечно-сосудистой системы | 2 (2,3%)          | 5 (10,2%)         |
| Опухоли                               | 1 (1,1%)          | 7 (12,2%)         |
| Отравления токсическими веществами    | 5 (5,7%)          | 1 (2,0%)          |
| Пневмонии                             | 1 (1,1%)          | 2 (4,1%)          |
| ОНМК                                  | -                 | 2 (4,1%)          |
| Язвенный колит                        | 1 (1,1%)          | -                 |
| Саркоидоз легких                      | -                 | 1 (2,0%)          |

Примечание: (+) – наличие вируса гепатита С; (-) –отсутствие вируса гепатита С

**Закключение.** На основании проведенных исследований можно сделать выводы, что в настоящее время летальность среди ВИЧ-инфицированных мужчин выше, чем среди женщин. Частота СПИД-ассоциированных и не связанных с развитием СПИДа причин летальности не различалась у пациентов разных полов. Лидирующей причиной смерти у пациентов обоих полов

был туберкулез. Частота «печеночных» причин летальности статистически сопоставима у пациентов разных полов, занимала второе место в структуре общей летальности и первое – среди СПИД-неассоциированных причин. СПИД-ассоциированные и не связанные со СПИД причины составляют приблизительно равные доли среди причин смерти ВИЧ-инфицированных пациентов в Гродненском регионе РБ. Несмотря на широкое внедрение кБАТ, в регионе с 2006 г. 92 (57,5%) умерших пациента не получали терапию. Данный факт можно связать с отказом и низкой приверженностью умерших пациентов к терапии, а также с выявлением многих из них на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. «Печеночные» причины смерти составили 17% в структуре летальности ВИЧ-инфицированных пациентов, занимали лидирующую позицию среди причин смерти, не связанных со СПИДом и 2-е место среди всех причин летальности ВИЧ-инфицированных пациентов. К факторам, способствующим «печеночной» летальности, следует отнести отсутствие АРТ, высокую частоту комбинированного воздействия гепатотоксических факторов: ко-инфекции ВГС, наркопотребления, алкоголизма. Своевременная противовирусная терапия ВГС-инфекции и ВИЧ-инфекции, борьба с алкоголизмом и наркопотреблением должна рассматриваться как важнейшие аспекты снижения «печеночной» летальности у ВИЧ-инфицированных пациентов [30, 31].

#### Литература

1. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции на территории Республики Беларусь [Электронный ресурс]. – [Минск, 2013]. – Режим доступа : <http://www.hiv-by/info>. – Дата доступа : 05.06.2013.
2. Determination of the Underlying Cause of Death in Three Multicenter International HIV Clinical Trials / A.R. Lifson [et al.] // HIV Clin. Trials. – 2008. – № 19 (3). – P. 177-185.
3. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study / R. Weber [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2006. – № 166. – P. 1632-1641.
4. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol / D. Salmon-Ceron [et al.] // J. Hepatol. – 2005. – № 42. – P. 799-805.

5. Non-AIDS-defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy / B. Marin [et al.] // AIDS. – 2009. – № 23 (13). – P. 1743-1753.
6. Koziel, M. Viral Hepatitis in HIV Infection / M. Koziel, M. Peters // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 356, № 10. – P. 1445-1454.
7. Age-adjusted death rates for human immunodeficiency virus (HIV) infection by sex-United States, 1987-2003 // MMWR. – 2005. – № 46. – P. 1188.
8. Trends in mortality and causes of death among women with HIV in the US: a ten-year study / A.L. French [et al.] // J. Acquir. Immun. Defic. Syndr. – 2009. – № 51 (4). – P. 399-406.
9. Mortality among HIV-Infected Patients in Resource Limited Settings: A Case Controlled Analysis of Inpatients at a Community Care Center / N. Rajagopalan [et al.] // Am. J. Infect. Dis. – 2009. – № 5 (3). – P. 219-224.
10. Клинико-морфологические особенности и проблемы диагностики генерализованного гемогенного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов / Н.В. Матиевская [и др.] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2010. – № 4. – С. 49-51.
11. Патоморфологические особенности туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов / Н.В. Матиевская [и др.] // Здоровоохранение. – 2010. – № 9. – С. 4-8.
12. Туберкулезное поражение печени у больной ко-инфекцией (ВИЧ-НСV) / Н.В. Матиевская [и др.] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2009. – № 1. – С. 129-131.
13. Tedaldi, E.M. Influence of coinfection with hepatitis C virus on morbidity and mortality due to human immunodeficiency virus infection in the era of highly active antiretroviral therapy / E.M. Tedaldi, R.K. Baker, A.C. Moorman // Clin. Infect. Dis. – 2003. – № 36. – P. 363-367.
14. Interaction between HIV-1 and HCV infections: towards a new entity? / M. Winnock [et al.] // J. of Antimicrobial Chemotherapy. – 2004. – № 53. – P. 936-946.
15. Bica, I. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection / I. Bica, B. McGovern, R. Dhar // Clin. Infect. Dis. – 2001. – № 32. – P. 492-497.
16. The model for end-stage liver disease score is the best prognostic factor in human immunodeficiency virus 1-infected patients with end-stage liver disease: a prospective cohort study / J. Murillas [et al.] // Liver transplantation. – 2009. – № 15. – P. 1133-1141.
17. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease / P.S. Kamath [et al.] // Hepatology. – 2001. – № 33. – P. 464-470.



18. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis / J.A. Pineda [et al.] // *Hepatology*. – 2005. – № 41. – P. 779-789.

19. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease / N. Merchante [et al.] // *AIDS*. – 2006. – № 20. – P. 49-57.

20. Influence of Hepatitis C Virus Infection on HIV-1 Disease Progression and Response to Highly Active Antiretroviral Therapy / J.K. Rockstroh [et al.] // *The J. of Infect. Dis.* – 2005. – № 192. – P. 992-1002.

21. Mortality among HIV-infected patients with cirrhosis or hepatocellular carcinoma due to hepatitis virus C in French departments of Internal Medicine/Infectious Diseases in 1995 and 1997 / P. Cacoub [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2001. – № 32. – P. 1207-1214.

22. Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study) / E. Rosenthal [et al.] // *AIDS*. – 2003. – № 17. – P. 1803-1809.

23. Liver-related mortality in human immunodeficiency virus-infected patients between 1995 and 2003 in the French GERMIVIC Joint Study Group Network (Mortavic 2003 Study) / E. Rosenthal [et al.] // *J. Viral. Hepat.* – 2007. – № 14. – P. 183-188.

24. Liver-related deaths in HIV-infected patients between 1995 and 2005 in the French GERMIVIC Joint Study Group Network (Mortavic 2005 Study in collaboration with the Mortalite : 2005 survey, ANRS EN19) / E Rosenthal [et al.] // *HIV Medicine*. – 2009. – № 10. – P. 282-289.

25. Pineda, J.A. Natural history of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis in HIV-infected patients / J.A. Pineda, M. Aguilar-Guisado, A. Rivero // *Clin. Infect. Dis.* – 2009. – № 49. – P. 1274-1282.

26. There is no difference in hepatic fibrosis rates of patients infected with hepatitis C virus and those co-infected with HIV / A.R. Souza [et al.] // *Braz. J. Med. Biol. Res.* [Electronic resource]. – 2007. – Mode of access : // [www.bj.com.br](http://www.bj.com.br). – Date of access : 12.03.2010

27. Nunez, M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management / M. Nunez // *J. Hepatol.* – 2006. – № 44. – P. 132-139.

28. Daar, E.S. Cardiovascular, renal and liver events associated with human immunodeficiency virus type 1 infection and antiretroviral therapy / E.S. Daar // *F1000 Medicine Reports*. – 2009. – № 1. – P. 43. – Mode of access : <http://F1000.com/Reports/Medicine/content/1/43>. – Date of access : 15.02.2010.

29. Печеночная летальность ВИЧ-инфицированных пациентов / Н.В. Матиевская [и др.] // *Медицинская панорама*. – 2011. – № 1. – С. 3-6.

30. Влияние ко-инфекции ВИЧ/ВГС на «печеночную» летальность / Н.В. Матиевская [и др.] // *Актуальные вопросы гепатологии : экспериментальная гепатология, терапевтическая гепатология,*

хирургическая гепатология : материалы 10-го междунар. симп. гепатологов Беларуси, Гродно, 26-27 сент. 2013 г. / редкол.: В.М. Цыркунов (отв. ред.) и др. – Гродно : ГрГМУ, 2013. – С. 97-98.

31. Matsiyeuskaya, N.V. Liver-related death in HIV-infected patients / N.V. Matsiyeuskaya, V.M. Tsyркunov, T.G. Tsyркunova // Children's health – impact of environment, nutrition, chemicals, and toxicmetals : XVII Intern. Conf. – Legnica, 2011. – P. 105-106.

Репозиторий ГрГМУ

## **ГЛАВА 7**

### **ЛЕЧЕНИЕ ВГС-ИНФЕКЦИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ**

#### **7.1 Противовирусная терапия ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов**

Ко-инфекция вирусом гепатита С является одной из наиболее распространенных среди ВИЧ-инфицированных пациентов в Республике Беларусь, т.к. частота ко-инфекции составляет от 40 до 50% в разных регионах РБ [1].

Ко-инфекция ВИЧ/ВГС оказывает неблагоприятное воздействие на течение обеих инфекций. Так, ВГС способствует ускорению прогрессии ВИЧ в СПИД, росту СПИД-ассоциированной летальности, снижает эффективность антиретровирусной терапии (АРТ). Ко-инфекция ВГС ассоциируется с увеличением риска и частоты побочных эффектов АРТ в виде гепатотоксичности препаратов и возникновения воспалительного синдрома восстановления иммунной системы (ВСВИ) [2].

ВИЧ-инфекция способствует более быстрой прогрессии патологии печени, «ускоряет» формирование цирроза печени (в среднем за 7-9 лет), способствует росту «печеночных» причин смерти в виде декомпенсации цирроза печени и развитию терминальной стадии поражения печени, возникновению гепатоцеллюлярной карциномы [3,4].

В отличие от ВИЧ-инфекции, ВГС-инфекция может быть излечена радикально у части пациентов за относительно короткий (по сравнению с ВИЧ) курс противовирусной терапии. Таким образом, у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС есть реальный шанс избавиться от одной проблемы [2].

В связи с этим каждый пациент должен рассматриваться как кандидат для противовирусной терапии ВГС и это является важнейшим аспектом мониторинга ВИЧ/ВГС ко-инфицированных пациентов.

В настоящее время для противовирусной терапии (ПВТ) ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов используется

комбинированная терапия пегилированными ИФН и рибавирином. Однако при данной схеме не удастся достичь 100% эффективности терапии [5].

*Антивирусные препараты в лечении ВГС-инфекции и их влияние на ВИЧ-инфекцию*

*Интерферон альфа.* Интерферон-альфа (ИФН- $\alpha$ ) – цитокин, обладающий доказанной антивирусной активностью. В 1957 г. Alick Isaacs и Jean Lindenmann открыли растворимое вещество в культуре клеток, инфицированных вирусом гриппа, которое назвали «интерфероном» [6, 7].

Система ИФН включает клетки, синтезирующие ИФН в ответ на воздействие внешних стимулов, таких как вирусная инфекция, и клетки, которые, отвечая на ИФН, устанавливают состояние невосприимчивости к вирусной инфекции. Интерфероны проявляют как аутокринную, так и паракринную активность. Интерфероновый ответ обеспечивает механизмы ранней защиты организма, до развития адаптивного иммунного ответа. В дополнение к механизмам антивирусной активности ИФН обладают широким спектром биологических эффектов, включая регуляцию клеточного роста, дифференцировку и апоптоз клеток, а также модуляцию иммунного ответа [6, 7, 8].

Принято выделять 2 типа ИФН: ИФН 1 типа и ИФН 2 типа. ИФН 1 типа известен как вирусный ИФН, он включает ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\beta$  (фибробластный) и ИФН- $\omega$ . ИФН 2 типа известен как иммунный ИФН- $\gamma$ . Синтез вирусных ИФН 1 типа индуцируется вирусной инфекцией, в то время как ИФН 2 типа индуцируется митогенными или антигенными стимулами. Большинство клеток, инфицированных вирусом, способны синтезировать в культуре клеток ИФН  $\alpha/\beta$ . ИФН- $\gamma$  синтезируется только определенными типами клеток иммунной системы, к которым относятся ЕК, CD4+Th1 лимфоциты, CD8+ цитотоксические лимфоциты. Предполагается, что клетками, натуральными продуцентами ИФН- $\alpha$ , являются предшественники дендритных клеток 2 типа, имеющих фенотип CD4+CD11c+. В 1999 г. плазмацитоидные дендритные клетки (пДК) были идентифицированы как основные продуценты ИФН- $\alpha$  в крови [7]. Хотя количество этих клеток в крови составляет лишь 0,2-0,5% от мононуклеаров

периферической крови, пДК продуцируют в 1000 раз больше ИФН- $\alpha$ , чем любые другие клетки организма человека. Благодаря эндосомальным Toll-like рецепторам (TLR) 7 и 9, пДК определяют RNA и CpG-подобные ДНК молекулы, что приводит к их активации. Эти клетки направляют Th1 поляризацию под влиянием бактериальных и вирусных лигандов, выполняя функцию «сторожевых псов» иммунной системы. Другие типы клеток также способны продуцировать ИФН I типа, что имеет значение в иммунном ответе организма, в том числе на тканевом уровне [6, 7].

Вирионы ВИЧ связываются с пДК посредством контакта оболочечного протеина gp120 с рецептором CD4<sup>+</sup>. Кроме того, было установлено, что пДК-специфический C-тип лектина BDCA2 и маннозный рецептор могут участвовать в связывании ВИЧ-1 с пДК. Возможно также взаимодействие ВИЧ с корецепторами CCR5 и CXCR4, представленными на поверхности пДК, что приводит к продуктивной инфекции этих клеток, способствует их созреванию. Зрелые пДК отличаются сниженной способностью к продукции ИФН I типа. Гены, ответственные за синтез ИФН- $\alpha$ , представлены двумя основными группами: немедленно (рано) отвечающий ген (ИФН- $\alpha$  4), индукция которого осуществляется быстро и не требует белкового синтеза, и группа генов, включающих ИФН- $\alpha$  2, ИФН- $\alpha$  5, ИФН- $\alpha$  6, и ИФН- $\alpha$  8 гены, которые демонстрируют отсроченную, более медленную индукцию, для чего требуется синтез определенных белков. Известны 13 генов ИФН- $\alpha$ , 1 ген ИФН- $\beta$ , 1 ген ИФН- $\omega$ . Они расположены на коротком плече 9 хромосомы человека и 4 хромосомы у мыши. Одиночный ген ИФН- $\gamma$  расположен на длинном плече 12 хромосомы человека [6].

Действие ИФН реализуется посредством связывания с рецепторами, расположенными на поверхности клеток, в большинстве своем эти рецепторы являются видоспецифическими. ИФН  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\omega$  имеют общий рецептор, состоящий из двух субъединиц IFNAR-1 и IFNAR-2. Интерфероновый сигнальный путь включается посредством гетеродимеризации рецепторных субъединиц IFNAR-1 и IFNAR-2 на поверхности клеток с ИФН  $\alpha/\beta$ . Мыши с отсутствием



функции ИФН $\alpha/\beta$  рецептора были не в состоянии обеспечивать противовирусную защиту, что подчеркивает особо важную роль ИФН  $\alpha/\beta$  в защите от вирусных патогенов. ИФН-опосредованный сигнальный путь активации транскрипции клеточных интерфероновых генов тесно связан с протеинами, обеспечивающими JAK-STAT механизм. Протеины семейства STAT (the signal transducer and activator of transcription) являются латентными цитоплазматическими транскрипционными факторами, которые, благодаря энзимам семейства тирозинкиназы (JAK), подвергаются фосфорилированию в ответ на цитокиновую стимуляцию. Известны 7 членов семейства STAT-протеинов: Stat-1, Stat-2, Stat-3, Stat-4, Stat-5a, Stat-5b и Stat-6, а также 4 члена семейства JAK: Jak-1, Jak-2, Jak-3 и Tyk-2, при этом функции каждого протеина различны и активируются в ответ на определенные цитокиновые сигналы. В настоящее время считается, что Jak-1, Jak-2 и Tyk-2 киназы совместно с транскрипционными факторами Stat-1 и Stat-2 играют центральную роль в развитии ИФН-зависимого биологического ответа, включая индукцию противовирусного состояния. Jak-1 и Tyk-2 киназы участвуют в реализации ИФН- $\alpha/\beta$  сигнального пути, в то время как Jak-1 и Jak-2 киназы – ИФН- $\gamma$  сигнального пути. Tyk-2 взаимодействует с IFNAR-1 субъединицей интерферонового рецептора, а Jak-1 – с IFNAR-2 субъединицей. Активация рецептор-ассоциированных JAK киназ ведет к последовательному фосфорилированию латентных цитоплазматических транскрипционных факторов. Фосфорилированные формы Stat-1  $\alpha/\beta$  and Stat-2 совместно с протеином p48 (также известным как IRF-9) перемещаются в ядро клетки и составляют комплекс, известный как ISGF-3 (ИФН-стимулируемый генетический фактор 3-го типа). Тримерный комплекс ISGF-3 связывается с cis-элементом ДНК, определяемый как ISRE, обнаруженный у ИФН- $\alpha/\beta$ -индуцируемых генов. Семейство ИФН-регуляторных факторов (IRF) представлено транскрипционными регуляторами подобно протеинам STAT. Семейство IRF включает 9 известных факторов: IRF-1, IRF-2, IRF-3, IRF-4, IRF-5, IRF-6, IRF-7, IRF-8, IRF-9 (p48, ISGF-3). Эти факторы гомологичны друг другу в N-

концевом регионе. IRF и STAT могут функционировать во взаимосвязи друг с другом, что позволяет осуществлять сигнальную трансдукцию и генетическую регуляцию, индуцирующую экспрессию белков, обеспечивающих противовирусную защиту. Белок Stat-2 образует комплекс с цитоплазматическим IRF-9, который сохраняется в цитоплазме при отсутствии воздействия ИФН. Субъединицы протеина Stat локализованы в цитоплазме клеток при отсутствии воздействия ИФН, но быстро перемещаются в ядро после воздействия ИФН. IRF-9 обнаруживается в ядре и в цитоплазме клеток как подвергшихся воздействию ИФН, так и не подвергавшихся. Кроме JAK-STAT сигнального пути трансдукции интерфероновых генов, существуют дополнительные сигнальные пути с участием РНК-зависимой протеинкиназы (PKR), митоген-активируемой протеинкиназы и фосфатидил-3-киназы, которые могут реализовываться при определенных условиях. Неожиданным открытием оказалась возможность ИФН- $\gamma$  активировать некоторые гены лишь при отсутствии протеина Stat1. Это указывает на существование сложной регуляторной сети активации генов ИФН, что позволяет устранять различные перекрестные помехи сигнальной трансдукции генов. Два *cis*-действующих DNA элемента являются известными мишенями для Stat и IRF транскрипционных факторов: ISRE and GAS. ISRE и GAS в первую очередь ответственны за деятельность ИФН-регулируемого промотора [6, 8, 9].

Активация транскрипции клеточных генов может осуществляться напрямую через активацию клеточных транскрипционных факторов, либо опосредованно – через индукцию синтеза ИФН  $\alpha/\beta$ . IRF-3 является субъединицей комплекса DRAF – транскрипционные факторы, активирующиеся двуспиральными РНК (дсРНК). DRAF экспрессирован во многих клетках и тканях. Он напрямую активируется вирусами или дсРНК, является прямым активатором промоторов ИФН- $\alpha$  и  $\beta$  и активатором генов ИФН $\alpha/\beta$ . Активация IRF-3 инициирует транскрипционную активацию ответственных генов. Кроме того, IRF-3 совместно с IRF-7, вероятно, играют важную роль в регуляции синтеза ИФН- $\beta$  в ответ на вирусную инфекцию. IRF-7

также играет решающую роль в индукции гена ИФН- $\alpha$  в инфицированных клетках [6, 8, 9].

К ИФН-индуцированным протеинам, обладающим противовирусной активностью в вирус-инфицированных клетках относятся: протеинкиназа (PKR), 2'-5'-олигоаденилат синтетаза, (OAS), РНКазы L, РНК-специфическая аденозиндезаминаза (ADAR), Мх протеин GTPазы. ИФН также индуцирует оксид азота синтетазу (iNOS2) и экспрессию молекул МНС class I и II, которые играют важную роль в иммунном ответе на инфекцию [10, 11].

