

УДК 616.98:578.828.6-06:616.9

С.Р.Меленко

ВІРУСНІ КО-ІНФЕКЦІЇ У ХВОРИХ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ

Кафедра інфекційних хвороб та епідеміології (зав. – д.мед.н. В.Д.Москалюк)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. Представлено результати виявлення частоти серологічних маркерів ко-інфекцій вірусного генезу в осіб, хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД, які перебувають на антиретровірусній терапії (АРТ). Досліджено взаємозв'язок між кількістю CD4-лімфоцитів і наявністю маркерів активної реплікації збудників ко-інфекцій, спричи-

нених вірусами групи герпесу (цитомегаловірусом – CMV, вірусом простого герпесу 1-го та 2-го типів – HSV_{1/2}, вірусом Епштейна-Барр – ЕБВ), а також вірусами гепатитів В і С, у плазмі ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція/СНІД, вірусні ко-інфекції, лікування.

Вступ. Як відомо, імунодефіцит в осіб, хворих на ВІЛ-інфекцію, супроводжується розвитком вторинних захворювань інфекційного та неінфекційного генезу. Серед них чільне місце займають опортуністичні інфекції, до збудників яких належать CMV, HSV_{1/2} та ЕБВ. Крім того, у ВІЛ-позитивних осіб існує високий ризик захворювання на гепатити В і С, оскільки їх збудники мають спільні з ВІЛ шляхи передачі. Останнім часом вірусні гепатити розглядають як одну з основних причин смертності ВІЛ-інфікованих осіб [13].

Вірусні ко-інфекції здатні суттєво впливати на перебіг ВІЛ-інфекції. Так, клінічні форми інфекцій, спричинені вірусами групи герпесу, які найчастіше виявляються у хворих на ВІЛ-інфекцію в III клінічній стадії, мають у таких пацієнтів більш агресивний характер із частими рецидивами і генералізованими проявами, що ускладнює перебіг основного захворювання. Інфекції герпетичної природи є одним із основних чинників, які визначають зниження показників клітинної ланки імунітету і зростання рівня смертності ВІЛ-інфікованих осіб [6].

Вплив вірусів гепатитів В і С на перебіг ВІЛ-інфекції залишається не повністю з'ясованим. При вивченні цього питання різними групами дослідників отримані протилежні результати [3, 12]. Так [5] стверджує, що гепатит С не впливає на перебіг ВІЛ-інфекції та на ефективність високоактивної антиретровірусної терапії (АРТ). Однак у багатьох роботах показано, що при ко-інфекції ВІЛ-інфекції/ГС у відповідь на АРТ спостерігається повільне, недостатнє підвищення кількості CD4-лімфоцитів, зростає ризик розвитку СНІДу та смертність ВІЛ-інфікованих [8]. До того ж, гепатит С може підсилювати гепатотоксичність, спричинену препаратами для лікування ВІЛ-інфекції [14].

Питання щодо впливу ГВ на перебіг ВІЛ-інфекції також залишається недостатньо вивченим. Збільшення реплікативної активності ВІЛ при ко-інфекції HBV багатьом дослідникам видається сумнівним, у той час як зв'язок гепатиту В зі зростанням ступеня гепатотоксичності за умови АРТ вважається більш імовірним [7, 11]. Однак ще на початку 90-х рр. показано, що регуляторні білки HBV здатні посилювати реплікацію ВІЛ шляхом зв'язування зі специфічними ділян-

ками геному ВІЛ у ділянці LTR [10]. Тобто, проблема поширення гепатитів В і С серед осіб, хворих на ВІЛ-інфекцію, та вплив їх на перебіг хвороби і ефективність АРТ потребує подальшого вивчення.

Мета дослідження. Встановити спектр ко-інфекцій вірусного генезу у хворих на ВІЛ-інфекцію та дослідити вплив цих інфекцій на розвиток імунодефіциту за кількістю CD4-лімфоцитів.

