

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «КАЗАНСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Гольц Майя Львовна

**РОЛЬ ЦИТОКИНОВ ПРИ ЕСТЕСТВЕННОМ ТЕЧЕНИИ СОЧЕТАННОЙ
ВГС/ВИЧ ИНФЕКЦИИ И В ПРОЦЕССЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ
ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С**

14.01.09 – инфекционные болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Фазылов В.Х.

Казань, 2014

Оглавление

Введение.....	4
Глава 1. Обзор литературы	
1.1 Современные представления о цитокинах (происхождение, классификация), их участие в иммунном ответе и значимость в клинической практике.....	10
1.2 Особенности иммунного ответа при сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции.....	14
1.2.1. Роль цитокинов в иммунном ответе при гепатите С.....	14
1.2.2 Основные механизмы формирования иммунопатологии ВИЧ-инфекции при участии цитокинов.....	19
1.2.3. Клинико-иммунологические особенности сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции.....	25
1.3. Противовирусная терапия ХГС у пациентов с ВИЧ-инфекцией.....	28
Глава 2. Материалы и методы исследования	
2.1 Общая клинико-лабораторная характеристика пациентов, внесенных в исследование.....	33
2.2 Методы исследования.....	47
Глава 3. Клеточный иммунный и цитокиновый статус пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией и ВИЧ-моноинфекцией с динамикой клинических проявлений при естественном течении инфекционного процесса.....	51
3.1. Сравнительная характеристика показателей иммунного статуса пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией и ВИЧ-моноинфекцией при естественном течении инфекционного процесса.....	51
3.2. Цитокиновый статус пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией и ВИЧ-моноинфекцией с учетом активности инфекционного процесса.....	56
3.3. Особенности клинико-иммунологического и цитокинового профиля у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией и ВИЧ-моноинфекцией на ранних сроках заболевания.....	60

3.4. Корреляционный анализ взаимосвязи цитокинов с показателями иммунного ответа при сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции и ВИЧ-моноинфекции с учетом активности инфекционного процесса.....	66
3.5. Динамика клинических проявлений у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией и ВИЧ-моноинфекцией при естественном течении инфекционного процесса (с учетом АлАТ, ВИЧ-нагрузки и числа CD4+ лимфоцитов).....	70
Глава 4. Клинико-иммунологическая и противовирусная эффективность ПВТ ХГС при сочетанной инфекции ВГС/ВИЧ	
4.1 Дизайн противовирусной терапии ХГС.....	82
4.2 Влияние ПВТ на клиническое течение, лабораторные клинико-биохимические показатели и морфологические характеристики пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией и ВГС-моноинфекцией.....	84
4.3 Динамика показателей цитокинового статуса во взаимосвязи с иммунологическими факторами пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией и ВГС-моноинфекцией на фоне ПВТ ХГС.....	95
4.4 Противовирусная эффективность с учетом прогностических критериев цитокинового и иммунного статусов при применении современных схем противовирусной терапии ХГС при ВГС-моноинфекции и сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции	105
Обсуждение полученных результатов.....	115
Выводы.....	125
Практические рекомендации.....	126
Список сокращений.....	127
Список использованной литературы.....	129

Введение

Актуальность проблемы. Вирусом гепатита С (ВГС) инфицированы примерно 180 миллионов, а вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) – около 40 миллионов человек во всем мире, в том числе 5 миллионов коинфицированы ВГС/ВИЧ (Kim A.Y., Chung R.T., 2009; Rotman Y., Liang T.J., 2009; Sherman K.E. et al., 2011). Вирусы гепатита С и ВИЧ имеют общие факторы риска передачи, поэтому сочетанная ВГС/ВИЧ инфекция встречается у 60–80% потребителей инъекционных наркотиков и 16–25% пациентов с риском инфицирования половым путем (Sherman K.E. et al., 2002; Антонова Т.В. и соавт., 2005; Бешимов А.Т., 2006; Покровский В.И., 2010; Лиознов Д.А., 2010; Макарова И.В., 2011). Поскольку ВГС-ассоциированное заболевание печени прогрессирует быстрее при наличии ВИЧ, исследования показывают, что вирусный гепатит является наиболее вероятной не-СПИД-ассоциированной причиной смерти лиц, живущих с ВИЧ (Weber R. et al., 2006), а наличие антител к ВГС повышает общий риск смерти (Chen T.Y. et al., 2009). До внедрения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) смертность от ВИЧ превышала таковую от гепатита С, но в эру ВААРТ, когда пациенты с ВИЧ живут дольше, вирусные гепатиты стали важными причинами заболеваемости и смертности в данной популяции (Bica I. et al., 2001; Weber R. et al., 2006).

Известно, что ВИЧ-инфекция тесно связана с персистирующей виремией ВГС, более высокой вирусной нагрузкой ВГС и сниженным ответом на терапию интерфероном. Высказана гипотеза, что нарушение вирус-специфических Т-клеточных ответов и количественная потеря лимфоцитов памяти, наблюдаемая при ВИЧ-инфекции, может быть причиной повышенных уровней РНК ВГС у коинфицированных пациентов (Lopez-Diequez M. et al., 2011; Loko M.A., 2010; Thein H.H. et al., 2008). Возможно, белки ВИЧ (tat, gp120) или сам ВИЧ напрямую меняет цитокиновую среду в печени через связывание или внедрение в гепатоциты, звездчатые клетки и резидентные иммунные клетки в печени (Tuyma A.C. et al., 2010). Кроме количественных изменений Т-клеток, ВИЧ может индуцировать качественные дефекты в иммунных ответах через нарушение

профиля секреции цитокинов. Изменение цитокинового профиля ведет к нарушению функции NK-клеток, усугубляя течение ХГС (Khakoo S.I. et al., 2004; Iannello A. et al., 2008), отсюда сочетанная инфекция с ВИЧ является одним из наиболее частых факторов быстрого прогрессирования фиброза печени до цирроза (Покровский В.В., 2008; Thein H.H., 2008).

Вследствие более быстрого прогрессирования заболевания печени, плохой переносимости антиретровирусной терапии (АРТ) и высокого риска гепатотоксичности, лечение хронической ВГС-инфекции у пациентов сочетанной инфекцией является приоритетным (Labarga P. et al., 2010). Клиренс ВГС приводит к регрессии фиброза печени и снижению риска гепатотоксичности на фоне АРТ (Labarga P. et al., 2010; Labarga P. et al., 2007). Однако, у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией противовирусная терапия ХГС (ПВТ) менее эффективна (Labarga P. et al., 2010).

Несомненно, клиническое течение, тяжесть заболевания и прогноз во многом зависят от качества иммунного ответа на внедрившийся вирус (Рахманова А.Г., 2006). Цитокины как эндогенные иммуномодуляторы, участвуют во всех этапах развития заболевания при естественном течении, а также играют важную роль в вирусном клиренсе, контроле инфекции и регенерации на фоне противовирусной терапии (Costantini S. et al., 2010).

Исходя из вышеизложенного, нами поставлены следующие цель и задачи исследования.

Цель исследования: Оценить цитокиновый профиль пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией при естественном течении инфекционного процесса и на фоне противовирусной терапии ХГС.

Задачи:

1. Изучить динамику отдельных цитокинов у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией при естественном течении инфекционного процесса в зависимости от вирусной нагрузки, функциональной активности клеточных факторов иммунитета и выраженности воспаления в сравнении с ВИЧ-моноинфекцией.
2. Определить особенности клинического течения и межклеточных взаимоотношений отдельных цитокинов в иммунном ответе на ранних сроках заболевания у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией при сравнительной характеристике с ВИЧ-моноинфекцией.
3. Оценить вирусологический ответ, клинико-ферментативную и морфологическую эффективность противовирусной терапии ХГС у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией и ВГС-моноинфекцией в сравнительном аспекте.
4. Выявить динамику ведущих цитокинов во взаимосвязи с клеточными факторами иммунного статуса пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией на фоне противовирусной терапии ХГС.

Научная новизна:

При естественном течении сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции и ВИЧ-моноинфекции определена сравнительная функциональная активность основных иммунокомпетентных клеток (CD4+, CD8+) с выработкой отдельных цитокинов; при сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции с высокой ВИЧ-нагрузкой установлено уменьшение числа CD4+ лимфоцитов, совпадающее со снижением уровня ИЛ-1 β и повышением – ИЛ-2, ИЛ-10, ИФН γ .

Впервые дана характеристика клинико-иммунологических особенностей сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции в сравнении с ВИЧ-моноинфекцией на ранних сроках заболевания (до 1 года) при различных путях инфицирования; при парентеральном инфицировании установлено более агрессивное течение сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции (с развитием саркомы Капоши, ВИЧ-

энцефалопатии), сопровождающееся подавлением Т-хелперного звена и активацией цитотоксического звена иммунного ответа.

Определены предикторы эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С при сочетанной инфекции с ВИЧ на основе цитокинового профиля, отражающие формирование стойкого вирусологического ответа.

Практическая значимость:

1. Расширены показатели иммунологического мониторинга при диспансерном наблюдении за пациентами ВИЧ-инфекцией с включением отдельных цитокинов для прогнозирования адекватного иммунного ответа и при естественном течении инфекции, и при противовирусной терапии ХГС.
2. Представлено клинико-лабораторное обоснование эффективности ПВТ ХГС при сочетанной инфекции с ВИЧ с учетом прогностических критериев стойкого вирусологического ответа (СВО).

Положения, выносимые на защиту:

1. Сочетанная ВГС/ВИЧ инфекция при естественном течении характеризуется выраженным по сравнению с ВИЧ-моноинфекцией дисбалансом в иммунном ответе: снижением числа CD4-клеток с активацией CD8-лимфоцитов, а прогрессирование сопровождается нарастанием уровней ИФН γ и ИЛ-2, снижением уровня ИЛ-1 β .
2. ВИЧ-инфекция на ранних сроках характеризуется повышением ИФН γ и ИЛ-1 β , при прогрессировании заболевания – их снижением и нарастанием уровней ИЛ-10 при снижении числа CD4 клеток; сочетанная ВГС/ВИЧ инфекция по сравнению с показателями ВИЧ-моноинфицированных пациентов ассоциирована с ранним снижением ИЛ-1 β на фоне выраженного угнетения Т-клеточного звена иммунитета и активации цитотоксических клеток.
3. Сочетанная ВГС/ВИЧ инфекция при естественном течении приводит к более агрессивному течению и быстрому прогрессированию иммунодефицита с

развитием СПИД-маркерных заболеваний (пневмоцистная пневмония, саркома Капоши, ВИЧ-энцефалопатия) по сравнению с ВИЧ-моноинфицированными пациентами, особенно на ранних сроках заболевания.

4. Противовирусная терапия ХГС у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией оказывает положительное влияние в отношении активных субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4⁺-, CD8⁺-клеток), с разнонаправленностью изменения уровней ведущих цитокинов (повышением уровня ИФН γ и ИЛ-10, снижением ИЛ-1 β), что в совокупности способствует снижению уровня РНК-ВИЧ и достижению стойкого вирусологического ответа по ВГС-инфекции.

Внедрение результатов исследований:

Рекомендации по определению отдельных цитокинов в мониторинге ПВТ ХГС у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией внедрены в практику работы врачей Республиканского Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями МЗ РТ (РЦПБ СПИД), Республиканской клинической инфекционной больницы (РКИБ) и учебный процесс кафедры инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета.

Апробация работы:

Материалы диссертации доложены на Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (Санкт-Петербург, 2009, 2011), XV, XVI, XVII Всероссийской научно-практической конференции «Молодые ученые в медицине» (Казань, 2009, 2010, 2011, 2012, 2014), представлены на Юбилейной научно-практической конференции, посвященной 85-летию кафедры инфекционных болезней КГМУ (Казань, 2010), 8-й Северо-Западной научной гастроэнтерологической сессии (Санкт-Петербург, 2011), Всероссийской межвузовской научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной 80-летию медико-профилактического факультета (Казань, 2011), XVI, XIX Российском конгрессе «Гепатология

сегодня» (Москва, 2011, 2014), 14-м Международном Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург-Гастро-2012» (Санкт-Петербург, 2012), II Международном конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Астана, 2012), II, III, IV Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2010, 2011, 2012); 88-й Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 200-летию Казанского государственного медицинского университета (Казань, 2014); VI Российской научно-практической конференции «Здоровье человека в XXI веке» (Казань, 2014).

Публикации:

По теме диссертации опубликованы 22 научные работы, в том числе 6 статей в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Личный вклад автора в проведенное исследование:

Автор участвовал в разработке дизайна исследования, лечебно-диагностическом процессе, сборе и анализе полученных клинико-лабораторных данных с формированием электронной базы. Автором проведена математико-статистическая обработка и обобщение полученных результатов, формулирование основных положений диссертации и оформление диссертационной работы. Автором проведено внедрение полученных результатов на клинических базах и в учебный процесс.

Структура и объем диссертации:

Диссертация написана на русском языке, изложена на 152 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, обсуждения результатов, практических рекомендаций, списка литературы (89 отечественных, 144 иностранных источника). Работа иллюстрирована 41 таблицей и 25 рисунками.

Глава 1. Обзор литературы

1.1 Современные представления о цитокинах (происхождение, классификация), их участие в иммунном ответе и значимость в клинической практике

Цитокины – низкомолекулярные белки (средняя молекулярной масса составляет 15-60 кД), продуцируемые клетками различных типов конститутивно или под влиянием активирующих воздействий. Цитокины регулируют эмбриогенез, закладку и развитие органов, в том числе и органов иммунной системы, защитные реакции организма на местном и системном уровне, процессы регенерации тканей (Возианов А.Ф. и др., 1998; Ройт А. и др., 2000; Фрейдлин И.С., 1999; Черешнев В.А. и др., 2001; Кетлинский С.А.; 2008). Ряд белков этого класса опосредует процесс запрограммированной клеточной гибели – апоптоз (Буеверов А.О. и др., 2002; Ветра Я.Я. и др., 2000; Дмитриева Е.В. и др., 2002). Цитокины служат важнейшими медиаторами клеточных взаимодействий. Они обеспечивают передачу сигнала, обмен информацией между клетками одного органа, связь между органами и системами как в физиологических условиях, так и при действии различных патогенных факторов, в том числе инфекционных. У здоровых людей содержание цитокинов в биологических жидкостях минимально, они выявляются в микрообъемах, достаточных для проявления биологического эффекта. При патологических состояниях общее число и содержание отдельных цитокинов резко возрастает. В настоящее время идентифицировано более 200 цитокинов, и их число продолжает увеличиваться (Кетлинский С.А., 2008).

Классификация цитокинов носит достаточно условный характер в связи с плейотропностью и избыточностью их эффектов и основывается в основном на их биологических свойствах (Симбирцев А.С., 2002; 2004). К цитокинам относятся интерфероны (ИФН) – большая группа противовирусных полипептидов; колониестимулирующие факторы (КСФ), вызывающие размножение и дифференцировку клеток-предшественников различных ростков гемопоэза на разных этапах их созревания; хемокины, или хемотаксические цитокины, обеспечивающие активацию процессов миграции различных типов лейкоцитов и

некоторых других клеток; трансформирующие факторы роста (ТФР); группа фактора некроза опухолей (ФНО); интерлейкины (ИЛ) с исторически сложившимися порядковыми номерами и некоторые другие. Интерлейкины с 1 по 28 могут быть разделены на провоспалительные и противовоспалительные цитокины, ростовые и дифференцировочные факторы лимфоцитов, отдельные регуляторные цитокины. Исходя из основных биологических свойств, такие как ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , КСФ относят к разряду провоспалительных цитокинов, а ИЛ-10, ИЛ-4, ИЛ-13, ТФР- β и отчасти ИЛ-6 – к разряду противовоспалительных цитокинов.

Цитокины реализуют биологический эффект посредством связи с высокоспецифичными рецепторами, локализующимися на мембранах клеток-мишеней. Для большинства цитокинов мишенями служат ядерные клетки крови, иммунокомпетентные, эндотелиальные, эпителиальные, гладкомышечные и другие тканевые клетки. В зависимости от конкретных условий цитокины могут стимулировать либо ингибировать физиологические и патологические процессы (рост, пролиферацию, старение клеток, гемопоэз, апоптоз, воспаление, иммунный ответ, метаболизм, регенерацию тканей и др.) (Авдеева Ж.И. и др., 2002; Гольденберг Е.А. и др., 2001; Ройт А. и др., 2000; Труфакин В.А., 2001; Фрейдлин И.С., 1999; Хаитов Р.М. и др., 2000; Ярилин А.А., 1997). Цитокины многофункциональны, универсальны, плеiotропны. В организме цитокины тесно взаимодействуют между собой, образуя комплексную сетевую систему, запускающую и регулиующую целый каскад воспалительных, иммунных, метаболических процессов, направленных на нейтрализацию и элиминацию патогенных агентов. Известно, что важнейшей составляющей, поддерживающей естественную резистентность организма, выступает система естественной цитотоксичности, выполняющая роль первой линии противоопухолевой и противовирусной защиты, контролирующая процессы активной пролиферации и способствующая элиминации функционально устаревших клеточных форм (Чекнев С.Б., 2003). В механизмах обеспечения регуляторного баланса системы естественной цитотоксичности в организме цитокиновая сеть усиливает

эндогенные влияния на цитотоксические реакции, опосредуя ряд контактных и дистантных регуляторных взаимодействий, определяя уровень активности клеточных популяций различной тканевой и органной принадлежности. Цитокины принимают непосредственное участие в формировании неспецифической защиты и специфического иммунитета, образующих в комплексе единую интегративную клеточно-гуморальную систему защиты организма (Нестерова И.В., 2005; Пальцев М.А., 1995; Ройт А. и др., 2000; Dai Z. et al., 2004). Регуляция защитных реакций организма цитокинами происходит не только в рамках иммунной системы, но и путем организации защитных реакций на уровне целостного организма за счет регуляции практически всех сторон развития воспаления и иммунного ответа (Кетлинский С.А., 2008). Синтез цитокинов начинается при проникновении в ткани патогенов либо нарушении их целостности. Продукция цитокинов является составной частью клеточного ответа, связанного с распознаванием клетками миеломоноцитарного ряда сходных структурных компонентов различных патогенов, называемых патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (Medzhitov R., Janeway C., 1997). Это могут быть липополисахариды грамотрицательных бактерий, пептидогликаны грамположительных бактерий, флагеллин или ДНК, богатая CPG-последовательностями, что характерно для ДНК всех видов бактерий. Лейкоциты экспрессируют соответствующие паттерн-распознающие рецепторы, также называемые Toll-like receptors (TLR), и специфичные для определенных структурных паттернов микроорганизмов (Brightbill H., Modlin R., 2000). После взаимодействия микроорганизмов или их компонентов с TLR запускается внутриклеточный каскад передачи сигнала, приводящий к усилению функциональной активности лейкоцитов и экспрессии генов цитокинов (Akira S., Takeda K., 2004; Beutler B., 2004). Активация TLR приводит к синтезу комплекса провоспалительных цитокинов и интерферонов I типа, главным образом ИФН- α/β . Синтез комплекса провоспалительных цитокинов из семейств ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО и хемокинов стимулирует большинство дальнейших событий в развитии воспалительной реакции и обеспечивает всеорное расширение активации

различных типов клеток, включая все типы лейкоцитов, дендритные клетки, Т- и В-лимфоциты, NK-клетки, клетки эндотелия и эпителия, фибробласты и др. Это обеспечивает последовательные этапы развития воспалительной реакции, являющейся основным механизмом реализации врожденного иммунитета. Механизм, связанный с синтезом ИФН, обеспечивает реализацию противовирусной защиты. ИФН I типа обладают прямым противовирусным действием за счет блокирования транскрипции; подавляют пролиферацию клеток, блокируя тем самым распространение вируса. Кроме того, происходит активация функций NK-клеток и усиление экспрессии молекул МНС I класса, увеличивающее эффективность представления вирусных антигенов цитотоксическим Т-лимфоцитам, и, соответственно, активацию специфического распознавания инфицированных вирусом клеток Т-лимфоцитами – первого этапа лизиса инфицированных клеток-мишеней. (Кетлинский С.А., 2008).

Изучение уровней цитокинов позволяет получить информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток, о тяжести воспалительного процесса, его переходе на системный уровень и прогнозе о соотношении процессов активации Т-хелперов 1-го и 2-го типов, что очень важно при дифференциальной диагностике ряда инфекционных и иммунопатологических процессов (Демьянов А.В. и др., 2003; Маммаев С.Н. и др., 2001; Семененко Т.А., 2000; Шерлок Ш., 1999; Medina J. et al., 2001).

Таким образом, цитокины характеризуются широким спектром биологических свойств, многофункциональностью, универсальностью, плеiotропностью. Пристальное внимание в настоящее время уделяется исследованию роли цитокинов в патогенезе заболеваний печени, и особенный интерес вызывает изучение хронических вирусных гепатитов. Данные литературы о содержании и биологических свойствах цитокинов при вирусных заболеваниях печени противоречивы, что требует дальнейших исследований в этом направлении.

1.2. Особенности иммунного ответа при сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции

1.2.1. Роль цитокинов в иммунном ответе при гепатите С

Считается, что иммуноопосредованные механизмы играют главнейшую патогенетическую роль в развитии ХГС (Nelson D.R., 2001). Инфицирование ВГС приводит к выраженным нарушениям в иммунном ответе, проявляющимся снижением числа лимфоцитов и их субпопуляций (CD4, CD8, CD16) с одновременной активизацией гуморального звена с повышением выработки IgM, IgG, отражающим преобладание Th-2 ответа над Th-1, что не обеспечивает полноценной противовирусной защиты (Мицура В.М., 2004; Попова Л.Л., 2009). При этом центральную роль в регуляции развития как местного иммунитета в месте локализации возбудителя, так и общей реакции организма на патоген отводят цитокинам (Ивашкин В.Т. и др., 2002). Цитокины обеспечивают взаимодействие клеток внутри печени и связь печени с другими органами как в физиологических условиях, так и при действии различных патогенных факторов, в том числе вирусной инфекции. Почти единодушным является признание повышенного содержания в сыворотке крови таких цитокинов, как ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-10, и снижение концентрации ИЛ-2, ИФН- γ (Курамшин Д.Х., 2001; Маммаев С.Н., 2001; Симбирцев А.С., 2004; Herbein G. O'Brien W.A., 2000). Однако в работах Л.С. Приймаги с соавт. (2002, 2004) отмечено повышенное содержание сывороточного ИФН- γ у пациентов с ХГС по сравнению с контрольной группой и отсутствие различий в концентрации ИЛ-2 между группами больных и здоровых людей. В то время как в работах других авторов зафиксировано значимое повышение уровня ИЛ-2 в сыворотке крови больных ХГС по мере прогрессирования нарушений клеточного иммунитета, проявляющихся в первую очередь снижением CD4-лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса (Мицура В.М., 2004; Сапронов Г.В., 2003). Высокое содержание цитокинов при вирусных поражениях печени может быть обусловлено не только увеличением их синтеза, но и нарушением клиренса, своевременного выведения их из организма, а также нарушением их инактивации

поврежденной печени (Курамшин Д.Х., 2001; Носик Н.Н., 2000). Избыточное количество цитокинов, их чрезмерный выброс в свою очередь может стать фактором прогрессирования патологического процесса, оказывать прямое повреждающее действие на паренхиматозные клетки, опосредуя различные клинические проявления ХГС.