Протеинкиназа PKR является ИФН-индуцируемой, RNA-зависимой протеинкиназой. В клетках, подвергшихся воздействию ИФН, PKR обнаруживается в цитоплазме и ассоциирована с рибосомами, небольшое количество PKR также определяется в ядрах клеток. PKR активируется путем аутофосфорилирования под влиянием дсРНК. PKR киназа реализует антивирусную активность посредством ингибирования инициации трансляции белков в клетке посредством фосфорилирования (инактивирования) фактора инициации синтеза протеинов eIF-2 $\alpha$  [6, 12].

OAS and RNase L – это ИФН-индуцированные ферменты, способные вызывать деградацию РНК вирусов. OAS катализирует синтез олигоаденилата, которая часто имеет аббревиатуру 2-5A. RNase L, латентная эндорибонуклеаза, которая становится активной после соединения с 2-5A олигонуклеотидами. Третий фермент, участвующий в метаболизме и действии 2-5A олигоаденилата, – это фосфодиэстераза. Экспрессия, регуляция и функция OAS и 2-5A-зависимой RNase L характеризуется как OAS синтетаза и RNase L нуклеаза, которые приводят к деградации РНК вирусов [11, 12, 13].

RNA-специфическая аденозиндезаминаза ADAR1 является одним из важнейших РНК-редактирующих ферментов. ADAR1 является ИФН-индуцируемой РНК-специфической аденозиндезаминазой, которая контролирует и редактирует вирусную РНК транскрипцию и клеточные pre-mРНК. Две формы ADAR обнаружены в клетках человека: ИФН-индуцированный

белок 150-kDa (p150) и конститутивно экспрессированный белок 110-kDa (p110). ИФН-индуцированный белок определяется как в цитоплазме, так и в ядре клеток, в то время как p110 определяется преимущественно в ядре [6,14].

Протеин Мх GTPаза индуцирует белки МхА и Мх1, относящиеся к семейству Мх протеинов, которые поражают вирусный нуклеокапсид и ингибируют РНК синтез. Оксид азота и ADAR редактируют структуру дсРНК вирусов посредством деаминизации аденозина и формирования инозина. ИФН- $\alpha$  индуцирует экспрессию МНС I и II класса, что способствует распознаванию вирус-инфицированных клеток цитотоксическими лимфоцитами CD8+, тем самым поддерживает антивирусный ответ [15].

*Влияние ВИЧ-1 на продукцию ИФН I типа.* Установлено, что ВИЧ-1 обладает механизмами индукции синтеза ИФН. Секвенирование генома ВИЧ в регионе 5'LTR позволило обнаружить сайт для связывания с транскрипционными факторами семейства IRF. IRF-1 продуцируется на ранних стадиях цикла репликации до входа ВИЧ в CD4+клетки и до экспрессии Tat. IRF-1 активирует транскрипцию длинных терминальных повторов ВИЧ (LTR) и также кооперируется с Tat при транскрипции и репликации вирусных генов. ВИЧ-1-трансактивирующий ответ (TAR) РНК может активировать 2-5А синтетазу и протеинкиназу. Однако одновременно ВИЧ индуцирует экспрессию ингибиторов РНКазы L, которая препятствует связыванию 2'-5'А олигоаденилазы и РНКазы L [6, 8]. Протеинкиназа может быть активирована ВИЧ посредством связывания дсРНК с регионом TAR в LTR в геноме ВИЧ. Протеин Tat и клеточный TAR RNA, связывающий протеин (TRBP), также связывается с TAR протеинкиназой, что предотвращает аутофосфорилирование протеинкиназы в течение вирусной инфекции, но в то же время ингибирует активность eIF2 $\alpha$  субстрата и белковый синтез. Протеинкиназа может фосфорилировать протеин Tat и усиливать его способности трансактивировать LTR. В то же время TAR и Tat активно участвуют в механизмах избегания вирусом эффектов ИФН I типа [16].



Доказательством индукции повышенного синтеза ИФН-α при ВИЧ-инфекции является наличие повышенного уровня кислотолабильного ИФН-α у 60–80% пациентов с генерализованной лимфоаденопатией и клинически выраженным СПИДом, что было установлено в первые годы эпидемии ВИЧ. Так, в исследовании, опубликованном в 1982 г. [17], были представлены результаты определения ИФН-α в сыворотке крови 91 гомосексуалиста. Повышенный уровень ИФН альфа был определен у 17 из 27 пациентов с саркомой Капоши, у 10 из 35 пациентов с ПГЛ и у 3 из 4 пациентов с другими проявлениями ВИЧ-инфекции в данной группе пациентов. В то же время среди 25 здоровых лиц в данной группе лишь у 2 отмечено повышение сывороточного уровня ИФН-α. Было показано, что увеличение титра циркулирующего ИФН-α коррелировало с гематологическими симптомами иммунодефицита. Обратная корреляция прослеживалась с общим числом лимфоцитов и с субпопуляцией Т-хелперов, и прямая – с концентрацией IgA в сыворотке. Так, у 7 пациентов с уровнем сывороточного ИФН-α более 50 МЕ/мл показатель CD4+ Т-лимфоцитов был ниже 50 кл/мкл, у 12 пациентов с уровнем ИФН-α в пределах 10–49 МЕ/мл – ниже 500 кл/мкл и у 17 пациентов с отсутствием ИФН-α в сыворотке крови показатель CD4+ Т-лимфоцитов был около 700 кл/мкл. Титр циркулирующего кислотолабильного ИФН-α нарастал по мере увеличения клинической тяжести инфекции: на стадии генерализованной лимфаденопатии титр кислотолабильного ИФН-α в среднем был равен 7,7 МЕ/мл, а при проявлении клинических симптомов СПИДа – 28,7 МЕ/мл. По данным многих исследователей, появление циркулирующего в крови кислотолабильного ИФН-α обнаруживается в среднем за 6,5 месяцев до клинических симптомов СПИДа и может служить наиболее ранним прогностическим показателем [18]. Показано также, что выявленный у ВИЧ-инфицированных пациентов циркулирующий кислотолабильный ИФН обладал антивирусными свойствами, подобными таковым у человеческого лейкоцитарного ИФН-α, был способен нейтрализоваться антителами против человеческого лейкоцитарного ИФН-α, а также инактивировался в кислой среде



при (РН в пределах 2). В связи с установленными закономерностями ряд ученых (J.A. Sonnabend) активно протестовали против использования экзогенного ИФН-α в терапии ВИЧ-инфекции, считая, что дополнительное введение экзогенного ИФН-α пациентам, имеющим повышенный уровень эндогенного ИФН-α, будет способствовать усугублению иммуносупрессии и прогрессированию заболевания [19].

Повышенный уровень ИФН-α выявляется преимущественно у пациентов на терминальной стадии ВИЧ-инфекции. Однако повсеместное внедрение ВААРТ позволяет предполагать, что количество таких пациентов значительно уменьшилось в последнее время. Необходимо также учитывать, что основное место локализации ИФН-α и, соответственно, детерминируемые им эффекты реализуются в лимфатической ткани, где ВИЧ-инфицированные клетки тесно контактируют с пДК, что усиливает межклеточную передачу ВИЧ в тканевых резервуарах ВИЧ в инфицированном организме. В настоящее время известно, что местами накопления ВИЧ-инфицированных пДК являются селезенка и слизистые оболочки [20].

Усиление продукции ИФН I типа в ответ на стимуляцию ВИЧ-инфицированными клетками в органах лимфоидной системы постепенно приводит к снижению синтеза и функциональной активности ИФН-α в крови в ответ на стимуляцию TLR. Причинами данного состояния является снижение общего количества и функциональная несостоятельность пДК, что было неоднократно подтверждено во многих исследованиях [20].

К сожалению, ВААРТ не способна полностью восстановить количественный и качественный дефицит пДК. Прогрессирующие нарушения врожденного иммунитета при ВИЧ-инфекции приводят к увеличению частоты вирусных инфекций и вирус-ассоциированных опухолей, которые в иммунокомпетентном организме чувствительны к влиянию ИФН I типа. В этом отношении наиболее демонстративным является широкий спектр ОИ, развивающихся при манифестации воспалительного синдрома восстановления иммунитета у 20% ВИЧ-инфицированных пациентов после начала ВААРТ [7].

### *Механизмы противовирусной защиты ИФН-α при ВИЧ-инфекции*

ИФН I типа ингибируют репликацию ВИЧ-1, особенно в том случае, если культура клеток подверглась экспозиции ИФН-α до инфицирования ВИЧ. В данном случае ИФН-α блокирует этапы обратной транскрипции и интеграции вируса. При воздействии ИФН-α на культуру клеток после инфицирования ВИЧ антивирусный эффект оказывался значительно менее выраженным. ИФН-α блокирует связывание РНК с полирибосомами, ингибирует сборку вирусных частиц посредством посттрансляционной модификации вирусных частиц. Доказано, что слабая, но постоянная продукция ИФН-β в культуре клеток защищает их от инфицирования ВИЧ, блокируя самые ранние стадии ВИЧ-репликации. ВИЧ-1 напрямую индуцирует гены МхА протеина и 2-5А синтетазы. Прямая индукция 2-5А синтетазы обеспечивает резистентность ВИЧ-инфицированных клеток к другой вирусной инфекции и, возможно, контролирует синтез протеинов ВИЧ [6, 8].

Важным механизмом реализации противовирусной защиты ИФН-α при ВИЧ-инфекции является индукция апоптоза – контролируемой гибели клеток инфицированного организма. Досрочная ранняя смерть клеток, инфицированных вирусом, существенно ограничивает распространение вирусной инфекции в организме. О фундаментальном значении апоптоза как защитной реакции организма свидетельствуют факты наличия у многих вирусов механизмов, позволяющих ингибировать или активировать апоптоз клеток-мишеней. Например, антиапоптотический и онкогенный потенциал ВГС связывают с резистентностью к ИФН, обусловленной вирус-индуцированной регрессией PKR. ИФН-α являются необходимым компонентом индукции апоптоза инфицированных клеток иммунной системы. Механизмы индукции апоптоза CD4+Т-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции приводят к противоречивым эффектам, т.к. затрагивают не только продуктивно инфицированные CD4+Т-лимфоциты, но, в большей степени, неинфицированные CD4+Т-лимфоциты, реализуя так называемый «бистандартный» эффект ВИЧ – гибель неинфицированных клеток, что является одной из

важнейших причин иммуносупрессии при ВИЧ-инфекции [6]. Механизм данного явления был детально изучен и описан в 2007 г. J.-P. Herbeuval, G.M. Shearer [20].

В крови ВИЧ-инфицированного человека вирус присутствует в 2 формах: зрелой форме, способной продуктивно инфицировать клетки-мишени человека, и неинфекционной форме, которая может связываться с клетками-мишенями, однако не способна к продуктивной инфекции. Неинфекционная форма является доминирующей, превышая содержание зрелой формы в  $10^2$ - $10^3$  раз, составляет около 99% циркулирующих вирионов ВИЧ. Уровень вирусной нагрузки ВИЧ у пациента отражает суммарное содержание обеих форм. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было подтверждено, что неинфекционная форма ВИЧ, связываясь с CD4+рецептором на поверхности пДК, моноцитов, Т-лимфоцитов, индуцирует апоптоз неинфицированных CD4+Т-лимфоцитов через так называемый TRAIL (TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand) сигнальный путь. Выделяют следующие этапы реализации данного пути: 1) пДК продуцируют ИФН- $\alpha$ , который индуцирует STAT-1/2-регулируемую экспрессию TRAIL на CD4+Т-лимфоцитах, а также экспрессию и продукцию TRAIL моноцитами; 2) экспрессия DR5 на CD4+Т-клетках, что приводит к апоптозу Т-хелперов. DR5 является одним из 2 известных рецепторов для TRAIL, необходимых для индукции апоптоза. Моноциты после кратковременного воздействия ВИЧ в культуре клеток продуцируют растворимый (sTRAIL) и мембранный (mTRAIL). ВИЧ-1 способен индуцировать экспрессию mTRAIL и DR5 на CD4+, но не на CD8+Т клетках, приводя к индукции селективного апоптоза CD4+Т-лимфоцитов. Предполагается, что TRAIL/DR, опосредованный механизм апоптоза, участвует в снижении уровня CD4+ Т-лимфоцитов при развитии СПИДа [20].

ВИЧ-1 индуцированная экспрессия TRAIL является ИФН- $\alpha$ -зависимой и опосредуется STAT-1 и STAT-2 механизмами. Экспрессия TRAIL и апоптоз HIV-1-экспонированных CD4+ Т клеток блокировались введением антител против ИФН- $\alpha/\beta$ . Культура пДК под влиянием как инфекционных, так и неинфекционных вирионов ВИЧ продуцировала ИФН- $\alpha$ . Этот

пДК-продуцируемый ИФН- $\alpha$  приводил к экспрессии TRAIL на первичных CD4+ Т клетках. ВИЧ-1 также индуцировал экспрессию регуляторного фактора интерферона 7 (IRF-7) и MyD88-адаптивную молекулу на пДК *in vitro* и *in vivo* [7, 20]. Таким образом, было продемонстрировано, что один и тот же интерферон-зависимый механизм индуцирует гибель как ВИЧ-1-инфицированных CD4+Т-клеток, так и неинфицированных CD4+Т-лимфоцитов, которые связываются с ВИЧ-1 без развития продуктивной инфекции. ИФН- $\alpha$ -зависимая ВИЧ-опосредованная гибель инфицированных CD4+Т-клеток является протективным, «хорошим» эффектом ИФН- $\alpha$ . В то время как связывание неинфекционных вирионов ВИЧ-1 с пДК и CD4+Т-лимфоцитами также приводит к продукции ИФН- $\alpha$  неинфицированными пДК, экспрессии TRAIL и DR5 на неинфицированных CD4+Т-лимфоцитах, приводя к иммунопатогенному апоптозу неинфицированных Т-хелперов, что рассматривается как неблагоприятный, «плохой» эффект ИФН- $\alpha$  [20].

Учитывая, что количество неинфекционных частиц ВИЧ-1 значительно превосходит количество зрелых вирионов ВИЧ, можно ожидать, что частота связывания рецепторов на поверхности пДК и CD4+Т-лимфоцитов неинфекционными вирионами встречается значительно чаще, чем зрелыми вирионами. Таким образом, апоптоз ВИЧ-экспонированных, но неинфицированных CD4+ Т-лимфоцитов значительно превосходит апоптоз продуктивно инфицированных клеток. Описанный эффект влияния ВИЧ на апоптоз неинфицированных CD4+ Т-лимфоцитов является уникальным, т.к. вирус использует CD4+молекулу как основной рецептор. Было также установлено, что для индукции синтеза ИФН- $\alpha$  необходимо лишь связывание вирусного протеина gp120 и клеточного CD4-рецептора. Связывание HIV-1 с пДК индуцирует синтез ИФН- $\alpha$  в 2 этапа. На первом этапе происходит эндоцитоз HIV-1, после чего следует toll-like рецептор-опосредованная стимуляция пДК вирусной РНК [20].

Таким образом, негативные патогенные эффекты ИФН- $\alpha$  при ВИЧ-инфекции связаны со стимулированием TRAIL-опосредованной цитотоксической активности моноцитов, ДК,



CD4+ Т-лимфоцитов против инфицированных и неинфицированных CD4+ Т-клеток. Кроме того, ВИЧ-1 стимулированная секреция ИФН I типа в тимусе повышает экспрессию МНС I класса на большинстве тимоцитов, что приводит к селекции дисфункциональных CD8+Т-лимфоцитов. Ранние работы подтвердили ряд побочных эффектов при использовании высоких доз ИФН-α, таких как ингибирование пролиферации Т-лимфоцитов и продукции хемокинов, усиление аутоиммунных проявлений. В связи с этим в данных работах предлагались блокирование или иммунизация против этого цитокина, как один из терапевтических подходов к СПИДу [7]. Однако полное ингибирование синтеза и функции ИФН-α в организме ВИЧ-инфицированного пациента сопряжено с риском, так как ИФН-α обладает множеством доказанных антивирусных эффектов в отношении ВИЧ.

Таким образом, формируется порочный круг, связанный с индукцией ИФН I типа при ВИЧ-инфекции. В лимфоидной ткани пДК активируются в результате прямого межклеточного контакта с ВИЧ-инфицированными клетками, что приводит к высокому содержанию ИФН-α в лимфоидных органах. Это способствует апоптозу ВИЧ-неинфицированных Т-лимфоцитов, ингибирует функцию Т-лимфоцитов, приводит к деструкции архитектоники лимфузлов. При этом качественная и количественная деструкция циркулирующих пДК в крови приводит к нарушению функции врожденного иммунного ответа опосредованного ИФН I типа на бактериальные и вирусные стимулы. Снижение функции ЕК, наблюдаемое при ВИЧ-инфекции, усиливает восприимчивость к оппортунистическим инфекциям и вирус-индуцированным опухолям. ИФН-α, продуцируемый пДК, индуцирует синтез иммуносупрессивного энзима – индолеамин-2,3-диоксигеназы (IDO), который редуцирует пролиферацию CD4+Т-лимфоцитов, усиливая дисфункции Т-лимфоцитов, а также усиливает активность Т-регуляторных клеток, обладающих иммуносупрессивной активностью [7, 21].

ИФН-α в организме ВИЧ-инфицированного пациента играет значительную роль в механизмах формирования хронической активации иммунной системы, которая является ключевым



аспектом патогенеза при ВИЧ-инфекции. Эти наблюдения были подтверждены на модели приматов, где патогенная SIV-инфекция приводила к усилению синтеза ИФН- $\alpha$  и повышению уровня экспрессии TRAIL. В исследовании с непатогенной формой SIV-инфекции было показано, что выраженный ответ с участием ИФН I типа быстро прекращался при завершении острой фазы инфекции и установлении хронической персистенции SIV в отличие от патогенной SIV-инфекции, при которой наблюдалась постоянная продукция ИФН- $\alpha$  при установлении хронической инфекции [22].

Необходимо учитывать, что существует различие в проявлении негативных и позитивных эффектов ИФН- $\alpha$  на разных стадиях ВИЧ-инфекции. На ранней стадии (острая и асимптомная ВИЧ-инфекция), в отличие от поздней, ИФН- $\alpha$  обладает более выраженным противовирусным эффектом и значительно снижает ВН ВИЧ. Задачей будущих исследований должна стать разработка подходов к регуляции баланса позитивных и негативных эффектов ИФН [7].

Л.А. Levy, обобщая результаты многочисленных исследований по ВИЧ-инфекции, отвел ИФН- $\alpha$  одно из центральных мест в патогенезе хронической активации иммунитета при ВИЧ-инфекции. ВИЧ-1, а также ВИЧ-инфицированные клетки, связываясь с пДК, индуцируют повышенный синтез ИФН I типа [23]. ИФН- $\alpha$  способствует активации иммунитета, повышает синтез и экспрессию TRAIL и его рецептора DR5 на клетках иммунной системы, что ведет к апоптозу и гибели как ВИЧ-инфицированных, так и неинфицированных Т-лимфоцитов. Этот негативный эффект ИФН- $\alpha$  компенсируется его анти-ВИЧ и антиопухолевой активностью, а также усилением функциональной активности NK клеток и Т-лимфоцитов. Как ВИЧ-1, так и ИФН- $\alpha$  индуцируют продукцию ИДО дендритными клетками. Этот фермент снижает уровень триптофана и тормозит функцию иммунной системы [24, 25]. Кроме того, ИДО и ИФН- $\alpha$  индуцируют увеличение уровня CD8<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup>Т-регуляторных клеток, которые могут оказывать как позитивный, так и негативный эффекты путем супрессии иммунной активации и/или иммунного ответа.

Примером позитивного эффекта повышенного уровня Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+ и CD8+CD25+ Т-клеток) является непатогенная SIV-инфекция у африканских зеленых мартишек, при которой в ранние сроки (на 3 неделе) отмечается повышение Т-регуляторных клеток, что предотвращает формирование хронической активации Т-лимфоцитов [26, 27, 28].

*Механизмы антивирусной активности ИФН-α в отношении ВИЧ.* ИФН-α оказывает опосредованное противовирусное действие на ВИЧ через повышение экспрессии клеточного мембранного протеина CD317 (tetherin) и известного ВИЧ-1 ингибирующего фактора АРОВЕС3G. Tetherin ингибирует выделение из клетки вновь собранных вирионов ВИЧ. АРОВЕС3G обладает ферментативной активностью, приводящей к деградации ВИЧ-1 ДНК. Для осуществления данного эффекта АРОВЕС3G должен быть инкорпорирован в вирион, только после этого он способен ингибировать новый цикл репликации ВИЧ. Инкорпорирование АРОВЕС3G в вирион предотвращается активностью вирусного протеина Vif [29].

