

Научная публикация

Матиевская Н.В., Токунова И.О., Малышева П.В.

Гродненский государственный медицинский университет

## Сравнительный анализ клинико-лабораторных проявлений ВИЧ-инфекции в зависимости от тропизма вируса

### Резюме

Сравнительный анализ клинико-лабораторных проявлений ВИЧ-инфекции был выполнен в двух группах пациентов – жителей Гродненской области, инфицированных R5-тропным вариантом ВИЧ и не R5-тропным вариантом вируса. Не установлено достоверных различий в группах пациентов в частоте клинических стадий ВИЧ-инфекции, СПИДа, оппортунистических инфекций, летальности, уровне CD4+ и CD8+ лимфоцитов, вирусной нагрузке ВИЧ. Был установлен более продолжительный стаж ВИЧ-инфекции в группе пациентов, инфицированных не R5-тропным вариантом вируса, более благоприятное течение туберкулеза и лучший ответ на АРТ в группе пациентов, инфицированных R5-тропным вариантом ВИЧ.

**Ключевые слова:** ВИЧ, тропизм, клиника, СПИД, туберкулез.

Matsiyuskaya N.V., Tokunova I.O., Malysheva P.V.

Comparative analysis of clinical and laboratory features of HIV-infection in dependence of HIV tropism

### Abstract

Comparative analysis of clinical and laboratory features has been performed between patients infected by R5 tropic HIV and by non R5 tropic HIV living in Grodno region. We did not reveal significant differences in rate of clinical stages of HIV, rate of AIDS and opportunistic infections, mortality rate, levels of CD4+ and CD8+ lymphocytes, viral load of HIV in studied groups. More prolonged course of diseases in non R5 tropic HIV group and the best outcomes of tuberculosis, the best response on ART in R5 tropic HIV group were established.

**Key words:** HIV, tropism, clinic, AIDS, tuberculosis.

### Введение

Развитие ВИЧ-инфекции в организме инфицированного человека связано с репликацией вируса в различных клетках. Вход вируса в клетки инициируется связыванием поверхностных рецепторов вируса и клетки: gp120 и CD4+ соответственно [1, 2]. Далее происходят конформационные изменения в оболочке вируса, благодаря чему возникает возможность связывания региона V3 gp120 с одним из основных ко-рецепторов: CCR5 или CXCR4, что детерминировано последовательностью аминокислот в данном регионе. Тропизм ВИЧ определяется характером используемых вирусом ко-рецепторов. Выделяют CCR5/R5-тропные вирусы, CXCR4/X4-тропные и вирусы с двойным тропизмом, которые могут использовать оба ко-рецептора. Тропизм ВИЧ может меняться с течением заболевания. Так, на ранних стадиях ВИЧ-инфекции пациенты инфицированы R5-тропным вариантом вируса, использующим в качестве ко-рецептора CCR5, с течением времени происходит постепенное переключение тропизма ВИЧ и появление так называемых не R5-тропных вариантов вируса, которые используют либо оба XP для входа в клетки человека (ВИЧ с двойным тропизмом), либо ко-рецептор CXCR4 (X4-тропные ВИЧ) [2, 3]. Принято считать, что переключение тропизма ВИЧ свидетельствует о прогрессировании заболевания, поскольку

X4-тропный ВИЧ обладает более выраженной цитопатогенностью, способен индуцировать образование гигантских многоядерных клеток (синцития) в инфицированных клетках, в связи с чем он получил название синцитий индуцирующего (SI) ВИЧ. В то время как R5-тропный вирус называют не синцитий индуцирующий (NSI) [1, 3]. Вирулентные свойства R5 и X4 вирусов *in vivo* главным образом связаны с экспрессией ко-рецепторов на разных клетках хозяина. CXCR4 экспрессируются на CD4+ клетках, в том числе гемопоэтических клетках-предшественниках, клетках тимуса, naïve T-лимфоцитах и моноцитах, в то время как CCR5 встречаются в основном на клетках памяти – T-лимфоцитах и макрофагах. Таким образом, переключение тропизма и использование CXCR4 ко-рецепторов обеспечивает доступ вируса к пулу важных целевых клеток, участвующих в онтогенезе T-лимфоцитов, что может привести к ускоренному снижению содержания CD4+ T-клеток и прогрессированию заболевания [4, 5]. В связи с этим смена тропизма и появление CXCR4-тропного вируса имеет значение для прогнозирования и мониторинга заболевания, решения вопроса о присоединении антиретровирусной терапии. Кроме того, определение тропизма вируса требуется для оптимального использования относительно недавно появившейся группы препаратов для терапии ВИЧ-инфекции – антагонистов CCR5-рецепторов, применение которых эффективно только при условии наличия доминирующей популяции R5-тропного вируса в организме инфицированного пациента [6–8].