Исследованиями последних лет показано, что в иммунопатогенезе ХГС важную роль играет нарушение баланса продукции цитокинов Th1/Th2 клетками (Мезенцева М.В. и др., 2002; Ивашкин В.Т., 2002; Курамшин Д.Х., 2001; Маммаев С.Н., 2001; Попова Л.Л., 2009). Дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в пользу последних может приводить к нарушению лизиса зараженных гепатоцитов и элиминации вирусных частиц с развитием хронического воспаления (Давтян Т.Л., 2002; Маммаев С.Н., 2001; Носик Н.Н., 2000). У большинства больных ХГС наблюдается неспособность клеточного, гуморального и цитокинового ответа элиминировать вирус. В попытке уничтожить вирус иммунная система приводит к распространению повреждения печени, которое часто наблюдается у больных ХГС (Буеверов А.О. и др., 2002; Корочкина О.В. и др., 2002; Dumoulin F.L. et al., 2001). Цитокины, продуцируемые Th1-лимфоцитами ИФН- γ , ИЛ-2 усиливают клеточный иммунитет, при котором CD8⁺ лимфоциты ингибируют гуморальный иммунитет и дают защитный эффект против инфекционных агентов, инактивируемым благодаря реакциям клеточного иммунитета (Barnes E. et al., 2004; Ward S. et al., 2002). В ряде работ показано, что при хронизации ВГС-инфекции наблюдаются слабый CD4⁺-Т-клеточный ответ и обратное соотношение числа Th (преобладание количества Th2) и продуцируемых ими цитокинов (Accapezzato D. et al., 2004; Wedemeyer H., 2003). M.G. Neuman et al. (2001) и N. Boyer et al. (2002) считают, что недостаток продукции ИЛ-2 может способствовать хронизации ВГС-инфекции. Th2-цитокины (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13) усиливают гуморальный иммунитет и ингибируют клеточный ответ (Neuman M.G. et al., 2002; Reherrmann B., 2003). В то же время в развитии хронического воспаления центральную роль играют ИФН- γ , а также ФНО- α и ИЛ-1, которые секретируются

соответственно Th1-хелперными клетками и макрофагами (Alvarado Esquivel C. et al., 2002; Kakimi K., 2003).

Одну из ключевых ролей играет ФНО- α , который оказывает мощное провоспалительное действие и имеет важное значение в патогенезе тканевого повреждения. Биологические эффекты ФНО- α во многом зависят от его концентрации. Низкий уровень продукции цитокина необходим для поддержания противоопухолевой и противовирусной активности, ограничения размера пула лимфоцитов путем индукции апоптоза. Значительное повышение уровня ФНО- α , как правило, сопряжено с реакцией повреждения и воспаления, а сверхвысокие концентрации – с развитием тяжелых генерализованных расстройств, полиорганной недостаточностью (Приймаги Л.С., 2002; Симбирцев А.С., 2004; Rosen H.R., 2003; Yoshioka K. et al., 1999; Yuan A.L., 1994). ФНО- α играет значительную роль в координации воспалительного ответа и цитокинового каскада, дает гепатотоксический эффект, принимает участие в апоптозе поврежденных вирусом клеток. Апоптоз инфицированных гепатоцитов, опосредуемый этим цитокином, препятствует циклу репликации гепатотропных вирусов (Ярилин А.А. и др., 2000, Gremion C. et al., 2004). Повышенные уровни ФНО- α в плазме крови больных ХГС установлены многими исследователями (Маммаев С.Н. и др., 2001; Приймаги Л.С. и др., 2002; Yoshioka K. et al., 1999). Считают, что содержание ФНО- α в сыворотке крови больных ХГС отражает его уровень в печени, значительно превышая уровни здоровых лиц, и возрастает с увеличением активности воспаления (Шапиро И.Я., 2002).

Широкий спектр биологической активности ИЛ-1 свидетельствует, что этот цитокин является главным медиатором развития местной воспалительной реакции и острофазового ответа на уровне всего организма. ИЛ-1 способны продуцировать моноциты, макрофаги, клетки микроглии, астроциты, фибробласты. Одним из сильнейших стимулов для продукции ИЛ-1 является ФНО- α , но ИЛ-1 также может стимулировать продукцию ФНО- α (Ройт А., 2000; Ярилин А.А., 1999). Установлена прогностическая роль повышенной продукции ИЛ-1 и ФНО- α как неблагоприятных факторов при обострении хронических заболеваний печени

(Царегородцева Т.М., 2003; Fabris C. et al., 1999; Piazzola G. et al., 2000). При этом уровни данных цитокинов отражают степень мезенхимального воспаления в печени при ХГС лучше, чем ее биохимические параметры воспаления (Астахин А.В., 2002; Гусев Д.А. и др., 2001; Лукина Е.А. и др., 2000).

Физиологические эффекты ИФН- γ направлены как на поддержание неспецифического воспаления, так и на регуляцию адаптивного иммунного ответа, что важно для обеспечения адекватного состояния противовирусного иммунитета (Киселев О.И. и др., 2002; Царегородцева Т.М., 2003; Oppenheim J., 2000). Высокий уровень продукции ИФН- γ обычно ассоциируется с эффективным иммунным ответом против внутриклеточных патогенов. Очевидно, что ИФН- γ является главным медиатором клеточного иммунитета. Он синтезируется Т-лимфоцитами 1 типа и играет важную роль в качестве макрофагаактивирующего фактора, стимулятора функциональной активности CD8-клеток и NK-клеток (Радченко В.Г., 2004; Ройт А., 2000; Freeman A.J. et al., 2001). Для дисбаланса цитокиновой регуляции у больных ХГС характерно снижение индуцированной продукции мононуклеарами ИФН- γ – маркера активированных Th1-клеток. Нарушение продукции ИФН- γ может расцениваться как изменение субпопуляционного соотношения Т-хелперов в пользу преобладания Th2 и служит патогенетическим признаком неоптимальной стратегии иммунного ответа при ВГС-инфекции (Лукина Е.А. и др., 2000; Никитин В.Ю., 2001; Рындина Е.И., 2001; Ющук Н.Д. и др., 2000). Однако в ряде работ показано увеличение содержания ИФН- γ в периферической крови, что, по мнению авторов, способствует поддержанию воспалительного процесса в очаге поражения, увеличению цитотоксической активности клеток, инфильтрирующих пораженные ткани (Приймаги Л.С. и др., 2004; Царегородцева Т.М., 2003).

ИЛ-2 играет ключевую роль в формировании иммунного ответа, синтезируется Th1-клетками. Этот цитокин инициирует и регулирует преимущественно клеточный иммунный ответ, стимулирует пролиферацию и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов в клетки-эффекторы, синтез цитокинов, антител (Ройт А., 2000; Ярилин А.А., 1999). Наличие рецептора к ИЛ-2 (CD25) служит одним из

показателей морфофункциональной зрелости иммунокомпетентных клеток. Повышение в периферической крови содержания растворимых рецепторов к ИЛ-2 (ИЛ-2p) – показатель активации иммунокомпетентных клеток, прежде всего Th1 типа. Низкий уровень ИЛ-2, ИЛ-2p, CD25 на лимфоцитах периферической крови, наблюдаемый в ряде случаев при хронических вирусных гепатитах, свидетельствует об угнетении иммунного ответа, что затрудняет элиминацию вирусов, способствует их длительной персистенции в организме (Буеверов А.О. и др., 2002; Царегородцева Т.М. и др., 2001).

ИЛ-10 – типичный противовоспалительный цитокин, ингибирующий продукцию ИФН- γ , ИЛ-2 и весь Th1-ответ, он также повышает активность Th2-типа и синтез продуцируемых ими цитокинов – ИЛ-4, 6, 10 (Ройт А., 2000; Ярилин А.А., 1999). Избыток ИЛ-10 ведет к снижению противoinфекционной защиты и развитию хронических инфекций (Тотолян А.А., 2000; Хаитов Р.М., 2000). Рядом авторов отмечено его повышение в сыворотке крови при хроническом вирусном гепатите (Буеверов А.О. и др., 2002; Гусев Д.А. и др., 2001; Лукина Е.А. и др., 2000; Мансурова Ф.Х., 2005; Никитин В.Ю., 2001; Рындина Е.И., 2001; Царегородцева Т.М. и др., 2001).

Белковые продукты вируса гепатита С могут блокировать внутриклеточную передачу сигналов от рецепторов интерферона, а также, индуцируя секрецию ИЛ-10 и ИЛ-4, угнетать продукцию ИЛ-2 и ИФН- γ активированными Т-лимфоцитами (Delpuech O. et al., 2001; Woitas R.P. et al., 2002). Это может воздействовать на баланс влияний Th1 и Th2 лимфоцитов и вызывать смещение его в пользу Th2, что, вероятно, является частью стратегии выживания вируса и одним из механизмов нарушения адекватного иммунологического реагирования при ХГС (Курамшин Д.Х. и др., 2001; Маммаев С.Н. и др., 2001; Сенников С.В., 2003; Симбирцев А.С., 2004; Herbein G., O'Brien W.A., 2000).

Таким образом, цитокины играют важную роль в иммунном ответе, модулируя реакции клеточного и гуморального его звеньев, участвуя в контроле вирусной репликации, а также вносят существенный вклад в гепатоцеллюлярное повреждение при ХГС. Однако данные литературы о содержании цитокинов у

больных ХГС и их роли в заболевании весьма противоречивы и требуют дальнейших исследований.

1.2.2. Основные механизмы формирования иммунопатологии ВИЧ-инфекции при участии цитокинов

Проникновение вируса ВИЧ в клетку является многоэтапным процессом, который начинается со связывания вируса с его клеточным рецептором на Т-хелперах или моноцитах/макрофагах и других типах мононуклеарных фагоцитов. Слияние ВИЧ с мембраной клетки-мишени приводит к дезинтеграции вирусного ядра и выбросу РНК ВИЧ в цитоплазму, где она подвергается транскрибированию с помощью обратной транскриптазы в двухнитевую ДНК. Затем вновь образованная ДНК транспортируется в ядро и с помощью интегразы встраивается в геном клетки (Бобкова М.Р., 2004).

ВИЧ-1 и -2 проявляют тропность к CD4 Т-лимфоцитам посредством связывания гликопротеина вирусной оболочки gp120 с CD4-молекулой, расположенной на поверхностной мембране Т-хелперов и представляющей собой основной рецептор для входа вируса в клетку. ВИЧ поражает как Т-хелперы 1, так и 2 типа, но в Th1 вирус встраивается в геном рядом с регуляторными последовательностями гена ИЛ-2, подавляя продукцию ИЛ-2, являющегося Т-клеточным ростовым фактором. Этого не происходит с ИЛ-4 в случае инфицирования Th2 (Montaner L., Gordon S., 1994).

Вероятно, при инфицировании клеток последующая продукция цитокинов является результатом взаимодействия ВИЧ и CD4, однако топография сайтов CD4-связывающего региона, которые индуцируют цитокины, остается невыясненной. Различные регионы gp120, соответствующие аминокислотным остаткам 426-452, 436-451, 369-384 и 255-272, могут участвовать в связывании CD4-молекул, расположенных на лимфоцитах, а возможно, и других мононуклеарных клетках (Кетлинский С.А. и др., 1996).

ФНО играет решающую роль в экспрессии вирусного генома при ВИЧ-инфекции. Показано, что ВИЧ-1 и -2 напрямую индуцируют продукцию ФНО, а обработка ФНО инфицированных клеток усиливает процесс репликации в 10 и более раз (Кетлинский С.А. и др., 1992). Данные свидетельствуют, что связывание gp120 с CD4 приводит к индукции синтеза ФНО, который, в свою очередь, способствует репликации вируса, находящегося в «дремлющем» состоянии в клетке. Индукция под воздействием пептида 426-452, в момент его связывания с молекулой CD4, приводит к секреции не только ФНО, но также ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-2 (Кетлинский С.А. и др., 1996).

Т-лимфоциты при ВИЧ-инфекции снижают пролиферацию, образование клонов, реактивность в смешанной культуре лимфоцитов. Эти дефекты объясняются тем, что Т-лимфоциты утрачивают способность продуцировать Т-клеточный ростовой фактор – ИЛ-2. ИЛ-2 влияет также на дифференцировку Т-клеток в различные функциональные субпопуляции – CD4 и CD8, и на активность естественных киллеров. Дефицит ИЛ-2 нарастает с прогрессией заболевания. Снижение продукции ИЛ-2 ассоциируется со снижением числа CD4-лимфоцитов, их хелперной активности, способности реагировать на повторное введение антигена, реакции в смешанной культуре лимфоцитов и пролиферации в ответ на фитогемагглютинин (Рахманова А.Г. и др., 2004). Причины исчезновения CD4-клеток из периферической крови различны, среди них можно выделить апоптоз, который может быть инициирован у CD4- и CD8-лимфоцитов при активации антигеном (Покровский В.В. и др., 2000; Чеснокова Н.П. и др., 2006). Инфицирование ВИЧ сопровождается значительным повышением поверхностной экспрессии рецептора гибели Fas на поверхности CD4-клеток (Körner C. et al., 2011). Однако недавно стало известно, что при ВИЧ-инфицировании апоптоз играет незначительную роль в гибели CD4-клеток. Изучавшие этот вопрос авторы (Cooper A. et al., 2013) пришли к выводу, что CD4-лимфоциты подвергаются прямой гибели от вируса путем некроза, триггером которого является интеграция вируса. Так, ингибитор интегразы ралтегравир прекращал ВИЧ-1-индуцированную гибель CD4-клеток.

Кроме того, важен и аутоиммунный процесс. Структура gp120 несет аллоэпитопы, которые идентичны эпитопам молекул МНС II класса, рецептора ИЛ-2, тимозина и ряда других. Именно аллоэпитопы вирусной оболочки позволяют ВИЧ уйти от иммунологического надзора и беспрепятственно проникать в клетки-мишени. Нарушения в транспортировке CD4-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции также являются причиной снижения Т-хелперов в крови пациентов (Кетлинский С.А., 2008). CD4-клетки, экспрессирующие рецепторы для ВИЧ - CD4 и CXCR4, направляются в костный мозг, приводя к множественной утрате клеток из периферической крови и тканей, где они обычно находятся. Особенно важно, что Т-хелперы 1 типа, контролирующие развитие вируса, несут на своей поверхности преимущественно CXCR3, и в связи с этим их трафик может быть изменен, и они также могут покинуть предназначенные для них места в лимфоидных органах (Sallusto F. et al., 1998). ВИЧ влияет на функциональную активность В-лимфоцитов, увеличивая синтез иммуноглобулинов и особенно продукцию IgG. Большинство антител, несмотря на присутствие вируса, являются неспецифическими (лишь около 5% от всех иммуноглобулинов – специфические) и их вырабатывается значительно больше, чем нормальными В-клетками. Гиперпродукция иммуноглобулинов нарастает в процессе развития инфекции (Рахманова А.Г. и др., 2004; Lederman M. et al., 2004; Хофман Ч. и др., 2005). По данным Jelacic K. et al., 2013, протеин оболочки ВИЧ gp120 связывается и включается в сигнальный путь через $\alpha 4\beta 7$ на наивных В-клетках, что приводит к абортивному пролиферативному ответу. В первичных В-клетках сигналы gp120 через $\alpha 4\beta 7$ приводят к повышению экспрессии иммуносупрессивного цитокина ТФР- $\beta 1$ и FcRL4, ингибиторного рецептора, экспрессирующегося на В-клетках. Таким образом, в дополнение к хронической активации иммунной системы, вирусные белки вносят прямой вклад в ВИЧ-ассоциированную В-клеточную дисфункцию. При ВИЧ-инфекции наблюдается нарушение В-клеточного гомеостаза, снижение числа В-клеток памяти и нарушение функции IgM и IgG антител (L. Yin et al., 2013). ИЛ-6 играет главную роль в терминальной В-клеточной дифференцировке в иммуноглобулин

секретирующие клетки. Оболочечный белок вируса gp120 действует напрямую на CD4 клоны Т-клеток, индуцируя синтез ИЛ-6 и увеличивая его продукцию (Рахманова А.Г. и др., 2004; Бобкова М.Р., 2006). Увеличенное количество продуцируемых цитокинов может быть связано с активацией клеток-продуцентов суперантигенами, которые имеются в структуре вируса. Возможно, что суперантигены способствуют мощному выбросу цитокинов, среди которых ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО и ИЛ-10 могут стимулировать продукцию антител, с одной стороны, а с другой – способствовать гибели ВИЧ-инфицированных В-лимфоцитов (Кетлинский С.А., 2008).

Многие вирусы, включая ВИЧ-1 и -2, используют активацию синтеза и эффекты действия цитокинов хозяина для регуляции своей экспрессии и поддержания вируса в латентном состоянии в клетке до возникновения соответствующих условий микроокружения. Общая концепция цитокин-индуцированных изменений вирусной перmissивности состоит в том, что цитокины могут влиять на этот процесс в зависимости от цитокина, вовлекаемого вируса и типа клетки-хозяина (Butera S., 1993). Клетки, интегрирующие ВИЧ и содержащие «дремлющие» провирусы, похожи на существующий *in vivo* резерв клеток, которые не экспрессируют ВИЧ вплоть до того момента, пока не возникнут нужные комбинации внешних стимулов (Williams S.A., Greene W.C., 2007). Группа цитокинов, ответственная за стимуляцию экспрессии генома и синтеза белков ВИЧ, не так мала. Цитокины, вовлеченные в гомеостатическую регуляцию иммунного ответа, такие как ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО, усиливают экспрессию ВИЧ. ИЛ-2 активирует покоящиеся Т-хелперы и также способствует повышению перmissивности (Prins J.M. et al., 1999; Popik W., Pitha P.M., 1993; Folks T.M. et al., 1987; Poli G., Kinter A.L., Fauci A.S., 1994). Провоспалительные цитокины ИЛ-1 α и ИЛ-1 β индуцируют экспрессию ВИЧ в латентно инфицированной промиелоцитарной линии человека U1 (Poli G., Fauci A., 1993; Biswas P. et al., 1994).

Комплекс иммунорегуляторных сетей цитокинов, поддерживающих иммунный гомеостаз, даже в течение стадий кажущейся иммунологической стабильности

при ВИЧ-инфекции способствует поддержанию постоянного уровня вирусной экспрессии в течение продолжающегося бессимптомного периода инфекции.

Уровни многих циркулирующих цитокинов (ИФН γ , ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10) повышены у пациентов с ВИЧ-инфекцией. ВИЧ и его структурные компоненты индуцируют экспрессию цитокинов в различных типах клеток (Norris P.J. et al., 2006; von Sydow M. et al., 1991; Graziosi C. et al., 1996; Sinicco A. et al., 1993). Кроме вирусных структурных белков геном ВИЧ кодирует ряд регуляторных белков, которые влияют на вирусную репликацию и нормальную физиологию клетки. Регуляторный белок Tat оказывает влияние на клеточный ответ, включая индукцию экспрессии генов ФНО и ИЛ-6 (Buonaguro L. et al., 1992). ФНО, в свою очередь, усиливает синтез и продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-6, а они усиливают экспрессию генома ВИЧ (Norris P.J. et al., 2006).

Известно, что на активированных Т-лимфоцитах изменяется экспрессия одного из рецепторов ИЛ-2 – p55 (CD25-антиген или α -цепь рецептора ИЛ-2) (Кетлинский С.А., 2008).

У пациентов с ВИЧ-инфекцией изменены синтез и продукция многих цитокинов. Эти нарушения опосредуют белки вируса, попадая в циркуляцию. Рекомбинантный gp120 ВИЧ при взаимодействии с мононуклеарами периферической крови индуцирует широкий спектр цитокинов, таких как ИФН- α , - γ , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-1 α , - β , ФНО, но не влияет на продукцию ИЛ-2 и ИЛ-4 (Ameglio F. et al., 1994).

Как известно, для инициации иммунного ответа Т-клетки должны перейти из состояния покоя в активированное состояние, что и происходит под воздействием антигенов (Ройт А., 2000). Переход Т-клеток в активированное состояние сопровождается синтезом *de novo* ИЛ-2. Покоящиеся Т-клетки не экспрессируют высокоаффинных рецепторов к ИЛ-2, но после активации их экспрессия происходит достаточно быстро. Взаимодействие ИЛ-2 с его индуцированными клеточными рецепторами вызывает клеточную пролиферацию, кульминацией которой является появление эффекторных клеток, необходимых для полной реализации иммунного ответа (Кетлинский С.А., 2008). При ВИЧ-инфекции

покоящиеся Т-клетки экспрессируют ИЛ-2R α , но число лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы, достоверно снижено, причем вирус индуцирует увеличение скорости сбрасывания ИЛ-2R α с поверхности клетки (Zola H. et al., 1991). Этим объясняется повышение у пациентов с ВИЧ-инфекцией растворимых форм ИЛ-2R α в сыворотке крови.

Повышение уровней ФНО и ИЛ-1 β в сыворотке крови больных ВИЧ-инфекцией отмечено многими авторами (Barcellini W. et al., 1996; Norris P.J. et al., 2006; von Sydow M. et al., 1991; Graziosi C. et al., 1996; Sinicco A. et al., 1993; Rizzardì G.P., 1996). Увеличение продукции ИЛ-1 приводит к активации Т- и В-лимфоцитов, что способствует увеличению числа инфицированных ВИЧ клеток. ИЛ-1 β индуцирует продукцию ИЛ-6, действующего на пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов. ИЛ-1 β способствует запуску апоптоза Т-хелперов 1 типа, индуцирует экспрессию рецепторов для ФНО, обуславливая еще большие нарушения в иммунной системе. ФНО усиливает пролиферацию Т-клеток, способствуя тем самым активации репликации вируса, находящегося в «дремлющем» состоянии, индуцирует продукцию ИЛ-1 β и ИЛ-6. Кроме того, ФНО оказывает также прямое цитотоксическое действие на инфицированные ВИЧ Т-лимфоциты.

Прогрессирующая Т-клеточная дисфункция сопровождает ВИЧ-инфекцию и характеризуется вначале исчезновением пролиферативного ответа на «забытые» антигены, затем на аллогенную стимуляцию и в конечном счете – отсутствием ответа на митогены. При этом наблюдаются изменения цитокинового профиля: снижение и исчезновение продукции ИЛ-2 и ИФН γ сопровождается подъемом продукции ИЛ-4 и ИЛ-10 мононуклеарами периферической крови ВИЧ-инфицированных пациентов после стимуляции антигеном или митогенами (Clerici M., Shearer G.A., 1993; Graziosi C., 1994; Fust G. et al., 1995; Navikas V. et al., 1995). Эти изменения знаменуют переход из Th1 в Th2, т.е. клеточного иммунитета в гуморальный, преобладание последнего ассоциируется с прогрессированием ВИЧ-инфекции. Механизм, контролирующий данное переключение, является многофакторным, но ВИЧ играет непосредственную и

активную роль в этом процессе, изменяя продукцию иммунорегуляторных цитокинов. Дисбаланс продукции провоспалительных и Т-регуляторных цитокинов при ВИЧ-инфекции играет роль пускового механизма для программированной клеточной гибели – апоптоза (Abbas W., Herbein G., 2013). ВИЧ, вызывая гиперпродукцию ИЛ-1, ФНО, ИЛ-6 и гипопродукцию главного ростового фактора Т-лимфоцитов – ИЛ-2, способен вызывать высокую степень апоптотических процессов в лимфоидных клетках и играть решающую роль в механизме гибели CD4⁺ Т-лимфоцитов.

1.2.3. Клинико-иммунологические особенности сочетанного течения ВГС/ВИЧ инфекции

Проблема сочетанного течения ВИЧ и ВГС особенно актуальна вследствие того, что вирусы имеют общие пути передачи. Во всем мире зарегистрировано 180 млн случаев ХГС, с общей распространенностью 3%. Примерно 4-5 млн пациентов с ХГС инфицированы ВИЧ. По данным различных авторов, распространенность ВГС-инфекции среди ВИЧ-инфицированных пациентов варьирует от 33 до 59%, а у потребителей инъекционных наркотических средств может превышать 80% (Голиусов А. Т., Л.А. Дементьева, 2010; Антонова Т.В. и др., 2005; Бешимов А.Т., 2006; Лиознов Д.А., 2010; Покровский В.И., 2010; Mehta S.H. et al., 2005; Rauch A. et al., 2005; Lissen E. et al., 2006; Danta M. et al., 2007).

Существует ряд особенностей инфекционного процесса ВГС у ВИЧ-инфицированных пациентов: 1. повышенный уровень персистенции РНК ВГС в сыворотке крови (примерно в 2 раза, выявляется у 75-98% анти-ВГС-положительных пациентов), что свидетельствует об активной репликации вируса. 2. Частое серонегативное течение (обнаружение РНК ВГС при отсутствии анти-ВГС в 2-6% случаев, в ряде популяций до 20% случаев), что обусловлено дефицитом антительного иммунного ответа, усугубляющимся при прогрессировании ВИЧ-инфекции. 3. Более высокая вирусная нагрузка ВГС (примерно в 3-10 раз – возрастает непосредственно после сероконверсии ВИЧ, повышается по мере

снижения уровня CD4-лимфоцитов), что может способствовать более быстрому прогрессированию гепатита (Макарова И.В., 2011; Netski D.M., 2007).