Клеточный АРОВЕС3G – относится к семейству белков, обладающих цитидин диаминазной активностью, что приводит к ингибированию репликацию различных вирусов, включая ВИЧ, SIV, ретровирусы типа С, вируса гепатита В, и эндогенных ретровирусов. Предполагается, что АРОВЕС3G оказывает влияние на вновь синтезированную про-вирусную ДНК либо оказывает ингибирующий эффект на определенные этапы жизненного цикла вирусов. Для выживания в клетке вирусы активизируют различные гены, продукты которых обладают ингибирующими эффектами на цитидин диаминазы. В случае ВИЧ-1 и многих других лентивирусов, фактор Vif (virion infectivity factor) обеспечивает эффективное противодействие антивирусному эффекту АРОВЕС3G и АРОВЕС3F, приводя к деградации этих цитидин диаминаз. В то же время было показано, что в покое CD4 Т-клетках АРОВЕС3G может играть основную роль в ограничении репликативной активности дикого типа ВИЧ-1 на ранних стадиях жизненного цикла вируса [29, 30].

В эксперименте на покое CD4+Т-клетках, полученных

из моноклеонов периферической крови ВИЧ-инфицированных пациентов, было продемонстрировано, что mRNA APOBEC3G и уровень APOBEC3G в значительной степени повышались в присутствии экзогенного человеческого ИФН- $\alpha$ . APOBEC3G обладает мощным и необратимым ингибирующим эффектом на обратную транскрипцию и созревание вирионов ВИЧ. В связи с этим значительное повышение уровня протеина APOBEC3G может полностью уничтожить остаточную ВИЧ-1 репликацию в поющих CD4+Т-клетках. Тем самым доказана возможность ИФН- $\alpha$  ингибировать латентную форму ВИЧ, находящегося в клеточных резервуарах, не доступных влиянию ВААРТ [30].

Уникальность ВИЧ заключается в возможности одновременного существования в инфицированном организме 2 форм инфекции: латентной и продуктивной. Латентная инфекция является резервуаром ВИЧ в организме, т.к. недоступна влиянию ВААРТ. В эксперименте было продемонстрировано, что ВИЧ-1 инфекция в поющих CD4 лимфоцитах *in vitro* может существовать в виде полного реверс-транскрипта РНК ВИЧ – преинтеграционной вирусной ДНК, характеризующегося инактивацией транскрипции. Эти данные подтвердили результаты исследований *in vivo*, показавших, что в первичных CD4 лимфоцитах периферической крови инфицированных пациентов провирусная ДНК ВИЧ существует преимущественно в виде стабильной, экстрахромосомной (не интегрированной) формы. Способность ВИЧ инфицировать неделящиеся клетки *in vivo* является важнейшей чертой патогенеза ВИЧ. Эта способность вируса обеспечивает возможности к массивному распространению ВИЧ в Т-лимфоцитах, большинство из которых находятся в поющем (не делящемся) состоянии. Кроме того, ВИЧ-инфекция в лимфоидных органах поддерживается поющими тканевыми макрофагами, в ЦНС – макрофагами и микроглиальными клетками. С другой стороны, ВААРТ обладает противовирусной активностью лишь в отношении продуктивной (репликативной) формы вируса и не оказывает влияния на латентную форму инфекции, что не позволяет радикально излечить ВИЧ-инфицированных пациентов. В связи с этим подтверждение способности ИФН- $\alpha$  ингибировать латентную

форму ВИЧ в обширном резервуаре покоящихся CD4 лимфоцитов подчеркивает его значение в терапии ВИЧ-инфекции [30].

Противовирусная активность ИФН- $\alpha$  в отношении ВИЧ-инфицированных макрофагов была показана в эксперименте на инфицированных ВИЧ клетках крови здоровых доноров. Установлено ингибирование репликации ВИЧ-1 в макрофагах на ранних стадиях цикла: после высвобождения нуклеокапсида ВИЧ в цитоплазму клетки и инициации обратной транскрипции. В данном эксперименте была исключена возможность включения ранее описанных антивирусных механизмов ИФН- $\alpha$ , опосредованных ответом генов *tetherin* или *APOBEC3G*. Количественный ПЦР анализ ДНК, выполненный в разные периоды цикла репликации ВИЧ в макрофагах, показал существенное снижение общего количества реверс-транскрипта ВИЧ-1 ДНК. Точка приложения ИФН- $\alpha$  реализовалась после инициации обратной транскрипции, что обеспечивало отсрочку формирования полноценного преинтеграционного генома ВИЧ и приводило к снижению уровня интегрированного провируса приблизительно в 100 раз по сравнению с клетками, не подвергшимися воздействию ИФН- $\alpha$ . Это позволяет считать неправильной точку зрения, что чувствительность ВИЧ-1 к ИФН- $\alpha$  детерминирована взаимодействием Env с клетками хозяина. Механизм ограничения репликации ВИЧ ИФН- $\alpha$  в макрофагах действует после сбрасывания оболочки ВИЧ и проникновения вириона в цитоплазму клетки, что указывает на то, что мишенями ИФН- $\alpha$  в данном механизме могут быть: HIV-1 gag/pol, процесс обратной транскрипции и интеграции провируса. Дополнительно было установлено 10-кратное снижение продуктов поздних стадий обратной транскрипции ВИЧ в период до завершения интеграции, что, возможно, связано с активацией множественных генов ИФН под воздействием ВИЧ [31].

Макрофаги играют ключевую роль в обеспечении врожденного иммунного ответа. Недавние исследования продемонстрировали, что инфицированные ВИЧ-1 макрофаги не способны продуцировать ИФН- $\alpha$ . Это наблюдение подтверждает, что ВИЧ-1 может оказывать специфическое влияние на ИФН- $\alpha$



опосредованный иммунный ответ для установления ВИЧ-инфекции *in vivo* [31]. Определение клеточных протеинов, участвующих в данном процессе, позволит разработать новые терапевтические стратегии ВИЧ-инфекции с использованием ИФН- $\alpha$ .

ИФН- $\alpha$  в целом приводит к выраженному, но транзиторному снижению виремии ВИЧ, которая обусловлена снижением выделения вирионов из клеток, а также относительно мощным ингибирующим эффектом на внеклеточные вирионы ВИЧ. В эксперименте было продемонстрировано, что межклеточное распространение ВИЧ в культуре Т-лимфоцитов продолжается, несмотря на воздействие ИФН- $\alpha$ . Ингибирование данного механизма требует высоких концентраций ИФН- $\alpha$  и не является абсолютным. Таким образом, механизм, обеспечивающий межклеточное распространение ВИЧ в клеточной культуре, лишь частично чувствителен к воздействию ИФН- $\alpha$ . Способность ВИЧ к распространению посредством межклеточных контактов является одной из важнейших стратегий вируса, позволяющих обходить механизмы врожденного иммунитета. Данные результаты помогают понять причины неполного защитного эффекта эндогенного и экзогенного ИФН- $\alpha$  при ВИЧ-инфекции [32].

*Результаты использования ИФН- $\alpha$  в терапии ВИЧ-инфекции.* В исследованиях *in vitro* было показано, что ИФН обладает способностями ингибировать репликацию ВИЧ как при острой, так и при хронической инфекции путем влияния на сборку и отпочковывание новых вирионов, снижая уровень активности ОТ и экспрессию генов хемокиновых рецепторов CCR5 и CXCR4, что ингибирует вход вируса в клетки хозяина. Первые исследования по использованию ИФН- $\alpha$  у иммуносупрессивных пациентов с саркомой Капоши продемонстрировали анти-ВИЧ активность ИФН, которая проявилась в снижении уровня антигена p24 [33].

Антивирусные эффекты ИФН были более выражены у пациентов с исходно высоким уровнем CD4+Т-лимфоцитов. В 1988 г. было проведено рандомизированное контролируемое исследование, включавшее 180 ВИЧ-инфицированных пациентов



с уровнем CD4+ Т-лимфоцитов не ниже 500 кл/мкл. Для оценки противовирусного эффекта зидовудина (AZT) и ИФН-α пациенты были разделены на 3 группы: 1 группа получала терапию зидовудином в дозе 200 мг/4 раза ежедневно, 2 – ИФН-α в монотерапии (Инtron А, Schering-Plough, Kenilworth, NJ) начиная с 1 млн МЕ п/кожно ежедневно, с увеличением дозы на 2,5 млн МЕ каждые 2 недели (максимальная доза – 35 млн МЕ), 3 – комбинированную терапию зидовудин + ИФН-α. Оценивались такие критерии, как вирусная нагрузка ВИЧ, уровень CD4+Т-лимфоцитов, клиническая прогрессия болезни в виде развития СПИДа, частота летальных исходов. Продолжительность терапии составляла 52 недели с последующим наблюдением пациентов в течение 6-12 месяцев. Первоначально в 1988 г. вирусная нагрузка ВИЧ оценивалась путем измерения уровня р24 антигена. В связи с появлением более точных методов определения ВН (РНК ВИЧ) данное исследование было выполнено повторно как ретроспективное, при этом ВН ВИЧ в замороженных образцах плазмы пациентов определялась как уровень РНК ВИЧ с пределом детекции 50 кп/мл [34]. Было установлено, что в группе монотерапии ИФН и комбинированной терапии (зидовудин + ИФН-α) ВН ВИЧ снизилась более значительно, чем в группе AZT. В то же время не было установлено значительного различия в степени снижения процентного и абсолютного содержания CD4+Т-лимфоцитов в 3 группах. Это особо важно, поскольку одно из основных ограничений к широкому использованию ИФН-α у ВИЧ-инфицированных пациентов – возможность снижения уровня CD4+Т-лимфоцитов и усугубление иммуносупрессии. Таким образом, было показано, что ИФН-α эффективно снижает ВН ВИЧ у пациентов на ранних стадиях ВИЧ-инфекции [34].

Исследование у ВИЧ-инфицированных пациентов с уровнем CD4+ Т-лимфоцитов в пределах от 300 до 500 кл/мкл продемонстрировало, что терапия ИФН-α в комбинации с AZT и зальцитобином (ddC) приводит к более выраженному снижению ВН ВИЧ при сравнении с терапией AZT и ddC [35].

Применяемая в настоящее время ВААРТ для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов постепенно приводит к

формированию резистентности к используемым препаратам. Авторы пришли к заключению, что с учетом доказанной анти-ВИЧ активности ИФН- $\alpha$  дальнейшие исследования по использованию ИФН- $\alpha$  как компонента ВААРТ имеют большое практическое значение, особенно у пациентов с отсутствием ВО на ВААРТ и высоким уровнем CD4+Т-лимфоцитов [33].

Таким образом, в настоящее время ИФН- $\alpha$  сохраняет свою актуальность в терапии и профилактике осложнений ВИЧ-инфекции, несмотря на достигнутые успехи в лечении ВИЧ-инфицированных пациентов.

В исследовании, опубликованном в 2001 г., представлены результаты оценки безопасности и антивирусной активности ИФН- $\alpha$  у ВИЧ-инфицированных пациентов [36]. В наблюдение были включены 27 ВИЧ-инфицированных пациентов, не получавших до этого терапию ВИЧ-инфекции. Пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа (17 пациентов) получали ИФН- $\alpha$  в дозе 5 млн МЕ подкожно, ежедневно в течение 32 дней до назначения ВААРТ; 2 группа – 10 пациентов, не получавших ИФН- $\alpha$  до назначения ВААРТ. ИФН- $\alpha$  переносился удовлетворительно 14 пациентами 1 группы, дошедшими до завершения исследования. В 1 группе установлено снижение ВН ВИЧ на 14 день монотерапии ИФН- $\alpha$  в среднем на 1.1 log. Снижение ВН ВИЧ имело обратную корреляцию с исходным уровнем ВН ВИЧ ( $p = 0.031$ ). Через 4 недели после начала ВААРТ в обеих группах установлено, что снижение уровня ВН ВИЧ после терапии ИФН- $\alpha$  (1 группа) составило 2,40, во 2 группе – 1,82 log по отношению к уровню на начало ВААРТ ( $p < 0,001$ ). Не было обнаружено развития перекрестной резистентности к АРП у тех пациентов, которые продемонстрировали снижение ВН ВИЧ  $>$  или  $= 1$  log на предварительной монотерапии ИФН- $\alpha$ . Таким образом, ежедневные низкие дозы ИФН- $\alpha$  потенцируют анти-ВИЧ активность ВААРТ *in vivo*, не приводя к серьезным побочным эффектам. Авторы пришли к выводу, что эти свойства позволяют рассматривать ИФН- $\alpha$  как возможный компонент ВААРТ в будущем [36].

Несмотря на то, что в настоящее время ИФН- $\alpha$  не используется в терапии ВИЧ-инфекции по причинам, связанным

с недоказанной клинической эффективностью в отношении ВИЧ-инфекции, возможностью развития побочных эффектов ИФН, наличием альтернативной эффективной терапии – ВААРТ, использование ИФН- $\alpha$  в терапии ВИЧ-инфекции продолжает активно оцениваться в клинических исследованиях, особенно при острой и асимптомной стадии хронической ВИЧ-инфекции, где получены обнадеживающие экспериментальные и клинические результаты. Использование ИФН- $\alpha$  может позволить предотвратить активацию иммунитета в слизистых оболочках, которые являются первичным барьером и обширным резервуаром ВИЧ-инфекции. Возможность снижения уровня репликации ВИЧ в слизистых, например в слизистых оболочках урогенитального тракта, открывает огромные перспективы в усилении контроля над ВИЧ-инфекцией. ИФН- $\alpha$  является мощным адъювантом при вакцинации. Он индуцирует дифференцировку ДК для клеточной терапии. Таким образом, стимуляция эндогенной продукции и назначение экзогенного ИФН I типа может рассматриваться как перспективная иммунотерапия против ВИЧ-инфекции в настоящее время [7, 34].

У ВИЧ-инфицированных пациентов с ко-инфекцией гепатитом С ИФН- $\alpha$  используется для терапии ВГС-инфекции. Однако при проведении интерферонотерапии пациентам с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС необходимо учитывать эффекты ИФН- $\alpha$  в отношении ВИЧ.

*Механизмы антивирусной активности ИФН- $\alpha$  при ВГС-инфекции.* В эксперименте на культуре клеток с использованием субгеномного репликона HCV было показано, что делящиеся гепатоциты могут продуцировать более высокий уровень вируса, чем покоящиеся гепатоциты в инфицированной печени. Более того, это позволяет прогнозировать увеличение вирусной продукции при прогрессировании болезни печени как следствие усиления регенерации гепатоцитов в результате их гибели. Наблюдение позволило заключить, что HCV репликация зависит от фазы клеточного цикла, а также от ряда факторов хозяина. В исследованиях установлено, что IRES-опосредованная трансляция активируется в G2/M фазе клеточного цикла, в то время когда сар-зависимая трансляция находится в состоянии

супрессии. Поскольку терапия ИФН-а и рибавирином неэффективна у 50% ВГС-инфицированных пролеченных пациентов, механизмы, ограничивающие способность ИФН-а ингибировать репликацию вируса в обширной группе данных пациентов, представляют огромный интерес. ИФН уменьшает количество геномной РНК (плюс цепей) в культуре клеток, при этом период полужизни РНК составлял приблизительно 12 часов. Интересным явилось наблюдение, что деградация минус цепей РНК ВГС запаздывает приблизительно на 12 часов, это позволяет предположить, что репликативный комплекс ВГС более устойчив к действию клеточных антивирусных факторов, нежели позитивные (геномные) цепи РНК ВГС [38].

*Механизмы резистентности ВГС к терапии ИФН-а.* HCV Core протеин индуцирует экспрессию супрессоров цитокиновых сигналов 3 (suppressor of cytokine signaling 3 – SOCS-3) и SOCS-1 в культуре клеток, которые блокируют Jak/STAT сигнальный путь, оказывая антагонистическое воздействие на противовирусную активность ИФН-а. Секвенирование высоко консервативного региона HCV core протеина позволило заключить, что генетические мутации в нем не определяют чувствительность ВГС к ИФН при хронической ВГС-инфекции [39].

В настоящее время раскрыты некоторые механизмы участия различных протеинов ВГС в формировании резистентности к терапии ИФН-а.

*Ингибирование RIG-I и TLR3 с участием NS3/4A протеинов ВГС.* Вирусная РНК, связываясь с RIG-I и TLR3, приводит к активации транскрипционных факторов IRF3 and NF- $\kappa$ B, которые после перемещения в ядро клетки и связывания с целевыми генами приводят к экспрессии протеинов, обеспечивающих противовирусные эффекты. NS3/4A ВГС, предотвращая активацию RIG-I и TLR3, ингибирует данный путь [39].

*Прерывание ИФН-опосредованного Jak/STAT сигнального пути.* ВГС core протеин индуцирует экспрессию SOCs (супрессоры цитокиновых сигналов), которые блокируют Jak/STAT сигнальный путь через блокировку рецепторов ИФН $\alpha/\beta$ . ВГС NS5A протеин индуцирует экспрессию IL-8,



который блокирует сборку и функцию ISGF3 комплекса. Экспрессия полипротеина ВГС ингибирует функцию STAT1 посредством повышения уровня PP2A, усиления присоединения STAT1 к PIAS, приводя к редукции активации интерферонстимулирующих генов [39].

*Ингибирование PKR с участием HCV E2 и HCV NS5A протеинов.* Противовирусный эффект ИФН- $\alpha$  связан с аутофосфорилизацией PKR после связывания с ИФН- $\alpha$ , что приводит к ингибированию фосфорилизации eIF-2 $\alpha$ , ответственного за инициацию трансляции клеточных и вирусных протеинов. HCV E2 и HCV NS5A оказывают антагонистическое влияние на эффекты ИФН- $\alpha$  путем ингибирования PKR [39].

Генетической изменчивости ВГС придается большое значение в уходе ВГС из-под контроля как иммунной системы, так и действия ИФН [6]. В большинстве клинических исследований по определению мутаций аминокислот различных протеинов ВГС не было установлено достоверных корреляций между наличием определенных мутаций или группы мутаций и ответом на противовирусную терапию на основе препаратов ИФН- $\alpha$ . В то же время обнаруженная в данных исследованиях выраженная вариабельность аминокислотных последовательностей протеинов ВГС отражает разную чувствительность их к терапии на основании ИФН- $\alpha$ . Неожиданным явился обнаруженный во многих исследованиях и подтвержденный на основании мета-анализа феномен, доказывающий, что количество возникших мутаций в регионе ISDR протеина NS5A достоверно ассоциировалось с характером ответа на терапию ИФН- $\alpha$  [39].

Механизмы противовирусной активности комбинированной терапии PEG-interferon-a-2b и рибавирином при ко-инфекции ВИЧ/ВГС исследовались путем параллельного измерения кинетики РНК ВГС, РНК ВИЧ, концентрации PEG-interferon-a-2b в сыворотке крови 9 пациентов с ко-инфекцией [40]. Установлено снижение ВН РНК ВГС и ВИЧ уже после первой инъекции PEG-interferon-a-2b. Однако дальнейшая динамика ВН ВГС и ВИЧ в ходе терапии была различной. Так, снижение РНК ВГС имело двухфазную модель и соответствовало фармакодинамике PEG-



interferon-a-2b: выраженное снижение в течение первых 3 дней (1 фаза) после инъекции препарата и временный незначительный подъем на 3-7 сутки (2 фаза). В то же время ВН РНК ВИЧ характеризовалась более медленным, но стабильным снижением в течение первых 3 дней и продолжала снижаться на 3-7 день после инъекции препарата. Степень снижения ВН ВИЧ на первой неделе терапии была сопоставима со снижением ВН на фоне АРТ. Однако если при АРТ отмечена прямая корреляция между уровнем снижения РНК ВИЧ и исходным уровнем ВН ВИЧ, то при терапии ПГ-ИФН-а-2b и рибавирином (РИБ) – обратная корреляция. К завершению курса терапии ВН ВИЧ у всех пациентов вернулась к исходному уровню, что подтверждает прямой эффект ПГ-ИФН-а-2b и рибавирина на вирусную супрессию ВИЧ. Таким образом, ВИЧ и ВГС продемонстрировали разную модель вирусной кинетики на фоне терапии ПГ-ИФН-а-2b, что подтверждает различия в механизмах противовирусной активности терапии. Авторами предложена математическая модель, демонстрирующая, что основной противовирусный эффект ИФН-терапии в отношении ВИЧ – это блокировка инфекции *de novo*, в то время как основной антивирусный механизм ИФН в отношении ВГС реализуется блокированием продукции или выделением новых вирионов. Эти данные сопоставимы с результатами экспериментов, где было показано, что ИФН индуцирует более значительную супрессию репликации ВИЧ в культуре клеток в случае преинкубации клеток с ИФН до инфицирования ВИЧ, по сравнению с культурой клеток, где ИФН вводили после инфицирования клеток ВИЧ. Таким образом, ИФН более активно влияет на преинтеграционные механизмы жизненного цикла ВИЧ, нежели постинтеграционные. Более выраженный противовирусный ИФН-индуцируемый эффект на ВИЧ отмечен у пациентов с относительно более низким исходным уровнем ВН ВИЧ. Известно, что у пациентов с высоким уровнем ВН ВИЧ в крови отмечен более высокий уровень эндогенного интерферона, что позволяет предположить снижение чувствительности таких пациентов к эндогенному ИФН [7]. Эти данные позволяют предположить наличие взаимодополняющих и синергичных

эффектов ИФН-терапии и АРТ у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС [40, 41].