**Цель исследования:** сравнить клинико-лабораторные проявления ВИЧ-инфекции в зависимости от тропизма вируса.

### Материалы и методы

Тропизм ВИЧ-1 к ко-рецепторам CCR5 и CXCR4 был определен у 84 ВИЧ-инфицированных пациентов, проживающих в Гродненской области РБ. В группе исследования было 48 (57,1%) женщин и 36 (42,9%) мужчин, средний возраст пациентов составил – 36,4 ± 5,8 лет. Комбинированную антиретровирусную терапию (кВАРТ) получали 29 (34,5%) пациентов в группе. По клиническим стадиям (ВОЗ, 2012) пациенты распределились следующим образом: 1-я клиническая стадия – 45 (53,6%) пациентов, 2-я стадия – 12 (14,3%), 3-я – 20 (23,8%), 4-я – 7 (8,3%). СПИД был диагностирован у 26 (31%) пациентов. Определение тропизма ВИЧ проводилось с помощью набора реагентов «АмплиСенс HIV-Resist-Seq» производства ФБУН ЦНИИ эпидемиологии (Россия) согласно инструкции производителя. Для разделения популяций R5 и не R5-тропных ВИЧ использовался показатель FPR – величина, определяющая вероятность, с которой данный вирус будет ложно определен как CXCR4-тропный. CCR5-тропным считался образец при наличии показателя FPR более 20%. При величине FPR менее 20% образцы считались не CCR5-тропными (CCR5/CXCR4 и/или CXCR4 тропными). В зависимости от тропизма вируса пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – 54 пациента, инфицированных R5-тропным (R5Tr) ВИЧ, 2-я группа – 30 пациентов, инфицированных не R5 (не R5Tr) тропным ВИЧ.

Статистический анализ проводили с помощью пакета Statistica, версия 10. Данные представлены как Me (медиана) и интерквартильный размах (25% – 75%).

### Результаты и обсуждение

В ранее выполненных исследованиях продемонстрировано, что количество пациентов, инфицированных R5Tr вирусом, значительно превышает количество инфицированных не R5Tr, особенно на ранних стадиях ВИЧ-инфекции [1, 9]. В представленной работе при установленном уровне критерия разделения вирусов с разным тропизмом FPR, равным 20%, количество пациентов, инфицированных R5-тропным вариантом ВИЧ было в 1,8 раза больше, чем пациентов, инфицированных не R5Tr вариантом: 54 (64,3%) и 30 (35,7%) пациентов соответственно. При снижении показателя FPR

до 10%, который часто используется как критерий разделения при назначении антагонистов CCR5, количество пациентов, инфицированных R5Тр вирусом увеличивалось до 69 (82,1%), что было в 4,6 раза больше, чем количество пациентов, инфицированных не R5Тр вирусом – 15 (17,9%) пациентов.

Сравнительный анализ частоты основных клинических проявлений ВИЧ-инфекции в зависимости от тропизма ВИЧ представлен в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов в группах исследования

Показатель	1-я группа, R5Тр, n = 54	2-я группа, не R5Тр, n = 30	p
Мужчины	31 (57,4%)	17 (56,7%)	> 0,05*
Женщины	23 (42,6%)	13 (43,3)	> 0,05*
ПИН	21 (38,9%)	6 (20%)	> 0,05*
Возраст (годы)	36 (30–43)	34 (30–39)	> 0,05**
Клинические стадии ВИЧ			
1-я стадия	28 (51,9%)	17 (56,7%)	> 0,05*
2-я стадия	8 (14,8%)	4 (13,3%)	> 0,05*
3-я стадия	14 (25,9%)	6 (20,0%)	> 0,05*
4-я стадия	4 (7,4%)	3 (10,0%)	> 0,05*
СПИД	16 (29,6%)	10 (33,3%)	> 0,05*
кБАРТ	22 (40,7%)	7 (23,3%)	> 0,05*
Стаж ВИЧ-инфекции (годы)	3 (1–5)	4 (2–7)	> 0,05**

Примечание: \* – тест  $\chi^2$ ; \*\* – тест Манна – Уитни.