Недавние исследования показали более высокие уровни Т-клеточной активации у пациентов сочетанной инфекцией по сравнению с ВИЧ-моноинфицированными пациентами (Манапова Э.Р., 2005; Kovacs A. et al., 2008; 2010; Gonzalez V.D. et al., 2009). Хроническая иммунная активация может приводить к иммунной дисфункции и продукции цитокинов, вызывая усиление репликации ВИЧ и ВГС и снижение уровней Т-клеток (Kovacs A. et al., 2010).

Было предложено несколько путей влияния активной ВГС инфекции на ВИЧ-инфекцию. Сочетанная инфекция ВГС может повышать иммунную активацию, что приводит к апоптозу CD4 Т-клеток у нелеченных пациентов с ВИЧ и более быстрому прогрессированию заболевания вплоть до тяжелого иммунодефицита (Korner C. et al., 2009). Однако, данные по влиянию ВААРТ на восстановление CD4 клеток противоречивы, некоторые авторы сообщают о худшем иммунологическом ответе у пациентов сочетанной инфекцией по сравнению с моноинфицированными (Potter M., et al., 2010), другие не подтверждают эту информацию (Korner C. et al., 2009; Peters L. et al., 2009; Yacisin K. et al., 2008; Al-Harthi L. et al., 2006).

Прогрессирование ВГС-ассоциированного заболевания печени, включая фиброз, цирроз и терминальное заболевание печени, ускорено у ВИЧ-инфицированных индивидов (Macias J. et al., 2009; Tuyma A.C. et al., 2010). Прогрессирование до цирроза печени в 3 раза выше у коинфицированных, примерно 33% достигают этой стадии менее чем за 20 лет. Тяжелый фиброз печени и цирроз печени были также обнаружены у 10%-25% пациентов сочетанной инфекцией с вирусемией ВГС, но нормальными уровнями АЛТ (Martin-Carbonero L. et al., 2009; Maida I. et al., 2007). Риск прогрессирования патологического процесса в печени с формированием цирроза печени у пациентов сочетанной инфекцией в 2 раза выше по сравнению с моноинфекцией ВГС (Thein H.H., 2008). Частота выраженного фиброза у пациентов с ХГС также значительно выше при сочетанной инфекции ВИЧ (Покровский В.И., 2008). Ряд авторов (Braun

N. et al., 2007; Sulkowski M., 2013) показывают большую частоту развития ГЦК у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией. Сочетанная инфекция с ВИЧ также связана со сниженным ответом на терапию ВГС и ускоренным течением ВГС, вероятно, вследствие нарушений иммунного ответа (Avidan N.U. et al., 2009; Macías J. et al., 2009).

Механизмы, объясняющие более быстрое течение заболевания печени у пациентов сочетанной инфекцией, еще до конца не поняты. Они могут включать прямые эффекты вируса и иммунологические нарушения, такие как иммунная активация, апоптоз и сниженный ВГС-специфичный Т-клеточный ответ (Rotman Y., 2009; Roe B., 2008; Kim A.Y., 2009). Иммунная активация, вызванная ВИЧ, индуцирует изменения цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, ТФР- β), которые повышают воспаление и фиброз печени (Roe B., 2008; Kim A.Y., 2009). Сочетанная инфекция ВГС/ВИЧ повышает апоптоз гепатоцитов через путь Fas/FasL, что может вносить вклад в быстрое прогрессирование заболевания печени (Roe B., 2008; Kim A.Y., 2009). Аккумуляция цитотоксических CD8 Т клеток в печени, что повышает уровень медиаторов воспаления у пациентов сочетанной инфекцией по сравнению с ВГС-моноинфицированными пациентами, может также вести к большему тканевому повреждению у пациентов сочетанной инфекцией (Kuntzen T. et al., 2008; Nakamoto N. et al.). Новые данные показывают, что при сочетанной инфекции ВИЧ-специфичные CD8 Т клетки аккумулируются в печени и продуцируют ФНО- α , который ассоциирован с фиброзом печени (Kim A.Y., 2009; Vali B. et al., 2008).

Все больше исследований обнаруживают репликацию ВИЧ в гепатоцитах и звездчатых клетках печени (ЗКП) (Kim A.Y., 2009; Blackard J.T., 2008; Tuuyma A.C. et al., 2010). ВИЧ-инфекция активированных ЗКП стимулирует экспрессию коллагена и секрецию провоспалительных цитокинов (Tuuyma A.C. et al., 2010). Кроме инфицирования, белки ВИЧ индуцируют апоптоз гепатоцитов и высвобождение воспалительных хемокинов и цитокинов, которые способствуют фиброзу (Roe B., 2008; Kim A.Y., 2009).

Постоянная активация иммунной системы, обуславливаемая ХГС, может провоцировать повышение транскрипции ВИЧ в инфицированных клетках и вызывать более быструю деструкцию CD4-лимфоцитов. Клинические исследования взаимного влияния ВГС и ВИЧ дают разноречивые результаты, хотя ряд исследователей считают, что ВГС является важным фактором прогрессирования ВИЧ (Шахгильдян И.В., 2003; Жужгова И.В., 2006; Kim A.I., 2007; Labarga P. et al., 2007).

Таким образом, частота развития СПИДа и летального исхода, обусловленного СПИД-индикаторными заболеваниями, существенно выше у лиц с сочетанной инфекцией и находится в прямой зависимости от концентрации РНК ВГС. В настоящее время гепатит С признается важным оппортунистическим заболеванием у ВИЧ-инфицированных пациентов и занимает пятое место в списке причин смерти ВИЧ-инфицированных пациентов. Поэтому так остро встает вопрос о противовирусной терапии ХГС у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией.

1.3. Противовирусная терапия ХГС у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Первичной целью терапии ВГС является элиминация циркулирующего вируса после прекращения терапии. Это позволяет предотвратить осложнения заболевания печени, вызванного ВГС, включая некровоспаление, фиброз, цирроз и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). Конечной точкой терапии является стойкий вирусологический ответ (СВО), определяемый как нефиксируемая РНК ВГС (менее 50 МЕ/мл) через 24 недели после отмены терапии. Промежуточные конечные точки включают исследования вирусной нагрузки на 4 (быстрый вирусологический ответ, БВО), 12 (ранний вирусологический ответ, РВО) и 24 неделях терапии, которые интерпретируются исходя из исходного уровня виремии. СВО обычно ассоциирован с разрешением заболевания печени у пациентов без цирроза печени. Пациенты с циррозом печени остаются в группе риска угрожающих жизни осложнений, в частности, ГЦК может наблюдаться

даже после эрадикации вирусной инфекции. Комбинация пегилированного интерферона-альфа и рибавирина является одобренным и признанным стандартом лечения ХГС (Ghany M.G., 2009; McCaughan G.W., 2007; de Bruijne J. et al., 2008; Sarrazin C. et al., 2010). У пациентов с генотипом 1 уровни СВО в большинстве клинических исследований составляют порядка 40% в Северной Америке и 50% в Западной Европе. У пациентов с генотипами 2, 3 уровни СВО значительно выше (порядка 80%, выше у пациентов с генотипом 2 (Awad T., 2010)). В комбинированной терапии ХГС могут использоваться 2 молекулы пегИФН-альфа – 2а и 2b. Фармакокинетика этих соединений различна. Проведенные исследования по сравнительной эффективности показали противоречивые результаты (McHutchison J.G. et al., 2009; Rumi M.G. et al., 2010; Ascione A. et al., 2010), поэтому на сегодняшний день нет окончательных доказательств того, что один из препаратов пегИФН имеет преимущества перед другим в качестве препарата первой линии.

Самыми сильными предикторами СВО являются недавно идентифицированные полиморфизмы гена, расположенного в 19 хромосоме, рядом с регионом, кодирующим ИЛ28В (или ИФН k3) (Thompson A.J., 2012; Козина А.Н. и др., 2011; Фазылов В.Х. и др., 2013), а также генотип ВГС и стадия фиброза. Другими предикторами ответа являются исходный уровень вирусной нагрузки, дозы и длительность терапии, факторы организма хозяина, такие как индекс массы тела, возраст, инсулинорезистентность, пол и характеристики заболевания печени, включая уровни АЛТ, ГГТ, стадию фиброза или коинфекцию другими гепатотропными вирусами или ВИЧ (Manns M.P., Wedemeyer H., Cornberg M., 2006).

Согласно последним европейским рекомендациям, все наивные пациенты с компенсированным хроническим заболеванием печени, вызванным ВГС, которые хотят лечиться и не имеют противопоказаний к терапии пегИФН или рибавирином, должны рассматриваться как кандидаты на ПВТ независимо от их исходного уровня АЛТ. Лечение должно быть начато у пациентов с продвинутым фиброзом (F3-F4 по METAVIR), и настоятельно рекомендовано у пациентов с

умеренным фиброзом (F2). Для пациентов с менее выраженным фиброзом печени, особенно при длительном инфицировании, необходимо соотносить риск и пользу, учитывая перспективу появления новых препаратов и продолжительность жизни пациента.

Терапия ХГС первой линии основана на использовании одного из двух доступных препаратов пегИФН-а еженедельно подкожно в комбинации с ежедневной дозой рибавирина внутрь. ПегИФН-а2а применяется в дозе 180 мкг/нед, доза пегИФН-а2b подбирается в зависимости от массы тела 1,5 мкг/кг/нед. Доза рибавирина зависит от генотипа ВГС. Пациенты с генотипом 1 должны получать дозу рибавирина в зависимости от массы тела – 15 мг/кг ежедневно. У пациентов с генотипами 2, 3 возможно применение рибавирина в дозе 800 мг ежедневно, хотя у пациентов с плохими предикторами ответа (ИМТ более 25, инсулинорезистентность, метаболический синдром, тяжелый фиброз или цирроз, пожилой возраст) необходимо использовать дозу рибавирина, подобранную по массе тела. Лечение пегИФН и рибавирином считается фармакоэкономически эффективным даже при ранних стадиях фиброза (Wright M. et al., 2006; Grieve R. et al., 2006; Sroczynski G. et al., 2010).

У пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией заболевание печени прогрессирует быстрее, особенно при низких уровнях CD4+-клеток и нарушениях в иммунной системе. Поэтому необходимо задуматься о более раннем начале антиретровирусной терапии у таких пациентов (Qurishi N. et al., 2003). Показания к лечению ВГС такие же, как у пациентов с моноинфекцией ВГС (Alberti A. et al., 2005). Используются те же режимы пегИФН-а, как и у пациентов без ВИЧ-инфекции. Независимо от генотипа ВГС дозы рибавирина зависят от массы тела (15 мг/кг/день). Проводится мониторинг вирусной нагрузки на 4 и 12 неделях лечения. В целом уровни СВО у коинфицированных ниже по сравнению с моноинфицированными, пропорционально генотипу ВГС (Sulkowski M.S., 2008). Пациентам с генотипами 2 или 3, с низкой исходной вирусной нагрузкой (менее 400000 МЕ/мл), невысокой степенью фиброза, у которых достигнут БВО, может быть достаточно 24 недель терапии. Другие пациенты должны получать терапию

в течение 48 недель, и лечение может быть пролонгировано до 72 недель у пациентов, не достигших РВО, независимо от генотипа ВГС (Клинические рекомендации EASL, 2011).

В последние годы было проведено несколько сравнительных рандомизированных исследований по изучению эффективности и безопасности применения пегилированных и стандартных препаратов интерферона α и рибавирина для лечения ХГС у больных с сочетанной инфекцией (ACTG A5071, RIBAVIC, PRESCO, APRICOT) (Carrat F. et al., 2004; Chung R.T. et al., 2004; Nunez M. et al., 2007; Torriani F.J. et al. 2004) и с моноинфекцией ВГС (PEG 942 STUDY) (Hadziyannis S.J. et al. , 2004). Результаты этих исследований выявили большую эффективность комбинированной терапии пегилированными интерферонами и рибавирином по сравнению с их стандартными вариантами, но она была ниже, чем у больных с моноинфекцией ВГС. У последних регистрировалась большая эффективность Пег-ИФН- α -2а по сравнению с Пег-ИФН- α -2b (Witthoeft T. et al., 2008). Назначение дозы рибавирина в зависимости от массы тела увеличивало частоту достижения стойкого вирусологического ответа (СВО) (Hadziyannis S.J. et al. , 2004). В работе Н.Д. Ющука с соавт. (2009) показана высокая эффективность терапии сочетанной инфекции ВИЧ/ХГС пегИФН α -2а и рибавирином, сопоставимая с эффективностью терапии больных гепатитом С без ВИЧ-инфекции. Полученные результаты авторы связывают с включением в исследование пациентов на ранней стадии ВИЧ-инфекции, не получающих ВААРТ, больных ХГС без признаков ЦП, а также дозированием рибавирина по массе тела.

Таким образом, в современных условиях повышения эффективности терапии ВИЧ-инфекции, именно сочетанная инфекция с ВГС стала основной причиной заболеваемости и смертности в этой популяции (Smith C., 2010; Monto A. et al., 2010; Pineda J.A. et al., 2010). По сравнению с моноинфицированными ВГС пациентами, у больных с сочетанной инфекцией повышен риск прогрессирования заболевания печени, включая развитие терминального заболевания печени и ГЦК. При этом эффективность стандартной противовирусной терапии ХГС

(пегилированный интерферон и рибавирин) у индивидов с сочетанной инфекцией лимитирована, во-первых, относительно редким назначением ПВТ ХГС в свете многих обстоятельств (сопутствующая медицинская и психиатрическая патология, неконтролируемая ВИЧ-инфекция, активная зависимость от психоактивных веществ), а во-вторых, даже если терапия ХГС назначена, эффективность ее ниже у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией (Mehta S.H. et al., 2008; Mehta S.H. et al., 2006; Kramer J.R. et al., 2012). В недавнем исследовании PARADIGM только около 25% пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией и 1 генотипом ВГС достигли СВО при лечении пегинтерфероном и рибавирином (Rodrigues-Torres M. et al., 2012). Это доказывает высокую актуальность изучения патогенетических механизмов развития обеих инфекций, а также механизмов вирусного клиренса на фоне ПВТ ХГС. Клеточно-опосредованный иммунный ответ играет центральную роль в иммунопатогенетических механизмах, вовлеченных в процессы вирусного клиренса и персистенции при заболеваниях печени вирусной этиологии. Цитокины, как эндогенные иммуномодуляторы, участвуют в вирусном клиренсе, контроле инфекции, воспалении, регенерации и фиброзе печени (Costantini S. et al., 2010). Однако вследствие противоречивости полученных данных по динамике ведущих цитокинов сохраняется актуальность изучения их участия в формировании противовирусного иммунного ответа при ХГС в сочетанной инфекции с ВИЧ при естественном течении инфекционного процесса и на фоне противовирусной терапии ХГС.

Глава 2. Материалы и методы исследования

Исследование выполнено в период 2010-2013 г.г. на клинической базе кафедры инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета (зав. кафедрой – профессор, д-р мед. наук Фазылов В.Х.) - на базе Республиканской клинической инфекционной больницы им. А.Ф. Агафонова г. Казани (гл. врач - Саматов В.А.); диспансерное наблюдение за пациентами с клинико-лабораторным мониторингом проводилось в Республиканском центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями МЗ Республики Татарстан (гл. врач – канд. мед. наук Галиуллин Н.И.) при участии зав. отделением медико-социальной реабилитации, канд. мед. наук Бешимова А.Т. и ассистента кафедры инфекционных болезней КГМУ, канд. мед. наук Манаповой Э.Р.

2.1 Общая клинико-лабораторная характеристика пациентов, внесенных в исследование

Под наблюдением находились 232 человека, в том числе 92 пациента в группе естественного течения (43 – с сочетанной инфекцией вирусом гепатита С (ВГС) и ВИЧ и 49 – с моноинфекцией ВИЧ) и 140 пациентов, получавших противовирусную терапию ХГС (81 – с моноинфекцией ВГС и 59 – с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией

Как видно из таблицы 2.1.1, среди пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией преобладали мужчины в возрасте 31-40 ($32,8 \pm 0,59$) лет. Среди ВИЧ-моноинфицированных пациентов мужчины и женщины распределились по 44,8% и 55,2% соответственно, большинство в возрастной группе 21-30 лет, средний возраст составил $37,8 \pm 1,61$ лет. В группе ВГС-моноинфицированных пациентов 24,6% составили мужчины, в возрасте $33,8 \pm 1,16$ лет. По нашему мнению, преобладание мужчин в группах сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции, ВГС-моноинфекции связано с преимущественно парентеральным механизмом

Таблица 2.1.1

Распределение больных в группах по полу и возрасту (n=232)

Возраст (в годах)	Сочетанная ВГС/ВИЧ-инфекция (n=102)						ВИЧ-моноинфекция (n=49)						ВГС-моноинфекция (n=81)						Всего
	Количество больных						Количество больных						Количество больных						
	Мужчины		Женщины		Всего		Мужчины		Женщины		Всего		Мужчины		Женщины		Всего		232
	абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч./ %
18-20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0,8	2	0,8	2/ 0,8
21-30	19	8,3	18	7,9	37	16,2	7	3,0	16	7,0	23	10,0	27	11,6	6	2,7	33	14,3	93/ 40,5
31-40	42	18,2	13	5,6	55	23,8	8	3,4	7	3,0	15	6,4	23	10,0	10	4,3	33	14,3	103/ 44,5
41-50	8	3,4	1	0,4	9	3,8	3	1,3	2	0,8	5	2,2	5	2,2	4	1,6	9	3,8	23/ 9,8
51-60	1	0,4	-	-	1	0,4	2	0,8	-	-	2	0,8	2	0,8	2	0,8	4	1,6	7/ 2,8
61 и старше	-	-	-	-	-	-	2	0,8	2	0,8	4	1,6	-	-	-	-	-	-	4/ 1,6
Всего	70	30, 3	32	13, 9	102	44, 2	22	9,3	27	11, 6	49	21, 0	57	24, 6	24	10, 2	81	34, 8	232/ 100

заражения в данных группах пациентов, поскольку мужчины чаще демонстрируют рискованное поведение в плане употребления психоактивных веществ. Для ВИЧ-моноинфекции же более характерен половой путь инфицирования, связанный с поведенческим риском незащищенных половых контактов, поэтому соотношение мужчин и женщин в данной группе примерно равно. Вовлечение в эпидемический процесс в основном лиц молодого возраста показано многими авторами (Антонова Т.В., 2005; Покровский В.В. и др., 2008; Лиознов Д.А., 2010).

Длительность инфицирования ВИЧ (см. табл. 2.1.2) у 67,8% пациентов сочетанной инфекцией и 95,9% моноинфицированных пациентов составила до 5 лет, при этом 40,8% пациентов этой группы были инфицированы менее года.

Таблица 2.1.2

Распределение больных сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией и ВИЧ-моноинфекцией в зависимости от длительности инфицирования ВИЧ

Длительность инфицирования	Сочетанная ВГС/ВИЧ-инфекция N=102		ВИЧ-моноинфекция N=49	
	Абс. число	%	Абс. число	%
<1 года	25	24,5	20	40,8
1-5 лет	44	43,3	27	55,1
5-10 лет	28	27,3	2	4,1
>10 лет	5	4,9	-	-

Пациенты с ВГС-моноинфекцией в большинстве были инфицированы до 10 лет (87,5%), однако 12,5% пациентов имели срок инфицирования ВГС более 10 лет (см. табл. 2.1.3).

Таблица 2.1.3

Распределение больных ВГС-моноинфекцией в зависимости от длительности инфицирования ВГС

Длительность инфицирования	ВГС-моноинфицированные N=81	
	Абс.число	%
<1 года	-	-
1-5 лет	42	52,1
5-10 лет	29	35,4
>10 лет	10	12,5

При эпидемиологическом анализе (табл. 2.1.4) выявлено, что в группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции преобладал парентеральный путь инфицирования (77,2%), при этом в 75,5% случаев он был реализован через введение психоактивных веществ. У 5,3% пациентов этой группы путь инфицирования не был установлен. В группе ВИЧ-моноинфекции преобладали пациенты с половым путем инфицирования (82,1%), у 3,6% эпидемиологический анамнез был неясен.

Таблица 2.1.4

Эпидемиологический анамнез у больных сочетанной ВГС/ ВИЧ инфекцией, ВГС-моно (ХГС) и ВИЧ-моноинфекцией.

Механизмы и пути передачи инфекции	Сочетанная ВГС/ВИЧ- инфекция n=102/100 абс.ч./%	ВИЧ- моноинфекция n=49/100 абс.ч./%	ВГС- моноинфекция n=81/100 абс.ч./%
1.Парентеральный (множественные инъекции, оперативные вмешательства, гемотрансфузии, татуировки), - в т.ч. употребление наркотических средств	79/77,2 77/75,5	7/14,3 7/14,3	50/61,7 15/18,5
2.Половой (множественные, беспорядочные половые связи).	18/17,5	40/82,1	-
3. Не установлен.	5/5,3	2/3,6	31/38,3

В группе ВГС-моноинфекции 61,7% пациентов имели парентеральный путь

инфицирования, однако у 38,2% пациентов не удалось выяснить путь инфицирования. Данные других авторов подтверждают, что при ВГС-инфекции установить пути инфицирования не удастся до 40% случаев (Еналеева Д.Ш., Фазылов В.Х., Созинов А.С., 2011).

Исходная клиническая симптоматика больных представлена в табл. 2.1.5. Стадии ВИЧ-инфекции устанавливались исходя из числа CD4+-клеток и клинической симптоматики пациентов. По стадиям ВИЧ-инфекции (классификация В.И. Покровского, 2006) пациенты разделились следующим образом: в группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции – III – 60 (58,7%), IV – 42 (41,3%); в группе ВИЧ-моноинфекции: III – 37 (75,5%), IV – 12 (24,5%). Клиническая картина у пациентов в III стадии ВИЧ в группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции определялась сопутствующей ВГС-инфекцией и проявлялась астеновегетативным и диспепсическим синдромами. У пациентов IV стадии в группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции, кроме того, наблюдались проявления ВИЧ-инфекции в виде кандидозного поражения кожи и слизистых оболочек у 3 (2,9%) пациентов этой группы. В группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции, таким образом, чаще всего выявлялись признаки астеновегетативного синдрома (слабость, утомляемость) - у 20,6% пациентов; диспепсический синдром был представлен в основном жалобами на тяжесть и боль в правом подреберье (23,8% пациентов). При физикальном обследовании у 17,5% пациентов выявлялась болезненность края печени при пальпации, увеличение границ печени было выявлено у 46,0% пациентов, у большинства (30,4%) – от 1 до 3 см по среднеключичной линии.

Основным клиническим признаком у пациентов ВИЧ-моноинфекцией при первичной диагностике был астеновегетативный синдром – у 11,1% пациентов. Лимфаденопатия регистрировалась у 11,1% пациентов, у 2 (4,1%) пациентов III стадии ВИЧ в данной группе выявлена персистирующая генерализованная лимфаденопатия. У пациентов IV стадии ВИЧ наблюдались кандидозные поражения кожи и слизистых оболочек – у 5 (10,2%) пациентов. Печеночные проявления (увеличение границ печени) и «диспепсический синдром» в данной

группе пациентов связаны с сопутствующей патологией – алкоголизм, хронические заболевания органов ЖКТ (гастрит, панкреатит, язвенная болезнь желудка, холецистит).

Нами не было выявлено зависимости клинических проявлений ВИЧ-инфекции от исходной вирусной нагрузки ВИЧ, значение имело исходное число CD4-клеток (все пациенты с клиническими проявлениями ВИЧ имели менее 300 клеток/мкл) и стадия ВИЧ-инфекции.

Не имели клинических проявлений 52,4% пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией, 59,2% – ВИЧ-моноинфицированных. Подобные результаты можно объяснить тем, что пациенты ВИЧ-инфекцией в нашем исследовании находились в основном в субклинической III стадии (64,2%), у пациентов IV стадии (35,8%) имели место нарушения иммунитета, проявлявшиеся кандидозом кожи и слизистых оболочек у 8 (5,3%) пациентов.