*Рибавирин.* Рибавирин ( $C_8H_{12}N_4O_5$ ) впервые был разработан в 1970 г., является аналогом гуанозина и обладает широким спектром противовирусной активности [42].

Рибавирин обладает прямым и иммуно-опосредованным антивирусными эффектами. HCV вирус относится к семейству *Flaviviridae*, роду *Hepacivirus*. Вирус состоит из оболочки (50 нм) и нуклеокапсида (30 нм). Геном вируса представлен одной молекулой линейной положительно-полярной одноцепочечной РНК. Нуклеотиды, необходимые для внутриклеточного синтеза РНК и ДНК в процессе репликации вируса в клетках, могут быть получены 2 путями: (1) использование нуклеотидов и нуклеиновых оснований, образующихся в результате разрушения внутриклеточных РНК и ДНК, и (2) синтез *de novo*. При этом синтез *de novo* может являться основным источником нуклеотидов при высокой скорости репликации вируса. Центральную роль в синтезе *de novo* гуанозин нуклеозидов /нуклеотидов играет фермент инозин монофосфат дегидрогеназа (IMPDH), который катализирует  $NAD^+$ -зависимый путь превращения инозин монофосфата в ксантин монофосфат, являющийся необходимой стадией в биосинтезе гуанин нуклеозидов. Ингибирование IMPDH блокирует синтез гуанозин монофосфата и формирование гуанозин нуклеозидов [42, 43].

Прямой антивирусный эффект рибавирина связан с активностью фосфатов рибавирина, образующихся внутриклеточно. Рибавирин является пролекарством, проникая в клетки в результате последовательного действия 3 киназ, рибавирин превращается в рибавирин монофосфат (РМФ), рибавирин-дифосфат (РДФ), и рибавирин трифосфат (РТФ). РМФ является прямым ингибитором IMPDH, приводит к снижению внутриклеточного уровня гуанозин трифосфата (ГТФ), который участвует в транскрипции вирусного генома и репликации РНК вирусов. В связи с этим снижается частота репликации вируса в клетке. Рибавирин ингибирует вирусную гуанилтрансферазу и активность mRNA, формируя mRNA аномальной структуры, тем самым блокируя вирусную

транскрипцию. Фосфаты рибавирина ингибируют вирусную полимеразу, в результате чего данный фермент не способен создавать копии оригинальной положительно-полярной вирусной РНК. Кроме того, будучи встроенным в вирусную РНК, приводит к формированию рибавирин-индуцированных мутаций в вирусном геноме и катастрофическим «ошибкам» репликации, что вызывает уменьшение количества инфекционных вирионов и таким образом препятствует распространению инфекции между гепатоцитами [43].

Возможность поражать генетические (хромосомные) структуры является причиной тератогенности рибавирина. Рибавирин рассматривается как канцероген у некоторых животных и в моделях *in vivo* [43].

Непрямой механизм действия РИБ связан с иммуномодулирующими свойствами. РИБ регулирует продукцию цитокинов макрофагами и Т-хелперами, модулирует баланс Th1/Th2 типа в сторону Th1 типа, а также увеличивает экспрессию гена, чувствительного к интерферону (IFN sensitive gene), тем самым влияя на JAK/STAT ассоциированный механизм противовирусной активности интерферона [42].

РИБ активирует внутрипеченочный клеточный ответ Т-хелперов и Т-супрессоров, активизирует продукцию цитокинов Th1 типа и натуральных киллеров, что способствует эффективному адаптивному иммунному ответу и элиминации инфицированных вирусом клеток. Развитие иммунного ответа по Th2 типу при ВГС-инфекции ассоциируется с хронизацией. Одной из причин таких иммунологических сдвигов при хронической ВГС-инфекции является супрессивный эффект HCV core протеинов на продукцию ИЛ-12 – цитокина, который необходим для индуцирования Th1 типа иммунитета. Назначение РИБ ведет к сдвигу ИО в направлении Th1 типа и продукции ассоциированного с ним профиля цитокинов, особенно гамма-интерферона. Это приводит к ингибированию продукции HCV вирионов, усиливает иммуноопосредованный лизис инфицированных гепатоцитов, ингибирует опухолевую трансформацию, тормозит развитие печеночного фиброза. РИБ также ингибирует пролиферацию и активацию звездчатых клеток

печени, снижает формирование печеночного коллагена и депозицию экстрацеллюлярного матрикса [42, 43].

В недавних исследованиях был раскрыт еще один иммуноопосредованный механизм противовирусной активности РИБ. В исследованиях на клеточной культуре гепатоцитов (Huh7) был продемонстрирован новый механизм антивирусной активности РИБ, связанный с усилением противовирусной активности ИФН альфа посредством активации JAK/STAT сигнального пути и усиления экспрессии МхА протеина в гепатоцитах. Противовирусная активность МхА протеина была впервые открыта у мышей, резистентных к вирусу гриппа А. Затем было доказано, что Мх протеины (МхА и МхВ) человека усиливают врожденный иммунный ответ против различных РНК вирусов, включая ВГС. У человека МхА протеины находятся в цитоплазме клетки и ассоциированы с цитоскелетом и эндоплазматическим ретикулом. Протеин МхА реализует свою антивирусную активность в отношении ВГС в эндосомальном компартменте инфицированной клетки путем изоляции и разрушения вирусного протеина коре, формируя эндосомальные везикулы [43].

В терапии гепатита С монотерапия рибавирином демонстрировала кратковременный вирусологический и биохимический ответ у ВГС-инфицированных пациентов на фоне лечения. Отмена рибавирина приводила к быстрым рецидивам позитивных изменений. В то же время комбинированная терапия интерферона и рибавирина оказалась значительно более эффективной по сравнению с монотерапией ИФН. Введение в клиническую практику новых ингибиторов протеазы для лечения ВГС-инфекции вначале вселяло надежду на возможность отказа от рибавирина для дальнейшего использования. Однако 2 фаза клинических испытаний телтапривира показала, что в группе пациентов, получавших 12-недельную терапию телтапривиром и ИФН-альфа, частота УВО составила 36%, в то время как у пациентов, получавших рибавирин в дополнение к тем же компонентам схемы – 60%. Это доказало, что рибавирин по-прежнему является необходимым компонентом в комбинированной терапии ВГС-инфекции [44].



Таким образом, рибавирин оказывает прямой противовирусный эффект на вирус гепатита С и иммуноопосредованный, связанный с активацией Th1 типа ИО, усиливает противовирусную активность ИФН- $\alpha$ , активируя JAK/STAT сигнальный путь, при этом одним из компонентов в данном механизме является усиление экспрессии МхА протеина в инфицированных клетках.

*Противовирусная терапия ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов*

*Международные стандарты.* В настоящее время существующие международные стандарты по лечению ХГС у ВИЧ-инфицированных пациентов предлагают наиболее «агрессивные» и дорогостоящие схемы в виде комбинации пегилированных интерферонов (ПГ ИФН) и рибавирина в течение 48 недель [5]. Преимущества данных режимов были продемонстрированы в 4 крупных рандомизированных исследованиях: APRICOT, 2004, RIBAVIC, 2004, PRESCO, 2007 и АСТG, 2004. Именно результаты данных исследований явились основой для обоснования указанной схемы терапии ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов [45, 46, 47].

В исследование APRICOT (2004) были включены 860 пациентов. Пациенты получали комбинированную схему ПГ ИФН альфа-2а + рибавирин (РИБ) в суточной дозе 800 мг продолжительностью 48 недель, независимо от генотипа ВГС. Сравнивалась эффективность данной схемы с комбинированной схемой стандартного ИФН альфа-2а + рибавирин и монотерапией ПГ-ИФН альфа-2а. Частота УВО при ко-инфекции ВИЧ/ВГС на схеме ПГ-ИФН альфа-2а + РИБ составила 62% у пациентов со 2 и 3 генотипами и 29% – с 1 генотипом ВГС. Установлено, что исходно высокий уровень вирусной нагрузки (ВН) ВГС – более 800000 МЕ/мл – приводил к более низкой частоте УВО (18%), в то время как ВН ВГС менее 800000 МЕ/мл ассоциировалась с более высокой частотой УВО – 61% [47, 48].

Другое рандомизированное исследование RIBAVIC (Франция, 2004) включало 416 пациентов и ставило целью сравнить эффективность комбинированной схемы ПГ ИФН альфа-2b + рибавирин в дозе 1000-1200 с эффективностью



комбинированной схемы стандартного ИНФ-альфа-2b+рибавирин в той же дозе у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС. Продолжительность терапии составляла 48 недель. Эффективность схемы с ПГ-ИФН была ниже, чем в предыдущем исследовании: частота УВО при 1 генотипе ВГС составила 17%, при 2 и 3 генотипах – 44%. В то же время при сравнении с терапией стандартным ИНФ-альфа-2в и рибавирином отмечена сравнимая частота УВО среди пациентов со 2 и 3 генотипами ВГС ( $p>0,05$ ) [45, 46].

Исследование PRESCO (Испания, 2006) ставило целью оценить эффективность использования стандартной дозы рибавирина (1000–1200 мг) в комбинации с ПГ ИФН и продления курсов до 72 недель для улучшения эффективности терапии. Пролонгирование терапии у пациентов с 1 генотипом ВГС позволило повысить частоту УВО с 31% до 72%, однако многие пациенты досрочно прервали 72-недельный курс терапии. У пациентов со 2 и 3 генотипами ВГС продление курса терапии с 24 до 48 недель позволило повысить частоту УВО с 67 до 82% [47].

В исследование АСТГ было включено наименьшее количество пациентов – 66. Здесь оценивалась эффективность схемы ПГ ИФТ-2а 180 мг подкожно + РИБ в дозе от 600 до 1000 мг/сутки. Частота УВО при 1 генотипе ВГС составила 14%, при 2 и 3 – 73% [49].

В исследованиях доказана меньшая эффективность ПГ ИФН с РНБ у ВИЧ-инфицированных пациентов при сравнении с терапией моноинфекции ВГС.

Результаты приведенных исследований указывают на неоднородность контингента ко-инфицированных пациентов, включенных в исследование как по ВИЧ-инфекции, так и по ВГС-инфекции. Так, в исследовании RIBAVIC в обеих группах сравнения (1 группа – ПГ ИТФ + РИБ и 2 группа – ИФТ +РИБ) присутствовали пациенты из разных клинических категорий по ВИЧ-инфекции (CDC,1993). В 1 группе – категория А – 53%, В – 29%, С – 18%, во 2 группе – категория А – 52%, В – 33%, С – 15%. Кроме того, обе группы включали пациентов как получавших схемы АРТ, так и не получавших их. В 1 группе получали схемы терапии 83% пациентов, во 2 группе – 82%.

Практически все пациенты получали препараты из группы НИОТ, которые имеют риск развития гепатотоксичности [45]. В анализируемых публикациях не указано, какие именно препараты получали пациенты в группах наблюдения. Характерна также и неоднородность групп по ВГС-инфекции. Так, в обеих группах у 37% пациентов был мостовидный фиброз печени и цирроз печени, подтвержденный гистологически. Это указывает на неоднородность групп пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС и диктует необходимость индивидуализации терапии в каждом конкретном случае.

При проведении окончательного анализа в исследование RIBAVIC были включены 206 пациентов, которым назначались 48-недельные курсы ПГ ИФТ+РИБ и 210 пациентов, которым были назначены 48-недельные курсы СТ ИФТ+РИБ в стандартных дозировках [45, 46]. Из 206 пациентов 1 группы 76 прервали терапию досрочно, 36 – отказались от терапии, у 25 пациентов возникли серьезные побочные клинические эффекты, у 5 терапия была отменена из-за отсутствия ответа на лечение, у 8 развились отклонения в лабораторных показателях, 2 не вернулись (исчезли из поля зрения исследователей по неясным причинам). Таким образом, завершили терапию лишь 118 (57,3%) пациентов. Из 210 пациентов 2 группы 73 прервали терапию досрочно, 23 – отказались от терапии, у 29 пациентов возникли серьезные побочные эффекты, у 16 терапия была отменена из-за отсутствия ответа на лечение, у 1 развились отклонения в лабораторных показателях, 4 не вернулись. Таким образом, завершили терапию лишь 116 (55,2%) пациентов во 2 группе. Это подтверждает сложность мониторингирования и лечения ко-инфицированных пациентов, особенности их психологического и социального статуса, что, несомненно, оказывает влияние на исходы ПВТ ХГС. Необходимо подчеркнуть, что по результатам исследования RIBAVIC не установлено различий в эффективности терапии при 2, 3 и 5 генотипах ВГС в группах пациентов. Частота УВО при 2, 3 и 5 генотипах ВГС в 1 и 2 группах была 35 (44%) и 33 (43%), соответственно ( $p < 0,05$ ). В то время как при 1 и 4 генотипах отмечено достоверное различие в группах в частоте УВО: 21 (17%) и 8 (6%), соответственно,

( $p < 0,05$ ). По результатам анализа независимыми предикторами УВО был 2,3 и 5 генотипы ВГС, возраст пациента моложе 40 лет, 3-кратное повышение исходного уровня АлАТ до терапии независимо от типа интерферона [45, 50].

Авторы отмечают, что полученное различие в частоте УВО (RIBAVIC) в группах пациентов было ниже ожидаемого (7% вместо 15%), что связывают с включением в группы пациентов с продвинутой стадией ВИЧ, циррозом печени, злоупотребляющих токсическими веществами, низкой приверженностью к лечению и т.д. [45].

Опыт внедрения комбинированной ПВТ (ПГ ИФН и РИБ продолжительностью 48 недель) в клиническую практику позволил накопить факты, указывающие на существование объективных препятствий к повсеместному использованию такого подхода к терапии ВГС у ВИЧ-инфицированных пациентов [50].

Барьеры (препятствия) в проведении противовирусной терапии ВГС у ВИЧ-инфицированных пациентов связаны с 2 группами факторов: факторы пациента и факторы врача [50, 51].

К факторам пациентов относят:

- наличие противопоказаний к противовирусной терапии ВГС;
- развитие побочных эффектов терапии;
- активное злоупотребление токсическими веществами во время терапии (наркотики, алкоголь и др.);
- высокая стоимость лечения;
- отсутствие социальной поддержки;
- отсутствие транспорта (для покупки и доставки лекарств);
- проблемы, связанные с одновременным приемом большого количества таблетированных форм при одновременном лечении ВИЧ- и ВГС-инфекции.

Не меньшее значение имеет 2 группа факторов, касающихся врачей, наблюдающих пациентов:

- отсутствие знаний и опыта в лечении ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов;
- боязнь возникновения побочных эффектов противовирусной терапии;

- отсутствие мотивации у врачей к назначению терапии.

Таким образом, необходимо понимать, что внедрение обязательной противовирусной терапии ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов является многофакторной проблемой, решение которой требует комплексного подхода.

Анализ особенностей каждого барьерного фактора позволяет найти пути для его устранения.

#### *Противопоказания к назначению противовирусной терапии ВГС у ВИЧ-инфицированных пациентов*

Выделяют абсолютные и относительные противопоказания [50, 51].

Абсолютные противопоказания к противовирусной терапии ВГС:

- беременность (из-за токсичности ИФН и рибавирина); грудное вскармливание, отсутствие возможности эффективной контрацепции во время ИФТ;
- наличие гиперчувствительности к интерферонам, рибавирину;
- активные аутоиммунные заболевания (тиреоидит, аутоиммунный гепатит);
- почечная недостаточность с клиренсом креатинина менее чем 50 мл/мг (в таком случае показана монотерапия интерфероновыми препаратами без рибавирина);
- декомпенсированный цирроз печени (класс С по классификации Чайлд-Пью);
- злоупотребление алкоголем (>50 г/сут в пересчете на чистый спирт) и ПИН – при стабильном воздержании и наличии показаний пациент может быть регламентирован для терапии.

Отдельной проблемой являются ВИЧ-инфицированные пациенты, активно употребляющие токсические вещества. Во многих исследованиях указывается, что данный факт является критерием исключения для назначения противовирусной терапии ВГС. Последний консенсус NIH (США) больше не рекомендует рассматривать активное злоупотребление токсическими веществами как противопоказание для противовирусной терапии ВГС. Рекомендуется интеграция таких пациентов для проведения

детоксикации, объяснения им необходимости противовирусной терапии, обеспечение социальной поддержки. Ретроспективный анализ результатов 73 пациентов (32% среди них были ВИЧ+), находящихся на терапии метадоном, достигли ВО к концу терапии и УВО, соответственно, в 55 и 45% [51].

*Относительные противопоказания к интерферонотерапии ХГС:*

- психические расстройства в настоящее время или в прошлом – необходимо обследование у психиатра для выявления риска суицида; при стабильном психическом статусе пациенту может быть назначена противовирусная терапия ВГС-инфекции при условии, если пациент наблюдается у психиатра;
- заболевания сердца (например, ишемическая болезнь или поражение клапанов сердца);
- ретинопатия;
- тромбоцитопения (менее  $50 \times 10^9 /л$ );
- нейтропения (менее  $750 \times 10^9 /л$ );
- анемия менее чем 100 g/L;
- выраженная иммуносупрессия (CD4 менее 200 /мкл).

Таким образом, тщательное выявление и максимальное устранение противопоказаний к ИФТ является существенным резервом повышения эффективности противовирусной терапии ВГС при ко-инфекции с ВИЧ.

*Побочные эффекты при использовании комбинированных схем ПГ-ИФТ и рибавирина [45-50].*

При анализе частоты побочных эффектов на схемы с ПГ-ИФТ и рибавирином было установлено, что досрочно прервали лечение из-за возникновения серьезных побочных эффектов терапии 13%, 17%, и 12% по результатам исследований APRICOT, RIBAVIC, ACTG, соответственно. Данные показатели приблизительно совпадают с частотой отмены терапии по причине возникновения побочных эффектов у ВИЧ-негативных пациентов на схемах ПГ-ИТФ+рибавирин.

*Гриппоподобный синдром* – наиболее частое осложнение терапии, которое проявляется повышением температуры тела,



разбитостью, болями в суставах и мышцах. Наиболее часто развивается в начале терапии, как правило, исчезает через 2-3 недели.

*Снижение массы тела за 48-недельный курс терапии ПГ ИФН составляло 5 кг, что приблизительно было сравнимо с потерей массы тела при лечении моноинфекции ВГС. Однако при ко-инфекции ВИЧ/ВГС даже такая потеря массы тела увеличивает риск развития липоатрофии у пациентов, получающих ВААРТ.*

*Гематологические и иммунологические побочные эффекты ИФТ.* В ряде исследований было установлено, что ИФТ приводит к снижению абсолютного, но не относительного количества CD4+лимфоцитов. Как правило, эти изменения не приводят к обострению оппортунистических инфекций и заболеваний. Однако при снижении CD4+лимфоцитов ниже 200/мкл рекомендуется начинать профилактику пневмоцистной пневмонии котримоксазолом или пентамидином. В то же время в исследованиях по стандартным ИФТ сообщалось об отсутствии таких эффектов, а в ряде исследований указывалось на повышение уровня CD4+ лимфоцитов на фоне ИФТ [37]. Таким образом, иммуносупрессивные эффекты в основном возникают при использовании ПГ-ИФТ.

В исследовании, выполненном в Испании [48], установлено значительное снижение CD4+ и CD8+Т-лимфоцитов, а также их основных субпопуляций («наивных» (naïve) и клеток памяти) у ко-инфицированных пациентов, получавших комбинированную противовирусную терапию ПГ ИФН и РИБ. Динамическое наблюдение за данными пациентами в течение 24 недель после завершения ПВТ зафиксировало увеличение обеих субпопуляций Т-лимфоцитов, однако уровень CD4+Т-лимфоцитов и CD45RA (naïve Т-лимфоциты) не смог достичь исходного уровня перед началом ПВТ, что указывает на серьезные гемопоэтические нарушения на уровне тимического выброса Т-лимфоцитов, возникающих в ходе комбинированной ПВТ. В связи с этим авторы делают вывод, что, принимая решение о начале ПВТ

ХГС, необходимо взвешивать риск развития данных НЯ ПВТ с позитивными эффектами, связанными с достижением контроля над ВГС-инфекцией [52].