Как видно из представленной табл. 1, пациенты в группах не различались по возрасту, полу, путям инфицирования, количеству пациентов, получающих кБАРТ на момент забора крови для исследования на тропизм. Среди пациентов, получавших кБАРТ, частота пациентов с R5Тр ВИЧ составила 75,8% (22 из 29), среди не получавших терапию – 59,3% (32 из 55),  $p > 0,05$ . Не установлено достоверных различий в частоте клинических стадий ВИЧ-инфекции в группах. Более чем у половины пациентов каждой группы отсутствовали клинические проявления ВИЧ-инфекции (1-я клиническая стадия). Стадия СПИД присутствовала в обеих группах пациентов. При этом в структуре пациентов со СПИД пациенты, инфицированные R5Тр вариантом вируса, доминировали и составили 61,5%, что указывает на отсутствие у данных пациентов переключения тропизма вируса на «продвинутых» стадиях ВИЧ-инфекции. Стаж ВИЧ-инфекции, который оценивался, исходя из даты официального учета пациента как ВИЧ-инфицированного, не различался достоверно в группах пациентов. Во то же время количество пациентов, имевших стаж ВИЧ-инфекции менее 5 лет, в 1-й группе составило 41 (75,9%), а во 2-й – 17 (56,6%),  $p = 0,06$ , что является закономерным, так как для переключения тропизма требуется, как правило, 5–7 лет от момента инфицирования ВИЧ [1, 2]. Однако в группе R5Тр вируса было 7 (13%) пациентов, которые состояли на учете по ВИЧ-инфекции 10 и более лет, что не позволяет считать «стаж» ВИЧ-инфекции достоверным критерием характера тропизма ВИЧ в каждом конкретном случае.

Показатели CD4 и CD8 Т-лимфоцитов и вирусной нагрузки (ВН) ВИЧ в группах пациентов представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, не получено достоверных различий по уровню CD4 и CD8 Т-лимфоцитов в группах пациентов.

В динамике наблюдения за пациентами в группах отмечено 10 случаев летальных исходов: 5 (9,2%) в 1-й группе и 5 (16,6%) – во 2-й ( $p > 0,05$ ). Все умершие пациенты были на стадии СПИДа.

У 3 пациентов 1-й группы ведущими причинами летальности были «печеночные» причины в виде декомпенсации цирроза печени смешанной этиологии (ВГС-инфекция, токсические факторы),

в 1 случае у пациента развилась ходжкинская лимфома на фоне ВААРТ как проявление воспалительного синдрома восстановления иммунитета [10], в 1 случае к смерти привела рецидивирующая пневмония с пневмотораксом.

Таблица 2

Иммунологические показатели и уровень ВН ВИЧ пациентов в зависимости от тропизма ВИЧ-1

Показатель	1-я группа, R5Тр, n = 54	2-я группа, не R5Тр, n = 30	p*
CD4 Т-Л (%)	21,4 (16,0–31,0)	21,5 (9,0–31,27)	> 0,05
CD4 Т-Л (абс.)	392,0 (261,0–581,0)	322,5 (178,0–473,5)	> 0,05
CD8 Т-Л (%)	54,6 (44,0–61,6)	54,4 (40,5–64,6)	> 0,05
CD8 Т-Л (абс.)	890,0 (676,8–1215,2)	743,0 (380,7–1143,2)	> 0,05
ВН ВИЧ (коп./мл)	619 (< 116–30000)	1400 (< 116–340000)	> 0,05

Примечание: \* – тест Манна – Уитни.

Во 2-й группе в двух случаях причинами летальности явились тяжелые формы туберкулеза легких на фоне выраженной иммуносупрессии, в 1 случае – поражение ЦНС с формированием стволово-мозжечкового синдрома, в 1 случае – рак слепой кишки, в 1 случае – ВИЧ-кардиомиопатия, миоперикардит с ВИЧ-нефропатией.