Матеріал і методи. Обстежено 127 хворих на ВІЛ-інфекцію, які перебували на амбулаторному спостереженні протягом 2007-2009 рр. в обласному центрі профілактики та боротьби зі СНІДом м. Чернівці. Серед зазначених пацієнтів – 66 чоловіків і 61 жінка віком від 19 до 44 років.

Серед обстежених – 35 (27,6 %) осіб I клінічної стадії, 60 (47,2 %) – II, 22 (17,3 %) – III, 10 (7,9 %) – IV клінічної стадії.

При встановленні діагнозу брали до уваги клінічно-епідеміологічні дані та результати лабораторних методів дослідження: серологічного та імунологічного (у т.ч. визначення вмісту CD4-лімфоцитів). Рівень CD4⁺ Т-лімфоцитів досліджували після зникнення симптомів супутнього гострого інфекційного захворювання (не менше, як через 4 тижні).

У зразках сироватки крові усіх пацієнтів із ВІЛ-інфекцією методом ІФА виявляли маркери гепатитів В (HBsAg, IgM+G до HBcAg) та С (IgG до Core-, NS3-, NS4-, NS5-антигенів), CMV (IgM та IgG), HSV_{1/2} (IgM та IgG) та ЕБВ (IgM та IgG до капсидного антигену ЕБВ). Для дослідження використовували тест-системи виробництва НВО «Діагностичні системи» (Росія), АТЗТ НВК «Діапроф-мед» (Україна) та «DiaSorin» (Італія). З метою встановлення реплікативно-активних форм вірусів гепатитів В і С, у зразках плазми осіб, в яких виявлені серологічні маркери цих інфекцій, методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) визначали наявність РНК HCV та ДНК HBV. Дані щодо кількості CD4-лімфоцитів отримано з історій хвороб пацієнтів.

АРТ проводили хворим у II та III клінічній стадії ВІЛ-інфекції за наявності CD4 менше 200 в 1 мм³ крові, а також усім пацієнтам у IV клінічній стадії незалежно від рівня лімфоцитів після підписання ними „Інформованої згоди про прове-

дення антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції” [2]. Відтак АРТ призначена 34 хворим, віком від 21 до 44 років, інфікованих ВІЛ-інфекцією парентеральним і статевим шляхом. Схема АРТ для всіх ВІЛ-інфікованих осіб складалася з трьох АРВ-препаратів першого ряду (зидовудин+ламівудин+ефавір). Всі пацієнти перебували на АРТ не менше трьох місяців.

Отримані результати досліджень оброблені методом варіаційної статистики у програмі Statgraf і MS Excel 2000 з використанням критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення.

Встановлено, що всі пацієнти мали антитіла класу IgG до тих чи інших збудників ко-інфекцій вірусного генезу.

Так, у зразках сироватки крові всіх пацієнтів виявили IgG до капсидного антигену EBV, а до HSV^{1/2} та CMV - у 119 (93,7 %) і 113 (89,0 %) пацієнтів відповідно. Натомість IgM до EBV виявлено в 6 осіб (4,7 %), до HSV^{1/2} – у 10 (7,9 %), до CMV – у 21 ВІЛ-інфікованого (16,5 %). Таким чином, у 29,1 % пацієнтів спостерігалася активація хронічних інфекцій, спричинених CMV, HSV^{1/2} чи EBV.

Маркери вірусних гепатитів виявлено в 71 зі 127 пацієнтів (55,9 %). При цьому тест на наяв-

ність HBsAg був позитивним у 11 осіб (8,7 %), на IgM+G до HBcAg – у 30 (23,6 %), а IgG до HCV виявили в 41 хворого (32,3 %). Слід зазначити, що в більшості випадків у зразках сироватки анти-HCV-позитивних пацієнтів був повний набір спектра антитіл до антигенів HCV (антитіла класу IgG до Core-, NS3-, NS4-, NS5-антигенів). Це, як правило, корелює з активною реплікацією збудника гепатиту С (рис.). Привертає увагу той факт, що у 12,6 % пацієнтів даної групи діагностовано мікст-гепатити (гепатит С + гепатит В).