*Гемолитическая анемия*, индуцированная рибавирином, впоследствии усугубляется миелосупрессивным эффектом интерферона, а также миелосупрессивным эффектом ВИЧ, особенно на «продвинутых» стадиях заболевания, когда часто имеет место гиперспленизм. Нельзя забывать о том, что зидовудин является важным фактором миелосупрессии. Как следствие, около 30% пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС имеют анемию с уровнем Hb ниже 100 г/мл. В ряде исследований продемонстрировано, что назначение эритропоэтина ВИЧ/ВГС-инфицированным пациентам во время ИФТ способствует устранению рибавирииндуцированной анемии без снижения его дозы. Однако в других исследованиях эти данные не подтвердились.

*Печеночная декомпенсация*. Неожиданным было сообщение о декомпенсации печеночной функции у части пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС в 2 контролируемых исследованиях APRICOT и RIBAVIC. В исследовании APRICOT частота декомпенсации ЦП составила 10% среди пациентов с ЦП. Факторами риска декомпенсации ЦП явились: наличие «продвинутого» ЦП до начала противовирусной терапии ВГС и использование диданозина в схемах ВААРТ. В исследовании RIBAVIC факторами риска декомпенсации ЦП стало наличие ЦП, использование диданозина, а также повышение уровня билирубина выше нормальных значений до терапии. Таким образом, ИФТ может назначаться лишь пациентам с ранней стадией ЦП, под особо тщательным мониторингом и исключением диданозина из схем ВААРТ.

*Ухудшение морфологических показателей печени* по данным повторных биопсий у пациентов без УВО на ИФТ было отмечено у 18% пациентов в исследовании APRICOT и у 23% – в RIBAVIC. Хотя необходимо указать, что частота положительного

морфологического ответа на терапию (снижение ИГА) у пациентов без УВО составила 35 и 43% в исследованиях ACTG и APRICOT, соответственно.

Летальность среди пациентов, получавших ПГ ИФН+РИБ, отмечена в 3 исследованиях: ACTG – 1 пациент (2%), APRICOT – 4 пациента (1%), RIBAVIC – 5 (3%).

*Взаимодействие препаратов на фоне АРТ.* Несмотря на многие сообщения о взаимодействии рибавирина с зидовудином и ставудином *in vitro*, клинические исследования не подтвердили данные наблюдения. Тем не менее, если имеется возможность, лучше заменить зидовудин другим препаратом на время ИФТ.

В то же время использование в схемах АРТ диданозина значительно ассоциировалось с риском лактат ацидоза, особенно при комбинации со ставудином. Диданозин приводил также к развитию панкреатита и декомпенсации ЦП. В связи с этим на период ИФТ диданозин обязательно должен быть заменен на другой препарат в схеме ВААРТ [39].

*Гепатотоксичность АРП.* Препараты, ассоциирующиеся с гепатотоксичностью, – невирапин, типрановир и полная доза ритонавира, должны использоваться с особой осторожностью при ко-инфекции ВИЧ/ВГС. Атазановир и индинавир индуцируют гипербилирубинемия, что может затруднить своевременную диагностику декомпенсации функции печени у ко-инфицированных пациентов. При назначении ИП и ННИОТ (эфавиренца) может потребоваться уменьшение его дозировки по результатам определения уровня препарата в сыворотке крови [53].

При сравнении частоты побочных эффектов при использовании 48-недельных схем ПГ-ИФТ+РИБ и ИФТ+РИБ в исследовании RIBAVIC установлено, что на схемах с ПГ-ИФТ достоверно чаще развивались такие эффекты, как снижение массы тела, местные реакции в месте введения препарата, нарушение сна ( $p<0,06$ ), а также чаще развивалась митохондриальная токсичность АРП по сравнению с пациентами на стандартных ИФТ (5 и 1%, соответственно).

Одной из важнейших причин низкой частоты УВО при ко-инфекции ВГС/ВИЧ является высокая частота прерывания терапии (12-51%). Важность комплаенса при лечении ВГС у ВИЧ-инфицированных продемонстрирована во многих исследованиях. Так, было доказано, что пациенты, которые имели высокую приверженность ( $>80\%$ ), имели более высокую частоту УВО по сравнению с теми, кто имел более низкую приверженность ( $<80\%$ ): 72 и 52%, соответственно,  $p = 0,06$ . Особо четко эта закономерность прослеживалась у пациентов с 1 генотипом ВГС: (63% и 34%,  $p = 0,008$ ). В то время как у пациентов со 2 и 3 генотипами достоверные различия в частоте УВО в зависимости от приверженности отсутствовали (94 и 95%,  $p = 0,88$ ) [48].

Таким образом, анализ эффективности и переносимости комбинированной схемы терапии ПГ ИФН и РИБ не позволяет однозначно считать данную схему абсолютно приемлемой и эффективной в терапии ВГС у ВИЧ-инфицированных пациентов по ряду причин: относительно высокой частоты и сложности мониторинга возникающих побочных эффектов терапии, часто требующих дополнительного назначения дорогостоящих препаратов, таких как эритропоэтин, гормоны щитовидной железы, антидепрессанты; риска усугубления иммунодефицита и обострения оппортунистических инфекций, декомпенсации поражения печени; высокой стоимости 48-недельных комбинированных схем ПГ ИФН и рибавирина, относительно низкой эффективности терапии, особенно при 1 генотипе ВГС.

В то же время при оценке эффективности стандартных ИФН у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС была продемонстрирована удовлетворительная переносимость и эффективность, сходная с таковой при моноинфекции ВГС, особенно при 2 и 3 генотипах ВГС [54].

Исследования, оценивающие эффективность различных по продолжительности схем монотерапии были проведены ранее, чем исследования по ПГ ИФТ. Результаты некоторых исследований представлены в таблице 7.1.

Таблица 7.1 – Результаты монотерапии стандартными ИФН ХГС у ВИЧ-инфицированных пациентов

| Источник    | Количество пациентов (n) | Доза стандартного интерферона (млн МЕ) и продолжительность схемы | ВО к завершению ИФТ (%) | УВО (%) |
|-------------|--------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------|
| Nardiello   | 21                       | 3 x 6 мес.                                                       | 45                      | 27      |
| Boyer       | 12                       | 1, 3, 5 x 6 мес.                                                 | 33                      | 8       |
| De Sancitis | 20                       | 3 x 18 мес.                                                      | N/A                     | 25      |
| Marriott    | 14                       | 9 x 6 мес.                                                       | 55                      | 44      |
| Marcellin   | 20                       | 3 x 6 мес.                                                       | 30                      | 15      |
| Arcias      | 10                       | 3 x 6 мес.                                                       | 40                      | 20      |
| Pol         | 31                       | 3 x 6 мес.                                                       | 23                      | 0       |
| Soriano     | 80 HIV/HCV               | 5 x 3 мес., затем                                                | 32                      | 22      |
|             | 27 HCV                   | 3 x 12 мес.                                                      | 37                      | 26      |

Как видно из таблицы 7.1, в данных исследованиях дозы и продолжительность терапии стандартным ИФН в монорежиме различались от 1 млн МЕ 3 раза в неделю до 9 млн МЕ ежедневно. Характерно, что частота ВО к концу терапии и УВО (23–55% и 0–29%, соответственно) была сравнима с эффективностью монотерапии стандартным ИФН моноинфекции ВГС (22 и 26%, соответственно). Предикторами ВО при монотерапии ИФН у ВИЧ-инфицированных пациентов были: высокий уровень CD4+, низкий уровень ВН ВГС, 3а генотип ВГС. Терапия относительно хорошо переносилась пациентами, незначительное снижение уровня CD4+ лимфоцитов отмечено лишь у 5% пациентов. В то же время уровень ВН ВИЧ оставался стабильным в течение терапии [41].

В исследованиях по оценке эффективности комбинированных схем стандартных ИФН+РИБ частота ВО к завершению терапии и УВО составила 28-31% и 14-19%, соответственно [54].

В исследовании, опубликованном в 2009 г. (Португалия), сравнивалась эффективность противовирусной терапии ВГС 1 генотипа у ВИЧ-инфицированных пациентов, пролеченных стандартным ИФТ+РИБ до 2002 г. (22 пациента) и ПГ ИФТ+ РИБ после 2002 г. (59 пациентов) Частота УВО составила 14 и 23%, соответственно ( $p = 0,54$ ). Odds Ratio – 1,9 (0,5–7,3). Таким



образом, не было обнаружено статистически достоверной разницы в частоте УВО на комбинированных схемах со стандартным и ПГ ИФН у ВИЧ-инфицированных пациентов с 1 генотипом ВГС [55].

В исследовании, выполненном в Китае, сравнивалась эффективность комбинированной 24-недельной схемы стандартного ИФТ alpha-2b+РИБ у 10 пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС и 17 пациентов с моноинфекцией ВГС. Все пациенты получали по 5 млн МЕ стандартного ИФТ alpha-2b через день и РИБ в дозе 300 мг 3 раза в день. ВИЧ-инфицированные пациенты, включенные в исследование, не получали ВААРТ, были исключены пациенты, активно злоупотребляющие алкоголем, ПИН, имеющие декомпенсированный цирроз печени. Оценивалась эффективность и переносимость курса терапии. Установлено, что частота ВО к завершению курса терапии составила 50% у ко-инфицированных пациентов и 47% – у пациентов с моноинфекцией ВГС ( $p < 0,05$ ). Ни у одного из включенных пациентов с ко-инфекцией не выявлено снижения показателей CD4+ и CD8+ во время терапии. Интересным является факт, что у 4 пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС отмечено снижение ВН ВИЧ до неопределяемого уровня. Из побочных эффектов отмечались такие, как слабо или умеренно выраженный гриппоподобный симптом, дискомфорт ЖКТ, снижение клеток крови в начале терапии. Не было обнаружено нейropsychических и аутоиммунных осложнений, нарушения функции щитовидной железы и почек, уровень сахара крови был в пределах нормы. Показатели общего билирубина и альбумина оставались в пределах нормальных значений, что свидетельствует об отсутствии гепатотоксических эффектов схемы в обеих группах. Исследователи пришли к выводу, что комбинированная терапия ИФН-alpha and RBV имеет одинаковый эффект у ВИЧ/ВГС ко-инфицированных и ВГС моноинфицированных пациентов, кроме того, они подчеркнули ВИЧ противовирусный эффект терапии. Подобные выводы были встречены и в другом исследовании [56].

В исследовании (2007 г.) установлено, что ВИЧ-инфицированные пациенты, достигшие устойчивого

вирусологического ответа на терапию ВГС инфекции разными схемами ИФТ, при последующем назначении АРТ значительно лучше переносят терапию, чем пациенты с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, которые не достигли УВО или не получали ИФТ. На базе 2 больших клиник в Испании было проведено исследование по оценке влияния УВО, достигнутого при использовании разных схем ИФТ, на частоту «печеночных» осложнений, при последующем назначении АРТ. В исследование включались пациенты с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, которые завершили полный курс противовирусной терапии ВГС, основанный на использовании различных схем интерферонов с 1991 г. до назначения им АРТ. Необходимо подчеркнуть, что это был период, когда терапия ВГС проводилась стандартными ИНФ и часто в монорежиме. Частота УВО в результате различных режимов ИФТ составила 33%. При сравнении пациентов с УВО и без УВО было установлено, что в группе УВО значительно реже отмечалось повышение печеночных ферментов на фоне АРТ, при этом ни в одном случае не была зафиксирована 3 или 4 степень повышения активности ферментов. Общая частота случаев гепатотоксичности составила 9,3% в группе УВО, в то время как у пациентов без УВО – 37,2%,  $p < 0,05$ . Рецидив ВГС и получение ставудина и/или диданозина в схемах ассоциировались с риском гепатотоксичности, в то время как использование в схемах ВААРТ эфаверенца или ингибиторов протеазы были независимыми факторами отсутствия гепатотоксичности [57, 58, 59].

Таким образом, результаты приведенных исследований демонстрируют сравнимую эффективность препаратов стандартного ИНФ и ПГ-ИНФ, особенно при 2 и 3 генотипах ВГС, меньшую частоту побочных эффектов, включая иммуносупрессию. Кроме того, важным является существенно более низкая стоимость стандартных ИНФ, что делает эти препараты доступными для более широкого использования ВИЧ-инфицированными пациентами [64].

## **7.2 Результаты и переносимость противовирусной терапии ХГС у ВИЧ-инфицированных пациентов стандартными (СТ) и петилированными (ПГ) ИФН альфа-2b**

Под наблюдением находились 44 ВИЧ-инфицированных пациента, получавшие противовирусную терапию ХГС СТ ИФН и ПГ ИФН [65]. Диагноз ВИЧ-инфекции верифицировали методом ИФА и иммуноблотом. Для определения клинической стадии ВИЧ-инфекции использовали классификацию ВОЗ (2006 г.). Диагноз ВГС-инфекции у всех пациентов в группе был подтвержден обнаружением РНК ВГС. Для определения РНК ВГС и генотипа ВГС использовался метод ПЦР (Амплисенс, Россия). Вирусная нагрузка (ВН) ВИЧ (РНК) определялась методом ПЦР в режиме real time (Амплисенс, Россия), нетестируемый уровень ВН ВИЧ был менее 500 кп/мл.

Всем пациентам в группах рекомендовалась ПВТ ХГС в виде комбинации ПГ ИФН и РИБ. Однако в связи с недоступностью ПГ ИФН для части ВИЧ-инфицированных пациентов 23 из них пролечены препаратами СТ ИФН. В связи с этим наблюдаемые пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа – 23 пациента, получавшие ПВТ ХГС препаратами рекомбинантного (генно-инженерного) СТ ИФН альфа-2b и РИБ, 2 группа – 21 пациент, получавшие терапию препаратами ПГ ИФН альфа-2b и РИБ. Характеристика пациентов в группах представлена в таблице 7.2. Как видно из представленных в ней данных, пациенты 1 группы моложе пациентов 2 группы, распределение пациентов по полу было одинаковым в двух группах. В 1 группе отмечена более высокая частота пациентов с 3 клинической стадией ВИЧ-инфекции, в то время как большинство пациентов 2 группы находились на 1 или 2 клинической стадии заболевания. Во 2 группе было 2 пациента, получившие комбинированную противовирусную терапию (кб ПВТ) после проведенного ранее курса СТ ИФН и РИБ, в связи с его неэффективностью. Не выявлено различий в частоте генотипов ВГС у пациентов сравниваемых групп. Частота не 1 генотипа ВГС в 1 группе составила 60%, во 2 – 57,2% ( $p>0,05$ ). В то время как 1 генотип ВГС встречался в 40 и 42,8% пациентов в

1 и 2 группах, соответственно ( $p>0,05$ ).

Таблица 7.2 – Клинико-лабораторные показатели пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, получавших ПВТ ВГС-инфекции

| Показатели                                   | 1-я группа,<br>n=23 (%) | 2-я группа,<br>n=21 (%) |
|----------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Средний возраст (среднее $\pm$ SD, годы)     | 32,1 $\pm$ 4,7*         | 35,7 $\pm$ 9,3          |
| Мужчины, n (%)                               | 14 (60,9)               | 12 (57,1)               |
| Женщины n (%)                                | 9 (39,1)                | 9 (42,9)                |
| «Стаж» ВИЧ-инфекции (среднее $\pm$ SD, годы) | 8,2 $\pm$ 3,4           | 9,9 $\pm$ 5,1           |
| ПИН (абс/%)                                  | 16 (69,6)               | 11 (52,4)               |
| Клинич. категория ВИЧ (ВОЗ, 2006):           |                         |                         |
| 1                                            | 4 (17,4)                | 5 (23,8)                |
| 2                                            | 7 (30,4)                | 13 (61,9)               |
| 3                                            | 10 (43,5)**             | 2 (9,5)                 |
| 4                                            | 2 (8,7)                 | 1 (4,7)                 |
| Генотип ВГС                                  |                         |                         |
| 1a                                           | 3 (20)                  | 4 (19,0)                |
| 1b                                           | 3 (20)                  | 5 (23,8)                |
| 3a                                           | 6 (40)                  | 6 (28,6)                |
| 3a/b                                         | 3 (20)                  | 5 (23,8)                |
| 2                                            | 0                       | 1 (4,7)                 |
| не определялся                               | 8 (34,8)                | 0                       |
| АлАТ до ИФТ (медиана, ИКР) ЕД/л              | 131,8 (72–193,8)        | 103 (22–527)            |

Примечание: \* –  $p<0,05$ , Mann-Whitney U Test; \*\* –  $p<0,05$ , Тест  $\chi^2$ ; ИКР – интерквартильный размах

Чрескожная аспирационная биопсия печени (БП) до ИФТ была выполнена 8 пациентам 1 группы и 6 пациентам 2 группы. БП выполнялись после получения письменного информированного согласия пациентов. У 1 пациентки во 2 группе выполнена повторная БП через 6 месяцев после завершения ПВТ. Оценка результатов БП проводилась с использованием шкалы Серова (1996) и Кнодель (1982).

Большинство пациентов в 1 и 2 группах имели гепатит умеренной активности: 6 пациентов в 1 группе, 4 – во 2 ( $p>0,05$ ); гепатит низкой активности установлен у 2 пациентов 1 группы и 2 – во 2 ( $p>0,05$ ). Отсутствие фиброза в 1 группе зафиксировано у 1 пациентки. Фиброз печени 1 степени, ограниченный

портальными трактами с невыраженной капилляризацией и очаговым фиброзом синусоидов, отмечен у 6 пациентов в 1 группе и 4 – во 2 ( $p>0,05$ ). Фиброз 3 степени с наличием порто-портальных септ имел место у 1 пациента 1 группы и 2 – 2 группы ( $p>0,05$ ). У одной пациентки 1 группы выявлен стеатоз печени 3 степени (по Norboll) при наличии минимальных воспалительных изменений и отсутствии признаков фиброза.

Продолжительность и схемы ПВТ ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов в группах наблюдения представлены в таблице 7.3.

Таблица 7.3 – Продолжительность и схемы противовирусной терапии ВГС у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС

| Схемы терапии                                           | 1-я группа, n=23 (%) | 2-я группа, n=21(%) |
|---------------------------------------------------------|----------------------|---------------------|
| Продолжительность ПВТ, (среднее $\pm$ SD, недели)       | 32,9 $\pm$ 14,6      | 37,0 $\pm$ 15,2     |
| 12 недель, n (%)                                        | 4 (17,4)             | 4 (19,0)            |
| 24 недели, n (%)                                        | 9 (39,1)             | 3 (14,3)            |
| 36 недель, n (%)                                        | -                    | 1 (4,7)             |
| 48 недель, n (%)                                        | 10 (43,5)            | 13 (61,9)           |
| Комбинированная терапия препаратами ИФН- $\alpha$ с РИБ | 17 (73,9)            | 17 (81,0)           |
| Монотерапия препаратами ИФН- $\alpha$                   | 6 (26,1)             | 4 (19,0)            |
| ВААРТ                                                   | 13 (56,5)            | 17 (81,0)           |
| «Стаж» ВААРТ, (среднее $\pm$ SD, годы)                  | 1,2 $\pm$ 1,7*       | 3,0 $\pm$ 2,5       |

Примечание: \* –  $p<0,05$ , Mann-Whitney U Test; РИБ – рибавирин, ВААРТ – высоко активная антиретровирусная терапия

Как видно из таблицы 7.3, продолжительность ПВТ у пациентов в группах была приблизительно одинаковой. Сокращение рекомендуемых 48-недельных курсов терапии, а также проведение монотерапии препаратами ИФН- $\alpha$  было связано с отсутствием эффективности от проводимой терапии, развитием НЯ на ПВТ, отказом пациентов от дальнейшего лечения, отсутствием у пациентов средств для приобретения препаратов.

ПВТ ВГС-инфекции у большинства пациентов в обеих группах начиналась на фоне ВААРТ, при этом



продолжительность ВААРТ до начала ПВТ ХГС у пациентов 2 группы была больше ( $p < 0,03$ ). ПВТ ХГС как стартовая схема терапии ко-инфекции ВИЧ/ВГС (до назначения ВААРТ) проведена у 10 (43,55) пациентов 1 группы и у 4 (19,0%) – во 2 группе. Присоединение ВААРТ на фоне проводимой ПВТ ХГС выполнено у 2 пациентов 2 группы в связи с прогрессированием ВИЧ-инфекции. Замена схем ВААРТ в ходе ПВТ ХГС проведена у 9 (39,1%) пациентов в 1 группе и у 7 (33,3%) – во 2 ( $p > 0,05$ ). Причиной замены схем ВААРТ были развитие НЯ (анемия, возбуждение и др.), риск гепатотоксичности, а также прогрессирование иммуносупрессии на фоне ПВТ.

Схемы ВААРТ в 1 группе были представлены комбинацией 2 нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) и 1 ненуклеозидного ингибитора (ННИОТ) у 9 из 13 пациентов (69,2%), комбинацией 2 НИОТ и ингибитора протеазы (ИП) – у 4 (30,8%) пациентов. Во 2 группе комбинации 2 НИОТ и 1 ННИОТ получали 3 из 17 (17,6%), 3 ННИОТ – 3 из 17 (17,6%), 2 НИОТ и ИП – 11 (64,7%) пациентов ( $p > 0,05$ ).

