

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.98(574)

Р. Х. Бегайдарова, Б. Н. Кошерова, А. Е. Дюсембаева, О. А. Золотарева, Ю. Г. Стариков

## ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ИММУНОДЕФИЦИТА У ПАЦИЕНТОВ АЗИАТСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ С КО-ИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ/ВГС

Кафедра детских инфекционных болезней Карагандинского государственного медицинского университета, КГКП «Карагандинский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД» УЗКО

Были обследованы 181 ВИЧ-инфицированный пациент азиатской национальности. Диагноз ВИЧ-инфекции у пациентов после положительного скринингового иммуноферментного анализа, проведенного на базе лаборатории СПИЦ-центра (г. Караганды), был подтвержден методом иммуноблоттинга в лаборатории Республиканского центра СПИД (г. Алматы).

Анализ исследования показал, что по мере прогрессирования стадии заболевания резко повышается вирусная нагрузка на фоне снижения показателей CD4+, что приводит к утрате способности организма подавлять репликацию вируса и элиминировать вирусные частицы, приводя к повышению концентрации ВИЧ в биологических жидкостях, особенно в крови. Отмечена зависимость между показателями CD4+ и генотипами. У пациентов с 1 генотипом даже в I стадии и с 3 генотипом во всех стадиях ВИЧ-инфекции отмечались явления иммуносупрессии.

*Ключевые слова:* ко-инфекция, ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит С, азиатская национальность, полимеразно-цепная реакция

Ко-инфекция ВИЧ/ВГС широко распространена по всему миру. Это связано, прежде всего, с общими путями передачи обоих вирусов. Инфицирование ВИЧ через парентеральное употребление наркотиков остается одним из главных путей передачи ВИЧ-инфекции. По этой причине число ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) с сопутствующим заболеванием ВГС очень велико. От 50 до 90% ПИН, которые заражаются ВИЧ в результате инъекционного потребления наркотиков, одновременно инфицированы ВГС. Данные относительно влияния инфицирования ВГС на течение ВИЧ-инфекции остаются противоречивыми. В начальном периоде изучения ВИЧ-инфекции, до начала применения антиретровирусной терапии (АРВТ) поздние осложнения хронических заболеваний печени, обусловленных ВГС, встречались относительно редко, т.к. пациенты умирали от последствий тяжелого иммунодефицита [1, 2, 6, 7, 8]. Ко-инфекция гепатитом С тесно связана с аномальным соотношением CD4 и CD8 клеток у ВИЧ-инфицированных больных [3, 9].

CD4 – это Т-лимфоциты или клетки Т4, еще их называют клетками-помощниками – хелперами. Клетки Т8 (CD8+) завершают реакцию иммунной системы, их иногда называют клетками-убийцами – киллерами.

К лабораторным критериям оценки тяжести и прогнозирования течения ВИЧ-инфекции относятся определение уровня CD4-лимфоцитов и количества вируса в крови (вирусной нагрузки). Изменение количества CD4 позволяет судить о глубине развившегося

у больного иммунодефицита, служит критерием для определения вероятности возникновения вторичных заболеваний, помогает определить необходимость не только АРВТ, но и химиопрофилактики вторичных заболеваний. Вирусная нагрузка в настоящее время считается одним из наиболее важных критериев течения заболевания. Высокий показатель вирусной нагрузки является наиболее ранним признаком начинающегося прогрессирования заболевания и неблагоприятным прогностическим симптомом. Данный показатель используется для быстрой оценки эффективности противовирусной терапии [4, 5, 10, 11].

**Цель работы** – определение вирусной нагрузки (число копий РНК ВИЧ, количество CD4+ (Т-лимфоцитов) для оценки тяжести иммунодефицита у пациентов азиатской национальности с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленных целей и задач были исследованы 181 ВИЧ-инфицированный пациент азиатской национальности после информированного согласия. Образцы крови были доставлены из регионов РК, в основном из Карагандинской области – 133, включая места лишения свободы (МЛС) и 1 ребенка из г. Темиртау; 41 образец крови детей были доставлены на исследование из Южно-Казахстанской области (ЮКО) и 7 – из Алматинской, Жамбылской областей и г. Астаны. ВИЧ-инфицированные мужского пола составили 103, женского пола – 78, в том числе 42 ребенка: 27 мальчиков и 15 девочек. Возраст пациентов с ВИЧ/ВГС варьировал от 18 до

60 лет, при этом основная часть приходилась на возраст от 29 до 60 лет (93,2%).