Среди сопутствующих заболеваний, регистрируемых в группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции (табл. 2.1.6) преобладали наркозависимость (77,4%), ЗППП (гонорея, сифилис, уrogenитальный хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, бактериальный вагиноз, кондиломатоз) – у 34,9% пациентов, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастродуоденит, хронический холецистопанкреатит, ДЖВП, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки) – в 20,6% случаев.

У ВИЧ-моноинфицированных пациентов наркозависимость регистрировалась у 22,4%, тогда как ЗППП и заболевания желудочно-кишечного тракта встречались с одинаковой частотой – 21,6%. Кроме того, в наблюдаемых группах регистрировались хронические заболевания бронхолегочной (9,5; 5,4%), нервной систем (4,9; 10,2%), что представлено в таблицах 2.1.6-2.1.7.

При анализе распределения пациентов в зависимости от виремии ВИЧ (табл. 2.1.9) выявлено, что как в группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции, так и в группе моноинфекции ВИЧ пациентов с низкой и средней вирусной нагрузкой было поровну (по 46,1% и 41,0% соответственно), гораздо меньше было пациентов с высокой виремией ВИЧ (7,8% и 18,0% соответственно). Группа пациентов с

высокой вирусемией ВИЧ обычно немногочисленна, некоторыми авторами рассматривается как потенциальные «быстрые прогрессоры» (Пронин А.Ю., 2009). Кроме того, показана прямая корреляция между вирусной нагрузкой ВГС и ВИЧ (Бешимов А.Т., 2006).

Таблица 2.1.5

Исходные клинические проявления у больных ВГС/ВИЧ, ВИЧ-моно, ВГС-моноинфекцией

Клинические признаки	Больные ВГС/ВИЧ (n=102) абс.ч./%	Больные ВИЧ-моно (n=49) абс.ч./%	Больные ВГС-моно (n=81) абс.ч./%
Астеновегетативный синдром (слабость, утомляемость, снижение работоспособности, нарушение сна)	21/20,6	7/14,3	3/3,7
Диспепсический синдром - ухудшение аппетита - тяжесть, дискомфорт в эпигастрии - изжога - тошнота - тяжесть, боль в правом подреберье	33/31,7 2/1,6 5/4,7 2/1,6 24/23,8	2/3,7 2/3,7	12/14,9 2/2,5 3/3,7 2/2,5 5/6,2
Увеличение границ печени по Курлову (8-9-7 см) до 1 см от 1 до 3 см более 3 см	12/11,7 31/30,4 4/3,9	3/6,1 2/3,7	28/34,5 19/23,4 3/3,7
Увеличение границ селезенки	2/1,9		
Увеличение лимфоузлов		5/11,1	
Грибковые поражения слизистых оболочек (кандидоз)	3/2,9	5/10,2	
Без клинических проявлений	53/52,4	29/59,2	25/30,8

Таблица 2.1.6

Распределение сопутствующей патологии среди больных сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией (n=102)

Сопутствующие заболевания	абс. число	%
Желудочно-кишечного тракта (хронический гастродуоденит, хронический холецистопанкреатит, ДЖВП, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки)	21	20,6
Бронхолегочной системы (хронический бронхит, бронхиальная астма)	10	9,5
Сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, врожденный порок сердца, варикозная болезнь вен нижних конечностей, тромбофлебит, ИБС)	3	2,9
Мочеполовой системы (хронический аднексит, хронический пиелонефрит, хронический цистит, хронический простатит)	15	14,2
ЗППП (гонорея, сифилис, хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, бактериальный вагиноз, остроконечные кондиломы)	36	34,9
Нервно-психической сферы (ВСД, остеохондроз, ОНМК, зависимость от психоактивных веществ (алкоголизм, наркомания))	5	4,9
	79	77,4
ЛОР-органов (хронический синусит, хронический тонзиллит)	16	15,8
Кожные и аллергические заболевания (псориаз, аллергический дерматит, отрубевидный лишай, пиодермия, фурункулез)	11	11,1

Таблица 2.1.7

Распределение сопутствующей патологии среди больных моноинфекцией ВИЧ

(n=49)

Сопутствующие заболевания	абс. число	%
Желудочно-кишечного тракта (хронический гастродуоденит, хронический холецистопанкреатит, ДЖВП, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки)	11	21,6
Бронхолегочной системы (хронический бронхит, бронхиальная астма)	3	5,4
Сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, врожденный порок сердца, варикозная болезнь вен нижних конечностей, ИБС)	4	8,1
Мочеполовой системы (хронический аднексит, хронический пиелонефрит, хронический цистит, хронический простатит)		5,4
ЗППП (гонорея, сифилис, хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, бактериальный вагиноз, остроконечные кондиломы)	11	21,6
Нервно-психической сферы (ВСД, остеохондроз, ОНМК, зависимость от психоактивных веществ (алкоголизм, наркомания))	5	10,2
	11	22,4
ЛОР-органов (хронический синусит, хронический тонзиллит)	5	10,8
Кожные и аллергические заболевания (псориаз, аллергический дерматит, отрубевидный лишай, пиодермия, фурункулез)	4	8,1

Таблица 2.1.8

Распределение сопутствующей патологии среди больных ВГС-моноинфекцией
(n=81)

Сопутствующие заболевания	абс. число	%
Желудочно-кишечного тракта (хронический гастродуоденит, хронический холецистопанкреатит, ДЖВП, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки)	17	20,9
Бронхолегочной системы (хронический бронхит, бронхиальная астма)	2	2,5
Сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, врожденный порок сердца, варикозная болезнь вен нижних конечностей, ИБС)		
Мочеполовой системы (хронический аднексит, эндометриоз, хронический пиелонефрит, хронический цистит, хронический простатит)	5	6,2
ЗППП (гонорея, сифилис, хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, бактериальный вагиноз, остроконечные кондиломы)	1	1,2
Нервно-психической сферы (ВСД, остеохондроз, алкоголизм, ОНМК)	3	3,7
ЛОР-органов (хронический синусит, хронический тонзиллит)	5	6,2
Кожные и аллергические заболевания (псориаз, аллергический дерматит, отрубевидный лишай, пиодермия, фурункулез)	5	6,2

Таблица 2.1.9

Распределение больных сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией и ВИЧ-моноинфекцией в зависимости от вирусной нагрузки РНК ВИЧ

НIV-РНК (коп/мл)	Сочетанная ВГС/ВИЧ- инфекция (n=102)	ВИЧ-моноинфекция (n=49)
<10000	47/46,1	20/41,0
10000-100000	47/46,1	20/41,0
>100000	8/7,8	9/18,0
Всего абс.ч./% случаев	102/100	49/100

В группе ВГС-моноинфекции реже, чем у больных сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией, выявлялись диспепсический синдром (14,9%), астеновегетативный синдром (3,7%), физикальные изменения (увеличение границ печени) выявлялись чаще – у 61,6%, а 30,8% – не имели клинических проявлений.

По мнению С.Н. Соринсона (1998), хроническая ВГС-инфекция длительное время протекает малосимптомно, проявляясь чаще всего астенизацией и диспепсическим синдромом, которые можно выделить в так называемый синдром «малой печеночной недостаточности» и рассматривать как печеночные проявления ХГС. Даже при тщательном анализе у части пациентов не удастся выявить клинические проявления болезни (Еналеева Д.Ш., Фазылов В.Х., Гайфуллина Э.Г., 2006; Софронова Н.Н., 2013).

В структуре сопутствующей патологии группы моноинфекции ВГС преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта (20,9%), с одинаковой частотой (6,2%) отмечались хроническая патология мочеполовой системы, ЛОР-органов и кожно-аллергические заболевания, а также бронхолегочной (2,5%) и нервной (3,7%) систем (см. табл. 2.1.8).

Анализ воспалительного процесса в печени представлен по активности фермента аланинаминотрансферазы (АлАТ) у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией и ВГС-моноинфекцией в зависимости от вирусной нагрузки ВГС. Как видно из таблиц (2.1.10-2.1.11), в группе сочетанной инфекции преобладали

пациенты с высокой вирусной нагрузкой ВГС (80%), с уровнем АлАТ от 3 до 5 норм. В немногочисленной же группе пациентов с низкой вирусной нагрузкой ВГС (20%) чаще выявлялись показатели АлАТ до 3 норм. В группе ВГС-моноинфекции пациенты распределились примерно поровну по уровню вирусной нагрузки ВГС с небольшим преобладанием низкой над высокой (54% и 46% соответственно). Однако, как и в группе сочетанной инфекции, у пациентов ВГС-моноинфекцией с низкой вирусемией уровни АлАТ чаще регистрировались до 3 норм (24,3%), в группе высокой вирусемии – от 3 до 5 норм (19%). Показатели АлАТ более 5 норм выявлялись в 18,3% случаев (13,3% у пациентов с высокой вирусемией) в группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции и у 32,4% пациентов группы ВГС-моноинфекции (по 16,2% у пациентов с высокой и низкой вирусной нагрузкой ВГС). Эти данные совпадают с результатами ранее проведенных исследований (Dries V. et al., 1999; Jamal M.M. et al., 1999; Еналеева Д.Ш., Фазылов В.Х., Гайфуллина Э.Г., 2006), показывающих, что уровень вирусемии ВГС довольно близко совпадает с уровнями АЛТ. В работе Д.Ш. Еналеевой с соавт., 2006, показано, что чаще всего у больных регистрируются уровни АЛТ до 3 норм, показатели более 5 норм встречались в 11,9% случаев. Более высокая вирусная нагрузка ВГС у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией по сравнению с ВГС-моноинфицированными в нашем исследовании также совпадает с литературными

Таблица 2.1.10

Показатели АлАТ у больных сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией в зависимости от вирусной нагрузки ВГС (n=102)

АлАТ	ВГС-РНК (МЕ/мл)	
	<400000	>400000
<3N	12/11,7	31/30,0
3N -5N	4/3,3	37/36,7
>5N	5/5,0	14/13,3
Всего абс.ч./% случаев	21/20,0	81/80,0

данными по взаимному влиянию вирусов (Макарова И.В., 2011; Netski D.M., 2007).

Таблица 2.1.11

Показатели АлАТ у больных ВГС-моноинфекцией в зависимости от вирусной нагрузки ВГС (n=81)

АлАТ	ВГС-РНК (МЕ/мл)	
	<400000	>400000
<3N	20/24,3	9/10,8
3N -5N	11/13,5	15/19,0
>5N	13/16,2	13/16,2
Всего абс.ч./% случаев	44/54,0	37/46,0

При анализе уровней ВГС-РНК в зависимости от числа CD4-клеток у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией выявлено, что при уровнях Т-хелперов более 500 клеток в мкл 39% пациентов имеют высокую вирусную нагрузку ВГС (см. табл. 2.1.12).

Таблица 2.1.12

Уровни ВГС-РНК в зависимости от количества CD4+ у больных сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией (n=102).

CD4+ (кл/мкл)	ВГС-РНК (МЕ/мл)	
	<400000	>400000
200-350	5/4,7	17/17,2
350-500	3/3,1	24/23,4
>500	13/12,5	40/39,0
Всего абс.ч./% случаев	21/20,3	81/79,7

Пациентам с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией и ВГС-моноинфекцией проводилось морфологическое исследование печени. Результаты представлены в

таблице 2.1.14. В обеих группах преобладали пациенты со степенью фиброза F0 по METAVIR (64,2% и 72,1% соответственно), в группе сочетанной инфекции было больше пациентов с фиброзом F2-F3 (19,1% и 16,3% соответственно), что может свидетельствовать о более быстром прогрессировании поражения печени при сочетанной инфекции ВГС и ВИЧ. Сходные данные получены в ранее проведенных исследованиях (Sulkowski M.S. et al., 2007; Roe B., 2008; Kim A.Y., 2009; Kuntzen T. et al., 2008; Nakamoto N. et al, 2008).

Таблица 2.1.14

Результаты морфологического исследования больных сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией и ВГС-моноинфекцией

Фиброз по METAVIR	ВГС/ВИЧ (n=42) абс.ч./%/ (КPa, M±m)	ВГС (n=43) абс.ч./%/ (КPa, M±m)
0	27/64,2/(4,29±0,15)	31/72,1/(4,58±0,14)
1	7/16,7/(6,49±0,13)	5/11,6/(6,80±0,03)
2	6/14,3/(8,35±0,26)	5/11,6/(8,12±0,30)
3	2/4,8/(10,75±0,46)	2/4,7/(14,6±1,90)
4	-	-

Таким образом, когорта пациентов, включенных в исследование, характеризуется молодым возрастом (30-38 лет), распределение по полу отражает эпидемиологию ВГС и ВИЧ-инфекции – преобладание мужчин в группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции, ВГС-моноинфекции, связанное с преимущественно парентеральным механизмом заражения. Клиническая картина пациентов представлена в основном астеновегетативным и диспепсическим синдромом; в структуре сопутствующей патологии заметную роль играют ЗППП и наркозависимость. Большинство пациентов имели уровни АЛАТ до 5 норм, высокую нагрузку ВГС и низкую или среднюю вирусную нагрузку ВИЧ. Данные морфологического исследования указывают на более выраженное поражение печени в группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции.

2.2 Методы исследования

1. Клинико-эпидемиологическая диагностика ВИЧ- и ВГС-инфекции проводилась на основании санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ-инфекции» в соответствии с постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 11 января 2011 года №1 «Об утверждении СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ-инфекции»», санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.958-00 «Профилактика вирусных гепатитов. Общие требования к эпидемиологическому надзору за вирусными гепатитами», утвержденных МЗ РФ 1 января 2000 года, методических рекомендаций Минздравсоцразвития РФ "О проведении обследования на ВИЧ-инфекцию" от 06.08.2007 г. № 5950-РХ. Сопутствующая патология выявлялась на основании анамнестических данных, анализа амбулаторных карт и консультаций специалистов в соответствии с приказом МЗ от 8.11.2012 № 689н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при заболевании, вызываемом вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)».

2. Лабораторная диагностика:

а). Клинико-биохимические тесты выполнялись на базе лабораторий РЦПБ СПИД и ИЗ МЗ РТ (заведующая лабораторией общей клинической диагностики Семенова Л.В., заведующий лабораторией биохимии, д-р биол. наук Коксин В.П.).

Исследования периферической крови проводились на гематологическом анализаторе BC – 3000 Plus (Mindray Co., LTD, Китай). Исследовалась скорость оседания эритроцитов по методу Панченкова, проводилось морфологическое исследование форменных элементов крови с дифференциальным подсчётом лейкоцитарной формулы при окраске мазков крови по Романовскому. Кроме исследования лейкограммы, в группе, получавшей противовирусную терапию ХГС, изучалась характеристика морфофункционального состояния периферического звена системы лимфоцитов. Для этого определяли лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), предложенный Я. Кальф-Калифом (1938) и позволяющий косвенно судить о степени интоксикации. ЛИИ вычисляли

по формуле: $ЛИИ = (2П+С) / [(Л+МОН) \cdot (Э+1)]$, где П и С - палочко- и сегментоядерные нейтрофилы; Л - лимфоциты; МОН - моноциты; Э - эозинофилы.

Биохимические исследования проводились на автоматическом биохимическом анализаторе FURUNO CA-180 (FURUNO ELECTRIC CO., LTD, Япония) с использованием стандартизованных реагентов для определения активности ферментов аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, гаммаглутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, общего белка, мочевины, креатинина, холестерина (ЗАО «ДИАКОН-ДС», Московская область), общего и прямого билирубина (AUDIT DIAGNOSTICS, Ирландия). Внутрилабораторный контроль качества осуществлялся с помощью мультикалибратора TruCal U, контрольных сывороток TruLab N («Норма») и TruLab P («Патология») (DiaSys Diagnostic systems GmbH, Германия).

Иммунный статус у пациентов изучали на базе иммунологической лаборатории РЦПБ СПИД и ИЗ МЗ Республики Татарстан (заведующий лабораторией, д-р мед. наук Мустафин И.Г.). Фенотипирование лимфоцитов проводилось методом прямой реакции иммунофлуоресценции с мкАТ фирмы «Becton Dickinson» (США). Лизирование эритроцитов проводили раствором «FACS Lysing Solution» (Becton Dickinson, USA). Использовался BD Мультитест 6-цветный TBNK реагент (Becton Dickinson, USA), содержащий мкАТ CD3, CD4, CD8, CD16/56, CD19. Учет реакции иммунофлуоресценции проводили на проточном цитофлуориметре FACScanto II (Becton Dickinson, USA).

Определение концентраций ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-10, ИФН γ в сыворотке крови проводили в иммунологической лаборатории РЦПБ СПИД и ИЗ МЗ Республики Татарстан (заведующий лабораторией, д-р мед. наук Мустафин И.Г.) с использованием наборов реагентов ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург) при первичном обнаружении антител к ВИЧ в ИФА. В наборах использован «сэндвич»-вариант твердофазного иммуноферментного анализа. Измерение оптической плотности раствора в лунках и расчет концентраций цитокинов в исследуемых образцах выполнялись на микропланшетном фотометре Thermo

Scientific Multiskan EX (США).

Диагнозы ХГС и ВИЧ-инфекция подтверждались выявлением специфических маркеров инфицирования ВГС и ВИЧ. Выявление антител к ВИЧ (суммарные антитела) и ВГС (анти ВГС_{core}, NS_{3,4,5} IgM, IgG) проводилось методом ИФА с использованием наборов реагентов НПО "Диагностические системы" г. Н. Новгород. Спектр антител к антигенам ВИЧ: gp160, gp 110/120, gp 41 (env ВИЧ-1); p55, p 40, p24/25, p18 (gag ВИЧ-1); p68, p52, p34 (pol ВИЧ-1) определяли методом иммунного блота с использованием тест-систем «New LAV Blot I» производства BioRad (Франция) на базе серологической лаборатории РЦПБ СПИД и ИЗ МЗ РТ (заведующая лабораторией – Хабибуллина Г.И.). Определение РНК-ВГС (с генотипированием) и РНК-ВИЧ в плазме периферической крови проводилось в лаборатории молекулярно-биологических исследований РЦПБ СПИД и ИЗ МЗ РТ (заведующий лабораторией – канд. биол. наук, врач I категории Герасимов В.В.) методом полимеразной цепной реакции с детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени на анализаторах COBAS TaqMan 48 (Hoffman-La-Roche, Швейцария), Abbott m2000rt (Abbott Biosystems, США). Чувствительность качественного метода ПЦР для обнаружения РНК-ВГС – 150 МЕ/мл, количественного – 15 МЕ/мл; для определения РНК-ВИЧ порог составил 150 коп/мл.

3. Инструментальная диагностика

а). Эластометрия печени с помощью аппарата «Фиброскан» (FibroScan) (EchoSens, Франция) (вр. функциональной диагностики – вр. высшей категории Миролюбова Л.Ю.). Эластичность мягких тканей вычисляется по формуле $E=3\rho V_s^2$, где V_s – это скорость эластических волн низкой частоты. При измерении эластичности в мягких тканях генерируются низкочастотные эластические волны, измеряется их скорость распространения, а затем по формуле рассчитывается эластичность. Принцип измерения эластичности печени на аппарате «Фиброскан» состоит в том, что используемый вибратор (генератор низкочастотных колебаний) создает в тканях низкочастотную волну умеренной амплитуды (50 Гц/1 мм). К вибратору присоединен ультразвуковой преобразователь (3,5 МГц), который

располагается между вибратором и поверхностью кожи для оценки низкочастотной волны. Сравнение последовательных ультразвуковых сигналов позволяет регистрировать локальную деформацию тканей. Измерение проводится на правой доле печени по передней или срединной подмышечной линии в VI-VII межреберье. Пациент располагается в положении на спине с максимально отведенной правой рукой. Датчик аппарата устанавливается перпендикулярно поверхности кожи. Исследование проводится на участке печени, свободном от крупных сосудов на глубину не менее 6 см. Результат (эластичность печени) выражается в килопаскалях (кПа); стадия фиброза оценивается от 0 до 4 баллов по шкале METAVIR.

б). УЗ-исследование органов брюшной полости. Эхографическое сканирование проводилось по общепринятым методам в РЦПБ СПИД и ИЗ (вр. функциональной диагностики – вр. высшей категории Миролобова Л.Ю.). Оценивались размеры печени и селезенки, эхоструктура печени, система воротной и селезеночной вен, состояние желчного пузыря и поджелудочной железы.

4. Статистические методы

Математическая обработка статистических данных проводилась на персональном компьютере с помощью пакета программ Microsoft Excel 2007. Использовались параметрические методы оценки результатов – вычисление средней арифметической (M), средней ошибки средней арифметической (m). Оценка различия между сопоставляемыми группами по избранным критериям осуществлялась по t -критерию Стьюдента. Достоверность изменений признавалась при вероятности ошибки p меньшей или равной 0,05. Качественные величины описывались частотой встречаемости (%). Проводился корреляционный анализ с использованием коэффициента линейной корреляции Пирсона (Гланц С., 1999). Таблицы и схемы выполнены в пакете программ Microsoft Excel 2007.

Глава 3. Клеточный иммунный и цитокиновый статус пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией и ВИЧ-моноинфекцией с динамикой клинических проявлений при естественном течении инфекционного процесса

В группу естественного течения вошли 92 пациента, в том числе 43 пациента сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией в возрасте $34,0 \pm 0,88$ лет и 49 пациентов ВИЧ-моноинфекцией в возрасте $37,8 \pm 1,61$ лет. Длительность инфицирования ВИЧ в группе сочетанной инфекции составила $4,96 \pm 0,56$ лет, в группе моноинфекции – $2,85 \pm 0,18$ лет.

Исходные показатели пациентов представлены в таблице 3.15. Как видно из таблицы 3.15, в группе ВГС/ВИЧ преобладали мужчины (81%), со средней (50%) исходной вирусной нагрузкой ВИЧ; уровень CD4 клеток у большинства пациентов был более 350 клеток/мл (71%). Исходные уровни АлАТ у мужчин превышали половую норму более чем в 2,5 раза, у женщин были повышены до 2 норм. По генотипу ВГС группа пациентов сочетанной инфекцией распределилась следующим образом: 40% пациентов имели 1 генотип, 45% - 3 генотип, 15% - 2 генотип. Среди моноинфицированных пациентов распределение по полу было примерно равным, большинство составили пациенты со средней и низкой вирусной нагрузкой ВИЧ, уровень CD4 клеток у большинства пациентов превышал 500 в мкл.

3.1. Сравнительная характеристика показателей иммунного статуса пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией и ВИЧ-моноинфекцией при естественном течении инфекционного процесса

Результаты исследования клеточного иммунного статуса пациентов в сравниваемых группах по сравнению со здоровыми при первичной диагностике (см. табл. 3.1.16) показали достоверно ($p < 0,01$) сниженное абсолютное число CD4-клеток соответственно на 21% и 22,4%, относительных показателей – на 41,8% и 36,8% соответственно ($p < 0,001$) при активации CD8-клеток: достоверное ($p < 0,001$) повышение их числа у пациентов обеих групп соответственно в 2,1 и 1,9

раза, относительных показателей на 70,7% и 55,1% соответственно ($p<0,001$) на фоне нормального уровня CD3-лимфоцитов.

Таблица 3.15.

Исходные показатели пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией и ВИЧ-моноинфекцией при естественном течении инфекционного процесса

Характеристика пациентов	ВГС/ВИЧ-инфицированные N=43	ВИЧ-моноинфицированные N=49
Мужчины, n (%)	35 (81)	22 (45)
Женщины, n (%)	8 (19)	27 (55)
Возраст (годы, $M\pm m$)	34,0 $\pm$ 0,88	37,8 $\pm$ 1,61
Вирусная нагрузка РНК-ВИЧ в ПЦР, n (%)		
<10000 коп/мл	17 (40)	20 (41)
10000-100000 коп/мл	22 (51)	20 (41)
>100000 коп/мл	4 (9)	9 (18)
Исходный уровень CD4+ клеток, n (%)		
- < 200/мкл	3 (8)	3 (6)
- 200-350/мкл	7 (15)	7 (14)
- 350-500/мкл	8 (18)	17 (35)
- >500/мкл	25 (59)	22 (45)
АЛТ (M $\pm$ m), ед/л	72,00 $\pm$ 7,13	46,79 $\pm$ 11,50
-мужчины (норма 27,5 $\pm$ 1,7)	74,46 $\pm$ 7,71 (n=35)	40,17 $\pm$ 6,80 (n=22)
-женщины (норма 20,5 $\pm$ 0,9)***	46,86 $\pm$ 9,02** (n=8)	30,98 $\pm$ 4,96 (n=27)
Вирусная нагрузка РНК-ВГС в ПЦР, n (%)		
<400000 МЕ/мл	7 (17)	
>400000 МЕ/мл	36 (83)	
Генотип ВГС, n (%):		
«1»	17 (40)	
«2»	7 (15)	
«3»	19 (45)	

Примечание: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$ по сравнению с лицами другого пола

Таблица 3.1.16.