Таблица 7.4 – Результаты ПВТ ВГС-инфекции у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС в зависимости от получения ВААРТ (n/%)

| Результаты ПВТ     | 1-я группа, n=23 |              |              | 2-я группа, n=21/% |              |             |
|--------------------|------------------|--------------|--------------|--------------------|--------------|-------------|
|                    | Всего            | ВААРТ + n=13 | ВААРТ – n=10 | Всего              | ВААРТ + n=17 | ВААРТ – n=4 |
| ВОЗТ               | 16/69,5          | 9/69,2       | 7/70         | 11/52,4            | 10/58,8      | 1/25        |
| УВО                | 13/56,5          | 6/46,2       | 7/70         | 8/38,1             | 7/41,2       | 1/25        |
| Не определялся УВО | 2/8,7            | 2/15,4       | -            | 2/9,5              | 2/11,8       | -           |
| ОВО                | 7/30,4           | 4/30,8       | 3/30         | 9/42,9             | 7/41,2       | 2/50        |
| ВП                 | -                | -            | -            | 1/4,7              | -            | 1/25        |
| Рецидив ХГС        | 1                | 1            | -            | 1                  | 1            |             |

Примечание: ВОЗТ – вирусологический ответ к завершению терапии; ВП – вирусологический прорыв; УВО – устойчивый вирусологический ответ; ОВО – отсутствие вирусологического ответа

Препараты СТ ИФН пациентам 1 группы назначались парентерально в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю. ПГ ИФН альфа-

2b во 2 группе назначался в дозе 1,5 мг/кг 1 раз в неделю, РИБ – ежедневно в дозе 1000–1200 мг с учетом веса пациента. Временное снижение дозы РИБ или полная отмена в связи с развитием НЯ и плохой переносимостью проведены у 5 (29,4%) пациентов 1 группы и 13 (76,5%) – во 2 группе ( $p>0,05$ ).

Результаты ПВТ ко-инфекции ВИЧ/ВГС оценивались по общепринятым критериям [12]; представлены в таблице 7.4.

Как видно из таблицы 7.4, не установлено достоверных различий в частоте и характере ВО на ПВТ как в целом в группах, так и в зависимости от получения ВААРТ.

Результаты разных схем ПВТ ВГС-инфекции представлены в таблице 7.5.

Таблица 7.5 – Результаты разных схем ПВТ ВГС-инфекции

| Результаты ПВТ     | 1-я группа, n=23/% |             |              | 2-я группа, n=21/% |             |              |
|--------------------|--------------------|-------------|--------------|--------------------|-------------|--------------|
|                    | Всего n=23         | Кб ПВТ n=17 | Моно ИФТ n=6 | Всего n=21         | Кб ПВТ n=17 | Моно ИФТ n=4 |
| ВОЗТ               | 16/69,5            | 11/47,8     | 5/21,7       | 11/52,4            | 11/52,4     | -            |
| УВО                | 13/56,5            | 10/43,4     | 3/13,1       | 8/38,1             | 8/38,1      | -            |
| Не определялся УВО | 2/8,7              | 1/4,3       | 1/4,3        | 2/9,5              | 2/9,5       | -            |
| ОВО                | 7/30,4             | 6/26,1      | 1/4,3        | 9/42,9             | 6/28,6      | 3/14,2       |
| ВП                 | -                  | -           | -            | 1/4,7              | -           | 1/4,7        |
| Рецидив ХГС        | 1/4,3              | -           | 1/4,3        | 1/4,7              | 1/4,7       |              |

Примечание: ВОЗТ – вирусологический ответ к завершению терапии; ВП – вирусологический прорыв; УВО – устойчивый вирусологический ответ; ОВО – отсутствие вирусологического ответа; Кб ПВТ – комбинированная противовирусная терапия (ИФН+РИБ)

Как видно из таблицы 7.5, не установлено достоверных различий в частоте результатов разных схем ПВТ в группах пациентов.

Неожиданными оказались результаты ПВТ ХГС пациента П, 49 лет, в 1 группе, ХГС умеренной активности, фиброз 3 (в связи с материальными обстоятельствами пациент сумел получить лишь 3-месячный курс СТ ИФТ+РИБ до назначения ВААРТ). Тем не менее, данный пациент с 1b генотипом ВГС, 3

клинической категорией ВИЧ-инфекции, гепатитом умеренной активности, фиброзом 3 достиг УВО, который сохраняется в течение 3 лет после завершения терапии. В настоящее время он находится на ВААРТ.

Среди 17 пациентов 2 группы, получавших комбинированную ПВТ, ВОЗТ был отмечен у 11 (64,7%), среди них было 6 пациентов с 3 генотипом и 5 – с 1 генотипом ВГС. УВО отмечен у 8 (47,1%) из них, рецидив ХГС зафиксирован в 1 случае у пациента с 3а генотипом после 48-недельного курса терапии ПГ ИФН и РИБ, у 2 пациентов УВО не был определен. Во 2 группе 2 пациента получали повторный курс комбинированной ПВТ ПГ ИФН и РИБ в связи с неэффективностью ранее проведенного курса СТ ИФН и РИБ, в 1 случае отмечен ВОЗТ у пациента с 1b генотипом ВГС (УВО не определялся), во втором случае – ОВО у пациента с 3а генотипом.

Двое из пациентов, достигших УВО на монотерапии СТ ИФН, имели 3 генотип ВГС, у 1 был 1а генотип. В 1 случае зафиксирован рецидив ХГС у пациентки с 1а генотипом ВГС после 6-месячного курса монотерапии СТ ИФН на фоне ВААРТ. Данная пациентка продолжает употреблять наркопрепараты, что не исключает возможности реинфекции ВГС. Во 2 группе монотерапию ПЕГ ИФН в связи с отменой рибавирина в результате возникновения НЯ получили 4 пациента (1 из них имел 3а генотип, у 3 был 1а генотип ВГС). У пациентки с 3а генотипом ВГС зафиксирован ранний ВО, но через 6 месяцев ПВТ отмечен вирусологический прорыв – появление РНК ВГС. У 3 пациентов с 1а генотипом на монотерапии ПГ ИФН зафиксирован ОВО. Во 2 группе установлена прямая корреляционная связь между получением ПГ ИФН в комбинации с РИБ и возникновением ВОЗТ (Spearman,  $R = 0,46$ ,  $p < 0,03$ ).

Генотип ВГС считается одним из определяющих факторов в достижении ВО на ПВТ ХГС [12]. В таблице 7.6 представлены результаты ПВТ ХГС у ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от генотипа ВГС. Как видно из таблицы 7.6, не выявлены достоверные различия как в частоте ВОЗТ и УВО на ПВТ ХГС у пациентов с 1 и не 1 генотипом ВГС внутри групп,

так и между сравниваемыми группами.

Таблица 7.6 – Результаты ПВТ ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов с разными генотипами ВГС (n/%)

| Результаты ПВТ     | 1-я группа, n=15 |                   | 2-я группа, n=21 |                    |
|--------------------|------------------|-------------------|------------------|--------------------|
|                    | 1 генотип, n=6   | Не 1 генотип, n=9 | 1 генотип, n=9   | Не 1 генотип, n=12 |
| ВОЗТ               | 3/50,0           | 6/66,7            | 6/66,7           | 5/41,7             |
| УВО                | 2/30             | 5/55,6            | 4/44,4           | 4/33,3             |
| ВП                 | -                | -                 | -                | 1                  |
| ОВО                | 3/50             | 3/33,3            | 3/33,7           | 7/58,3             |
| Не определялся УВО |                  | 1                 | 1                | 1                  |
| Рецидив ХГС        | 1                | -                 | 1                | -                  |

Примечание: ВОЗТ – ответ к завершению терапии; УВО – устойчивый вирусологический ответ; ВП – вирусологический прорыв; ОВО – отсутствие вирусологического ответа

При оценке результатов ИФН терапии в группах в зависимости от стадии фиброза печени и степени активности гепатита различий не обнаружено ( $p>0,05$ ). Так, среди 7 пациентов 1 группы с фиброзом 0 и 1 у 5 отмечен ВОЗТ, при этом у 3 зафиксирован УВО. Среди 4 пациентов 2 группы с фиброзом 1 у 1 установлены ВОЗТ и УВО. У одного пациента с фиброзом 3 в 1 группе отмечен УВО. Среди двух пациентов с установленным фиброзом 3 во 2 группе УВО зафиксирован у 1 пациента.

Примером достижения УВО на 36-недельный курс терапии ПГ ИФН и РИБ (+ВААРТ) при фиброзе 3 является пациентка С., 32 года, с ХГС умеренной активности, 3а генотипом ВГС, I клинической категорией ВИЧ-инфекции. У нее отмечен УВО и морфологический ответ по данным повторной БП, выполненной через 6 месяцев после отмены ПВТ ХГС.

Одним из основных ограничений к широкому терапевтическому использованию препаратов ИФН- $\alpha$  у ВИЧ-инфицированных пациентов является риск снижения CD4+Т-лимфоцитов и усугубление иммуносупрессии [13].

Динамика CD4+ Т-лимфоцитов и уровня ВН ВИЧ на фоне

ПВТ в группах наблюдения представлена в таблице 7.7.

Таблица 7.7 – Динамика уровня CD4+ Т-лимфоцитов и уровня ВН ВИЧ на фоне ПВТ ХГС у ВИЧ-инфицированных пациентов

| Показатели, Медиана, ИКР            | 1-я группа, n=23    | 2-я группа, n=21 |
|-------------------------------------|---------------------|------------------|
| CD4+Т до терапии (кл/мкл)           | 309 (245-345)*      | 474 (290-727)    |
| CD4+Т к завершению терапии (кл/мкл) | 349 (235-561,5)     | 330 (227-457)**  |
| ВН ВИЧ до терапии (кп/мл)           | 1639,5 (НТ-9778,5)  | НТ (НТ-1400,0)   |
| ВН ВИЧ к завершению терапии (кп/мл) | 2550,1 (НТ-7818,5)* | НТ               |

Примечание: \*  $p < 0,05$  при сравнении с группой 2,  $p < 0,05$ , Mann-Whitney U Test; \*\* –  $p < 0,05$ , при сравнении показателя до терапии и к завершению терапии во 2 группе, Wilcoxon Matched Pairs Test; ИКР – интерквартильный размах; НТ – нетестируемый уровень ВН ВИЧ ( $< 500$  кп/мл).

Как видно из таблицы 7.7, исходный уровень CD4+Т до терапии в 1 группе пациентов был ниже, чем во второй. Тем не менее, к завершению терапии в 1 группе отмечено некоторое повышение уровня клеток, в то время как во 2 группе отмечено достоверное снижение CD4+Т-лимфоцитов по сравнению с исходным уровнем, что указывает на более выраженный иммуносупрессивный эффект ПГ ИФН по сравнению с СТ ИФН. Уровни ВН ВИЧ до терапии не различались в группах пациентов, к завершению терапии ВН ВИЧ в 1 группе несколько повысилась ( $p > 0,05$ ), в связи с чем отмечено различие уровней в группах пациентов.

Примером позитивного влияния СТ ИФН на течение ВИЧ-инфекции является пациентка В., 32 года. со 2 клинической категорией ВИЧ-инфекции, 3а генотипом ВГС, гепатитом умеренной активности, фиброзом 1, получившая 24-недельный курс монотерапии СТ ИФН. Исходный уровень CD4+ Т-лимфоцитов на начало ПВТ был 196 кл/мкл, а к завершению ПВТ поднялся до 730 кл/мкл. Терапия СТ ИФН привела к УВО, который сохраняется в течение 5 лет наблюдения, отсрочке назначения пожизненной АРТ на 4 года. В настоящее время пациентка получает ВААРТ.



Нежелательные явления НЯ, зафиксированные у пациентов, получавших ПВТ, представлены в таблице 7.8.

Таблица 7.8 – Нежелательные явления ПВТ ХГС у ВИЧ-инфицированных пациентов

| Нежелательные явления  | 1-я группа, n = 23 | 2-я группа, n = 21 |
|------------------------|--------------------|--------------------|
| Гриппоподобный синдром | 9 (39,1)           | 9 (42,9)           |
| Депрессия              | 4 (17,4)           | 7 (33,3)           |
| Снижение массы тела    | 4 (17,4)           | 13 (61,9)*         |
| Липоатрофия            | -                  | 2 (9,5)            |
| Сыпь                   | 3 (13,0)           | 2 (9,5)            |
| Выпадение волос        | 2 (8,7)            | 3 (14,3)           |
| Тиреоидит              | -                  | 1 (4,7)            |
| Шелушение кожи         | -                  | 1 (4,7)            |
| Анемия                 | 2 (8,7)            | 4 (19,1)           |
| Лейкопения             | 2 (8,7)            | 6 (28,6)           |
| Тромбоцитопения        | 3 (13,0)           | 3 (14,3)           |
| Отсутствие НЯ          | 8 (34,8)           | 4 (19,1)           |

Примечание: \* –  $p < 0,05$ , Mann-Whitney U Test

Как видно из представленной таблицы 7.8, наиболее распространенным НЯ в 1 группе пациентов был гриппоподобный синдром (ГПС), который исчезал через 2–3 недели у большинства пациентов, у 4 пациенток повышение температуры тела до субфебрильных цифр сохранялось на протяжении всего периода ИФТ терапии. Во 2 группе у 9 пациентов отмечено повышение температуры тела на протяжении всего курса терапии, длительностью от 1 до 3 дней после инъекции ПГ ИФН, как правило, пациенты отмечали в этот период слабость, снижение работоспособности.

Депрессия в 1 группе отмечена у 4 пациентов, которые в прошлом были наркопотребителями (17,4%). При этом депрессия, возбуждение, сонливость у 2 пациентов 1 группы были кратковременными, не требовали специализированной психиатрической помощи и отмены ИФТ (пациенты достигли ВО). У 2 пациентов развилась выраженная депрессия, что приводило к постоянным перерывам терапии в течение первых 3 месяцев и полной отмене через 3 месяца лечения в связи с отсутствием ВО. Во 2 группе депрессия отмечена у 7 пациентов, при этом 5 из них отказались от дальнейшей ПВТ.

Снижение массы тела, отмеченное у 4 пациентов в 1 группе, было не более 5%, после завершения ПВТ у всех пациентов вес тела быстро восстановился. Во 2 группе снижение массы тела отмечено у 13 пациентов, при этом у 5 из них отмечено снижение более 5%. У 2 пациенток 2 группы, ответивших на ПВТ, отмечено развитие липоатрофии, что потребовало замены схем ВААРТ и досрочного прекращения ПВТ в одном случае, несмотря на то, что пациентка достигла УВО. Гематологические нарушения были отмечены приблизительно с одинаковой частотой в группах.

В настоящее время стандартом противовирусной терапии ХГС у ВИЧ-инфицированных пациентов является комбинированная терапия ПГ ИНФ и РИБ, что подтверждено результатами международных рандомизированных исследований. Однако применение единой схемы терапии ВГС-инфекции при ко-инфекции нельзя считать приемлемым, так как имеются существенные различия среди пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции, выраженности иммуносупрессии, генотипа ВГС, морфологических изменений в печени, наличия или отсутствия ВААРТ, приверженности к лечению, социального статуса пациента и многих других факторов.

Как показывает практика, у столь сложной и неоднородной категории пациентов, какими являются пациенты с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, главным принципом при назначении и мониторинге ПВТ является индивидуальный подход как при выборе терапии, так и при индивидуальном прогнозировании эффективности ПВТ.

Наиболее важным выводом представляется результат, свидетельствующий о том, что терапия СТ ИНФ, проведенная в связи с большей доступностью для ВИЧ-инфицированных пациентов, имела сравнимую эффективность с препаратами ПГ ИНФ как в комбинации с РИБ, так и в режиме монотерапии при разных генотипах ВГС и стадиях фиброза печени. При этом ПВТ ХГС СТ ИНФ имела меньшую частоту побочных эффектов, включая менее выраженную иммуносупрессию. ПГ ИНФ является препаратом выбора для терапии пациентов с рецидивом

ХГС или не ответивших на первичную терапию СТ ИФН.

### **7.3 Интерферонотерапия ХГС как профилактика осложнений АРТ у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС**

Внедрение в клиническую практику антиретровирусной терапии (АРТ) в виде комбинации 3 и более антиретровирусных препаратов (АРП) явилось существенным прорывом терапии ВИЧ-инфекции. Однако недостатками АРТ являются:

- пожизненный прием препаратов и необходимость высокой приверженности к терапии;
- развитие побочных эффектов АРП, включая угрожающие жизни (лактацидоз, митохондриальная токсичность, гепатотоксичность, гематотоксичность, атеросклероз, гиперлипидемия, сахарный диабет, реакция гиперчувствительности, нефротоксичность, периферическая нейропатия и др.);
- развитие воспалительного синдрома восстановления иммунитета, проявляющегося обострением оппортунистических заболеваний и инфекций на фоне позитивного ответа на АРТ;
- снижение эффективности противовирусной терапии ВИЧ-инфекции за счет формирования резистентности ВИЧ к АРТ, требующее корректировки или полной замены схемы АРТ;
- рост экономических затрат, связанных с проведением АРТ, из-за необходимости дорогостоящего мониторинга терапии, лечения развившихся осложнений и побочных эффектов, заменой схем АРТ [60, 61].

Наличие ХГС в составе ко-инфекции ВИЧ/ХГС предрасполагает к развитию гепатотоксических и других осложнений, обусловленных АРП, назначаемыми в качестве терапии ВИЧ-инфекции, и укорачивает сроки жизни ВИЧ-инфицированных пациентов. В свою очередь, иммунодефицит при ВИЧ-инфекции и сопутствующие оппортунистические инфекции способствуют прогрессированию поражения печени, приводят к сокращению сроков развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [62].

Оптимизация подходов к обследованию и проведению АРТ у взрослых и подростков заключается в своевременном назначении АРТ (до развития выраженной иммуносупрессии, при уровне CD4+лимфоцитов 350 кл/мкл и выше), выявлении противопоказаний к назначению определенных антиретровирусных препаратов с учетом риска развития осложнений и побочных эффектов АРТ, тщательном мониторинговании пациентов, принимающих АРТ, выявлении и устранении возникших осложнений путем своевременной замены препаратов при возникновении осложнений и их лечении [63].

Однако ряд ВИЧ-инфицированных пациентов выявляются на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, при уровне CD4+лимфоцитов менее 350 кл/мкл, когда возрастает риск развития ВСВИ при назначении стартовой АРТ [60].

Известно, что назначение СТ ИНФ- $\alpha$ 2 используется для лечения ХГС. Однако, согласно данным многих исследований, противовирусная эффективность СТ ИНФ- $\alpha$ 2 в отношении вируса ГС при ко-инфекции ВИЧ/ХГС еще более низкая, чем при моноинфекции ХГС. В то же время в исследованиях убедительно продемонстрирована антивирусная активность ИФН в отношении ВИЧ [7].

Приводим результаты собственных наблюдений за пациентами, получавшими в качестве стартовой терапии ВИЧ/ВГС ко-инфекции препараты стандартных ИФТ-альфа2b до назначения АРТ [66].

Под наблюдением находились 2 группы пациентов с ВИЧ/ВГС ко-инфекцией (опытная и контрольная). Опытная группа пациентов (1 группа) была представлена 10 пациентами с ВИЧ/ВГС ко-инфекцией. В этой группе проводилась схема стартовой терапии ХГС в режимах монотерапии СТ ИФН при не 1 генотипе ВГС и комбинированная терапия стандартными ИФТ-с рибавирином при 1 генотипе ВГС. Препараты СТ ИФН назначались в дозе 3 млн ед. 3 раза в неделю, РИБ назначался в дозе 1000–1200 мг/сутки.

В контрольной группе (2 группа) 30 пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС получали стартовую схему АРТ согласно протоколам, без назначения стартовой терапии ХГС.

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена таблице 7.10.