Аналіз частоти виявлення серологічних маркерів ко-інфекцій вірусного генезу залежно від шляху інфікування ВІЛ показав, що маркери гепатиту В частіше виявляли в осіб зі статевим шляхом інфікування, а маркери гепатиту С та мікст-гепатити – в осіб, які інфікувалися ВІЛ ймовірно через парентеральне уведення наркотиків. Це може пояснюватися тим, що ризик статевої передачі вірусу гепатиту В значно вищий, ніж для вірусу гепатиту С [3]. Серед 56 пацієнтів, у яких не виявлено маркерів вірусних гепатитів, більшість (85,7 %) – ймовірно інфіковані ВІЛ статевим шляхом. Маркери активації герпетичних інфекцій встановлювали серед осіб з різними шляхами інфікування ВІЛ приблизно з однаковою частотою.

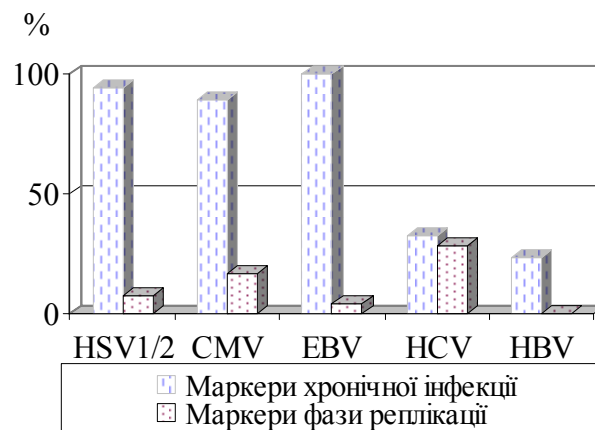


Рис. Частота виявлення серологічних маркерів вірусних ко-інфекцій у ВІЛ-інфікованих пацієнтів

Примітка. Враховували наступні маркери активної реплікації вірусів: при інфекції CMV, HSV^{1/2} та EBV – IgM до антигенів цих вірусів, HCV – наявність РНК HCV у плазмі крові, HBV – наявність ДНК HBV у плазмі крові

Таблиця

Вплив вірусних ко-інфекцій на рівень CD4-лімфоцитів у ВІЛ-інфікованих осіб (M±m)

Підгрупа пацієнтів	Середня кількість CD4-лімфоцитів,(клітин/мкл)
I (n=54)	299,5±48,9
II (n=41)	352,5±54,2
III (n=30)	326,5±63,0
IV (n=16)	296,8±70,7
V (n=37)	326,8±58,1
VI (n=73)	331,4±36,5

Привертало увагу широке розповсюдження серологічних маркерів гепатитів В і С у хворих на ВІЛ-інфекцію. Тому для встановлення наявності або відсутності активної реплікації збудників вірусних гепатитів у плазмі анти-НСV- та анти-НВV-позитивних осіб методом ПЛР виявляли нуклеїнові кислоти НCV та НВV. Встановлено, що в зразках плазми 36 (87,8 %) із 41 пацієнта наявна РНК НCV (рис.). Результати ПЛР підтверджують високий показник частоти активації збудника гепатиту С, отриманий на основі ІФА.

ДНК НВV у зразках плазми НВsAg-позитивних та/чи анти-НВс-позитивних осіб не виявлялася. Це може бути пов'язано з тим, що в більшості хворих у схему АРТ включено препарат «Ламівудин» (ЗТС), який входить у схему І лінії терапії ВІЛ-інфекції, а також застосовується для терапії гепатиту В. Тобто, на основі отриманих результатів, можна стверджувати, що вищезазначена схема АРТ досить ефективно пригнічує реплікацію НВV. У літературі описано феномен супресії реплікації НВV в осіб з гострим чи хронічним гепатитом С [9]. До подібного висновку приходять й інші дослідники [1].