Клеточные факторы иммунного статуса у больных сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией (группа 1) и ВИЧ-моноинфицированных (группа 2) пациентов при естественном течении инфекционного процесса

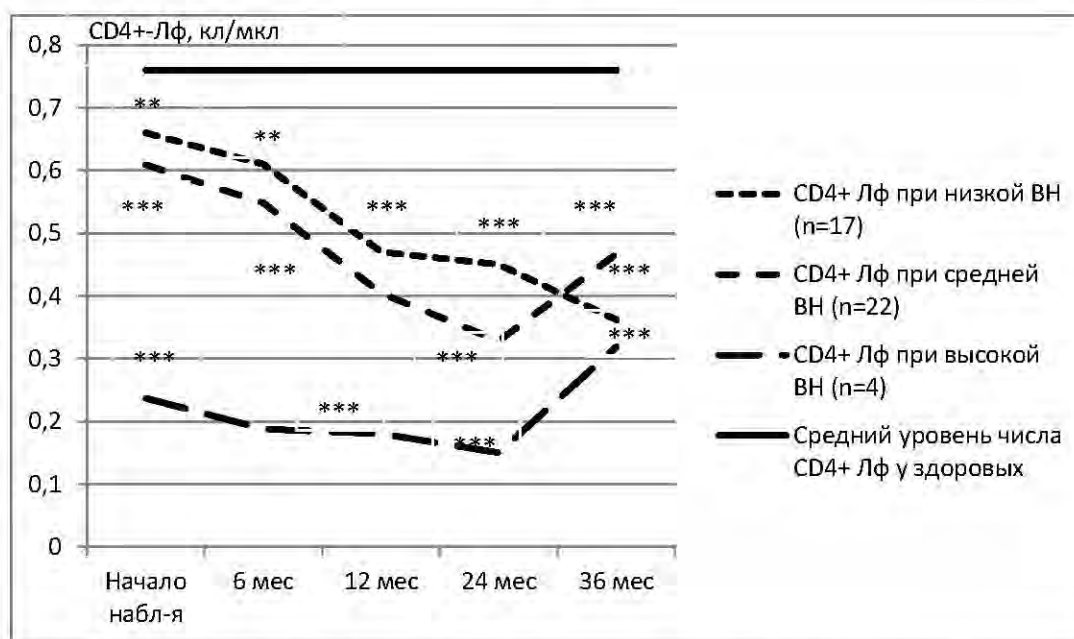
Показатели	Здоровые (n=32) 1	Группы	Начало набл.	3 мес набл.	6 мес набл.	12 мес набл.	24 мес набл.	P
			2	3	4	5	6	
CD3+ (10 ⁹ /л)	1,62± 0,02	1 n=43	1,8±0,15	1,6±0,15	1,5±0,11 **	1,3±0,23***	1,1±0,19 ***	P ₂₋₆ <0,01
		2 n=49	1,68±0,10	1,51±0,13 **	1,61±0,13	1,67±0,17	1,48±0,12 **	P ₂₋₆ <0,01
CD4+ (10 ⁹ /л)	0,76± 0,04	1 n=43	0,6±0,05**	0,5±0,06**	0,4±0,04 ***	0,4±0,07***	0,3±0,05 *** ##	P ₂₋₆ <0,01
		2 n=49	0,59±0,06 **	0,52±0,05 **	0,55±0,04 **	0,53±0,05**	0,5±0,04 **	
CD4+ (%)	42,59± 1,14	1 n=43	24,8±1,55 ***	24,0±1,70 ***	21,6±1,80 *** ##	22,8±2,13 ***	22,7±1,79 ***	
		2 n=49	26,9±1,55 ***	26,4±1,77 ***	26,3±1,40 ***	25,0±1,37 ***	26,0±1,54 ***	
CD8+ (10 ⁹ /л)	0,57± 0,03	1 n=43	1,2±0,11 ***	1,0±0,09 ***	1,1±0,08 ***	0,9±0,16 ***	0,8±0,17 ***	P ₄₋₆ <0,01
		2 n=49	1,1± 0,09***	1,0± 0,11 ***	1,0± 0,11 ***	1,2± 0,12***	0,97±0,09 ***	P ₅₋₆ <0,01
CD8+ (%)	30,81± 1,21	1 n=43	52,6±1,67* **	53,8±1,71 ***	54,9±1,87 *** #	55,7±1,81 ***	57,4±3,97 *** ##	
		2 n=49	47,8±1,89 ***	49,7±2,30 ***	48,4±1,62 ***	49,8±1,93 ***	46,8±2,09 ***	
ИРИ	1,49± 0,1	1 n=43	0,53±0,04 ***	0,49±0,04 ***	0,44±0,05 *** ##	0,44±0,06 ***	0,41±0,08 *** ##	
		2 n=49	0,63±0,07 ***	0,57±0,05 ***	0,57±0,04 ***	0,53±0,04 ***	0,58±0,05 ***	

Примечание: *p<0,05; **p<0,01, ***p<0,001 - значение достоверности по сравнению с показателями здоровых лиц; # p<0,05, ## p<0,01,### p<0,001 – значение достоверности показателей между 2 группами.

Отсюда, иммунорегуляторный индекс (ИРИ) был достоверно (p<0,001) сниженным у пациентов обеих сравниваемых групп соответственно в 2,8 и 2,4 раза; без различий между ними (p>0,05). Через 3 месяца наблюдения в обеих

группах пациентов сохранялись описанные выше изменения клеточного иммунного статуса, за исключением достоверного снижения уровней CD3-клеток ($p < 0,01$) у ВИЧ-моноинфицированных пациентов. На 6 месяцах наблюдения начинают выявляться различия между группами пациентов: сниженные относительные показатели CD4-клеток на 17,8% ($p < 0,01$), повышенные на 11,8% относительные уровни CD8-клеток ($p < 0,05$) и ИРИ на 22,8% ($p < 0,01$) у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией по сравнению с ВИЧ-моноинфицированными. К 24 месяцам наблюдения клеточный иммунный статус пациентов обеих сравниваемых групп в динамике по сравнению с исходными данными характеризовался снижением CD3-клеток ($p < 0,01$) на 38,9% и 11,9% соответственно, абсолютного числа CD4-клеток – на 50% ($p < 0,01$) и 15,2% соответственно с достоверными различиями между группами $p < 0,01$ на фоне сохраняющейся активации CD8-клеток – на 33,3% и 11,8% соответственно, достоверно более выраженной в группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции ($p < 0,01$). Значения ИРИ были на 29,3% выше у ВИЧ-моноинфицированных ($p < 0,01$).

Анализ динамики Т-хелперов в зависимости от вирусной нагрузки ВИЧ РНК в группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции (см. рис. 3.1.1) показал, что уровни CD4+клеток в группе с низкой вирусной нагрузкой были закономерно более стабильны; исходные показатели этой группы лишь на 13% ниже значений здоровых лиц ($p < 0,01$), а в динамике наблюдалось равномерное снижение уровней CD4+клеток, к 3 годам наблюдения – в 2,1 раз ниже нормальных ($p < 0,001$). Исходные показатели группы со средней вирусемией на всех сроках наблюдения были ниже значений как здоровых лиц ($p < 0,001$), так и группы с низкой вирусемией, отличаясь снижением числа CD4+-лимфоцитов в 1,3 раза ($p < 0,01$) через 2 года наблюдения. К 3 годам наблюдения число CD4+-клеток у пациентов группы со средней вирусемией превысили показатели группы с низкой вирусной нагрузкой в 1,3 раза ($p < 0,01$), но не достигая уровня здоровых лиц. Высокая вирусная нагрузка сопровождалась значительным снижением числа CD4+-клеток – исходные показатели этой группы были в 2,7 раз ниже нормы ($p < 0,01$), на сроке 24 месяца наблюдения уровни Т-хелперов – в 5 раз ниже значений здоровых лиц.

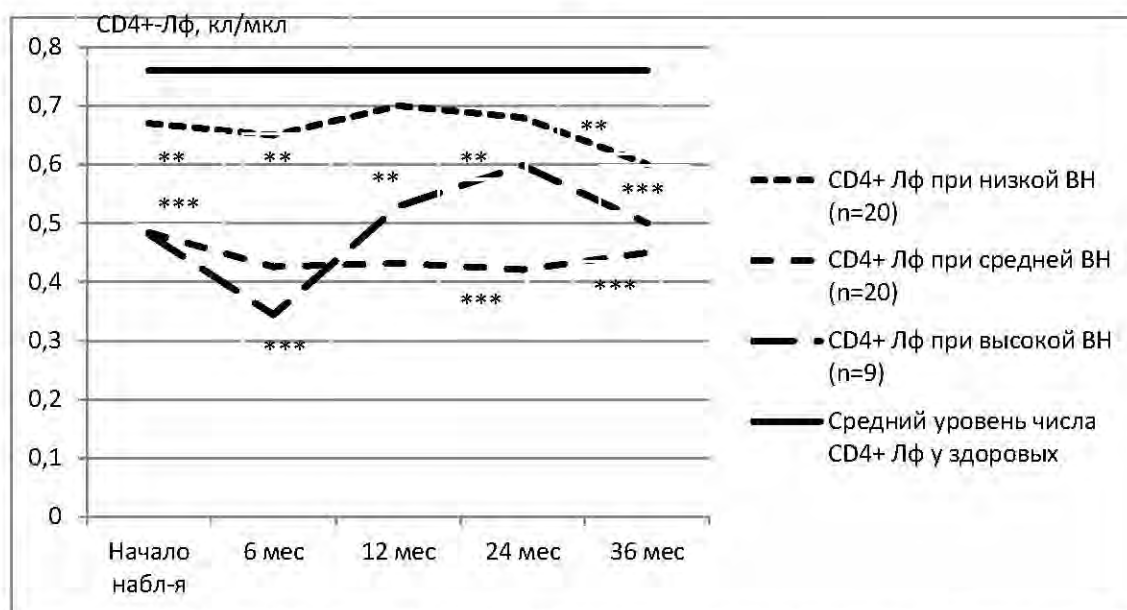


Примечание: * $p<0,05$; ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ - по сравнению с показателями здоровых лиц

Рис. 3.1.1. Динамика CD4+клеток в зависимости от вирусной нагрузки ВИЧ РНК в группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции (n=43)

Повышение CD4 клеток в группах с высокой и средней вирусной нагрузкой через 3 года наблюдения связано с началом АРВТ у пациентов этих групп, тогда как в группе с низкой вирусной нагрузкой специфическую терапию ВИЧ не получал ни один пациент.

В группе ВИЧ-моноинфекции (см. рис. 3.1.2) исходные показатели CD4+клеток у всех пациентов были ниже нормы: на 12% в группе с низкой вирусемией ($p<0,01$), в 1,5 раза в группе со средней ($p<0,001$) и в 1,6 раз в группе высокой вирусной нагрузки ($p<0,001$), в динамике не достигающие достоверных значений волнообразные колебания показателей. Так, через 3 года уровни CD4 клеток в группе с низкой вирусемией были на 21% ниже нормы ($p<0,01$), в группах со средней и высокой вирусной нагрузкой – в 1,7 и 1,5 раз ниже нормы, соответственно ($p<0,001$). Повышение уровня Т-хелперов в группе ВИЧ-моноинфекции с высокой вирусной нагрузкой мы связываем с началом АРВТ у 40% пациентов этой группы. При сравнении показателей групп моно- и сочетанной инфекции выявлено достоверно ($p<0,01$) более выраженное снижение CD4+клеток в динамике наблюдения в группе сочетанной инфекции.



Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – по сравнению с показателями здоровых лиц

Рис. 3.1.2. Динамика CD4+клеток в зависимости от вирусной нагрузки РНК ВИЧ в группе ВИЧ-моноинфекции (n=49)

В группе с низкой вирусной нагрузкой ВИЧ различия были достоверны с 12 месяцев наблюдения, в группах средней и высокой вирусной нагрузкой ВИЧ – уже в начале наблюдения, и сохранялись в дальнейшем.

Таким образом, иммунный статус пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией по сравнению с ВИЧ-моноинфекцией характеризовался достоверным снижением числа CD4-клеток на фоне активизации CD8-клеток; в динамике наблюдения – прогрессирующим снижением CD4-клеток, более выраженным в группах со средней и высокой вирусемией ВИЧ.

3.2. Цитокиновый статус пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией и ВИЧ-моноинфекцией с учетом активности инфекционного процесса

Цитокиновый статус пациентов сравниваемых групп в зависимости от числа CD4-лимфоцитов (см. табл. 3.2.17) характеризовался при более 500 кл/мкл значительным повышением уровней ИЛ-1 β – в 3 раза у больных сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией и ВИЧ-моноинфицированных пациентов в равной степени достоверности ($p < 0,01$) по сравнению с показателем здоровых лиц; при числе CD4+ 350-500 кл/мкл уровень ИЛ-1 β повышался у ВИЧ-моноинфицированных в 2,5 раза ($p < 0,01$) и при менее 350 кл/мкл у них же – в 3,5 раза ($p < 0,05$), тогда как у

пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией при числе CD4+-лимфоцитов менее 500 кл/мкл уровень ИЛ-1 β сохранялся в пределах показателей здоровых лиц.

Таблица 3.2.17

Показатели цитокинового статуса пациентов исследуемых групп в зависимости от уровня CD4 клеток.

Показатели пкг/мл	Здоровые n=25	CD4>500 кл/мкл		CD4 -350-500 кл/мкл		CD4 <350 кл/мкл		Р
		ВГС/ВИЧ	ВИЧ-моно	ВГС/ВИЧ	ВИЧ-моно	ВГС/ВИЧ	ВИЧ-моно	
		n=19	n=18	n=4	n=9	n=9	n=3	
	1	2	3	4	5	6	7	
ИЛ-1 β	41,7 $\pm$ 16,4	126,75 $\pm$ 41,23**	129,73 $\pm$ 37,10**	43,86 $\pm$ 17,40	108,88 $\pm$ 52,59**	44,38 $\pm$ 22,76	143,83 $\pm$ 72,32	P ₄₋₅ <0,01
ИФН γ	35,7 $\pm$ 7,2	54,08 $\pm$ 21,05**	180,62 $\pm$ 67,48**	48,84 $\pm$ 22,48	109,61 $\pm$ 37,03**	99,78 $\pm$ 36,99	67,74 $\pm$ 21,60	
ИЛ-10	13,1 $\pm$ 7,4	9,65 $\pm$ 2,13	20,32 $\pm$ 7,12**	8,26 $\pm$ 1,25**	38,49 $\pm$ 17,67	17,84 $\pm$ 5,95*	17,57 $\pm$ 4,50*	P _{2-3,4-5} <0,01
ИЛ-2	26,9 $\pm$ 8,8	31,88 $\pm$ 9,40**	35,41 $\pm$ 6,72**	31,38 $\pm$ 9,23*	39,17 $\pm$ 15,26*	75,83 $\pm$ 32,31*	26,88 $\pm$ 3,97	

Примечание: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 - по сравнению с показателями здоровых лиц

Изменения ИФН γ повторяли динамику ИЛ-1 β – он был повышен в группах с высоким уровнем CD4 клеток: в 1,5 раза у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией (p<0,01) и в 5 раз у ВИЧ-моноинфицированных пациентов (p<0,01), снижался у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией при средних и низких уровнях Т-хелперов, у ВИЧ-моноинфицированных – только в группе с низкими показателями CD4 клеток, при средних же показателях CD4 клеток уровни данного цитокина оставались в 3 раза выше значений здоровых лиц (p<0,01) .

При исследовании ИЛ-10 было выявлено его достоверное повышение в группе ВИЧ-моноинфицированных пациентов со средним и высоким уровнем CD4 клеток по сравнению с показателями в соответствующих группах пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией, соответственно в 4,6 (p<0,01) и 2,1 раза (p<0,01). При уровнях CD4-клеток ниже 350 кл/мкл различия между группами были недостоверны (p>0,05) .

Уровни ИЛ-2 были повышены соответственно в 1,2 ($p<0,01$) и 1,3 раза ($p<0,01$) в группах сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции и ВИЧ-инфекции с уровнем CD4-клеток более 500 клеток в мкл; в 1,15 ($p<0,05$) и 1,45 раза ($p<0,05$) – в группах с уровнем CD4-клеток 350-500 в мкл, без достоверных различий между группами.

При исследовании цитокинового статуса в группах в зависимости от уровня вирусной нагрузки ВИЧ получены следующие результаты (см. табл. 3.2.18).

Уровни ИЛ-1 β повышались при низкой вирусной нагрузке - в 3 ($p<0,01$) и 2,4 раза ($p<0,01$) соответственно в группах сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции и ВИЧ-моноинфекции; при средней вирусной нагрузке данный цитокин был повышен только в группе моноинфекции – в 3 раза ($p<0,01$), в группах с высокой вирусной нагрузкой ВИЧ его уровни достоверно снижались, в 109 ($p<0,001$) и 260 ($p<0,001$) раз соответственно, без значимых различий в группе моно- и сочетанной инфекции.

Концентрации ИФН γ были повышены в группе ВИЧ-моноинфекции в 4,2 раза ($p<0,01$), в 1,9 раз ($p<0,01$) и в 5,2 раза ($p<0,01$) при низкой, средней и высокой вирусной нагрузке соответственно. В группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции он был повышен только в группах со средней (в 1,8 раз ($p<0,01$)) и высокой (в 3,3 раза ($p<0,01$)) вирусной нагрузкой.

При низкой и средней вирусной нагрузке ВИЧ уровни ИЛ-10 были достоверно выше у ВИЧ-моноинфицированных пациентов по сравнению с пациентами сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией, в 1,2 раза ($p<0,05$) и 1,7 раз ($p<0,01$) соответственно.

Показатели ИЛ-2 в группе моноинфекции ВИЧ были повышены в 1,24 раза ($p<0,05$) при низкой, в 1,53 раза при средней ($p<0,01$) и в 1,2 раза ($p<0,05$) при высокой вирусной нагрузке ВИЧ. У пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией пациентов его уровни достоверно повышались при повышении вирусной нагрузки ВИЧ – в 1,26 раз ($p<0,01$) и 3,2 раза ($p<0,05$) при средней и высокой вирусной нагрузке соответственно по сравнению с показателями здоровых лиц.

Таблица 3.2.18

Показатели цитокинового статуса пациентов исследуемых групп в зависимости от уровня вирусной нагрузки ВИЧ-РНК

Показатели пкг/мл	Здоровые	ВН<10 тыс коп/мл		ВН 10-100 тыс коп/мл		ВН>100 тыс коп/мл		Р
		ВГС/ВИЧ	ВИЧ-моно	ВГС/ВИЧ	ВИЧ-моно	ВГС/ВИЧ	ВИЧ-моно	
	n=25	n=12	n=12	n=16	n=13	n=4	n=5	
	1	2	3	4	5	6	7	
ИЛ-1 β	41,7 $\pm$ 16,4	127,99 $\pm$ 37,81**	100,25 $\pm$ 31,32**	39,89 $\pm$ 17,90	129,23 $\pm$ 53,73**	0,38 $\pm$ 0,18***	0,16 $\pm$ 0,01***	P _{3-5,7} <0,01 P _{2-6,2-3,4-6} <0,01
ИФН γ	35,7 $\pm$ 7,2	28,96 $\pm$ 11,07	151,66 $\pm$ 57,98**	63,63 $\pm$ 22,56**	70,18 $\pm$ 19,23**	119,60 $\pm$ 37,02**	184,75 $\pm$ 47,90**	P ₂₋₃ <0,01
ИЛ-10	13,1 $\pm$ 7,4	12,82 $\pm$ 4,72	15,15 $\pm$ 5,09*	10,70 $\pm$ 1,59	17,90 $\pm$ 2,22*	19,10 $\pm$ 10,57	68,27 $\pm$ 31,34*	P ₄₋₅ <0,01 P ₂₋₃ <0,05
ИЛ-2	26,9 $\pm$ 8,8	16,04 $\pm$ 2,19	33,54 $\pm$ 12,06*	33,94 $\pm$ 6,07**	41,39 $\pm$ 6,58**	86,67 $\pm$ 43,32*	33,13 $\pm$ 8,39*	P ₃₋₅ <0,01

Примечание: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 - по сравнению с показателями здоровых лиц

За время наблюдения в группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции 6 (14%) пациентов начали получать АРВТ. Трое из них имели исходно высокую вирусную нагрузку, 2 - среднюю, 1 - низкую. В группе моноинфекции ВИЧ на АРВТ перешли 3 (6%) пациентов, 2 из них имели исходно высокий уровень вирусной нагрузки ВИЧ.

Отдельно проанализирована небольшая группа (3 пациента) в группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции с уровнем CD4 клеток менее 200 кл/мкл. Это были мужчины, в возрасте 37,0 $\pm$ 2,05 лет, со сроком инфицирования ВИЧ 7,7 $\pm$ 1,9 лет. По одному из пациентов имели низкую, среднюю и высокую вирусную нагрузку. При исследовании цитокинов 2 пациента с наибольшей длительностью инфицирования, низкой и средней вирусной нагрузкой, имели крайне низкие уровни ИФН γ , уровни ИЛ-1 β и ИЛ-10 также были снижены. Пациент с высокой вирусной нагрузкой имел наименьший срок инфицирования (менее года), его цитокиновый профиль характеризовался высокими показателями ИФН γ , ИЛ-1 β ; уровни ИЛ-10 были снижены.

Таким образом, естественное течение сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции сопровождается более ранним снижением CD3 клеток, более выраженным угнетением CD4 клеток и активизацией CD8 клеток по сравнению с моноинфицированными пациентами. Сочетанная ВГС/ВИЧ инфекция сопровождается достоверным снижением уровней цитокинов как эндогенных иммуномодуляторов, выявляемым в данной группе при более высоких уровнях CD4 клеток и более низкой вирусной нагрузке ВИЧ, что выявляет глубокие нарушения в иммунной системе, наблюдаемые раньше в процессе прогрессирования заболевания. Снижение ИЛ-1 β , повышение уровней ИФН γ и ИЛ-10, более выраженное у моноинфицированных пациентов при сохранных уровнях CD4 клеток и невысокой вирусной нагрузке ВИЧ, отражает переключение иммунного ответа на Th2-тип реагирования. Данные изменения сглаживались у пациентов с более глубокими нарушениями иммунитета, будучи, по-видимому, следствием недостатка резервных возможностей иммунной системы по мере прогрессирования заболевания.

3.3. Особенности клинико-иммунологического и цитокинового профиля у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией и ВИЧ-моноинфекцией на ранних сроках заболевания

В процессе исследования выявлено, что наиболее яркие изменения цитокинового профиля наблюдались у пациентов с высокими уровнями CD4 клеток, низкой и средней вирусемией. Как известно, инфекция на ранних сроках индуцирует наиболее мощные реакции со стороны иммунной системы. Нас заинтересовала возможность исследования пациентов на ранних сроках инфицирования ВИЧ. Была выделена группа из 45 пациентов - из них 20 ВИЧ-инфицированных и 25 с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией (табл.3.3.19), группа здоровых составила 32 человека.

Длительность инфицирования ВИЧ в данных группах составила менее 1 года (иммуноблот становился положительным в среднем в течение $5,5 \pm 0,6$ мес.), ВГС-

инфекцией <10 лет, серологические маркеры HBV инфекции в ИФА не определялись. Первая группа (n=20): ВИЧ-моноинфицированные, не являющиеся ПИН, без серологических маркеров вирусных гепатитов (ВГ) в крови; вторая (n=25) сочетанная ВГС/ВИЧ инфекция - с парентеральным путем инфицирования, в анамнезе у всех употребление психоактивных веществ (в/в героин).