Продолжительность жизни умерших пациентов после учета по ВИЧ-инфекции была короче в 1-й группе по сравнению со 2-й группой: 3,5 (2–5,5) лет и 7,5 лет (4–11), ( $p = 0,2$ , тест Манна – Уитни) соответственно, что говорит о поздней диагностике ВИЧ-инфекции в 1-й группе, так как все пациенты были выявлены по клиническим проявлениям СПИД-ассоциированной патологии, возникшей на фоне тяжелой иммуносупрессии. Необходимо отметить, что все умершие пациенты, кроме одного, имели низкую приверженность или не получали кБАРТ, злоупотребляли алкоголем, вели асоциальный образ жизни.

Появление оппортунистических инфекций (ОИ) при ВИЧ-инфекции является признаком формирования иммуносупрессии и прогрессирования заболевания. Частота ОИ в группах наблюдения представлена в табл. 3.

Таблица 3

Частота ОИ в группах наблюдения

ОИ	1-я группа, R5Тр, n = 54	2-я группа, не R5Тр, n = 30	p*
Кандидоз полости рта	14 (25,93%)	10 (33,33%)	> 0,05
Волосистая лейкоплакия языка	5 (9,26%)	1 (3,33%)	> 0,05
Себорейный дерматит	3 (5,55%)	4 (13,33%)	> 0,05
Туберкулез	10 (19,4%)	3 (10%)	> 0,05
Герпетическая инфекция	4 (7,41%)	1 (3,33%)	> 0,05
Онихомикоз	6 (11,11%)	0	> 0,05
Ходжкинская лимфома	1	0	> 0,05

Примечание: \* – тест  $\chi^2$ .

Как видно из табл. 3, наиболее распространенной ОИ в группах наблюдения был орофарингеальный кандидоз.

Различные формы туберкулеза были установлены у 10 (18,5%) пациентов 1-й группы и 3 (10%) пациентов 2-й группы ( $p > 0,05$ ).

Характеристика туберкулеза у пациентов в группах наблюдения представлена в табл. 4.

Как представлено в табл. 4, частота клинических форм туберкулеза не различалась достоверно в группах наблюдения. МЛУ возбудителя туберкулеза была установлена у 4 пациентов в 1-й группе.

Среди 3 умерших пациентов туберкулез явился непосредственной причиной смерти у 2 из 2-й группы, что было связано с тяжестью течения заболевания, наличием стадии СПИД на момент развития туберкулеза, отсутствием кБАРТ. Терапия ВИЧ-инфекции до возникновения туберкулеза была назначена 6 пациентам, остальным пациентам кБАРТ назначалась после установления диагноза туберкулеза в соответствии с действующими протоколами.

Таблица 4

Клинические формы туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от тропизма вируса

Форма туберкулеза	1-я группа, R5Тр, n = 54	2-я группа, не R5Тр, n = 30	p
Туберкулез всего	10 (18,5%)	3 (10%)	> 0,05
Очаговый туберкулез легких	2	1	> 0,05
Инфильтративный туберкулез легких	7	1	> 0,05
Диссеминированный туберкулез легких	1	-	> 0,05
Казеозная пневмония	-	1	> 0,05
Туберкулезный плеврит	2	1	> 0,05
МЛУ	4	-	> 0,05
Умерли от туберкулеза	0	2	> 0,05

Примечание: тест  $\chi^2$  с поправкой Yates; МЛУ – множественная лекарственная устойчивость.

Не установлено статистически значимых различий в частоте выявления и характере клинических форм туберкулеза в зависимости от тропизма ВИЧ. Однако обращает на себя внимание, что у пациентов, инфицированных R5Тр ВИЧ, имело место более доброкачественное течение туберкулеза, так как среди данных пациентов достигнуто излечение туберкулеза в 100% случаев. В то время как среди пациентов, инфицированных не R5Тр вирусом, в 66,6% случаев туберкулез явился непосредственной причиной смерти.

Антитела к ВГС были выделены у 23 (42,6%) пациентов в 1-й группе и 14 (46,7%) – во второй,  $p > 0,05$ .

Лабораторные маркеры ОИ были изучены у 22 пациентов 1-й группы и 15 пациентов 2-й группы.

Маркеры острых инфекций – Ig M к вирусу простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типа, токсоплазмозу (Тох) и вирусу Эпштейна – Барр (ВЭБ) – не определялись ни у кого из пациентов. Частота обнаружения иммуноглобулинов G к возбудителям ОИ представлена в табл. 5.