Для аналізу впливу вірусних ко-інфекцій на рівень CD4-лімфоцитів у ВІЛ-інфікованих осіб всі пацієнти дослідної групи розподілені на шість підгруп: 1-а підгрупа – пацієнти, які не мали серологічних маркерів вірусних ко-інфекцій у фазі реактивації; 2-а підгрупа – особи, які мали маркери вірусу гепатиту С; 3-я підгрупа – хворі, які мали маркери вірусу гепатиту В; 4-а підгрупа – пацієнти, які мали маркери мікст-інфекції НCV+НВV; 5-а підгрупа – пацієнти, які мали антитіла класу IgM до вірусів групи герпесу; 6-а підгрупа – пацієнти, які мали маркери вірусних гепатитів та герпетичних інфекцій у стадії загострення. Виявилось, що немає статистично достовірної різниці між середніми показниками рівня CD4-лімфоцитів для всіх підгруп пацієнтів (таблиця).

Тобто, для пацієнтів, які увійшли в групу дослідження, не встановлено залежності рівня CD4-лімфоцитів від наявності ко-інфекцій вірусного генезу. Слід зауважити, що на даному етапі дослідження враховувалися ко-інфекції вірусного генезу під час активної реплікації їх збудників, крім гепатиту В, для якого не зареєстровано випадків активації серед пацієнтів групи дослідження.

Висновки

1. Аналіз спектра ко-інфекцій вірусного генезу у ВІЛ-інфікованих осіб показав широке розповсюдження в них парентеральних вірусних гепатитів і хронічних інфекцій HSV $\frac{1}{2}$, CMV та EBV. Виявлено, що 55,9 % хворих на ВІЛ-інфекцію мали маркери гепатитів В і С. Встановлено, що серологічні маркери гепатиту С та мікст-гепатитів (НCV+НВV) частіше виявлялися в осіб із парентеральним шляхом інфікування ВІЛ, а маркери гепатиту В – переважно в осіб зі статевим шляхом інфікування ВІЛ.

2. Показано, що в пацієнтів, які приймають АРТ, досить ефективно пригнічувалася реплікація НВV. Водночас розвиток ВІЛ-інфекції сприяє активній реплікації НCV.

3. У 29,1 % пацієнтів спостерігалася активація хронічних інфекцій, спричинених CMV, HSV $\frac{1}{2}$ чи EBV.

4. Середні значення кількості CD4-лімфоцитів у ВІЛ-інфікованих осіб, які мали маркери вірусних ко-інфекцій, майже не відрізнялися від показників рівня CD4-лімфоцитів тих пацієнтів, в яких зазначених маркерів не було. Це може свідчити про ефективність антиретровірусної терапії, яка застосовувалася у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД.

Перспективи подальших розробок. Буде вивчено вплив дипіридамолу на функціональний стан ендотелію при вірусних ко-інфекціях у хворих на ВІЛ-інфекцію.