На момент постановки диагноза в клинической картине у пациентов обеих групп преобладали заболевания, передающиеся половым путем (ЗППП) - (сифилис, гонорея, хламидиоз, кондиломатоз, генитальный герпес) - у 40% ВИЧ-инфицированных и 25% пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией ($p<0,05$). В группе сочетанной инфекции у 20% пациентов выявлен алкоголизм; гнойно-воспалительные заболевания (тромбофлебит, абсцесс, пиодермия), наблюдались соответственно у 8% и 10% пациентов в обеих группах. При этом 52% пациентов первой группы и 45% второй не имели каких-либо клинических проявлений.

В течение 2 лет наблюдения ЗППП по-прежнему преобладали в клинической картине и составили 44% в группе моноинфицированных и 25% у сочетано инфицированных ($p<0,05$).

Присоединение микозов наблюдалось у 4% пациентов первой и 20% второй группы ($p<0,01$). Стоит отметить, что у 36% ВИЧ-моноинфицированных по-прежнему не было клинических проявлений. В группе же сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции помимо гнойно-воспалительных заболеваний (4%), тромбоцитопении (8%) развивались такие серьезные осложнения, как саркома Капоши (4%) и ВИЧ-энцефалопатия (4%), и через 2 года в этой группе не было ни одного больного без каких-либо клинических проявлений; по два пациента каждой группы начали получать антиретровирусную терапию. Все пациенты с тяжелыми оппортунистами имели исходно высокую вирусную нагрузку ВИЧ и низкие уровни CD4-клеток (менее 250/мкл).

Таблица 3.3.19

Исходные показатели пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией и ВИЧ-моноинфекцией при естественном течении инфекционного процесса на ранних сроках заболевания.

Характеристика пациентов	1 группа (n=25) ВГС/ВИЧ- инфицированные	2 группа (n=20) ВИЧ-инфицированные
Мужчины, n (%)	17 (70)	9 (44)
Женщины, n (%)	8 (30)	11 (56)
Возраст (годы, M±m)	34,5±1,9	37,88±1,8
Пути передачи	парентеральный	половой
Вирусная нагрузка РНК-ВИЧ в ПЦР, n (%)		
<10000 коп/мл	8 (33)	8 (43)
10000-100000 коп/мл	12 (50)	12 (57)
>100000 коп/мл	5 (17)	-
Исходный уровень CD4+ клеток, n (%)		
- 200-350/мкл	10 (40%)	2 (7%)
- 350-500/мкл	2 (10%)	6 (35%)
- >500/мкл	13 (50%)	12 (58%)
АлАТ (M±m), ед/л		
-мужчины	80,26±13,0 (n=17)	33,22±8,9 (n=9)
-женщины	64,73±8,8 (n=8)	27,75±6,11 (n=11)
Вирусная нагрузка РНК-ВГС в ПЦР, n (%)		
<400000 МЕ/мл	11 (45%)	-
>400000 МЕ/мл	14 (55%)	
Генотип ВГС, n (%):		
«1»	8 (33)	-
«2»	4 (17)	
«3»	13 (50)	

При исследовании цитокинового и иммунного профиля получены следующие результаты (табл.3.3.20 и табл.3.3.21).

Таблица 3.3.20

Показатели иммунного статуса у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией и ВИЧ-моноинфекцией при естественном течении инфекционного процесса на ранних сроках заболевания.

Показатели	Здоровые (n=32)	Группы	Начало набл.	3 мес набл.	6 мес набл.	12 мес набл.	24 мес набл.	P
	1		2	3	4	5	6	
CD3+ (10 ⁹ /л)	1,62± 0,02	1 n=25	1,67±0,24	1,57±0,14 **	1,42±0,12 ***	0,80±0,11* **	1,03±0,25 ***	P _{2-5,6} <0,01
		2 n=20	1,71±0,11	1,48±0,12 ***	1,62±0,15	1,52±0,13 *** ###	1,31±0,15 ***	P ₂₋₆ <0,01
CD4+ (10 ⁹ /л)	0,76± 0,04	1 n=25	0,50±0,09 ***	0,45±0,06 ***	0,36±0,05 ***	0,25±0,05 ***	0,28±0,10 ***	P _{2-4,5,6} <0,01
		2 n=20	0,58±0,48 ***	0,50±0,49 ***	0,55±0,49 *** ##	0,52±0,55 *** ###	0,41±0,62 *** ##	P ₂₋₆ <0,01
CD4+ (%)	42,59± 1,14	1 n=25	23,10± 2,43***	22,90± 2,31***	20,62±2,09 ***	23,50±2,75 ***	19,00±2,12 ***	
		2 n=20	27,27± 1,75***	25,95± 1,97 ***	26,50±1,60 *** ###	26,58± 1,73 *** ###	26,86±1,91 *** ##	
CD8+ (10 ⁹ /л)	0,57± 0,03	1 n=25	1,10±0,20 ***	1,09±0,10 ***	1,01± 0,09 ***	0,52± 0,06 ***	0,73± 0,13 ***	
		2 n=20	1,07±0,10 ***	0,97±0,11 ***	1,07±0,13 ***	1,27±0,13 *** ###	1,10±0,26 *** ##	P ₄₋₅ <0,01
CD8+ (%)	30,81± 1,21	1 n=25	53,70± 2,89***	56,00± 2,66***	59,50±2,31 ***	52,75± 2,68 ***	57,50±3,42 ***	
		2 n=20	47,36± 2,10***	49,80± 2,73 ***	48,16±1,95 *** ###	49,40± 2,00 *** ##	49,88±3,34 *** ##	

Примечание: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,01 - по сравнению с показателями здоровых лиц; # p<0,05, ## p<0,01, ###p<0,001 – сравнение показателей между 2 группами (группа 1 и группа 2).

В обеих группах наблюдались изменения иммунного статуса, выражающиеся в угнетении клеточного звена иммунитета (CD4-клеток) и активизации цитотоксических клеток (CD8-клеток). Однако в группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции, по сравнению с ВИЧ-моноинфицированными, пациентов с исходным уровнем CD4+ 200-350/мкл было достоверно (p<0,01) больше, и также у большинства (67%) больных сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией вирусная нагрузка РНК-ВИЧ в ПЦР была выше 10000 коп/мл.

Таблица 3.3.21.

Показатели цитокинового статуса у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией и ВИЧ-моноинфекцией при естественном течении инфекционного процесса на ранних сроках заболевания.

Показатели пкг/мл	Здоровые	CD4>500 кл/мкл		CD4 -350-500 кл/мкл		CD4 -200-350 кл/мкл		Р
		ВГС/ВИЧ	ВИЧ-моно	ВГС/ВИЧ	ВИЧ-моно	ВГС/ВИЧ	ВИЧ-моно	
		n=25	n=13	n=12	n=2	n=6	n=10	
		1	2	3	4	5	6	7
ИЛ-1 β	41,7 $\pm$ 16,4	375,87 $\pm$ 115,86**	156,95 $\pm$ 37,85***	0,12 $\pm$ 0,037*	127,01 $\pm$ 68,3**	0,28 $\pm$ 0,1***	215,7 $\pm$ 92,4	P _{2-3,2-4} <0,01 P _{2-5,7,3-5,7,4-5,7,6-5,7} <0,001
ИФН γ	35,7 $\pm$ 7,2	188,53 $\pm$ 97,26**	180,87 $\pm$ 75,72***	95,67 $\pm$ 53,6	149,96 $\pm$ 42,25***	150,2 $\pm$ 52,7**	71,68 $\pm$ 32,04	P ₂₋₆ <0,01
ИЛ-10	13,1 $\pm$ 7,4	6,53 $\pm$ 1,35**	20,77 $\pm$ 8,4*	10,04 $\pm$ 5,54	43,13 $\pm$ 5,18*	23,83 $\pm$ 7,15**	23,94 $\pm$ 8,93*	P _{2-3,2-5,2-7} <0,001 P ₃₋₅ <0,01
ИЛ-2	26,9 $\pm$ 8,8	0,167 $\pm$ 0,04***	41,27 $\pm$ 3,4*	18,33 $\pm$ 8,98*	24,48 $\pm$ 13,08	79,74 $\pm$ 38,90	10,61 $\pm$ 7,47*	P _{2-3,3-4,3-5,3-6,3-7} <0,001

Примечание: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 - по сравнению с показателями здоровых лиц

В нашем исследовании уже через шесть месяцев у обследованных в группе сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекции наблюдались достоверно (p<0,05) низкие показатели CD4, а через один год наблюдения и уровни CD4 и CD8 лимфоцитов в этой группе были достоверно ниже по сравнению с ВИЧ-моноинфицированными, с сохранением этой тенденции в динамике. В целом изменения в цитокиновом профиле отражали переключение иммунного ответа на Th2-тип: повышение ИФН γ наблюдалось в обеих группах независимо от уровня CD4+клеток, также независимо от уровня CD4+клеток была повышена экспрессия ИЛ-10 в группе ВИЧ-моноинфекции, в группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции увеличение концентраций этого цитокина определялось с уровня CD4+<350/мкл. У ВИЧ-моноинфицированных наблюдалась повышенная экспрессия всех цитокинов независимо от числа CD4+ клеток, исключением был ИЛ-2, который был низким при CD4+<350/мкл. Дефицит ИЛ-2 нарастает с прогрессией заболевания и

ассоциируется со снижением числа CD4 лимфоцитов и их хелперной активности. По нашему мнению, особенностью раннего инфицирования можно считать повышенные уровни ИФН γ при различных показателях CD4+ лимфоцитов, а также сохранные уровни ИЛ-2, что может отражать начальные, не глубокие изменения в регуляции иммунного ответа на начальных сроках заболевания. У пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией наблюдалось увеличение синтеза провоспалительного цитокина ИЛ-1 β при сохранных в норме показателях CD4+, но уже при уровне CD4+ <500/мкл уровни данного цитокина были достоверно ($p < 0,001$) ниже по сравнению с ВИЧ-моноинфицированными и здоровыми. Повышенная продукция провоспалительных цитокинов привела к ускорению инфекционного процесса и возникновению гнойно-воспалительных заболеваний, саркомы Капоши и церебральных нарушений у коинфицированных пациентов уже в первые 2 года наблюдения.

Таким образом, у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией на раннем сроке инфицирования на фоне более выраженного угнетения клеточного иммунитета и повышенной вирусной нагрузки по сравнению с ВИЧ-моноинфекцией в клинической картине преобладали гнойно-воспалительные, грибковые заболевания и СПИД-маркерные поражения. У пациентов обеих групп на ранних сроках инфицирования ВИЧ отмечается достоверное повышение ИФН γ и ИЛ-1 β ; при прогрессировании заболевания отмечается тенденция к снижению ИФН γ , значимое снижение ИЛ-1 β и нарастание уровней ИЛ-10 при снижении CD4 клеток. Сочетанная ВГС/ВИЧ инфекция сопровождается более ранним снижением ИЛ-1 β на фоне выраженного угнетения клеточного звена иммунитета и активации цитотоксических клеток. Измерение уровней цитокинов в сыворотке крови может быть использовано для мониторинга активности и темпа прогрессирования заболевания с ранних сроков инфицирования ВИЧ.

3.4. Корреляционный анализ взаимосвязи цитокинов с показателями иммунного ответа при сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции и ВИЧ-моноинфекции с учетом активности инфекционного процесса.

Проводился корреляционный анализ полученных данных по методу квадратов (Пирсона) с исследованием связей между уровнями CD4-клеток, вирусной нагрузки ВИЧ и концентрациями цитокинов в группах сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции ($n=32$) и ВИЧ-моноинфекции ($n=30$) (см. табл. 3.4.22, 3.4.23, 3.4.24).

Получена достоверная средней силы обратная зависимость между уровнем РНК ВИЧ и CD4-клеток ($r=-0,38135$; $p<0,01$) в группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции. У ВИЧ-моноинфицированных пациентов обратная связь средней силы между этими же показателями ($r=-0,275290047$; $p>0,05$) была недостоверна. Как видно из таблицы, практически во всех случаях связи были слабыми и недостоверными, лишь при исследовании зависимости концентраций ИЛ-10 от вирусной нагрузки ВИЧ в группе моноинфекции получена прямая сильная достоверная связь. Таким образом, при повышении вирусной нагрузки возрастает уровень ИЛ-10. Поскольку данный цитокин является медиатором гуморального иммунного ответа, вероятно, данная зависимость отражает переключение на Th2-тип реагирования при высоком уровне репликации ВИЧ.

При исследовании корреляционных связей в группах, разделенных по уровню цитокинов на высокие, средние и низкие показатели были получены следующие данные: у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией - достоверная прямая связь средней силы низких уровней ИФН γ и уровня CD4-клеток ($r=0,524503$; $p<0,001$); высокие показатели ИЛ-10 имели сильную обратную связь с уровнем Т-хелперов ($r=-0,7169$; $p<0,001$) и сильную прямую связь с уровнем виремии ВИЧ ($r=0,700264$; $p<0,001$); высокие уровни ИЛ-2 имели достоверную обратную связь средней силы с уровнем вирусной нагрузки ВИЧ ($r=-0,38236$; $p<0,01$).

Таблица 3.4.22

Значения коэффициента корреляции Пирсона (r) при анализе уровней CD4-клеток, вирусной нагрузки ВИЧ и показателей цитокинов в группах сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции (группа 1) и ВИЧ-моноинфекции (группа 2).

Пкг/мл		CD4 (кл/мкл)	ВН ВИЧ (коп/мл)
ИФН γ	Группа 1 n=32	-0,00311	0,047468
	Группа 2 n=30	-0,08766	0,046826
ИЛ-1 β	Группа 1 n=32	0,296654	0,098352
	Группа 2 n=30	-0,01897	-0,19269
ИЛ-10	Группа 1 n=32	-0,18859	0,15193
	Группа 2 n=30	-0,24798	0,831525***
ИЛ-2	Группа 1 n=32	-0,10198	0,188167
	Группа 2 n=30	0,149247	-0,08996

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ - достоверность коэффициента корреляции r .

Анализ группы ВИЧ-моноинфекции показал, что средние уровни ИФН γ имели сильную прямую связь с уровнем CD4-клеток ($r = 0,856498$; $p < 0,001$) и обратную связь средней силы с уровнем вирусной нагрузки ВИЧ ($r = -0,38$; $p < 0,01$). Высокие уровни этого цитокина коррелировали только с показателями Т-хелперов, связь средней силы ($r = 0,53513107$; $p < 0,01$). Средние и высокие уровни ИЛ-1 β коррелировали с уровнем CD4-клеток, выявлена сильная обратная связь ($r = -0,62869$; $p < 0,001$ и $r = -0,64213$; $p < 0,001$ соответственно). Высокие показатели ИЛ-10 имели прямую связь с вирусной нагрузкой РНК ВИЧ ($r = 0,718187103$; $p < 0,001$). ИЛ-2 в низких и средних концентрациях имел прямую сильную связь ($r = 0,988774$; $p < 0,001$ и $r = 0,75603832$; $p < 0,001$), в высоких – сильную обратную связь ($r = -0,99996$; $p < 0,001$) с вирусной нагрузкой ВИЧ. С уровнем CD4-клеток обратно коррелировали низкие и высокие уровни ИЛ-2 ($r = -0,7267$; $p < 0,001$ и $r = -0,9943$; $p < 0,001$).

Таблица 3.4.23

Значения коэффициента корреляции Пирсона (r) при анализе уровней CD4-клеток, виремии ВИЧ и показателей цитокинов в группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции (n=32).

Пкг/мл		CD4 (кл/мкл)	ВН ВИЧ (коп/мл)
ИФН γ	Низкий 7,12 $\pm$ 3,77 (0,132 - 44,61)	0,524503***	-0,14829
	Средний 73,06 $\pm$ 6,72 (50,54 – 95,94)	0,188093	-0,34844
	Высокий 317,13 $\pm$ 75,12 (114,8-697,9)	0,283709	-0,2306
ИЛ-1 β	Низкий 4,67 $\pm$ 1,83 (0,124-24,74)	-0,03462	-0,18419
	Средний 44,61 $\pm$ 2,98 (38,1-52,08)	0,161376	0,015988
	Высокий 348,55 $\pm$ 59,40 (146,8-785,7)	0,296923	-0,07336
ИЛ-10	Низкий 4,57 $\pm$ 0,80 (0,532-9,136)	0,334919	-0,23029
	Средний 10,69 $\pm$ 0,25 (10,04-11,74)	0,052737	0,334736
	Высокий 33,40 $\pm$ 4,09 (22,61-44,64)	-0,7169***	0,700264***
ИЛ-2	Низкий 15,47 $\pm$ 1,44 (12,24-18,33)	-0,98501***	-0,87462***
	Средний 28,18 $\pm$ 4,05 (19,14-36,25)	-0,98364***	0,951092***
	Высокий 201,38 $\pm$ 78,32 (63,34-385,8)	-0,28212	-0,38236***

Примечание: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 - достоверность коэффициента корреляции r.

Таблица 3.4.24

Значения коэффициента корреляции Пирсона (r) при анализе уровней CD4-клеток, виремии ВИЧ и показателей цитокинов в группе ВИЧ-моноинфекции (n=30).

Пкг/мл		CD4 (кл/мкл)	ВН ВИЧ (коп/мл)
ИФН γ	Низкий 49,09 $\pm$ 4,59 (26,36-75,95)	0,128331	-0,19601
	Средний 131,80 $\pm$ 15,38 (109,2-117,0)	0,856498** *	-0,38**
	Высокий 305,09 $\pm$ 59,32 (204,16-507,5)	0,53513107 **	-0,26211405
ИЛ-1 β	Низкий 0,23 $\pm$ 0,05 (0,123-0,768)	- 0,01200587 6	-0,157879122
	Средний 125,42 $\pm$ 12,57 (63,74-167,48)	-0,62869***	0,089344
	Высокий 340,61 $\pm$ 33,34 (212,3-493,8)	-0,64213***	-0,02171
ИЛ-10	Низкий 2,90 $\pm$ 0,84 (0,027-6,463)	-0,22699	0,020968
	Средний 19,32 $\pm$ 2,80 (10,28-44,48)	- 0,24747492 5	0,16112952
	Высокий 87,29 $\pm$ 14,39 (53,37-112,6)	-0,23213	0,718187103***
ИЛ-2	Низкий 17,43 $\pm$ 1,58 (15,0-21,25)	-0,7267***	0,988774***
	Средний 27,50 $\pm$ 2,46 (22,08-32,5)	-0,24022	0,75603832***
	Высокий 59,45 $\pm$ 12,40 (34,17-86,68)	-0,9943***	-0,99996***

Примечание: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 - достоверность коэффициента корреляции r.

Средние уровни ИЛ-2 коррелировали с уровнем РНК ВИЧ (прямая сильная связь, $r=0,75603832$; $p<0,001$).

Обобщая данные, можно сказать, что уровни ИФН γ имеют прямую зависимость от уровня CD4-клеток и обратную – от вирусной нагрузки ВИЧ. Это закономерно, поскольку Th1-лимфоциты являются продуцентами данного цитокина (Радченко В.Г., 2004; Ройт А., 2000; Freeman A.J. et al., 2001). ИЛ-10, напротив, имел прямую зависимость от вирусной нагрузки ВИЧ, и обратную – от уровня CD4-клеток. Поскольку ИЛ-10 – типичный противовоспалительный цитокин, ингибирующий продукцию ИФН- γ , ИЛ-2 и весь Th1-ответ, и повышающий активность Th2-типа, логично, что уровни его повышаются при угнетении клеточного иммунитета (Ройт А., 2000; Ярилин А.А., 1999). ИЛ-2, Т-клеточный ростовой фактор, имеет обратную зависимость от уровня CD4-клеток, что отражает механизм обратной связи, регулирующий синтез данного иммуномодулятора. Направление и сила связей в группах ко- и моноинфекции были схожи, показывая общую динамику иммунных факторов на фоне инфекционного процесса ВИЧ и ВГС/ВИЧ.

3.5. Динамика клинических проявлений у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией и ВИЧ-моноинфекцией при естественном течении инфекционного процесса (с учетом АлАТ, ВИЧ-нагрузки и числа CD4+ лимфоцитов)

Клиническая картина пациентов исследуемых групп в начале наблюдения представлена в таблице 3.5.25. Наиболее часто в обеих группах регистрировался астеновегетативный синдром (11,6% и 14,3%). В группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции выражен был диспепсический синдром (13,9%). У 2 (4,6%) пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией и 5 (10,2%) ВИЧ-моноинфицированных (все – в IV стадии ВИЧ-инфекции) уже в начале наблюдения выявлены кандидозные поражения слизистых оболочек. Клинических проявлений не было у 31,2% пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией и 59,2% ВИЧ-моноинфицированных пациентов.

Сопутствующая патология пациентов исследуемых групп представлена в главе 2. В обеих группах преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта (20,6% в группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции и 21,6% в группе ВИЧ-моноинфекции), ЗППП – 34,9% и 21,6% соответственно, и зависимость от психоактивных веществ – 77,4% и 22,4% соответственно.

Таблица 3.5.25

Основные клинические проявления у больных сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией, ВИЧ- моноинфекцией в группах естественного течения в начале наблюдения

Клинические признаки	Больные ВГС/ВИЧ (n=43) абс. ч./%	Больные ВИЧ-моно (n=49) абс. ч./%
Астеновегетативный синдром (слабость, утомляемость, снижение работоспособности, нарушение сна)	5/11,6	7/14,3
Диспепсический синдром - ухудшение аппетита - тяжесть, дискомфорт в эпигастрии - изжога - тошнота - тяжесть, боль в правом подреберье	6/13,9 2/4,6 1/2,3 3/6,9	2/3,7 2/3,7
Увеличение границ печени по Курлову (8-9-7 см) до 1 см от 1 до 3 см более 3 см	 2/4,6 7/16,3 1/2,3	 3/6,1 2/3,7
Увеличение границ селезенки	1/2,3	
Увеличение лимфоузлов		5/11,1
Кандидоз слизистых оболочек	2/4,6	5/10,2
Без клинических проявлений	13/31,2	29/59,2

В динамике наблюдения ранними (1-2 года) проявлениями прогрессирования ВИЧ-инфекции у сочетано инфицированных пациентов были развитие кандидоза слизистых оболочек (орофарингеального, урогенитального, эзофагеального) – у 14%; волосистой лейкоплакии языка и опоясывающего лишая – по 5% пациентов. У пациентов также диагностированы пневмоцистная пневмония (2,3%), саркома Капоши (2,3%), ВИЧ-энцефалопатия (2,3%).

В группе ВИЧ-моноинфекции также наиболее частым проявлением были микозы – у 8%, у 4% диагностированы остроконечные кондиломы. Клинические данные пациентов обобщены в таблице 3.5.26 и рис. 3.5.3, 3.5.4.