Таблица 5

Лабораторные маркеры оппортунистических инфекций в группах пациентов

Маркер	1-я группа, R5Тр, n = 22	2-я группа, не R5Тр, n = 15	p*
Ig G к ВПГ 1 + Ig G к ВПГ 2	9 (40,91%)	6 (40%)	> 0,05
Ig G к ЦМВ	10 (45,45%)	4 (26,67%)	> 0,05
Ig G к Тох	9 (40,91%)	5 (33,33%)	> 0,05
Ig G к ВЭБ	2 (9,09%)	2 (13,33%)	> 0,05

Примечание: тест  $\chi^2$  с поправкой Yates.

Как видно из табл. 5, не установлено различий в частоте лабораторных маркеров ОИ в группах пациентов.

В динамике наблюдения кБАРТ (к 2015 г.) была назначена 28 пациентам, из них в 1-й группе – 15, во 2-й – 13. Таким образом, в 1-й группе кБАРТ получали 37 (68,5%) пациентов, во 2-й – 21 (70%),  $p > 0,05$ . При этом не показано назначение кБАРТ в настоящее время по существующим в Республике Беларусь протоколам 5 (9,3%) пациентам в группе R5Тр и 4 (13,3%) – в группе не R5Тр ВИЧ ( $p > 0,05$ ).

Эффективность кБАРТ в группах представлена в табл. 6.

Таблица 6

Эффективность кБАРТ в зависимости от тропизма ВИЧ-1

Показатель	1-я группа, R5Тр, n = 37	2-я группа, не R5Тр, n = 21	p	OR (95%ДИ)
Продолжительность АРТ, Ме (ИКР)	1 (0-2)	0 (0-1)	> 0,05**	
Замены схем терапии	12 (32,4%)	9 (42,9%)	> 0,05*	0,6 (0,2-1,9)
ИО	25 (67,6%)	11 (52,4%)	> 0,05*	1,9 (0,6-5,7)
ВО	29 (78,4%)	14 (66,7%)	> 0,05*	1,8 (0,5-6,0)
Не ОТ	0	2 (9,5%)	> 0,05*	

Примечания: ИО – иммунологический ответ, ВО – вирусологический ответ, не ОТ – отсутствие ответа на АРТ, ДИ – доверительный интервал; \* – тест  $\chi^2$ , \*\* – тест Манна – Уитни.

Как видно из табл. 6, в 1-й группе пациентов реже производились замены схем АРТ, чаще отмечен иммунологический ответ (ИО) – прирост CD4+ Т-лимфоцитов на фоне АРТ и вирусологический ответ (ВО) – снижение уровня ВН ВИЧ. Показатели отношения шансов (OR) получения ИО и ВО при инфицировании R5Тр вариантом ВИЧ по сравнению с не R5Тр вариантом указывают на более высокую эффективность АРТ в 1-й группе пациентов.

Приводим клинические примеры течения 2 случаев ВИЧ-инфекции с установленным тропизмом вируса.

**Клинический пример 1.** Пациентка К., 32 г., не R5Тр вариант ВИЧ (FPR – 13%), тропизм ВИЧ определен в 2013 г. Путь инфицирования – половой. Диагноз ВИЧ-инфекции установлен в 2013 г. При постановке на учет диагноз: I клиническая стадия, CD4+ Т-лимфоциты – 818 кл/мкл (ВО3, 2012), бессимптомная инфекция. В июле 2015 г. уровень CD4+ Т-лимфоцитов составил 868 кл/мкл, вирусная нагрузка ВИЧ < 500 копий/мл. Объективно состояние оценивается как удовлетворительное, жалоб не предъявляет, клинические проявления оппортунистических инфекций отсутствуют, в связи с чем кБАРВ на данный момент не показана.

**Клинический пример 2.** Пациент С., 45 лет, мужчина, инфицирован R5-тропным вариантом вируса (FRP – 50,3%), тропизм определен в 2013 г. Путь инфицирования – половой. Впервые диагноз был установлен в феврале 2013 г. уже на стадии СПИД: ВИЧ-инфекция, III клиническая стадия (ВО3, 2006) (CD4+ Т-лимфоцитов 60 кл/мкл). Персистирующая генерализованная лимфаденопатия. Диссеминированный туберкулез легких в фазе рассасывания и рубцевания. МБТ (-). Синдром зависимости от алкоголя. Мозжечковая атаксия. Хронический гепатит с исходом в цирроз. L5-S1 слева, ремиссия. Плегия левой стопы. Первоначально назначенную АРТ в апреле 2013 г. зидовудин и абакавиром пришлось заменить уже в ноябре 2013 г. на зидовудин, ламивудин и допиनावир в связи с неэффективностью, так как изначальный уровень CD4+ Т-лимфоцитов 60 кл/мкл снизился до 31. Уровень вирусной нагрузки сохранялся на высоком уровне от 230000 коп./мл до 150000 коп./мл. Повторная смена АРТ, которую пациент продолжает получать в настоящее время, произведена в декабре