Диагноз ВИЧ-инфекции у пациентов после положительного скринингового иммуноферментного анализа (ИФА), проведенного на базе лаборатории СПИЦ-центра (г. Караганды), был подтвержден методом иммуноблоттинга в лаборатории Республиканского центра СПИД (г. Алматы). Все пациенты проходили последующее обследование общеклиническими методами (осмотр пациентов и изучение их медицинской истории, анализ периферической крови и мочи, а также биохимический анализ крови).

Для определения CD4+ использовали метод проточной цитометрии по системе FACSCount Dickinson, который представляет собой автоматический прибор и набор реагентов, предназначенный для подсчета абсолютного количества CD4+, CD8 и CD3 Т-лимфоцитов в цельной крови без лизирования.

Для выявления и количественного определения РНК вируса ВИЧ в клинических образцах сыворотки или плазмы крови использовали метод, основанный на обратной транскриптации вирусной РНК с последующей амплификацией к ДНК в полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов ПЦР в режиме реального времени. При проведении ПЦР использовались наборы «РеалБест РНК ВИЧ количественный» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, Россия).

Статистический анализ проводился с использованием пакета STATISTICA. Для оценки различий между сравниваемыми генеральными средними значениями использовался критерий Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Анализ показателей вирусной нагрузки (ВН) и числа CD4-клеток у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС позволит охарактеризовать тяжесть и течение сочетанной инфекции ВИЧ и ВГС. По литературным данным, существует четкая связь между увеличением показателей активности ВН, уменьшением числа CD4-клеток и прогрессирующим ВИЧ-

инфекции. Отличительной особенностью ВИЧ-инфекции является глубокий иммунодефицит, обусловленный прогрессирующим количественным снижением хелперных Т-лимфоцитов.

У обследованных пациентов были диагностированы 4 стадии ВИЧ-инфекции: I клиническая стадия у 17 (23,3%) пациентов, II стадия – у 42 (57,5%), III стадия – у 9 (12,3%) и IV стадия – у 5 (6,9%).

По результатам исследования оценка показателей ВН – число копий РНК ВИЧ при коинфекции ВИЧ/ВГС зависела от клинической стадии болезни (табл. 1, рис. 1, 2).

При I и II стадиях болезни средние показатели ВН были невысокими и составили  $165358,59 \pm 67478,1$  и  $64219,6 \pm 15942,8$  при средних показателях CD4+  $394,82 \pm 48,6$  и  $405,19 \pm 27,8$  соответственно; последние были допустимого уровня, так как показатель  $CD4+ \leq 350$  является началом для подключения АРВТ. При III стадии болезни средние показатели ВН имели тенденцию к повышению  $99123,11 \pm 55524,61$ , а средний показатель CD4+ – к снижению ( $389,7 \pm 43,5$ ). При IV стадии ВИЧ-инфекции уровень ВН был повышен почти в 2 раза ( $524671,2 \pm 384275,62$ ) на фоне снижения CD4+ в 2 и более раза ( $172,6 \pm 60,6$ ).

Анализ результатов исследования показал, что по мере прогрессирования стадии заболевания резко повышается ВН на фоне снижения показателей CD4+, что приводит к утрате способности организма подавлять репликацию вируса и элиминировать вирусные частицы, приводя к повышению концентрации ВИЧ в биологических жидкостях, особенно в крови.

Динамическое исследование вирусной нагрузки (наряду с оценкой количества CD4+ Т-лимфоцитов) позволяет косвенно оценить состояние иммунитета и прогнозирование скорости и тяжести течения заболевания.

Проведен сравнительный анализ средних показателей CD4+ в зависимости не только от клинической стадии ВИЧ-инфекции, но и от генотипов ВГС (табл. 2).

Таблица 1 – Средние показатели ВН и CD4+ (Т-лимфоцитов) в зависимости от клинической стадии ВИЧ-инфекции

Средние показатели ВН и CD4+ (Т-лимфоцитов)	Клинические стадии ВИЧ-инфекции			
	I	II	III	IV
Показатели ВН	$165358,59 \pm 67478$	$64219,6 \pm 15942,8$	$99123,11 \pm 55524,61$	$524671,2 \pm 384275,62$
CD4+(Т-лимфоциты)	$394,82 \pm 48,6$	$405,19 \pm 27,8$	$389,7 \pm 43,5$	$172,6 \pm 60,6$