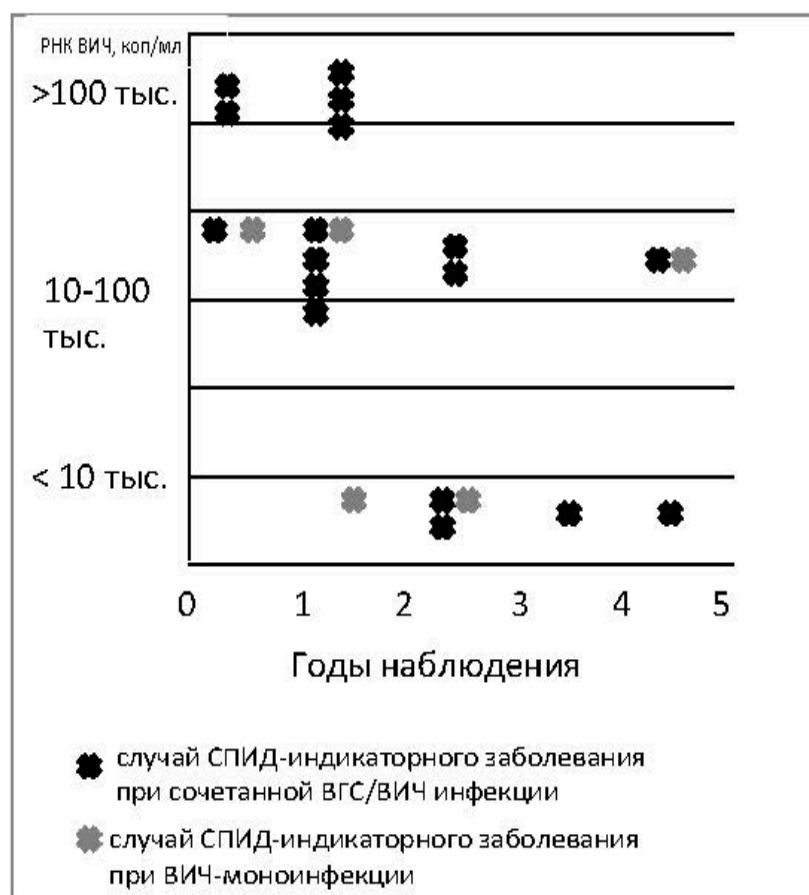


Рис. 3.5.3 Частота развития ВИЧ/СПИД-индикаторных заболеваний у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией и ВИЧ-моноинфицированных пациентов в динамике инфекционного процесса в зависимости от ВИЧ-вирусной нагрузки (n=112)

Сопоставляя частоту и характер клинических проявлений в группах можно сказать, что заболевание протекало менее агрессивно у пациентов с ВИЧ-моноинфекцией, с более ранним и частым развитием бактериальных и грибковых

инфекций, ВИЧ-энцефалопатии у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией по сравнению с ВИЧ-моноинфицированными, особенно при низких уровнях CD4+-клеток и высокой ВИЧ-нагрузке, что согласуется с литературными данными (Kovacs A. et al., 2010; d'Arminio Monforte A. et al., 2009).

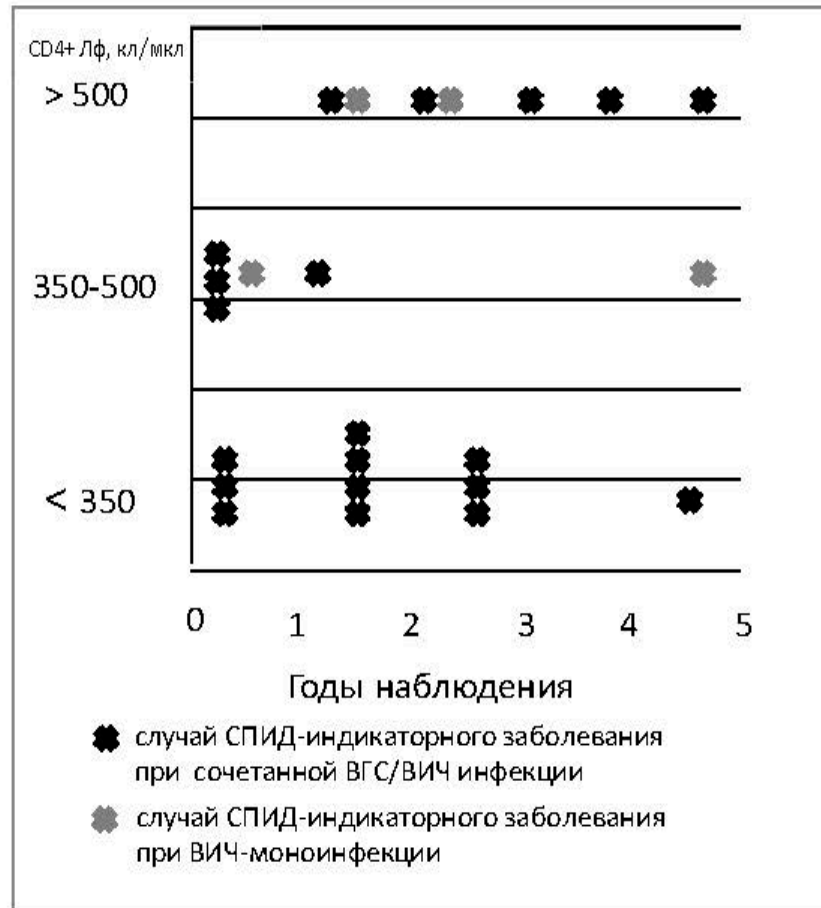


Рис. 3.5.4. Частота развития ВИЧ/СПИД-индикаторных заболеваний у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией и ВИЧ-моноинфицированных пациентов в динамике инфекционного процесса в зависимости от числа CD4-лимфоцитов (n=112)

В таблице 3.5.27 представлена динамика АЛАТ в группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции.

Для установления пределов значений здоровых лиц нами было проведено тестирование здоровых добровольцев. Результаты показали достоверную разницу между значениями у мужчин и женщин ($27,5 \pm 1,7$ и $20,5 \pm 0,9$ соответственно, $p < 0,001$), что согласуется с литературными данными (Prati A. et al., 2002). При исследовании уровней АЛАТ в группах пациентов выявлено повышение уровней

Таблица 3.5.26

Частота развития ВИЧ/СПИД-индикаторных заболеваний у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией и ВИЧ-моноинфицированных пациентов в динамике инфекционного процесса (в зависимости от ВИЧ-вирусной нагрузки и числа CD4-лимфоцитов) (n=112)

Показатель и	Группа	Исх. данные	Через 1 год	Через 2 года	Через 3 года	Через 4 года	Через 5 лет	Примечание
ВН <10 тыс. коп/мл	ВИЧ	1 (ОКК)		1 (к)	1 (ОКК)			3 случая (2,6%)
	ВГС/ВИЧ	1 (к)			1 (к) 1 (НЗ)	1 (к)	1 (к)	5 случаев (4,5%)
ВН 10-100 тыс. коп/мл	ВИЧ	3 (к)	1 (НЗ)	1 (ОКК)			1 (к)	6 случаев (5,3%)
	ВГС/ВИЧ	1 (пио) 1 (стр) 2 (фур) 2 (к)	1 (к)	1 (к) 2 (НЗ) 1 (ВЛЯ)	2 (к)		1 (ПП)	14 случаев (12,5%)
ВН > 100 тыс. коп/мл	ВИЧ	1 (стр) 1 (к)						2 случая (1,8%)
	ВГС/ВИЧ		2 (к)	1 (ВЛЯ) 1 (СК) 1 (ЭП)				5 случаев (4,5%)
CD4+> 500 кл/мкл	ВИЧ	1 (к) 1 (ОКК)		1 (к)	1 (ОКК)			4 случая (3,5%)
	ВГС/ВИЧ	1 (к) 1 (стр)		1 (НЗ)	1 (к)	1 (к)	1 (к)	6 случаев (5,3%)
CD4+ 500-350 кл/мкл	ВИЧ	2 (к)	1 (НЗ)	1 (ОКК)			1 (к)	5 случаев (4,5%)
	ВГС/ВИЧ	1 (пио) 1 (к)		1 (к)				2 случая (2,6%)
CD4+ 350-200 кл/мкл	ВИЧ	1 (стр) 1 (к)						2 случая (1,8%)
	ВГС/ВИЧ	2 (фур) 2 (к)	2 (к)	2 (ВЛЯ) 1 (НЗ)	2 (к) 1 (НЗ)		1 (ПП)	13 случаев (11,6%)
CD4+ < 200 кл/мкл	ВИЧ							-
	ВГС/ВИЧ		1 (к)	1 (СК) 1 (ЭП)				2 случая (2,6%)
	Всего случаев:	13 (11,6%)	4 (3,5%)	9 (8,0%)	5 (4,5%)	1 (0,9%)	3 (2,6%)	

Примечание: к – кандидоз, ОКК – остроконечные кондиломы, пио – пиодермия, стр – стрептодермия, фур – фурункулез, НЗ – herpes zoster, ВЛЯ – волосистая лейкоплакия языка, СК – саркома Капоши, ЭП – ВИЧ-энцефалопатия, ПП – пневмоцистная пневмония.

данного фермента у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией на всех сроках, с сохранением достоверных половых различий в динамике наблюдения.

Показатели АлАТ у ВИЧ-моноинфицированных пациентов (табл.3.5.28) были в пределах нормальных значений весь период наблюдения; половые различия

выявлены лишь на сроке 24 месяца наблюдения ($p<0,05$). Возможно, подобные результаты связаны с небольшим числом наблюдений в группе женщин с ВИЧ-моноинфекцией ($n=8$).

Таблица 3.5.27.

Динамика АлАТ у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией при естественном течении инфекционного процесса

Показатель Ед/л	Здоровые n=32	Начало набл-я	6 мес	12 мес	24 мес	36 мес	P
	1	2	3	4	5	6	
АлАТ мужчины n=22	27,5±1,7	76,94± 9,28	74,96± 15,16	87,84± 22,13	68,87± 27,14	75,69± 15,08	P _{1- 2,3,4,5,6} <0,05
АлАТ женщины n=27	20,5±0,9	46,86± 9,02***	32,82± 8,05**	32,55± 13,52**	52,10± 15,92	29,45± 5,62***	P _{1- 2,3,4,5,6} <0,05

Примечание: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$ - по сравнению с показателями лиц другого пола

Таблица 3.5.28.

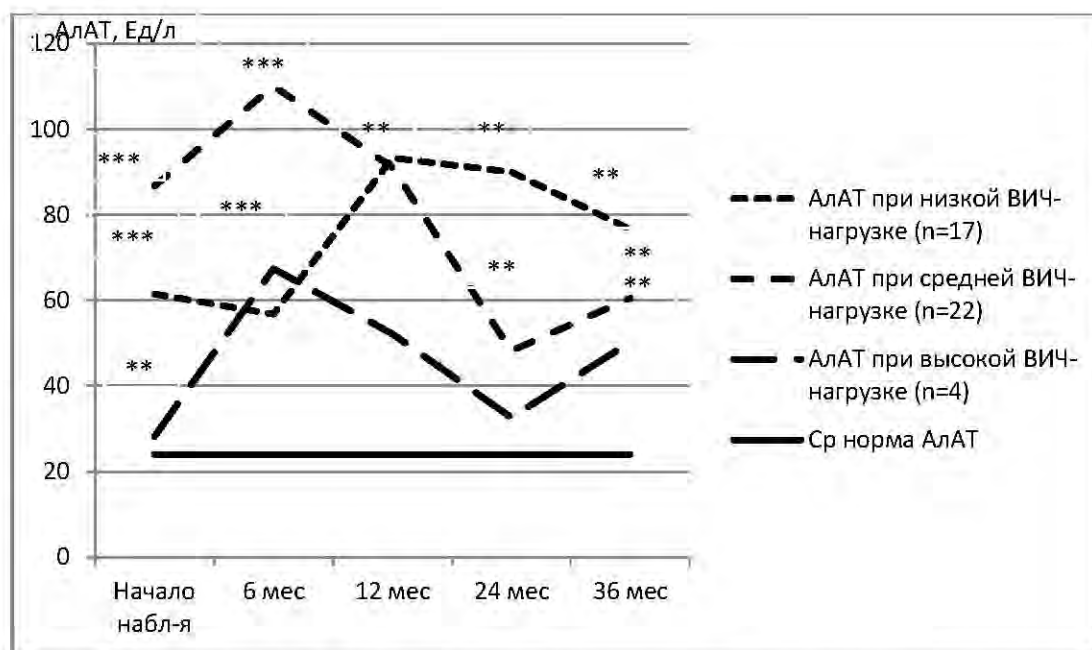
Динамика АлАТ у ВИЧ моноинфицированных пациентов при естественном течении инфекционного процесса

Показатель Ед/л	Здоровые n=32	Начало набл-я	6 мес	12 мес	24 мес	36 мес	P
	1	2	3	4	5	6	
АлАТ мужчины n=35	27,5±1,7	40,17±6,80	30,21± 4,38	27,62± 5,90	33,63± 6,39	27,03± 6,70	P _{1-2,3,4,5,6} >0,05
АлАТ женщины n=8	20,5±0,9	30,98±4,96	31,93± 6,67	24,91± 4,68	17,94± 1,96*	26,30± 3,99	P _{1-2,3,4,5,6} >0,05

Примечание: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$ - по сравнению с показателями лиц другого пола

На рисунке 3.5.5 представлена динамика АлАТ в группе пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией в зависимости от уровня вирусной нагрузки ВИЧ. Как видно из графика, во всех группах на всех сроках наблюдения показатели АлАТ были выше нормы. Исходные показатели в начале наблюдения в группе с низкой вирусемией были в 2,5 раза ($p<0,001$), средней – в 3,6 раз ($p<0,001$), высокой – на 14,3% выше средней нормы ($p<0,01$). Динамика АлАТ в группах была волнообразной, не достигая уровня здоровых лиц на всех сроках наблюдения. Так, к 36 мес. наблюдения в группе с исходно низкой вирусемией уровни АлАТ были в 3,1 раза ($p<0,01$), средней – в 2,5 раз ($p<0,01$), высокой – в 2 раза ($p<0,01$).

выше нормальных значений. Это может подтверждать данные о том, что сочетанная ВГС/ВИЧ инфекция сопровождается более высокими уровнями виремии ВГС, а соответственно и активности воспалительного процесса в печени (Hernandez M.D., Sherman K.E., 2011; Макарова И.В., 2009), причем данный эффект по-видимому не зависит от активности самой ВИЧ-инфекции, наблюдаясь при различной виремии ВИЧ.



Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ - по сравнению с показателями здоровых лиц

Рис. 3.5.5 Динамика АлАТ в зависимости от уровня вирусной нагрузки ВИЧ в группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции

На графике 3.5.6 представлена динамика вирусной нагрузки ВИЧ параллельно с уровнем АлАТ в общей группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции ($n=43$). При стабильно низких уровнях виремии ВИЧ в первые 6 месяцев наблюдения уровни АлАТ возрастают, что может говорить об относительно сохранной реактивности организма и развитии выраженного воспалительного процесса в печени. В дальнейшем виремия нарастает, а уровни АлАТ снижаются, характеризую компенсаторные возможности печени. При корреляционном анализе показателей на этих сроках (начало наблюдения, 6, 12 месяцев) выявляются недостоверные связи – $r = -0,27227$; $p > 0,05$; $r = -0,05642$; $p > 0,05$; $r = -0,03411$; $p > 0,05$ соответственно. С 24 месяцев наблюдения графики идут параллельно, что

подтверждается и корреляционным анализом: выявлены достоверные обратные связи средней силы через 2 ($r = -0,46039$; $p=0,02$) и 3 ($r = -0,35658$; $p=0,019$) года наблюдения. Обратная зависимость между вирусемией ВИЧ и уровнями АлАТ, выявляемая на поздних сроках может объясняться естественным прогрессированием заболевания, нарастанием фибротических изменений в печени и соответственно снижением цитолиза в условиях прогрессирующего снижения CD4-клеток (Khakoo S.I. et al., 2004; Thein H.H. et al., 2008; Tuyma A.C. et al., 2010).

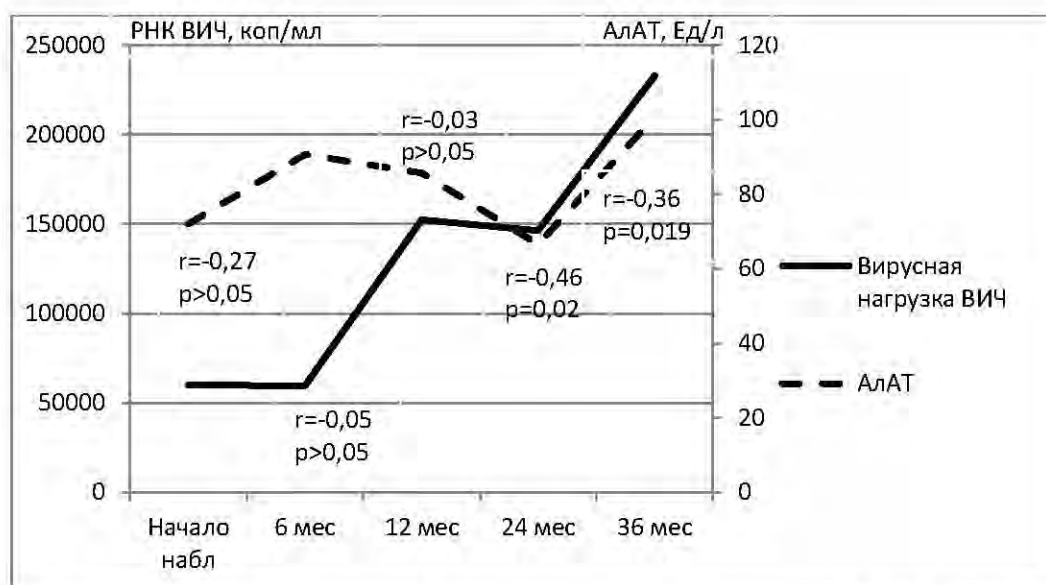


Рис. 3.5.6. Динамика вирусной нагрузки ВИЧ и уровней АлАТ в группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции (n=43).

В группе ВИЧ-моноинфекции уровни АлАТ не превышали значений здоровых лиц на всех сроках наблюдения, и нами не было выявлено достоверной корреляции уровней АлАТ и колебаний ВИЧ-вирусной нагрузки в этой группе (см. рис. 3.5.7.)

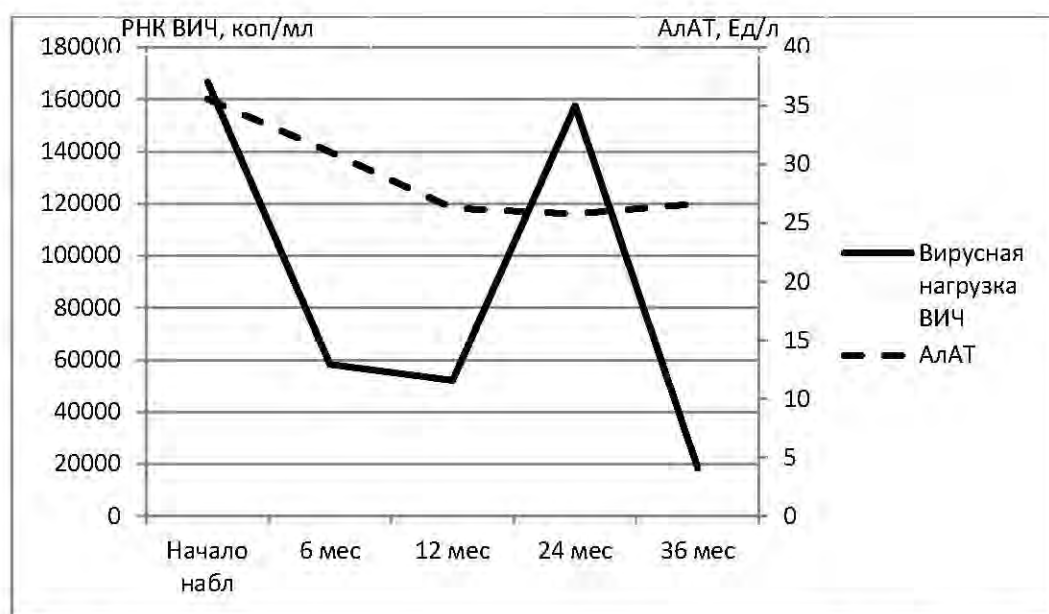


Рис. 3.5.7. Динамика вирусной нагрузки ВИЧ и уровней АлАТ в группе ВИЧ-моноинфекции (n=49).

Несколько клинических примеров для иллюстрации особенностей течения заболевания:

Пациент Б., 1973 г.р.

ВИЧ-инфекция выявлена в 2009 году при обследовании по поводу оперативного вмешательства (острая кишечная непроходимость).

2009 г. – ВИЧ 3 стадия, ХГС, кандидат на АРВТ вследствие выраженной иммуносупрессии и высокой вирусной нагрузки ВИЧ (ВН ВИЧ 1070900 коп/мл, CD4+ клетки – 99 кл/мкл, 13%). От АРВТ отказывается по причине страха.

25.08.10 – диспансерный осмотр. Жалоб нет, объективный статус без особенностей.

18.10.10 – активное обращение с жалобами на наложения в полости рта. Выявляется орофарингеальный кандидоз. Назначена терапия флюконазолом. Установлена 4А стадия ВИЧ-инфекции. (ВН ВИЧ 162400 коп/мл, CD4+ клетки – 147 кл/мкл, 16%).

21.12.10 – сохраняется кандидозное поражение слизистой оболочки полости рта, рецидивирующий herpes labialis.

23.12.11 – на лице, животе, конечностях пациента возникает пятнисто-папулезная сыпь буро-красного цвета, не зудящая, исчезающая при надавливании. Саркома

Капоши? Установлена 4Б-В стадия ВИЧ-инфекции. (ВН ВИЧ 2930000 коп/мл, CD4+ клетки – 113 кл/мкл, 12%)

17.01.12 – начата АРВТ, однако приверженность слабая.

7.02.12 – на лице, туловище множественные элементы синюшного цвета, выступающие над поверхностью кожи, диаметром до 2 см. Проведена биопсия кожных элементов, подтвержден диагноз саркомы Капоши. Специфическое лечение не назначено, рекомендована АРВТ.

2.03.12 – начал регулярно принимать АРВТ. На фоне АРВТ наблюдается положительная динамика кожного процесса – уменьшение размеров элементов. (ВН ВИЧ 700 коп/мл, CD4+ клетки – 137 кл/мкл, 21%).

Пациент Х., 1969 г.р.

ВИЧ-инфекция выявлена в 2009 году, путь инфицирования – половой. (ВН ВИЧ 32200 коп/мл, CD4+ клетки – 293 кл/мкл, 22%)

16.09.09 – при обследовании дерматовенеролога выявлен уrogenитальный кандидоз. Установлена 4А стадия ВИЧ (ВН ВИЧ 32200 коп/мл, CD4+ клетки – 293 кл/мкл, 22%). Назначена терапия флюконазолом, с улучшением.

Диспансерный осмотр в 2010 году: Жалоб нет. Объективный статус без особенностей (ВН ВИЧ 49200 коп/мл, CD4+ клетки – 475 кл/мкл, 22%).

9.09.11 – активное обращение с жалобами на высыпания на коже. Поставлен диагноз пиодермии. Назначена местная терапия (обработка элементов раствором перманганата калия), с положительным эффектом.

Диспансерный осмотр в 2012 году: Активных жалоб нет, объективный статус – без патологии (ВН ВИЧ 105000 коп/мл, CD4+ клетки – 325 кл/мкл, 13%).

Обобщая результаты, полученные в этой главе (рис. 3.5.8 и 3.5.9), следует отметить, что сочетанная инфекция ВГС/ВИЧ сопровождается более выраженным по сравнению с моноинфицированными пациентами снижением уровней Т-хелперов в динамике наблюдения, отражая более быстрое прогрессирование иммуносупрессии при сочетанной инфекции. Низкая вирусная нагрузка характеризуется более высокими уровнями CD4-клеток, а в цитокиновом профиле – повышенными уровнями провоспалительного цитокина ИЛ-1 β и снижением Т-

клеточного ростового фактора ИЛ-2. У пациентов со средней вирусной нагрузкой уровни CD4 были ниже, цитокиновый статус характеризовался повышением как ИЛ-2, так и противовоспалительного ИФН γ . Высокая вирусная нагрузка отличалась также низкими уровнями ИЛ-1 β , повышением ИФН γ и ИЛ-2.