Таблица 7.10 – Сравнительная характеристика пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, включенных в исследование (до терапии)

| Показатели                            | 1-я группа,<br>ИФН,<br>n =10 (%) | 2-я группа,<br>АРТ<br>n=30 (%) | p*    |
|---------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|-------|
| Средний возраст                       | 31,7±6,3                         | 32,5±5,1                       | >0,05 |
| Мужчины                               | 6 (60)                           | 16 (53,3)                      | >0,05 |
| Женщины                               | 4 (40)                           | 14 (46,7)                      | >0,05 |
| ПИН                                   | 7 (70)                           | 18 (60)                        | >0,05 |
| 1 категория ВИЧ                       | 4 (40)                           | 4 (13,3)                       | >0,05 |
| 2 категория ВИЧ                       | 3 (30)                           | 7 (23,3)                       | >0,05 |
| 3 категория ВИЧ                       | 3 (30)                           | 8 (26,7)                       | >0,05 |
| 4 категория ВИЧ                       | -                                | 11 (36,7)                      | >0,05 |
| СПИД                                  | 2 (20)                           | 14 (46,7)                      | >0,05 |
| CD4, кл/мкл до терапии,<br>среднее±SD | 333,1±180,0                      | 216,43±124,6                   | <0,05 |

Примечание: ПИН – потребители инъекционных наркотиков; АРТ – антиретровирусная терапия, ВГС – вирус гепатита С, p – тест  $\chi^2$

В исследование были включены только те пациенты, у которых этиологический диагноз (ВИЧ и ВГС) был установлен со 100% гарантией, включая ПЦР.

Как видно из представленной таблицы 7.10, в сравниваемых группах одинаковое распределение по возрасту, полу, по количеству пациентов, инфицированных парентеральным путем при введении парентеральных наркопрепаратов. Различия в частоте распределения пациентов в группах по разным клиническим категориям ВИЧ-инфекции, включая СПИД, были статистически не достоверны ( $p>0,05$ ). Показатель CD4-лимфоцитов (кл/мкл) выше в 1 группе пациентов.

Схемы ИФТ в 1 группе пациентов и характер ответа представлены в таблице 7.11.

Как видно из таблицы 7.11, наиболее распространенным побочным эффектом ИФТ-а2 был ГС, который исчезал через 2–3 недели, у 1 пациентки, которая в прошлом была ПИН, возникла депрессия (отмена терапии через 3 месяца).



Таблица 7.11 – Характер ответа на стартовую ИФТ и характер осложнений в 1 группе

| Пациент/клиническая категория ВИЧ-инф. | Генотип ВГС | Стартовый препарат | Сроки ИФТ (месяцы) | Ответ на ИФТ | Осложнен ли стартовую ИФТ | Побочные эффекты ИФТ | Сроки присоединения АРТ | Осложнения АРТ |
|----------------------------------------|-------------|--------------------|--------------------|--------------|---------------------------|----------------------|-------------------------|----------------|
| Г., 29 г., м/1                         | 3a          | ИФН-α2             | 6                  | УВО          | Нет                       | ГС                   | 2 месяца                | Нет            |
| Г., 33 г., м/1                         | 3a          | ИФН-α2             | 6                  | УВО          | Нет                       | ГС                   | 2 года                  | Нет            |
| Щ., 29 г., ж/1                         | 1a          | ИФН-α2             | 6                  | УВО          | Нет                       | ГС                   | 1 года                  | Нет            |
| П., 49 г., м/3                         | 1b          | ИФН-α2+РИБ         | 3                  | УВО          | Нет                       | Нет                  | После отмены ИФТ        | Нет            |
| В., 33 г., ж/2                         | 3a          | ИФН-α2             | 6                  | УВО          | Нет                       | ГС, Т                | 4 года                  | Нет            |
| Г. 29 г., ж/3                          | 1a          | ИФН-α2+РИБ         | 3                  | Не-ОТ        | Нет                       | ГС, Депрессия        | После отмены ИФТ        | Нет            |
| У., 29 г., м/1                         | 3a          | ИФН-α2             | 3                  | Не-ОТ        | Нет                       | Нет                  | -                       | Нет            |
| Я., 29 г., м/2                         | 1b          | ИФН-α2             | 6                  | Не-ОТ        | Нет                       | ГС                   | После отмены ИФТ        | Нет            |
| С., 27 г., ж/2                         | 3a          | ИФН-α2+РИБ         | 6                  | УВО          | Нет                       | ГС, А                | 3 года                  | Нет            |
| Б., 31 г., м/3                         | 3a          | ИФН-α2+РИБ         | 6                  | УВО          | Нет                       | Нет                  | 2 года                  | Нет            |

Примечание: м – мужчина, ж – женщина; ИФН-α2 – препарат стандартного интерферона альфа-2; УВО – устойчивый вирусологический ответ; Не-ОТ – отсутствие вирусологического ответа на ИФТ; РИБ – рибавирин; ГС – гриппоподобный синдром; А – анемия

В результате ИФТ у 7 (70%) пациентов 1 группы достигнут УВО, у 3 – отсутствие ответа. У 7 пациентов отмечено повышение показателя CD4-лимфоцитов к завершению курса ИФТ, у 3 – снижение, при этом у 1 из них колебания показателя были в пределах нормальных значений (более 500 кл/мкл). Отмечено незначительное возрастание показателя ВН ВИЧ у 7 пациентов, однако максимальный показатель не превышал 15000 кп/мкл, что является не критическим уровнем для ВИЧ-инфицированных пациентов.

АРТ была назначена 9 из 10 наблюдаемых пациентам в разные сроки после завершения ИФТ, что определялось клинико-

лабораторными параметрами пациентов. Схема АРТ – AZT+LMV+EFV (азидотимидин, ламивудин, эфавиренц) – была назначена 8 пациентам, AZT+LMV+ NVM (невирапин) – 1.

В группе сравнения (2 группа) у всех пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ХГС стартовой схемой терапии была схема АРТ ВИЧ-инфекции. Большинство пациентов получали схему на основе комбинации 2 ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) и нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (НИОТ): AZT+LMV+EFV – 22 (73,3%) AZT+LMV+NVM (невирапин) – была у 2 (6,7%), комбинация 3 ННИОТ – AZT+LMV+ABC (абакавир) – 3 (10%), схемы с ингибиторами протеазы (ИП) получали 3 (10%) пациента, при этом у 2 из них был включен диданозин, у 1 – ставир.

Результаты АРТ в группах пациентов, которые оценивались по динамике клинической симптоматики, показателей иммунограммы и ВН ВИЧ в сыворотке крови, представлены в таблице 7.12.

Таблица 7.12 – Результаты АРТ в сравниваемых группах

| Показатели                                                 | 1-я группа,<br>n=9     | 2-я группа,<br>n=30   | P     |
|------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------|-------|
| Средняя продолжительность АРТ (средняя, мин.- макс., годы) | 0,8±0,6<br>(0,3 – 2,0) | 2,0±1,5<br>(0,05 – 5) | <0,05 |
| Ответ                                                      | 9 (100)                | 20 (60)               | >0,05 |
| Не-ответ                                                   | -                      | 10 (33,3)             | >0,05 |
| Замена схемы АРТ                                           | -                      | 8 (26,6)              | >0,05 |
| Осложнения АРТ                                             | -                      | 15 (50,0)             | <0,05 |
| Умерли                                                     | -                      | 10 (33,3)             | >0,05 |

Примечание: p – тест  $\chi^2$

Как видно из таблицы 7.12, у всех пациентов 1 группы отмечен ВО на АРТ, что проявилось снижением уровня ВН ВИЧ до нетестируемого (менее 500 кл/мкл), ростом показателя CD4+ на фоне АРТ. В то же время во 2 группе пациентов частота ВО была ниже, у 33,3% пациентов зафиксирован не-ОТ, что потребовало замены схем АРТ у 26,6% пациентов. Частота осложнений АРТ была достоверно выше во 2 группе.

Ни у одного пациента 1 группы, которым был проведен курс стартовой терапии ко-инфекции ВИЧ/ХГС препаратом СТ ИФН

(в режиме моно- или комбинированной терапии), при присоединении АРТ (после отмены стандартных ИФН- $\alpha 2$ ) не развились осложнения в течение наблюдаемого периода АРТ, назначенной в соответствии с протоколами [59].

Во 2 группе из 30 пациентов, получавших стартовую АРТ, у 15 развились осложнения АРТ и различные побочные эффекты. Характеристика осложнений АРТ и побочных эффектов у пациентов 2 группы представлена в таблице 7.13.

Таблица 7.13 – Характер осложнений и побочных эффектов АРТ во 2 группе

| Характер осложнений и побочных эффектов                         | Количество неблагоприятных эффектов | Исходы, лечебная тактика |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| ВСВИ                                                            | 6                                   | 4 умерли                 |
| Прогрессирование ХГС в цирроз печени                            | 2                                   | 2 умерли                 |
| Тромбоцитопения                                                 | 1                                   | Замена схемы терапии     |
| Мастопатия                                                      | 1                                   | Замена схемы терапии     |
| Отсутствие ИО и ВО, прогрессирование ВИЧ-инфекции в виде:       | 5                                   | 4 умерли                 |
| – генерализованного туберкулеза                                 | 4                                   | Замена схемы терапии     |
| – токсоплазма головного мозга                                   | 1                                   |                          |
| Отсутствие ИО и ВО, без клинических проявлений прогрессирования | 4                                   | Замена схемы терапии     |

Примечание: ИО – иммунологический ответ; ВО – вирусологический ответ; ВСВИ – воспалительный синдром восстановления иммунитета

Как видно из таблицы 7.13, у 6 пациентов в группе на фоне ответа на АРТ произошла манифестация ВСВИ, что проявилось обострением оппортунистических инфекций в первые месяцы после начала АРТ. У 5 пациентов установлены разные формы туберкулеза, при этом все пациенты умерли в результате генерализации туберкулезного процесса и прогрессирования ВИЧ-инфекции, несмотря на продолжающийся прием АРТ.

Характерно, что в 1 группе пациентов позитивный эффект ИФТ был установлен независимо от наличия или отсутствия ответа на ИФТ.

Так, при динамическом наблюдении за 3 пациентами без ВО

на ИФТ установлены снижение ВН ВИЧ и рост CD4+ лимфоцитов в течение 2 лет наблюдения без АРТ – у 1 пациента, у 2 пациентов, которые получают АРТ и переносят ее удовлетворительно, зафиксирован ВО на АРТ.

Приводим клинические примеры.

*Пример 1.* Пациентка Щ, 32 года, ко-инфекция ВИЧ/ХГС с 2004 г., путь инфицирования – половой. Диагноз: ВИЧ-инфекция. I клиническая категория. Асимптомная инфекция. (A2, CD4+ – 245). Персистирующая лимфаденопатия. Хронический вирусный гепатит С (1a генотип), умеренной активности. Показатели – билирубин – 12.3 мкмоль/л, АсАТ – 64 ед/л, АлАТ – 81 ед/л. Пациентка получила стартовую терапию ХГС препаратом СТ ИФН-α в монорежиме в течение 6 месяцев. Достигнут УВО. В настоящее время пациентка получает АРТ (Комбивир + Эфавир) в течение 12 месяцев. Достигнут ВО (вирусная нагрузка ВИЧ менее 500 кп/мл), переносимость АРТ удовлетворительная.

*Пример 2.* Пациентка В., 33 года. Ко-инфекция ВИЧ/ХГС, 3a генотип HCV, половой путь инфицирования. Диагноз: ВИЧ-инфекция, II клиническая категория, хронический гепатит С умеренной активности, 3a генотип, (CD4 – 196 кл/мкл).

Биопсия печени до ИФТ: гепатит умеренной активности, фиброз портальных трактов. Назначался СТ ИФН в стандартной дозировке в течение 24 недель (до ВААРТ) без рибавирина. Переносимость – гриппоподобный синдром, незначительная слабость. Достигнут УВО на ИФТ, который сохраняется в течение 4 лет наблюдения (таблица 7.13). Общее состояние пациентки удовлетворительное, после отмены ИФТ она прибавила в весе, отсутствуют проявления оппортунистических инфекций, из перенесенных заболеваний за период наблюдения отмечает 1–2 раза в год простудные заболевания, которые протекают не тяжело. Пациентка отказывалась от неоднократно предлагаемой ей АРТ в течение 4 лет наблюдения. В настоящее время она получает АРТ в течение 6 месяцев, достигнут ВО, переносимость удовлетворительная.

Как видно из таблицы 7.13, пациентка начинала ИФТ на стадии СПИД, когда уже нужно было назначать пожизненную АРТ. Стартовая терапия ИФН-α2 привела к устойчивой

элиминации вируса гепатита С, росту показателя CD4+, отсрочке назначения пожизненной АРТ на 4 года.

Таблица 7.14 – Иммунологические и вирусологические показатели пациентки В.

| Период наблюдения (месяцы)  | РНК ВГС | CD4+% | CD4+/абс | ВН ВИЧ кп/мл |
|-----------------------------|---------|-------|----------|--------------|
| 0 (старт ИФТ)               | 1       | 20    | 196      | 9780         |
| 6 (завершение)              | 0       | 39,04 | 730      |              |
| Наблюдение после отмены ИФТ |         |       |          |              |
| 3                           | 0       | 32,49 | 568      |              |
| 6                           | 0       | 35,72 | 478      |              |
| 24                          | 0       | 29,7  | 527      |              |
| 36                          | 0       | 26,2  | 575      | 7830         |
| 48, присоединение АРТ       | 0       | 20,69 | 299      | 43000        |
| 3                           | 0       | -     | -        | менее 500    |
| 6                           |         | -     | -        | менее 500    |
| 12                          |         | 25    | 550      | менее 500    |

*Пример 3.* У., 29 лет. Диагноз: ВИЧ-инфекция, I клиническая категория. Асимптомная инфекция, А2 (СД4-324 в 1 мкл), Хронический гепатит С (генотип 3а), резко выраженной степени активности, первая стадия хронизации.

Данный пациент является активным инъекционным наркопотребителем, поэтому через 3 месяца ИФТ прервал терапию самостоятельно, исчез из-под наблюдения. Однако, несмотря на отсутствие ВО (РНК ВГС +) на ИФТ у пациента отмечена позитивная динамика иммунного статуса в виде роста CD4+ показателя: через 10 месяцев после отмены ИФТ – 423 (27,1%), через 15 месяцев – 624 (27,64%). Отмечается снижение ВН ВИЧ до нетестируемого – менее 500 кп/мкл, несмотря на отсутствие АРТ. Общее состояние пациента удовлетворительное, отсутствуют проявления ОИ. АРТ не получает. Таким образом, у данного пациента зафиксирован позитивный эффект ИФТ, несмотря на отсутствие ВО в отношении вируса гепатита С.

Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать выводы, что существующая 48-недельная схема комбинированной терапии ПГ ИФН+РИБ для пациентов с ко-



инфекцией ВИЧ/ВГС, независимо от генотипа ВГС, стадии ВИЧ- и ВГС-инфекции не позволяет решить проблему эффективной терапии ко-инфекции ВИЧ/ВГС. Необходим поиск новых путей повышения эффективности существующих средств противовирусной терапии, в частности оптимизация схем назначения СТ ИНФ, основанных на углубленном раскрытии патоиммуноморфологических механизмов ко-инфекции ВИЧ/ВГС. Терапия ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов должна быть индивидуализирована и дифференцирована на несколько схем противовирусной терапии с определением четких критериев назначения.

**Заключение.** В связи с полученными результатами, несмотря на рекомендации зарубежных исследователей назначать пегилированные ИФН, которые в настоящее время включены в протоколы МЗ РБ, применение стандартных интерферонов в качестве терапии ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов обосновано по ряду причин:

- эффективность применения стандартных интерферонов, подтвержденная зарубежными исследователями и собственным опытом;
- ценовая доступность стандартных интерферонов для пациентов и их эффективность;
- высокая частота (до 40%) среди пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС не 1 генотипа ВГС, что оправдывает применение схемы СТ ИФТ в режиме монотерапии без РИБ;
- невозможность приобретения пациентами и организациями здравоохранения ПГ-ИФН из-за высокой стоимости;
- более высокая частота побочных гепатотоксических и гематотоксических эффектов у ПГ-ИФН, включая прогрессирование иммуносупрессии.

На основании результатов международных и собственных исследований разработан метод стартовой этиотропной терапии ко-инфекции ВИЧ/ВГС, регламентирующий использование стандартных и пегилированных ИФН в терапии ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов [67, 68, 69].

В таблице 7.15 представлен расчет сравнительной экономической эффективности схем стандартного интерферона и пегилированных интерферонов по состоянию на 1.10.2010 [68, 69].

Таблица 7.15 – Сравнительная экономическая эффективность различных схем терапии пациентов с ВИЧ/ХГС препаратами стандартного интерферона и ПГ ИФН

|                                                                                                               |         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Стоимость схемы – монотерапия стандартными ИНФ – 24 недели (тыс. руб.)                                        | 2640.0  |
| Стоимость схемы – комбинированная терапия стандартными ИНФ + рибавирин 1000 мг/сутки 24 недели (тыс. руб.)    | 5496.0  |
| Стоимость схемы – комбинированная терапия стандартными ИНФ + рибавирин 1000 мг/сутки 48 недель (тыс. руб.)    | 10992.0 |
| Стоимость схемы – комбинированная терапия пегилированными ИНФ + рибавирин 1000 мг/сутки 48 недель (тыс. руб.) | 45500.0 |
| Стоимость курса терапии 1 пациента                                                                            |         |
| по прототипу (тыс. руб.)                                                                                      | 45500.0 |
| по схемам в заявляемой инструкции (тыс. руб.)                                                                 | 2640.0  |
|                                                                                                               | 5496.0  |
|                                                                                                               | 10992.0 |
| Экономический эффект на одном случае (схема 1) – 42 860.0 тыс. руб.                                           |         |
| Экономический эффект на одном случае (схема 2) – 40 004.0 тыс. руб.                                           |         |
| Экономический эффект на одном случае (схема 3) – 34 508.0 тыс. руб.                                           |         |

Результаты терапии СТ ИНФ, проведенной в связи с большей доступностью для ВИЧ-инфицированных пациентов, продемонстрировали сравнимую эффективность с препаратами ПГ ИНФ как в комбинации с РИБ, так и в режиме монотерапии при разных генотипах ВГС и стадиях фиброза печени. При этом ПВТ ХГС СТ ИФН имела меньшую частоту побочных эффектов, включая менее выраженную иммуносупрессию. ПГ ИФН являются препаратом выбора для терапии пациентов с рецидивом ХГС или не ответивших на первичную терапию СТ ИФН [65].

Клинические и лабораторные данные подтверждают эффективность терапии СТ ИФН-α у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, независимо от наличия или отсутствия УВО в отношении ХГС, что доказывается снижением частоты осложнений ВИЧ-инфекции на фоне АРТ, включая развитие ВСВИ, возможности временной отсрочки назначения

пожизненной АРТ у части пациентов в связи с улучшением иммунологического и клинического статуса, повышения эффективности АРТ, снижения летальности ВИЧ-инфицированных пациентов, снижение затрат на терапию, повышения качества жизни ВИЧ-инфицированных пациентов [66].

#### Литература

1. HIV/HCV-ко-инфекция: закономерности эпидемического процесса в разных регионах Республики Беларусь / Н.В. Матиевская [и др.] // Здоровоохранение. – 2010. – № 4. – С. 11-18.
2. Interaction between HIV-1 and HCV infections: towards a new entity? / M. Winnock [et al.] // J. of Antimicrobial Chemotherapy. – 2004. – № 53. – P. 936-946.
3. Impact of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: A meta-analysis / L.P. Deng [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2009. – № 15 (8). – P. 996-1003.
4. Klenerman, P. HCV-HIV Coinfection: Simple Messages from a Complex Disease / P. Klenerman, A. Kim // PLoS Med. [Electronic resource]. – 2007. – Vol. 4. – P. 1008-1614. – Mode of access : doi:10.1371/J..pmed.0040240. – Date of access : 20. 08.2010.
5. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C:an update / M. G. Ghany [et al.] // Hepatology. – 2009. – Vol. 49, № 4. – P. 1335-1374.
6. Samuel, C.E. Antiviral Actions of Interferons / C.E. Samuel // Clin. Microbial. rev. – 2001. – Vol. 14, № 4. – P. 778-809.
7. Blocking Type I Interferon Production: A New Therapeutic Option to Reduce the HIV-1-Induced Immune Activation / M. Ries, K. Pritschet, B. Schmidt // Clin. and Developmental Immunol. [Electronic resource]. – 2012. – Art. 534929. – Mode of access : 9 pages//doi:10.1155/2012/534929. – Date of access : 30.07.2013.
8. Львов, Д.К. Медицинская вирусология : руководство / Д.К. Львов ; под ред. Д.К. Львова. – Москва : «МИА», 2008. – Ч. 1 : Общая вирусология. 1.9. Взаимодействие вирусов с клетками / О.П. Жирнов. – С. 74-87.
9. Осипова, Л.С. Особенности клинического применения препаратов интерферона / Л.С. Осипова // Сучасні препарати та технології. – 2011. – № 2 (78). – С. 70-73.
10. The 3-end structure of the human (2-5) oligo A synthetase gene: prediction of two distinct proteins with cell type-specific expression / P. Benech [et al.] // Nucleic Acids Res. – 1985. – № 13. – P. 1267-1281.
11. Interferon-responsive regulatory elements in the promoter of the

human 2,5-oligo(A) synthetase gene / P. Benech [et al.] // Mol. Cell. Biol. – 1987. – № 7. – P. 4498-4504.