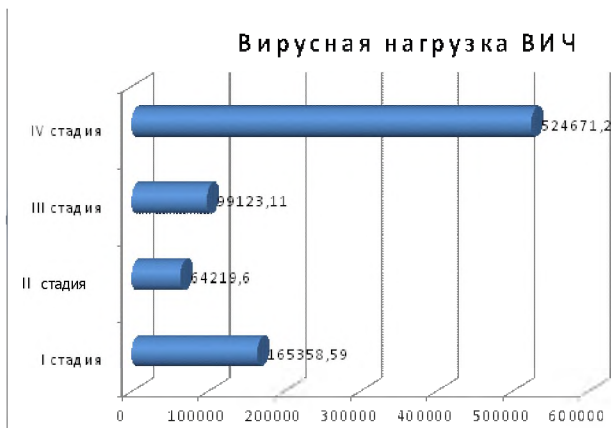


Рисунок 1 – Средние показатели ВН в зависимости от клинической стадии ВИЧ-инфекции

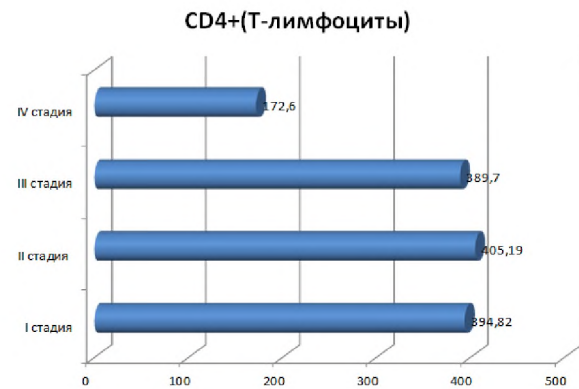


Рисунок 2 – Средние показатели CD4+ (Т-лимфоциты) в зависимости от клинической стадии ВИЧ-инфекции

Оценку средних показателей CD4+ проводили по двум критериям:  $\leq 350$  и  $\geq 350$ , что играет роль в решении назначения специфической противовирусной терапии. Количество больных с ВГС по генотипам было разнотипным, в связи, с чем сравнительный анализ проводился не при всех стадиях ВИЧ-инфекции, так как число больных было единичным.

В сравниваемой группе с показателем CD4+ ( $\leq 350$ ) у пациентов с 1 генотипом ВГС в I и II стадиях эти показатели были ниже нормы и составили  $231,5 \pm 66,0$  и  $266,1 \pm 29,9$  соответственно. У пациентов со 2 генотипом ВГС только в IV стадии ВИЧ-инфекции отмечено снижение показателей CD4+ до  $265 \pm 30,5$ . У больных с 3 генотипом ВГС во всех трех стадиях эти данные были ниже ( $\leq 350$ ) и равнялись: при I стадии –  $235,5 \pm 6,1$ ; при II –  $257,5 \pm 16,5$ ; при III –  $254,3 \pm 23,7$ .

По результатам исследования отмечена зависимость между показателями CD4+ и генотипами ВГС. Так, у пациентов с 1 генотипом даже в I стадии ВИЧ-инфекции отмечались

явления иммуносупрессии, что также было выражено и у больных с 3 генотипом, причем во всех стадиях заболевания. Что касается больных с 2 генотипом, снижение CD4+ отмечено только в IV стадии ВИЧ-инфекции.

Таким образом, полученные в проведенном исследовании результаты согласуются с литературными данными, ВГС инфекция представляет собой неблагоприятный фактор для ВИЧ-инфицированных пациентов, ускоряя снижение уровня CD4+ клеток. При наличии 1 генотипа ВГС происходит наибольший риск прогрессии ВИЧ-инфекции, развития СПИДа по сравнению с генотипом 2.

Явления иммуносупрессии у наблюдаемых пациентов с 3 генотипом ВГС можно объяснить более агрессивным течением заболевания и менее благоприятным прогнозом, что также согласуется с литературными данными.

**ЛИТЕРАТУРА**

1 Гепатит С и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией // Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ. – Женева, 2006. – С. 255-272.