2014 г. – тенофовир, эмтрицитабин, эфавиренз. Также пациенту назначалась профилактика ОИ. В 2014 г. наступило клиническое излечение диссеминированного туберкулеза легких. Однако уже в марте 2015 г. отмечен рецидив туберкулеза в виде очагового туберкулеза правого легкого и экссудативного плеврита. В настоящее время пациент выписан с улучшением. Отмечен прирост CD4+ клеток до 118 кл./мкл, вирусная нагрузка ВИЧ – менее 116 коп./мл.

Таким образом, представленные примеры демонстрируют тяжелое течение ВИЧ-инфекции с доказанным R5Tr вирусом и благоприятное течение заболевания при инфекции не R5Tr ВИЧ, что подчеркивает отсутствие корреляций лабораторно-клинических проявлений ВИЧ-инфекции с характером тропизма вируса у конкретных пациентов при точке разделения FPR = 20%. Обращает на себя внимание позитивный ответ на терапию тяжелого туберкулеза у пациента с R5Tr вариантом ВИЧ.

### Заключение

Полученные данные свидетельствуют о значительной про-сройке ВИЧ-инфицированных пациентов в Гродненском регионе, инфицированных R5-тропным вариантом ВИЧ как среди пациентов, получающих кБАПТ – 75,8%, так и среди тех, кто не получает терапию – 59,3%. Пациенты, имевшие выраженную иммуносупрессию (стадия СПИД), в 62,5% случаев были инфицированы R5-тропным вариантом ВИЧ, что вероятно связано с особенностью переключения тропизма ВИЧ при инфицировании пациентов суб-типом А ВИЧ, который в настоящее время является доминирующим у пациентов Гродненского региона Республики Беларусь [2, 9]. Доля потенциальных кандидатов для назначения антагонистов CCR5 в данной группе составила 82,1%. Сравнительный анализ клинико-лабораторных проявлений ВИЧ-инфекции, включая частоту стадии СПИД, оппортунистических инфекций, уровень CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, вирусной нагрузки ВИЧ с разным тропизмом в группах пациентов, инфицированных ВИЧ с разным тропизмом. Туберкулез у пациентов, инфицированных R5Tr вирусом, отличался более доброкачественным течением, так как среди данных пациентов достигнуто излечение туберкулеза в 100% случаев, в то время как в группе пациентов с не R5Tr вирусом в 66,7% привел к летальным исходам. Наличие R5Tr вируса ассоциировалось с более высокими шансами получения иммунологического и вирусологического ответов на антиретровирусную терапию

### Литература

1. Human immunodeficiency virus type 1 biological variation and coreceptor use: from concept to clinical significance / E.M. Fenyo [et al.] // J. Intern. Med. 2011. V. 270. Issue 6. P. 520–531.
2. Матиевская, Н.В. Ко-инфекция ВИЧ/ВИС: этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение / Н.В. Матиевская. Гродно: ГрГМУ, 2013. 352 с.
3. Clementi, M. Human immunodeficiency virus type 1 fitness and tropism: concept, quantification, and clinical relevance / M. Clementi, A. Lazzarin // Clin. Microbiol. Infect. 2010. № 16. P. 1532–1538.
4. Braun, P. Phenotypic assays for the determination of coreceptor tropism in HIV-1 infected individuals / P. Braun, F. Wiesmann // Eur. J. Med. Res. 2007. № 12. P. 463–472.
5. Bioinformatics prediction of HIV coreceptor usage / T. Lengauer [et al.] // Nature Biotechnolog. 2007. V. 25, № 12. P. 1407–1410.
6. Regoes, R.R. The HIV coreceptor switch: a population dynamical perspective / R.R. Regoes, S. Bonhoeffer // Trends Microbiol. 2005. V. 13, № 6. P. 269–277.
7. Affinity profiling: how efficiency of CD4/CCR5 usage impacts the biological and pathogenic phenotype of HIV / K. Chikere [et al.] // Virology. 2013. V. 435, № 1. P. 81–91.
8. Mosier, D.E. How HIV changes its tropism: evolution and adaptation? / D.E. Mosier // Curr. Opin. HIV AIDS. 2009. V. 4, № 2. P. 125–130.
9. Клинико-иммунологические и эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции в зависимости от тропизма ВИЧ-1 / Н.В. Матиевская [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2015. Т. 7, № 1. С. 52–59.
10. Матиевская, Н.В. Воспалительный синдром восстановления иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов: факторы риска, клинические проявления, исходы, профилактика / Н.В. Матиевская // Вестн. Балтийского федерального университета им. И. Канта. 2012. № 7. С. 44–51.

