

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И ПРОБЛЕМА КОИНФИЦИРОВАНИЯ ВИЧ/ВГС

© 2019 г. И. П. Балмасова^{1,2*}, Е. С. Малова², Е. П. Ефратова³

*E-mail: iri.balm@mail.ru

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки РФ, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Самара, Россия

Поступила: 14.03.2019. Принята: 28.03.2019

Закономерности коинфицирования, распространяющиеся и на коинфекцию ВИЧ/ВГС, делают целесообразной проверку гипотезы о влиянии порядка поступления вирусных возбудителей в организм больного на развитие инфекционного процесса. Было установлено, что этот фактор оказывает значительное влияние на течение фиброза в печени, вирусную нагрузку ВИЧ и ВГС, состояние иммунного ответа. В тех случаях, когда ВИЧ-инфекция развивается раньше инфицирования вирусом гепатита С, фиброз печени чаще принимает прогрессирующее течение, вирусная нагрузка ВИЧ снижается, а ВГС возрастает, ниже содержание CD8⁺ Т-лимфоцитов и значения иммунорегуляторного индекса.

Ключевые слова: коинфекция ВИЧ/ВГС, порядок поступления патогенов, фиброз печени, вирусная нагрузка, Т-лимфоциты

DOI: 10.31857/S102872210006430-8

Адрес: 127473 Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава РФ, лаборатория патогенеза и методов лечения инфекционных заболеваний. Балмасова Ирина Петровна.

Тел./факс: +7 (910) 468 97 72, +7 (495) 365 98 55

E-mail: iri.balm@mail.ru

Авторы:

Балмасова И. П., д.м.н., профессор, заведующая лабораторией патогенеза и методов лечения инфекционных заболеваний ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва, Россия; профессор кафедры аллергологии и иммунологии ФНМО Мединститута ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки РФ, Москва, Россия;

Малова Е. С., д.м.н., профессор кафедры аллергологии и иммунологии ФНМО Мединститута ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки РФ, Москва, Россия;

Ефратова Е. П., ординатор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Самара, Россия.

К настоящему времени 33,3 миллиона человек земного шара поражены вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Около 15–30% из

них инфицированы еще и вирусом гепатита С (ВГС), в результате примерно 5–7 миллионов человек на планете хронически коинфицированы ВИЧ и ВГС [1].

Исследование коинфекции ВИЧ/ВГС показало, что возбудители в значительной мере влияют друг на друга, усугубляя течение инфекционного процесса. Введение в клиническую практику 20 лет назад высокоактивной антиретровирусной терапии значительно повлияло на продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных пациентов и вывело на первый план роль хронического гепатита С как наиболее частого коморбидного состояния и одну из главных причин прогрессирования заболевания в его наиболее тяжелую форму. При этом коинфекция ВИЧ/ВГС имеет не только более тяжелое течение, но и в значительной степени определяет летальность среди пациентов за счет быстрого прогрессирования поражения печени [2].

Анализ литературы показал, что существует, по крайней мере, еще один важный фактор, способный повлиять на риск прогрессирования

коинфекционного процесса. Было установлено, что при коинфицировании первичная инфекция в значительной мере нарушает иммунный ответ на вторичную, особенно у молодых субъектов [3], то есть при коинфекциях в качестве фактора риска целесообразно рассматривать порядок инфицирования патогенами.

В связи с этим целью данного исследования служило определение влияния порядка инфицирования ВИЧ и ВГС на вирусную нагрузку, течение фиброзного процесса, иммунологические признаки коинфекции ВИЧ/ВГС.

В течение 1 года под наблюдением находились 459 больных с верифицированным диагнозом коинфекции ВИЧ/ВГС. Среди пациентов преобладали мужчины в возрастной группе моложе 36 лет. У 72–78% больных были диагностированы стадии 3-4А ВИЧ-инфекции, остальные пациенты находились на стадиях 4Б-4В. Около 67% больных были поражены генотипом 1b ВГС, 1% – генотипом 2a, остальные – генотипом 3a.

Всем пациентам проводилась транзитная эластометрия печени, результаты которой выражались в кПа, а стадии фиброзного процесса оценивались в соответствии со шкалой METAVIR. По исходным данным у 40% больных фиброзных изменений в печени не наблюдалось (стадия F0), у 20% больных был отмечен дебют фиброзного процесса (стадия F1), 16% пациентов находились на стадии значимого фиброза печени (стадия F2), 8% – на стадии выраженного фиброза (стадия F3), у 16% больных развился цирроз печени (стадия F4).

Для оценки характера течения фиброза печени у больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС, транзитная эластометрия выполнялась как в начале наблюдения, так и по его окончании через 1 год. Заболевание считалось прогрессирующим, если, в соответствии с рекомендациями Roynard et al. [4], показатели эластометрии печени возрастали через год более чем на 10% с переходом больного на следующую стадию фиброза печени.

Всем больным, помимо лабораторных исследований, подтверждающих диагноз коинфекции ВИЧ/ВГС (серологические исследования методом иммуноферментного анализа, иммуноблоттинг, ПЦР-диагностика), на протяжении всего срока наблюдения проводилось определение вирусной нагрузки ВИЧ и ВГС в крови методом ПЦР в реальном времени, а также иммунологические исследования методом проточной цитофлуориметрии. Контролем при про-

ведении лабораторных исследований служили данные 27 здоровых людей.

Статистический анализ полученных результатов осуществлялся на основе пакета статистических программ SPSS, версия 21.

Среди 459 наблюдаемых больных коинфекцией ВИЧ/ВГС у 136 человек был установлен порядок инфицирования названными вирусными возбудителями, из которых у 55 пациентов первым поступившим в организм патогеном был вирус иммунодефицита человека, а у 81 больного инфицирование ВИЧ происходило уже при имеющемся хроническом гепатите С, то есть первым патогеном был ВГС.