Таблица 2 – Средние показатели CD4+ в зависимости от клинической стадии ВИЧ-инфекции и генотипов ВГС

Генотипы	CD4+ ( $\leq 350$ )				CD4+ ( $\geq 350$ )			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV
1	$231,5 \pm 66,0$	$266,1 \pm 29,9$	-	-	-	$598,6 \pm 40,1$	-	-
2	-	$345 \pm 6,2$	-	$265 \pm 30,5$	$518,5 \pm 23,9$	$586,8 \pm 31,6$	-	-
3	$235,5 \pm 6,1$	$257,5 \pm 16,5$	$254,3 \pm 23,7$	-	$577,8 \pm 53,1$	$421,3 \pm 17,8$	$458 \pm 36,2$	-

2 Диспансерное наблюдение, лечение и профилактика вирусных гепатитов у подростков и взрослых больных ВИЧ-инфекцией: Метод. Рекомендации /Под ред. А. В. Кравченко, Н. Ю Ганкина., В. Г. Канестри, С. Л. Максимова. – М., 2007. – С. 73-76.

3 Дмитриев П. Н. Ко-инфекция GBV-C и ВИЧ /П. Н. Дмитриев, К. К. Кюрегян //Мир вирусных гепатитов. – 2007. – №2. – С. 2-5.

4 Иммунологические аспекты коинфицирования HCV/HIV /Н.Д. Ющук, И. П. Балмасова, М. В. Вышеславцева и др. //Терапевт. Арх. – 2011. – №11. – С. 9-14.

5 Лиско А. Гуморальный иммунный ответ на ВИЧ-инфекцию и нарушение функций В-лимфоцитов /А. Лиско, Ж.-Ш. Гривель, Л. Марголис //Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, №3. – С. 35-37.

6 Метод ведения пациентов с сочетанной инфекцией: гепатиты В, С и ВИЧ-инфекция. Инструкция по применению /И. А. Карпов, Д. С. Василенко, Д. С. Падудо, С. В. Еремин и др. – Минск, 2012. – С. 5-7.

7 Михайлов М. И Клинические аспекты гепатита с у ВИЧ-инфицированных //Вирусные гепатиты: Достижения и перспективы. – 2002. – №2 (15). – С. 38-41.

8 Показатели CD4-клеток и вирусной нагрузки у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1) /Л. М. Селимова, Л. В. Серебровская, А. В. Кравченко, Е. В. Буравцова //Вопросы вирусологии. – 2015. – №2. – С. 31-34.

9 Brites-Alves N. B. Coinfection by Hepatitis C Is Strongly Associated with Abnormal CD4/CD8 Ratio in HIV Patients //Journ. Of Immunology Research. – 2015. – No. 3. – Pp. 169-173.

10 Ferri S. Redistribution of regulatory T-cells across the evolving stages of chronic hepatitis C //Dig. Liver. Dis. – 2011. – V. 43. – Pp.807-813.

11 Hunt M. K. Identifying factors associated with changes in CD4(+) count in HIV-infected adults in Saskatoon, Saskatchewan //The Canadian Journal of Infectious Diseases&Medical Microbiology. – 2015. – No. 4. – Pp. 207-211.

### REFERENCES

1 Hepatitis C and HIV infection: management of patients with co-infection //Clinical proto-

col for the WHO European Region. – Geneva, 2006. – Pp. 255-272. (in Russian)

2 Dispensary observation, treatment and prevention of viral hepatitis in adolescents and adult patients with HIV infection: Method. Recommendations /Ed. by A. V. Kravchenko, N. Yu. Gankin, V. G. Kanestri, S. L. Maksimov. – M., 2007. – Pp. 73-76. (in Russian)

3 Dmitriev P. N. Co-infection of GBV-C and HIV /P. N. Dmitriev, K. K. Kyuregyan //World of viral hepatitis. – 2007. – No. 2. – Pp. 2-5. (in Russian)

4 Immunological aspects of HCV/HIV coinfection /N.D. Yushchuk, I. P. Balmasova, M. V. Vysheslavtseva et al. //Therapeutic records. – 2011. – No. 11. – Pp. 9-14. (in Russian)

5 Lisko A. The humoral immune response to HIV infection and disruption of the B-lymphocytes /A. Lisko, Zh. Sh. Grivel, L. Margolis //Medical immunology. – 2012. – V. 14, No. 3. – Pp. 35-37. (in Russian)

6 The method of management of patients with co-infection: hepatitis B, C and HIV. Instructions for use /I. A. Karpov, D. S. Vasilenko, D. S. Paduto, S. V. Eremin et. al. – Minsk, 2012. – Pp. 5-7. (in Russian)

7 Mikhailov M. I. Clinical aspects of hepatitis C in HIV-infected patients //Viral Hepatitis: Achievements and prospects. – 2002. – No. 2 (15). – Pp. 38-41. (in Russian)

8 The indices of CD4-cells and viral load in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) /L. M. Selimova, L. V. Serebrovskaya, A. V. Kravchenko, E. V. Buravtsova //Problems of virology. – 2015. – No. 2. – Pp. 31-34. (in Russian)

9 Brites-Alves N. B. Coinfection by Hepatitis C Is Strongly Associated with Abnormal CD4/CD8 Ratio in HIV Patients //Journ. Of Immunology Research. – 2015. – No. 3. – Pp. 169-173.