Дата поступления: 03.09.2015 г.

### Случай из практики

Водоевич В.П., Божко Е.Н., Зезюлина О.Н., Масилевич А.М.

Гродненский государственный медицинский университет;  
Городская клиническая больница № 4 г. Гродно

## Случай остро развившегося нефротического синдрома

Нефротический синдром (НС), почти как правило, является вторичным. Наиболее частые причины его – гломерулонефрит, амилоидоз почек, сахарный диабет (диабетический гломерулосклероз), многие хронические инфекции, коллагенозы, миеломная болезнь, лимфогранулематоз, укусы змей и пчел, меди-каментозное поражение почек [7]. Из медикаментов Е.И. Тареев [2] указывает на препараты висмута, золота, Д-пеницилламин, гидрокортизона сукцинат натрия и др. Клинически, независимо от происхождения, проявляется однотипно. Наиболее характерные признаки: массивная протеинурия, гипо- и диспротеинемия, гиперлипидемия и отеки. Подавляющая часть (80–90%) экскретируемого с мочой белка состоит из альбуминов, которые играют основную роль в поддержании онкотического давления. Уровень общего белка в сыворотке крови снижается до 50–40 г/л. Диспротеинемия проявляется прежде всего гипоальбуминемией, уменьшением содержания  $\gamma$ -глобулинов и нарастанием  $\alpha_2$ - и  $\beta$ -глобулинов, за исключением НС при амилоидозе, системной красной волчанке (СКВ), где имеет место гипергаммаглобулинемия. Гиперхолестеринемия чаще незначительная или умеренная. Отеки, нередко массивные, с развитием асцита, гидроторакса, гидроперикарда, анасарки, обычно рыхлые, после надавливания пальцем остаются ямки (углубления) в тканях. В периферической крови наиболее постоянным признаком является увеличение СОЭ, иногда эозинофилия [2].

Диагностика НС обычно не представляет затруднений. Труднее решить, какое основное заболевание или патологический процесс привел к его развитию. Быстро прогрессирующее развитие НС, когда сравнительно быстро (в течение 1–3 лет) развивается хроническая почечная недостаточность (ХПН), встречается при экстракапиллярном гломерулонефрите. При сахарном диабете развитие НС сравнительно более медленное, чем при других заболеваниях. Средняя длительность диабета до возникновения явной протеинурии составляет около 17 лет. Терминальная стадия почечной недостаточности в среднем развивается через 7 лет после начала протеинурии [5]. Нами описывается случай, когда диабетическая нефропатия 4-й стадии развилась через 1,5 года после обнаружения в моче микроальбуминурии – 200 мг/сутки.

Пациентка Д., 55 лет, бухгалтер, до 2008 г. не болела, в больницах не лежала, кроме роддома (были одни роды). С 2008 г. стало повышаться артериальное давление и были обнаружены повышенные цифры сахара в крови. От сахарного диабета был прописан метформин, но она его не принимала, а старалась соблюдать диету и пить фитопрепараты. На лабораторное исследование в поликлинику являлась нерегулярно, но содержание сахара в крови натощак было невысоким: 6–7 ммоль/л. Для снижения артериального давления принимала лизиноприл, бисопролол.

Весной 2013 г. перенесла 2-стороннюю пневмонию. Лечилась в пульмонологическом отделении 4-й ГКБ с 22.03.2013 г. по 05.04.2013 г. (история болезни № 2761). На фоне острых проявлений пневмонии содержание сахара в крови утром составляло 10,2 ммоль/л, но потом снизилось до 6,2 ммоль/л. Содержание мочевины, креатинина, билирубина, активность трансаминаз в крови были в пределах нормы, несколько сниженным было со-