Література

1. Бабій Н.О. Ко-інфекції вірусного генезу у хворих на ВІЛ-інфекцію / Н.О.Бабій, А.М.Щербінська // Інфекційні хвороби. – 2007. – № 2. – С. 23-26.
2. Антоняк С.М. Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків: Метод. рекомендації / С.М.Антоняк, А.М.Щербінська. – Затверджено наказом МОЗ України № 580 від 12.12.2003 р. «Про удосконалення лікування хворих на ВІЛ-інфекцію та СНІД». – Київ, 2004. – 112 с.
3. Bartlett J.G. Medical management of HIV-infection / J.G.Bartlett, J.E.Gallant // The Johns Hopkins University, Division of Infectious Diseases, 2005. – P. 482.
4. Coinfection with hepatitis viruses and outcome of initial antiretroviral regimens in previously naive HIV-infected subjects / A.De Luca, R.Bugarini, A.C.Lepri [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2002. – Vol. 79. - P. 2125-2132.
5. Effect of hepatitis C infection on progression of HIV disease and early response to initial antiretroviral therapy / P.S.Sullivan, D.L.Hanson, E.H.Teshale [et al.] // AIDS. – 2006. – Vol. 20, № 8. – P. 1171-1179.
6. Griffiths P.D. CMV as a cofactor enhancing progression of AIDS / P.D.Griffiths // J. Clin. Virol. – 2006. – Vol. 35, № 4. – P. 489-492.
7. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection / M.Brinker, F.W.Wit, P.M.Werteim-van Dillen [et al.] // AIDS. – 2000. – Vol. 14. – P. 2895-2899.
8. Interaction between HIV-1 and HCV infections: towards a new entity? / M.Winnok, D.Salmon-Ceron, F.Dabisl [et al.] // J. Antimicrob. Chem. – 2004. – Vol. 53. – P. 936-946.
9. Liu Z. Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) dual infection / Z.Liu, J.Hou // Int. J. Med. Sci. – 2006. – Vol. 3, № 2. – P. 57-62.

10. Luctio R. Hepatitis B Virus X Protein Activates Transcription Factor NF-KB without a Requirement for Protein Kinase C / R.Luctio, R.J.Schneider // J. Virol. – 1992. – Vol. 66, № 2. – P. 983-991.
11. Mandana K. Coinfection with Hepatitis Viruses and HIV / K.Mandana // HIV In Site Knowledge Base Chapter – March, 2006. – P. 34-38.
12. Swan T. Hepatitis C virus (HCV) end HIV/HCV coinfection: a critical review of research and treatment / T.Swan, D.Raymond // Treatment Action group. – July, 2004. – 564 p.
13. Thomas D.L. Hepatitis C and human immunodeficiency virus infection / D.L. Thomas // Hepatol. – 2002. – Vol. 36, № 5. – P. 201-209.
14. Weis N. Impact of Hepatitis C Virus Coinfection on Response to Highly Active Antiretroviral Therapy and Outcome in HIV-Infected Individuals: A Nationwide Cohort Study / N.Weis // Clin. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 42. – P. 1481-1487.

ВИРУСНЫЕ КО-ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

С.Р.Меленко

Резюме. Представлены результаты выявления частоты серологических маркеров ко-инфекций вирусного генеза у больных ВИЧ-инфекцией/СПИДом, находящихся на антиретровирусной терапии. Исследовано взаимосвязь между количеством CD4-лимфоцитов и наличием маркеров активной репликации возбудителей ко-инфекций, вызванных вирусами группы герпеса (цитомегаловирусом, вирусом простого герпеса 1 и 2 типов, вирусом Эпштейна-Барр), а также вирусами гепатитов В и С, в плазме ВИЧ-инфицированных пациентов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция/СПИД, вирусные ко-инфекции, лечение.

VIRAL CO-INFECTIONS IN PATIENTS WITH HIV-INFECTION

S.R.Melenko

Abstract. The results of detecting the frequency of serological markers of co-infections of viral genesis in patients with HIV-infection/AIDS, undergoing antiretroviral therapy, are presented. A correlation between the number of CD4-lymphocytes and the presence of markers of active replication of causative agents of co-infections caused by viruses of the herpes group (cytomegalovirus, the virus of herpes simplex of types I and II, Epstein-Barr virus), as well as the viruses of hepatitis B and C in the plasma of HIV-infected patients.

Key words: HIV-infection/AIDS, viral co-infections, treatment.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.І.Федів

Buk. Med. Herald. – 2010. – Vol. 14, № 2 (54). – P. 63-66

Надійшла до редакції 25.12.2009 року