10 Ferri S. Redistribution of regulatory T-cells across the evolving stages of chronic hepatitis C //Dig. Liver. Dis. – 2011. – V. 43. – Pp.807-813.

11 Hunt M. K. Identifying factors associated with changes in CD4(+) count in HIV-infected adults in Saskatoon, Saskatchewan //The Canadian Journal of Infectious Diseases&Medical Microbiology. – 2015. – No. 4. – Pp. 207-211.

Поступила 29.01.2016 г.

*R. Kh. Begaidarova, B. N. Kosherova, A. Ye. Dyusembayeva, O. A. Zolotaryova, Yu. G. Starikov*  
*THE EVALUATION OF THE SEVERITY OF IMMUNODEFICIENCY IN PATIENTS OF ASIAN ETHNICITY WITH HIV/HCV COINFECTION*

*Department of Pediatric Infectious Diseases of Karaganda State Medical University,  
KSPE «Karaganda Regional Center for Prevention and Control of AIDS» DHKR*

181 HIV-infected patients of Asian ethnicity were observed. The diagnosis of HIV infection was confirmed in patients by immunoblotting in the laboratory of the Republican AIDS Centre (Almaty) after a positive ELISA screening conducted by the Laboratory of AIDS Center (Karaganda).

An analysis of our study showed that viral load increases dramatically with the progression stage of the disease on the background of decrease CD4 +. This leads to loss of the body's ability to inhibit viral replication and eliminate the virus particles, resulting in higher concentrations of HIV in biological fluids, especially blood.

The relationship between the performance CD4 + and genotypes was observed. The immunosuppression was observed in patients with genotype 1 even in stage I and with genotype 3 at all stages of HIV infection.

*Key words:* co-infection, HIV infection, viral hepatitis C, Asian ethnicity, polymerase chain reaction

*Р. Х. Бегайдарова, Б. Н. Кошеров, А. Е. Дюсембаева, О. А. Золотарева, Ю. Г. Стариков*  
*АЗИАТ ҰЛТЫНЫҢ АИТВ/ВСГ КО-ИНФЕКЦИЯСЫМЕН СЫРҚАТ ПАЦИЕНТТЕРДЕГІ ИММУНТАПШЫЛЫҚ АУЫРЛЫҒЫН БАҒАЛАУ*

*Қарағанды мемлекеттік медицина университетінің Балалардың жұқпалы аурулары кафедрасы,  
ҚОДСБ «ЖИТС-ке қарсы күрес пен оның профилактикасы жөніндегі Қарағанды облыстық орталығы» КМҚК*

Азиат ұлтының 181 АИТВ–инфекциясымен ауыратын пациенттеріне зерттеу жүргізілді. АИТВ-инфекциясы диагнозы пациенттерде ЖИТС – орталығының зертханасында (Қарағанды қ.) жүргізілген скринингтік ИФА оң нәтижесінен кейін, Республикалық ЖИТС орталығының (Алматы қ.) зертханасында иммуноблоттинг әдісімен дәлелденген.

Зерттеу жұмыстарының талдауы, ауру сатысының үдеуі барысында CD4+ көрсеткіштерінің төмендеп, вирустық жүктеменің күрт жоғарылауын көрсетті. Соның салдарынан ағзаның вирус бөлшектерінің репликациясын тежеу және вирустық бөлшектерді элиминациялау қабілетін жоғалтуына, сөйтіп АИТВ биологиялық сұйықтықтарда, әсіресе қандағы концентрациясының жоғарылауына алып келеді. CD4+ мен генотип көрсеткіштері арасындағы өзара байланыс байқалды. 1 генотипті науқастарда аурудың I сатысында және 3 генотипте, АИТВ-инфекциясының барлық сатыларында иммуносупрессия белгілері анықталды.

*Кілт сөздер:* ко-инфекция, ВИЧ-инфекция, вирусты гепатит С, азиат ұлты, полимеразды-тізбекті реакция