12. Oncogenic potential of TAR RNA-binding protein TRBP and its regulatory interaction with RNA-dependent protein kinase PKR / M. Benkirane [et al.] // EMBO J. – 1997. – № 16. – P. 611-624.

13. Influenza virus NS1 protein counteracts PKR-mediated inhibition of replication / M. Bergman [et al.] // J. of virology. – 2000. – № 74. – P. 6203-6206.

14. Mechanism of interferon action: purification and substrate specificities of the double-stranded RNA-dependent protein kinase from untreated and interferon-treated mouse fibroblasts / M.J. Berry [et al.] // J. Biol. Chem. – 1985. – № 260. – P. 11240-11247.

15. Bevilacqua, P.C. Minor-groove recognition of doublestranded RNA of the double-stranded RNA-binding domain from the RNA-activated protein kinase PKR / P.C. Bevilacqua, T. Cech // Biochemistry. – 1996. – № 35. – P. 9983-9994.

16. Hosmalin, A. Type I interferon production in HIV-infected patients / A. Hosmalin, P. Lebon // J. Leukoc. Biol. – 2006. – № 80. – P. 984-993.

17. Acid-Labile Human Leukocyte Interferon in Homosexual Men with Kaposi's Sarcoma and Lymphadenopathy / E. DeStefano [et al.] // J. Infect. Dis. – 1982. – Vol. 146 (4). – P. 451-455.

18. Кузнецов, В.П. Система интерферона при ВИЧ-инфекции / В.П. Кузнецов // Вопросы вирусологии. – 1991. – Т. 36, № 2. – С. 92-96.

19. Interferon in AIDS: Too Much of a Good Thing // AIDS perspective [Electronic resource]. – Mode of access : <http://aidsperspective.net/blog/>. – Date of access : 23.05.2013.

20. Herbeuval, J.P. HIV-1 immunopathogenesis: how good interferon turns bad / J.P. Herbeuval, G.M. Shearer // Clin. Immunol. – 2007. – № 123 (2). – P. 121-128.

21. Differential expression of IFN-Alpha and TRAIL/DR5 in lymphoid tissue of progressor versus nonprogressor HIV-1-infected patients / J.-P. Herbeuval [et al.] // PNAS. – 2006. – Vol. 103, № 18. – P. 7000-7005.

22. Antiinflammatory profiles during primary SIV infection in African green monkeys are associated with protection against AIDS / C. Kornfeld [et al.] // J. Clin. Invest. – 2005. – Vol. 115, iss. 4. – P. 1082-1091.

23. Levy, J.A. HIV pathogenesis: 25 years of progress and persistent challenges / J.A. Levy // AIDS. – 2009. – Vol. 23, № 2. – P. 147-160.

24. HIV inhibits CD4<sup>+</sup> T-cell proliferation by inducing indoleamine 2,3-dioxygenase in plasmacytoid dendritic cells / A. Boasso [et al.] // Blood. – 2007. – Vol. 109, № 8. – P. 3351-3359.

25. HIV-induced type I interferon and tryptophan catabolism drive T cell dysfunction despite phenotypic activation / A. Boasso [et al.] // PLoS ONE

[Electronic resource]. – 2008. – Vol. 3, № 8. – Art. e2961. – Mode of access : e2961. doi:10.1371/J.pone.0002961. – Date of access : 17. 07.2013.

26. HIV-activated human plasmacytoid DCs induce Tregs through an indoleamine 2,3-dioxygenase-dependent mechanism / O. Manches [et al.] // J. Clin. Invest. – 2008. – Vol. 118, № 10. – P. 3431-3439.

27. Primary infection with simian immunodeficiency virus: plasmacytoid dendritic cell homing to lymph nodes, type I IFN and immune suppression / B. Malleret [et al.] // Blood. – 2008. – Vol. 112 (12). – P. 4598-4608.

28. Mellor, A.L. IDO expression by dendritic cells: tolerance and tryptophan catabolism / A.L. Mellor, D.H. Munn // Nat. Rev. Immunol. – 2004. – № 4. – P. 762-774.

29. Alpha interferon potently enhances the anti-human immunodeficiency virus type 1 activity of APOBEC3G in resting primary CD4 T cells / K. Chen [et al.] // J. of virology. – 2006. – Vol. 80, № 15. – P. 7645-7657.

30. Spina, C.A. Establishment of a stable, inducible form of human immunodeficiency virus type 1 DNA in quiescent CD4 lymphocytes in vitro / C.A. Spina, J.C. Guatelli, D.D. Richman // J. of virology. – 1995. – Vol. 69, № 5. – P. 2977-2988.

31. Cheney, K.M. Interferon-Alpha Mediates Restriction of Human Immunodeficiency Virus Type-1 Replication in Primary Human Macrophages at an Early Stage of Replication / K.M. Cheney, Á. McKnight // PLoS ONE [Electronic resource]. – 2010. – Vol. 5, № 10. – P. e13521. – Mode of access : doi:10.1371/J.pone.0013521. – Date of access : 26.05.2013.

32. Partial inhibition of human immunodeficiency virus replication by type I interferons: impact of cell-to-cell viral transfer / D. Vendrame [et al.] // J. of virology. – 2009. – Vol. 83, № 20. – P. 10527-10537.

33. Human lymphoblastoid interferon treatment of Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome. Clinical response and prognostic parameters / E.P. Gelmann [et al.] // Am. J. Med. – 1985. – № 78. – P. 737-741.

34. Interferon-Alpha produces significant creases in HIV load (short communications) / J.A. Tavel [et al.] // J. Interferon Cytokine Res. – 2010. – Vol. 30, № 7. – P. 461-464.

35. Pitha, P.M. Multiple effects of interferon on the replication of human immunodeficiency virus type 1 / P.M. Pitha // Antiviral Res. – 1994. – Vol. 24. – P. 205-219.

36. Low-dose IFN-Alpha monotherapy in treatment-naive individuals with HIV-1 infection: evidence of potent suppression of viral replication / A. Hatzakis [et al.] // J. Interferon Cytokine Res. – 2001. – № 21 (10). – P. 861-869.

37. A randomized trial of interferon alpha therapy for HIV type 1 infection / D.W. Haas [et al.] // AIDS Res. Hum. Retroviruses. – 2000. – Vol. 16



(3). – P. 183-90.

38. Guo, J.T. Effect of alpha interferon on the hepatitis C / J.T. Guo, V.V. Bichko, C. Seeger // *J. of virology*. – 2001. – Vol. 75, № 18. – P. 8516-8523.

39. Wohnsland, A. Viral Determinants of Resistance to Treatment in Patients with Hepatitis C / A. Wohnsland, W.P. Hofmann, C. Sarrazin // *Clin. Microbiol. rev.* – 2007. – Vol. 20, № 1. – P. 23-38.

40. Differential antiviral effect of PEG-interferon-Alpha-2b on HIV and HCV in the treatment of HIV/HCV co-infected patients / A.U. Neumann [et al.] // *AIDS*. – 2007. – № 21. – P. 1855-1865.

41. Treatment for hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected patients. Clinical benefits and cost-effectiveness / C. Felicitas [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2002. – № 162. – P. 2545-2556.

42. Gish, G.R. Treating HCV with ribavirin analogues and ribavirin-like molecules / R.G. Gish // *J. of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2006. – № 57. – P. 8-13.

43. Ribavirin Enhances IFN-Alpha Signalling and MxA Expression: A Novel Immune Modulation Mechanism during Treatment of HCV / N.J. Stevenson [et al.] // *PLoS ONE* [Electronic resource]. – 2011. – № 6 (11). – P. e27866. – Mode of access : doi:10.1371/j.pone.0027866. – Date of access : 07.11.2012.

44. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection / C. Hézode [et al.] // *N. Engl J. Med.* – 2009. – № 360. – P. 1839-1850.

45. Pegylated Interferon Alfa-2b vs Standard Interferon Alfa-2b, Plus Ribavirin, for Chronic Hepatitis C in HIV-Infected Patients A Randomized Controlled Trial / F. Carra [et al.] // *JAMA*. – 2004. – Vol. 292, № 23. – P. 2839-2848.

46. Rapid and early virological response to chronic hepatitis C treatment with IFN a2b or PEG-IFN a2b plus ribavirin in HIV/HCV co-infected patients / C. Payan [et al.] // *Gut*. – 2007. – № 56. – P. 1111-1116.

47. Mauss, S. The management and therapy of chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals / S. Mauss // *J. of HIV Therapy*. – 2007. – Vol. 12, № 1. – P. 1-7.

48. Rockstroh, J.K. Management of hepatitis C/HIV coinfection / J.K. Rockstroh // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2006. – № 19. – P. 8-13.

49. Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin versus Interferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C in HIV-Coinfected Persons/ R.T. Chung [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 451-459.

50. Singal, A.K. Management of hepatitis C virus infection in HIV/HCV co-infected patients: Clin. rev. / A.K. Singal, B.S. Anand // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – № 15 (30). – P. 3713-3724.

51. Management and treatment of hepatitis C virus in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection: A practical guide for health care professionals / P Cote [et al.] // Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol. – 2007. – № 18 (5). – P. 293-303.

52. T cell receptor excision circles (TRECs), CD4+, CD8+ and their CD45RO+ and CD45RA+ subpopulations in hepatitis C virus (HCV)-HIV-CO-Infected patients during treatment with interferon alpha plus ribavarin / A. Arizcorreta [et al.] // Clin. and Experimental Immunol. – 2006 – Vol. 146. – P. 270-277.

53. Changes in Hepatitis C Viral Response After Initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy and Control of HIV Viremia in Chronically Co-infected Individuals / S. Kottlil [et al.] // HIV Clin. Trials. – 2004. – Vol. 5 (1). – P. 25-32.

54. Khalili, M. Coinfection with Hepatitis Viruses and HIV/ HIV / M. Khalili // InSite Knowledge Base Chapter [Electronic resource]. – 2006. – Mode of access : hivinsite.ucsf.edu/In Site. – Date of access : 30.10.2010.

55. Alpha-interferon versus peg-interferon associated to ribavirin in the treatment of genotype 1 hepatitis C virus and human immunodeficiency virus coinfecting patients / P.R. Almeida [et al.] // Arq. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 46 (2). – P. 132-137.

56. The preliminary efficacy of interferon-Alpha and ribavirin combination treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients / Y.H. Zheng [et al.] // Chin. Med. J. (Engl). – 2005. – Vol. 118 (14). – P. 1195-200.

57. Hepatotoxicity of antiretroviral drugs is reduced after successful treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients / P. Labarga [et al.] // J. Infect. Dis. – 2007. – № 196. – P. 670-676.

58. Interferon Alpha for the treatment of chronic hepatitis C in patients infected with human immunodeficiency virus. Hepatitis-HIV Spanish Study Group / V. Soriano [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 1996. – № 23. – P. 585-591.

59. Treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients with interferon Alpha-2b plus ribavirin / M. Pérez-Olmeda [et al.] // AIDS Res. Hum. Retroviruses. – 2003. – № 19 (12). – P. 1083-1089.

60. Барлетт, Д. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции 2009-2010 / Д. Барлетт, Д. Галлант, П. Фам. – Москва : З. Валент, 2010. – 490 с.

61. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) : rev. of common infectious manifestations and treatment options / M. David [et al.] // AIDS. Research and Therapy [Electronic resource]. – 2007. – № 4. – P. 9. – Mode of access : [//www.aidsrestherapy.com/content/4/1/9](http://www.aidsrestherapy.com/content/4/1/9). – Date of access: 26.08.2013.

62. Operskalski, E.A. HIV/HCV Co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies / E.A. Operskalski,

A. Kovacs // Curr. HIV/AIDS Rep. – 2011. – № 8. – P. 12-22.

63. Оптимизация обследования и проведения антиретровирусной терапии у взрослых и подростков : инструкция по применению : утв. 2012 г. : рег. № 240-2012 / И.А. Карпов [и др.] // М-во здравоохранения Республики Беларусь, Минск, 2012. – 63с.

64. Матиевская, Н.В. Противовирусная терапия хронического гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов как многофакторная проблема, требующая комплексного подхода / Н.В. Матиевская, В.М. Цыркунов // Рец. – 2011. – № 2. – С. 41-53.

65. Противовирусная терапия хронического гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов препаратами рекомбинантного интерферона альфа / Н.В. Матиевская [и др.] // Клиническая инфектология и паразитология. – 2013. – №3(06). – С. 83-96.

66. Матиевская, Н.В. Интерферонотерпия хронического гепатита С как способ профилактики осложнений антиретровирусной терапии у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/хронический гепатит С / Н.В. Матиевская // Достижения медицинской науки Беларуси : рецензируемый науч.-практ. ежегодник. – Минск, 2012. – Вып. 17. – С. 167-168.

67. Метод стартовой этиотропной терапии ко-инфекции ВИЧ/ВГС : инструкция по применению : утв. 2011 г. ; рег. № 237-1210 / В.М. Цыркунов, Н.В. Матиевская, И.А. Карпов, М.Л. Доценко, Е.Л. Красавцев ; М-во здравоохранения Республики Беларусь, Гродн. гос. мед. ун-т, Бел. гос. мед. ун-т. – Гродно : ГрГМУ, 2011. – 15 с.

68. Цыркунов, В.М. HCV-инфекция : История. Этиология. Эпидемиология. Патоморфогенез. Патоиммуногенез. Апоптозогенез. Классификация. Хронический гепатит С. Клиника. Ко-инфекция. Исходы. Диагностика. Биопсия печени. Лечение. Диспансеризация. Профилактика. Взрослые, дети, беременные : монография / В.М. Цыркунов, Н.В. Матиевская, С.П. Лукашик ; под ред. В.М. Цыркунова. – Минск: Асар, 2012. – 480 с.

69. Матиевская, Н.В. Стандартные интерфероны альфа в терапии ХГС у ВИЧ-инфицированных ациентов / Н.В. Матиевская // Актуальные вопросы гепатологии: экспериментальная гепатология, терапевтическая гепатология, хирургическая гепатология : материалы 9 междунар. симп. гепатологов Беларуси, Брест, 29-30 сент. / под ред. В.М. Цыркунова. – Гродно : ГрГМУ, 2011. – С. 128-130.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                                                      |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....                                                                                                                               | 2   |
| ВВЕДЕНИЕ.....                                                                                                                                        | 5   |
| ГЛАВА 1 ЗАКОНОМЕРНОСТИ ЭПИДПРОЦЕССА И МОЛЕКУЛЯРНАЯ<br>ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КО-ИНФЕКЦИИ ВИЧ/ВГС В РЕСПУБЛИКЕ<br>БЕЛАРУСЬ.....                                | 7   |
| 1.1 Этиологические аспекты ВИЧ и ВГС.....                                                                                                            | 8   |
| 1.2 Современные тенденции эпидемии ВИЧ-инфекции и ВГС-инфекции .....                                                                                 | 26  |
| 1.3 Особенности развития эпидпроцесса при ВИЧ-инфекции и ВГС-инфекции<br>в Республике Беларусь.....                                                  | 31  |
| 1.4 Эпидемиологические аспекты ко-инфекции ВИЧ/ВГС .....                                                                                             | 41  |
| 1.5 Молекулярно-генетические исследования ВИЧ и ВГС у пациентов<br>Гродненского региона.....                                                         | 48  |
| Литература .....                                                                                                                                     | 60  |
| ГЛАВА 2 ИММУННЫЙ ОТВЕТ У ПАЦИЕНТОВ С КО-ИНФЕКЦИЕЙ<br>ВИЧ/ВГС .....                                                                                   | 65  |
| 2.1 Особенности клеточного иммунитета у пациентов с ко-инфекцией<br>ВИЧ/ВГС .....                                                                    | 65  |
| 2.2 Активация иммунитета у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС .....                                                                                    | 71  |
| 2.3 Влияние арт на экспрессию HLA-DR на Т-лимфоцитах и содержание<br>CD4+CD25+ лимфоцитов крови .....                                                | 75  |
| 2.4 Экспрессия ХР CCR5 И CXCR4 на Т-лимфоцитах крови у пациентов с ко-<br>инфекцией ВИЧ/ВГС .....                                                    | 86  |
| 2.5 Состояние Т-системы лимфоцитов и цитокинов у пациентов с ко-<br>инфекцией ВИЧ/ВГС .....                                                          | 97  |
| Литература .....                                                                                                                                     | 110 |
| ГЛАВА 3 ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА<br>ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ                                                        | 115 |
| 3.1 Поражение печени у ВИЧ-инфицированных пациентов.....                                                                                             | 115 |
| 3.2 Патоморфологические особенности поражения печени у ВИЧ-<br>инфицированных пациентов при воздействии различных гепатотоксических<br>факторов..... | 127 |

|                                                                                                                                      |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 3.3 Структура синусоидальных клеток печени у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ /ВИРУС Гепатита С .....                                    | 151        |
| 3.4 Структура клеток Купфера у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ /вирус гепатита С .....                                                  | 160        |
| 3.5 Ультраструктура гепатоцитов у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ /ВИРУС гепатита С .....                                               | 166        |
| 3.6 Экспрессия антигенов возбудителей ВИЧ-ассоциированных инфекций в гепатоцитах .....                                               | 175        |
| 3.7 Экспрессия иммунологических маркеров и возбудителей вирусных инфекций в ткани печени у ВИЧ/ВГС ко-инфицированных пациентов ..... | 188        |
| 3.8 Алгоритм морфологической диагностики комбинированных поражений печени у ВИЧ-инфицированных пациентов .....                       | 200        |
| Литература .....                                                                                                                     | 208        |
| <b>ГЛАВА 4 КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ГЕПАТИТА С ВО ВЗАИМОСВЯЗИ .....</b>                                                    | <b>214</b> |
| 4.1 Особенности течения ко-инфекции ВИЧ/ВГС .....                                                                                    | 214        |
| 4.2 Клинические и лабораторные особенности ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов .....                                         | 223        |
| 4.3 Вирусная нагрузка ВГС у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС .....                                                                   | 229        |
| Литература .....                                                                                                                     | 235        |
| <b>ГЛАВА 5 ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ИММУНИТЕТА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ .....</b>                                 | <b>239</b> |
| 5.1 Патогенез и критерии диагностики воспалительного синдрома восстановления иммунитета (ВСВИ) у ВИЧ-инфицированных пациентов .....  | 239        |
| 5.2 Частота, факторы риска, клинические проявления и исходы ВСВИ у ВИЧ-инфицированных пациентов, находящихся на АРТ .....            | 244        |
| 5.3 Обострение ВГС-инфекции как проявление ВСВИ у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС .....                                             | 254        |
| Литература .....                                                                                                                     | 257        |
| <b>ГЛАВА 6 ПРИЧИНЫ СМЕРТИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ .....</b>                                                                     | <b>261</b> |
| 6.1 Структура летальности ВИЧ-инфицированных пациентов .....                                                                         | 261        |
| 6.2 Частота и причины смерти ВИЧ-инфицированных пациентов Гродненского региона (на 01.06.2013 г.) .....                              | 264        |



|                                                                                                           |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 6.3 Половые различия в частоте и причинах смерти ВИЧ-инфицированных пациентов в Гродненском регионе ..... | 268 |
| 6.4 «Печеночные» причины смерти у ВИЧ-инфицированных пациентов .....                                      | 270 |
| Литература .....                                                                                          | 279 |

## ГЛАВА 7 ЛЕЧЕНИЕ ВГС-ИНФЕКЦИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ .....

|                                                                                                                                                      |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 7.1 Противовирусная терапия ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов .....                                                                        | 283 |
| 7.2 Результаты и переносимость противовирусной терапии ХГС у ВИЧ-инфицированных пациентов стандартными (СТ) и петирированными (ПГ) ИФН альфа-2b..... | 323 |
| 7.3 Интерферонотерапия ХГС как профилактика осложнений АРТ у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС .....                                                  | 333 |
| Литература .....                                                                                                                                     | 343 |

Научное издание

**Матиевская Наталья Васильевна**

**КО-ИНФЕКЦИЯ ВИЧ/ВГС:  
этиология, эпидемиология, патогенез, клиника,  
диагностика, лечение**

Монография

Ответственный за выпуск В.В. Зинчук

Компьютерная верстка Е.П. Курстак  
Корректор Л.С. Засельская  
Оформление обложки В.М. Цыркунов

Подписано в печать 10.12.2013.  
Формат 60х84/16. Бумага офсетная.  
Гарнитура Таймс. Ризография.  
Усл. печ.л. **20,46**. Уч.-изд.л. **15,64**. Тираж **100 экз.** Заказ **231**.

Издатель и полиграфическое исполнение  
учреждение образования  
«Гродненский государственный медицинский университет»

ЛИ № 02330/0548511 от 16.06.2009. Ул. Горького, 80, 230009, Гродно