Оказалось, что порядок инфицирования больных ВИЧ или ВГС в значительной мере влияет на развитие прогрессирующего фиброза печени. В тех случаях, когда в качестве первого патогена выступал ВИЧ, показатели эластометрии при прогрессирующем течении фиброза печени как в начале исследования, так и через 1 год наблюдения были на 18–22% выше, чем в ситуациях, когда первым патогеном служил ВГС ($p < 0,05$). При этом сама частота регистрации прогрессирующего течения фиброза печени возрастала в 2 раза (с 13% до 26%), если ВИЧ-инфекция развивалась раньше, чем хронический гепатит С.

Полученные данные показывают, что с прогностической точки зрения порядок инфицирования вирусными возбудителями является одним из важнейших факторов риска прогрессирования фиброза печени у больных, коинфицированных ВИЧ/ВГС.

Исследование вирусной нагрузки ВИЧ и ВГС также показало зависимость этих показателей от порядка поступления патогенов. Если первым патогеном был ВИЧ, его вирусная нагрузка была в 1,6 раз ниже, чем когда первым в организме оказывался ВГС. Для вируса гепатита С – наоборот. Его нагрузка была в 2,9 раз выше в ситуации, когда первой развивалась ВИЧ-инфекция. Диагностическое значение этих показателей, определяемое при построении ROC-кривых и выраженное в единицах AUROC, составляло, соответственно, 0,746 и 0,924, то есть было довольно высоким.

Что касается числа CD4⁺ лимфоцитов, то оно практически не зависело от порядка поступления ВИЧ и ВГС в организм больного, а AUROC этого теста была относительно низкой и составляла 0,492. В то же время число цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺) примерно в полтора раза было ниже, если первым патогеном был ВИЧ,

при диагностической значимости этого теста в единицах AUROC=0,743. Наиболее информативным среди иммунологических показателей оказался иммунорегуляторный индекс – его значения в случае более раннего развития ВИЧ-инфекции были в 1,8 раз ниже, а AUROC возросла до 0,833.

Эти данные находят подтверждение и в литературе, поскольку на примере различных вирусных коинфекций было показано ключевое значение CD8⁺ Т-лимфоцитов в более выраженном иммунном ответе на вирусный агент, поступающий в организм первым, в ущерб иммунным реакциям, развивающимся при суперинфекции вторым патогеном [5].

По результатам проведенных исследований можно утверждать, что при коинфицировании ВИЧ/ВГС большое прогностическое значение имеет порядок поступления вирусных возбудителей в организм человека. Поскольку известно, что основной причиной летального исхода у таких больных служит декомпенсированный цирроз печени, то особое значение приобретает тот факт, что более раннее развитие ВИЧ-инфекции приводит к более частому прогрессированию фи-

броза печени на фоне более высокой вирусной нагрузки ВГС и ослабления иммунного ответа со стороны цитотоксических Т-лимфоцитов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Bonora S., Puoti M. Use of daclatasvir in HCV/HIV-coinfected patients in a real-life setting. *AIDS Rev.* 2017, 19(1), 24–34.
2. Павлов Д. В., Шатрова Д. Х., Галиуллин Н. И., Нагимова Ф. И. Особенности коинфицирования ВИЧ-положительных пациентов вирусом гепатита С. *Казанский медицинский журнал.* 2014, 95(6), 905–908. [Pavlov D. V., Shatrova D. H., Galiullin N. I., Nagimova F. I. The features of co-infection of HIV-positive patients with hepatitis B virus. *Kazan Medical Journal.* 2014, 95(6), 905–908].
3. Sharma S., Thomas P. G. The two faces of heterologous immunity: protection or immunopathology. *J Leukoc Biol.* 2014, 95(3), 405–416.
4. Poynard T., Ratziu V., Benhamou Y., Thabut D., Mousallli J. Biomarkers as a first-line estimate of injury in chronic liver diseases: time for a moratorium on liver biopsy? *Gastroenterology.* 2005, 128 (4), 1146–1148.
5. Kumar N., Sharma S., Barua S., Tripathi B. N., Rouse B. T. Virological and Immunological Outcomes of Coinfections. *Clin Microbiol Rev.* 2018, 31(4), e00111–17.

HIV INFECTION AND HIV/HCV CO-INFECTION PROBLEM

© 2019 I. P. Balmasova^{1,2*}, E. S. Malova², E. P. Efratova³

*E-mail: iri.balm@mail.ru

¹A. I. Evdokimov Moscow University of Medicine & Dentistry, Moscow, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

³Samara State Medical University, Samara, Russia

Received: 14.03.2019. Accepted: 28.03.2019

The patterns of coinfection, which extend to coinfection of HIV/HCV, make it expedient to test the hypothesis about the impact of the order of viral pathogens admission into host for the development of the infectious process. It was found that this factor has a significant impact on the course of liver fibrosis, the viral load of HIV and HCV, the state of the immune response. In cases where HIV infection develops before hepatitis C virus infection, liver fibrosis often takes a progressive course, the viral load of HIV is reduced, and HCV load increases, CD8⁺ T-lymphocytes and immunoregulatory index values become lower.

Key words: HIV/HCV coinfection, order of pathogens admission, liver fibrosis, viral load, T-lymphocytes

Authors:

Balmasova I. P., MD, professor, Head of the Laboratory of the Pathogenesis and Treatment of Infectious Diseases of A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia; Professor of Allergology and Immunology Department of Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia. **E-mail:** iri.balm@mail.ru;

Malova E. S., MD, Professor of Allergology and Immunology Department of Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

Efratova E. P., ordinator of Infectious Diseases Department Samara State Medical University, Samara, Russia.