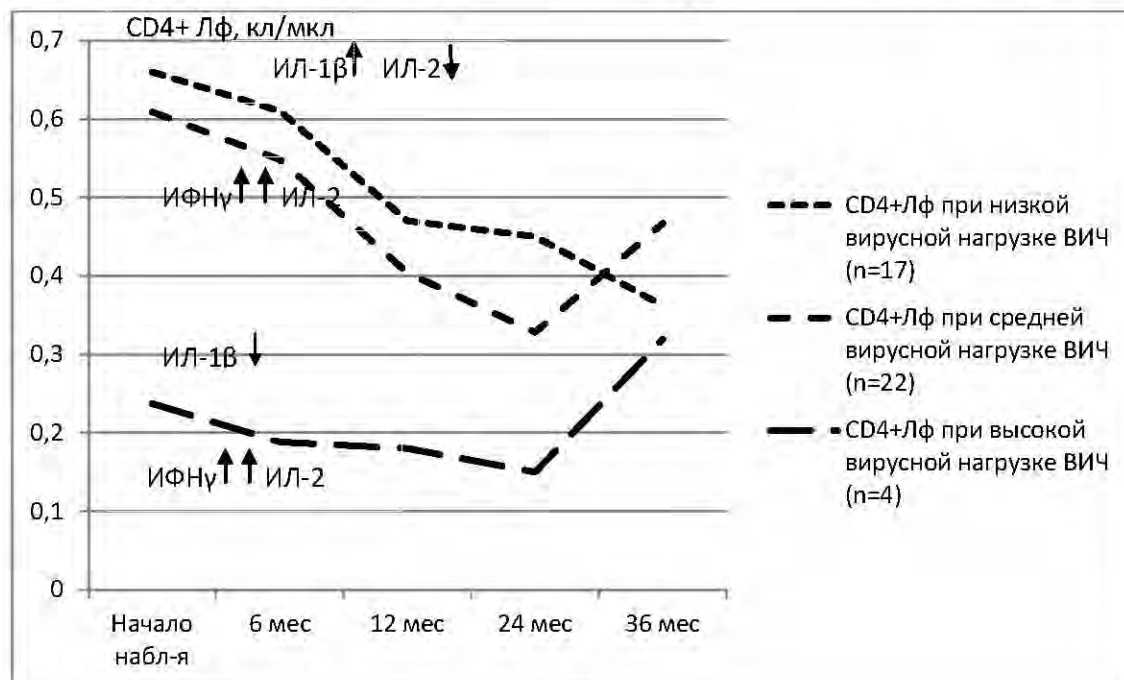


Рис. 3.5.8 Динамика числа CD4 клеток и уровня ведущих цитокинов в зависимости от вирусной нагрузки ВИЧ при сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции

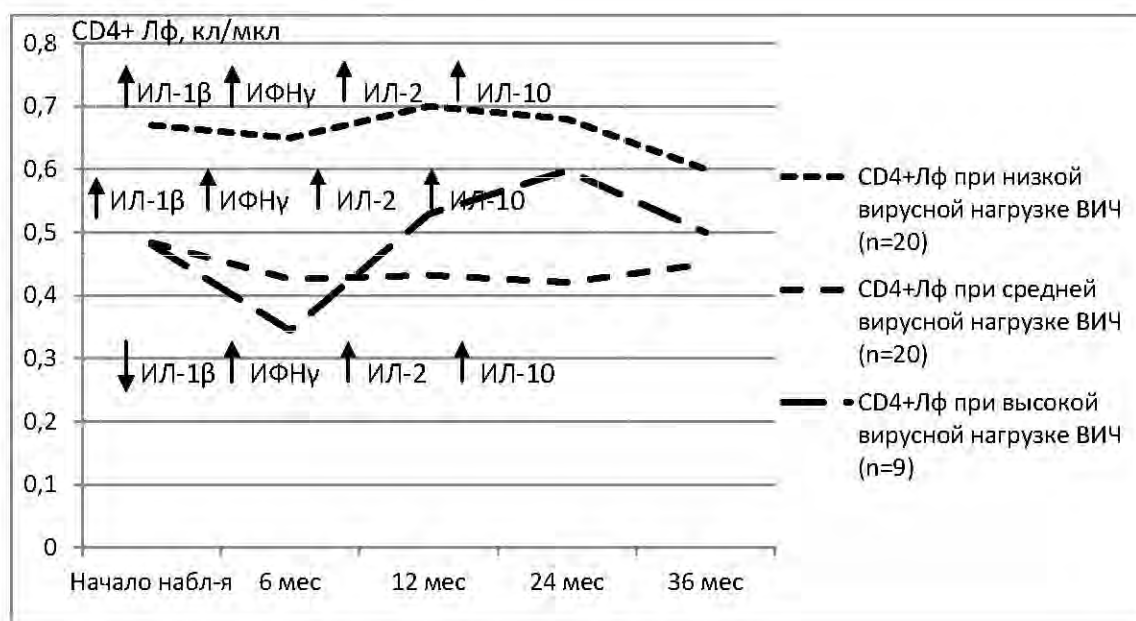


Рис.3.5.9 Динамика числа CD4 клеток и уровня ведущих цитокинов в зависимости от вирусной нагрузки ВИЧ при ВИЧ-моноинфекции

В группе ВИЧ-моноинфекции, на фоне более высоких по сравнению с коинфицированными пациентами уровней CD4-клеток, у пациентов с низкой и средней вирусной нагрузкой были повышены концентрации всех исследуемых цитокинов; высокая вирусная нагрузка характеризовалась снижением ИЛ-1 β на фоне продолжающейся активации остальных цитокинов. Таким образом, снижение ИЛ-1 β является ранним показателем прогрессирования иммуносупрессии как у моно-ВИЧ, так и у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией. Прогрессирование сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции, кроме того, характеризуется нарастанием уровней ИФН γ и ИЛ-2.

Глава 4. Клинико-иммунологическая и противовирусная эффективность ПВТ ХГС при сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции

Под наблюдением находились 140 пациентов, разделенных на 2 группы: I (основная) – сочетанная ВГС/ВИЧ инфекция – 59 человек в возрасте $31,9 \pm 0,76$ лет (мужчин 35 (60%), женщин 24 (40%)), II (группа сравнения) – моноинфекция ВГС – 81 пациент в возрасте $33,8 \pm 1,16$ года, 27 (33%) мужчин и 54 (67%) женщин.

4.1 Дизайн противовирусной терапии ХГС

Исходная характеристика пациентов представлена в табл. 4.1.29. Как видно из таблицы, группы были сопоставимы по возрастно-половой структуре.

В группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции все пациенты были «наивными»: ранее не получали антиретровирусную (АРВТ) и противовирусную терапию ХГС, не принимали психоактивные вещества (внутривенно) в течение последних 6 месяцев до начала лечения. Длительность инфицирования составила: ВГС – $7,21 \pm 0,34$ года, ВИЧ – $6,40 \pm 0,50$ лет. Вирусная нагрузка по ВГС-инфекции (РНК ВГС) до лечения была низкой (менее 400 тыс. МЕ/мл) – у 13 (22%) пациентов, высокой – у 46 (78%) (более 400 тыс. МЕ/мл). По генотипам ВГС пациенты распределились следующим образом: 1а генотип – 12 (20%), 1в – 15 (26%), 2 – 6 (10%), 3а – 26 (44%). Исходный уровень сывороточных трансаминаз был низким ($< 3N$) у 36 (61%), умеренно повышенным ($3-5N$) у 16 (27%) и высоким ($> 5N$) у 7 (12%) больных. Вирусная нагрузка по ВИЧ-инфекции была низкой (РНК ВИЧ менее 10 тыс. копий/мл) у 31 (52%), средней (РНК ВИЧ 10 тыс.-100 тыс. копий) у 24 (42%) и высокой (РНК ВИЧ более 10 тыс. копий/мл) у 4 (6%) пациентов. По стадиям ВИЧ-инфекции (классификация В.И. Покровского, 2006) пациенты разделились следующим образом: III – 34 (57%), IVA – 25 (43%). Уровни CD4+ клеток составили: CD4+ 200-350 кл/мкл – у 13 (22%), 350-500 кл/мкл – у 16 (27%), более 500 кл/мкл – у 30 (51%) пациентов.

Исходная характеристика пациентов ВГС и ВГС/ВИЧ, получавших ПВТ
ХГС

Характеристика пациентов	Сочетанная ВГС/ВИЧ – инфекция N=59	ВГС- моноинфекция N=81
Мужчины, n (%)	35 (59)	57 (71)
Женщины, n (%)	24 (41)	24 (29)
Возраст (годы, M±m)	31,9±0,76	33,8±1,16
АЛТ (N) <3 3-5 >5	36 (61) 16 (27) 7 (12)	29 (36) 26 (32) 26 (32)
Вирусная нагрузка РНК-ВГС в ПЦР, n (%) <400000 МЕ/мл >400000 МЕ/мл	13 (22) 46 (78)	44 (54) 37 (46)
Генотип ВГС, n (%): «1а» «1в» «2» «3а»	12 (20) 15 (26) 6 (10) 26 (44)	13 (16) 34 (42) 3 (4) 31 (38)
Вирусная нагрузка РНК-ВИЧ в ПЦР, n (%) <10000 коп/мл 10000-100000 коп/мл >100000 коп/мл	31 (52) 24 (42) 4 (6)	
Исходный уровень CD4+ клеток, n (%) - 200-350/мкл - 350-500/мкл - >500/мкл	13 (22) 16 (27) 30 (51)	
Фиброз по METAVIR, n (%) 0 1 2 3	27 (64) 7 (17) 6 (14) 2 (5)	31 (72) 5 (12) 5 (12) 2 (4)

Фиброз по METAVIR был F0 у 64% коинфицированных и у 72% моноинфицированных пациентов. Все пациенты, получавшие ПВТ ХГС, находились в состоянии ремиссии по сопутствующей патологии.

В группе ВГС-моноинфекции предположительный срок инфицирования зарегистрирован в среднем 10 ± 2 лет. Вирусная нагрузка до лечения была низкой – у 44 (54%) пациентов, высокой – у 37 (46%) (более 400 тыс. МЕ/мл). Преобладали пациенты с генотипом 1в – 34 (42%), пациенты с генотипом 1а составили 13 (16%), генотипом 2 – 3 (4%), 3а – 31 (38%). Исходный уровень сывороточных трансаминаз был низким ($< 3N$) у 29 (36%), умеренно повышенным (3-5N) – у 26 (32%) и высоким ($> 5N$) – у 26 (32%) больных.

Все пациенты получали противовирусную терапию ХГС (ПВТ) препаратами пегилированного интерферона- α (2а) (пегИФН- α 2а) в комбинации с рибавирином. ПегИФН α 2а назначался в дозе 180 мкг подкожно еженедельно. Дозы рибавирина подбирались по массе тела, и составляли 800-1200 мг/сутки. Суточная доза рибавирина назначалась перорально ежедневно в 2 приема (утром и вечером после приема пищи). Длительность курса лечения составила: 48 недель для ВГС-моноинфицированных пациентов с генотипами 1а, 1в и Больных сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией пациентов, 24 недели для ВГС-моноинфицированных пациентов с не 1 генотипом.

Клинико-лабораторный мониторинг ПВТ проводился на сроках до лечения, 4, 12 (РВО), 24, 48 (ВО) недель терапии, а также через 4 и 24 (СВО) недели после окончания лечения.

4.2 Влияние ПВТ на клиническое течение, лабораторные клинико-биохимические показатели и морфологические характеристики пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией и ВГС-моноинфекцией

В главе 2.1 представлена клиническая симптоматика больных до начала лечения. Хронический гепатит С характеризуется скудостью и неспецифичностью клинических проявлений, которые часто выявляются только при тщательном

опросе. По данным различных авторов (Еналеева Д.Ш. с соавт, 2006; Мангушева Я.Р., 2010; Софронова Н.Н., 2013), чаще всего выявляются астенический и диспепсический синдромы, объединяемые в так называемый «синдром малой печеночной недостаточности», рассматриваемый как печеночные проявления ХГС (Соринсон С.Н., 1998). Учитывая малосимптомную клиническую картину ХГС при естественном течении, на фоне противовирусной терапии ХГС клиническая манифестация у пациентов предсказуемо проявляется в основном многочисленными побочными реакциями, свойственными α -интерферону и рибавирину. В таблице 4.2.30 представлены основные нежелательные явления, наблюдавшиеся при проведении ПВТ ХГС. В обеих группах преобладал астеновегетативный синдром, проявлявшийся слабостью, утомляемостью, снижением работоспособности – у 33,9% в группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции и 58% у ВГС-моноинфицированных пациентов, часто выявлялся гриппоподобный синдром, включавший лихорадку, озноб, головную боль, артралгии, миалгии – у 22% и 35,8% соответственно. С высокой частотой выявлялись кожные реакции (зуд, сыпь, сухость кожи) – у 33,8% и 43,1% соответственно и изменения со стороны центральной нервной системы, проявлявшиеся раздражительностью, нарушением сна, изменениями настроения, депрессией, снижением памяти и внимания – у 22% и 30,8% соответственно. Кроме клинических, наблюдались изменения со стороны лабораторных показателей. Анемия (концентрация гемоглобина менее 120 г/л) встречалась у 42,5% пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией и 66,1% ВГС-моноинфицированных пациентов, коррекция дозы рибавирина (при уровне гемоглобина менее 100 г/л) потребовалась для 17,5% и 25,9% пациентов соответственно. Лейкопения (содержание лейкоцитов менее $4 \cdot 10^9/\text{л}$), в т.ч. нейтропения (содержание нейтрофилов менее $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$) наблюдались у 81,1% и 76,3% и 74,6% и 53,1% соответственно; не требовали медикаментозной коррекции. Тромбоцитопения (содержание тромбоцитов менее $180 \cdot 10^3/\text{л}$) выявлена у 91,5% и 61,7% соответственно; не требовала коррекции. Все нежелательные явления были легкой или средней тяжести и не требовали отмены

терапии. Показатели периферической крови нормализовались после отмены терапии. В целом, частота развития нежелательных явлений в группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции составила $32,49 \pm 8,21\%$ случаев, в группе ВИЧ-моноинфекции – $37,89 \pm 6,85\%$ случаев, $p > 0,05$.

Таблица 4.2.30

Частота развития нежелательных явлений на фоне ПВТ ХГС больных сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией и ВГС-моноинфекцией

Нежелательные явления	ВГС/ВИЧ (n=59) абс. ч./%	ВГС-моно (n=81) абс. ч./%
Гриппоподобный синдром	13/22,0	29/35,8
Астения	20/33,9	47/58,0
Выпадение волос	7/11,9	13/16,0
Снижение массы тела	5/8,5	6/7,4
Сухость кожи и слизистых оболочек	10/16,9	10/12,3
Кожно-аллергические реакции	10/16,9	25/30,8
Изменения со стороны ЦНС	13/22,0	25/30,8
Нарушения ЖКТ	6/10,2	17/21,6
Анемия	25/42,5	53/66,1
Лейкопения (нейтропения)	47/81,1 (44/74,6)	61/76,3 (49/53,1)
Тромбоцитопения	53/91,5	50/61,7

Динамика показателей клинического и биохимического анализа крови пациентов группы сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции на фоне ПВТ ХГС представлены в табл. 4.2.31 и 4.2.32.

Как видно из таблицы, до начала лечения в группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции все показатели были в пределах значений здоровых лиц, за исключением уровней гемоглобина у мужчин и у женщин (ниже показателей здоровых лиц на 2,6% ($p < 0,05$) и на 6,9% ($p < 0,05$) соответственно), и показателей тромбоцитов – на 30,2% ($p < 0,01$) ниже значений здоровых. На фоне противовирусной терапии ХГС уже на 4 неделях лечения наблюдалось достоверное снижение уровней лейкоцитов – в 1,4 раза ($p < 0,001$), нейтрофилов – в

1,7 раз, эритроцитов у мужчин (на 8,3% ($p<0,01$)) и у женщин (на 5,8% ($p<0,01$)), гемоглобина у мужчин (в 1,2 раза ($p<0,001$)) и у женщин (на 5,8% ($p<0,01$)), тромбоцитов – в 1,2 раза ($p<0,01$) по сравнению с исходными показателями. Данные показатели оставались сниженными весь период лечения, однако после отмены терапии нормализовались: некоторые показатели уже через 4 недели (лейкоциты, нейтрофилы, эритроциты у мужчин); к 24 неделям наблюдения все

Таблица 4.2.31.

Динамика показателей клинического анализа крови пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией на фоне ПВТ ХГС

Показатели	Здоровые n=25	До леч	4 нед ПВТ	12 нед ПВТ	24 нед ПВТ	48 нед ПВТ	4 нед набл	24 нед набл	P
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Лейкоциты	$5,6 \pm 0,3$ $\cdot 10^9/\text{л}$	$5,46 \pm 0,46$	$3,93 \pm 0,21^{**}$	$3,49 \pm 0,22^{**}$	$3,36 \pm 0,27^{**}$	$4,08 \pm 0,38^{**}$	$5,38 \pm 0,44$	$5,34 \pm 0,25$	$P_{2-3} < 0,001$ $P_{6-7} < 0,01$
Нейтрофилы	$3,29 \pm 0,17$	$3,15 \pm 0,25$	$1,83 \pm 0,17^{**}$	$1,53 \pm 0,11^{**}$	$1,70 \pm 0,18^{**}$	$2,01 \pm 0,36^{**}$	$3,35 \pm 0,67$	$3,56 \pm 0,60$	$P_{2-3} < 0,001$
Эритроциты муж	$4,8 \pm 0,1$ $\cdot 10^{12}/\text{л}$	$4,78 \pm 0,11$	$4,38 \pm 0,17^*$	$4,17 \pm 0,15^{**}$	$4,19 \pm 0,10^{**}$	$4,20 \pm 0,19^{**}$	$4,92 \pm 0,09$	$4,89 \pm 0,15$	$P_{2-3} < 0,01$ $P_{6-7} < 0,001$
Эритроциты жен	$4,03 \pm 0,1$ $\cdot 10^{12}/\text{л}$	$4,20 \pm 0,10$	$3,96 \pm 0,11^*$	$3,59 \pm 0,11^{**}$	$3,58 \pm 0,10^{**}$	$3,47 \pm 0,31^{**}$	$3,93 \pm 0,12^{**}$	$4,12 \pm 0,15$	$P_{3-4} < 0,01$
Гемоглобин муж	$152 \pm 1,07$ г/л	$148,14 \pm 3,32^*$	$124,95 \pm 3,40^{***}$	$126,54 \pm 3,36^{***}$	$126,29 \pm 3,23^{***}$	$133,37 \pm 7,97^{**}$	$149,08 \pm 2,99^*$	$150,71 \pm 3,31$	$P_{2-3} < 0,001$ $P_{7-8} < 0,01$
Гемоглобин жен	$129,4 \pm 3,5$ г/л	$120,50 \pm 2,02^*$	$113,0 \pm 2,77^{**}$	$110,60 \pm 3,71^{***}$	$107,69 \pm 2,33^{***}$	$104,40 \pm 7,56^{**}$	$120,17 \pm 2,83^*$	$126,38 \pm 5,30$	$P_{2-3,6-7} < 0,01$
ЦП муж	$0,91 \pm 0,02$	$0,94 \pm 0,03$	$0,87 \pm 0,03$	$0,92 \pm 0,02$	$0,90 \pm 0,01$	$0,95 \pm 0,04$	$0,90 \pm 0,01$	$0,93 \pm 0,02$	
ЦП жен	$0,88 \pm 0,01$	$0,87 \pm 0,02$	$0,86 \pm 0,02$	$0,92 \pm 0,02$	$0,91 \pm 0,02$	$0,91 \pm 0,05$	$0,92 \pm 0,03$	$0,93 \pm 0,04$	$P_{3-4} < 0,01$
Тромбоциты	$245 \pm 7,7$ $\cdot 10^9/\text{л}$	$171,12 \pm 8,51^{**}$	$140,12 \pm 5,83^{***}$	$121,79 \pm 4,73^{***}$	$132,34 \pm 8,32^{***}$	$158,88 \pm 11,12^{**}$	$165,88 \pm 12,29^{**}$	$176,0 \pm 12,34^{**}$	$P_{2-3,3-4} < 0,01$ $P_{5-6} < 0,05$
ЛИИ	$0,74 \pm 0,05$	$0,88 \pm 0,16$	$0,71 \pm 0,10$	$0,73 \pm 0,12$	$0,87 \pm 0,17$	$0,57 \pm 0,10$	$0,67 \pm 0,17$	$0,99 \pm 0,16$	

Примечание: * $p<0,05$ по сравнению с показателями здоровых лиц; ** $p<0,01$ по сравнению с показателями здоровых лиц; *** $p<0,001$ по сравнению с показателями здоровых лиц.

показатели возвращались к исходным, лишь в случае тромбоцитов не достигая значений здоровых лиц.

Таблица 4.2.32

Динамика биохимических показателей крови у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции на фоне ПВТ ХГС

Показатели	Здоровые n=25	До леч	4 нед ПВТ	12 нед ПВТ	24 нед ПВТ	48 нед ПВТ	4 нед набл	24 нед набл	P
	1	2	3	4	5	6	7	8	
АлАТ муж	27,5±1,7	72,48± 9,86**	62,58± 10,28**	40,33± 6,99*	41,92± 9,63*	25,56± 3,70	26,03± 5,11	24,96± 3,17	P ₂₋₃ <0,05 P _{3-4,5-6} <0,01
АлАТ жен	20,5±0,9	71,41± 10,06**	44,70± 4,78**	31,35± 3,74**	27,03± 3,71*	30,76± 6,19*	24,20± 5,21	18,74± 1,98	P ₂₋₃ <0,01 P ₃₋₄ <0,01 P _{3-5,6,7,8} <0,01
АсАТ муж	26,0±2,51	73,04± 17,43**	50,06± 3,87**	33,11± 3,35**	40,10± 9,11*	25,45± 2,55	23,10± 2,40	33,37± 6,54	P _{2-3,4,6,7} <0,01 P ₅₋₆ <0,01
АсАТ жен	24,29±1,5	68,44± 16,98**	36,32± 3,07*	32,50± 4,92*	34,14± 4,85*	37,53± 7,75*	29,05± 8,70	19,0± 0,42	P _{2-3,7,8} <0,01
ЩФ	133,86± 4,36	171,70 ±8,20**	193,14 ±9,44**	193,82 ±10,40*	193,23± 13,05*	151,10± 10,54*	154,36± 12,58*	159,85± 8,55*	P ₂₋₃ <0,05 P _{3-4,5-6} <0,01
ГГТП	45,7±7,2	63,40± 16,39	37,48± 5,13	51,01± 18,42	37,90± 8,68	39,14± 7,48	25,16± 4,27	20,90± 2,44	P ₂₋₃ <0,01 P ₆₋₇ <0,05
Общий белок	79,34± 1,05 г/л	79,88± 1,07	80,99± 2,23	76,84± 0,78	76,65± 1,07	80,13± 1,67	79,81± 1,21	79,99± 1,56	

Примечание: *p<0,05 по сравнению с показателями здоровых лиц; **p<0,01 по сравнению с показателями здоровых лиц; *** p<0,001 по сравнению с показателями здоровых лиц.

При исследовании биохимических показателей в группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции до лечения выявлено достоверное повышение у пациентов по сравнению с показателями здоровых лиц уровней: АлАТ у мужчин (в 2,6 раз (p<0,01)), АлАТ у женщин (в 3,4 раза (p<0,01)), АсАТ у мужчин (в 2,8 раз (p<0,01)), АсАТ у женщин (в 2,8 раз (p<0,01)), ЩФ в 1,3 раза (p<0,01). На фоне ПВТ ХГС данные показатели постепенно нормализовались, и, частично к 48

неделям лечения (АлАТ у мужчин, АсАТ у мужчин), частично к 4 неделям наблюдения (АлАТ и АсАТ у женщин) достигали области значений здоровых лиц.

Таблица 4.2.33

Динамика показателей клинического анализа крови пациентов ВГС-
моноинфекцией на фоне ПВТ ХГС

Показатели	Здоровые n=25	До леч	4нед ПВТ	12 нед ПВТ	24нед ПВТ	48 нед ПВТ	4 нед набл	24 нед набл	P
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Лейкоциты	5,6±0,3 *10 ⁹ /л	5,85± 0,19	3,25± 0,13**	2,87± 0,22**	2,76± 0,13**	3,06± 0,22**	4,39± 0,32*	5,29± 0,32	P ₂₋₃ <0,001 P _{6-7,8} <0,01
Нейтрофилы	3,29± 0,17	3,13± 0,22	1,37± 0,12**	1,54± 0,26**	1,47± 0,11**	2,20± 0,35*	2,43± 0,26*	3,06± 0,27	P ₂₋₃ <0,001
Эритроциты муж	4,8±0,1 *10 ¹² /л	4,98± 0,07	4,14± 0,10*	3,78± 0,10**	3,68± 0,10**	3,82± 0,09**	4,72± 0,07	5,28± 0,14	P _{2-3,7-8} <0,01 P ₆₋₇ <0,001
Эритроциты жен	4,03±0,1 *10 ¹² /л	4,35± 0,07	3,95± 0,08*	3,53± 0,09**	3,58± 0,10**	3,29± 0,11**	3,61± 0,04**	4,30± 0,11	P _{2-3,3-4,7-8} <0,01
Гемоглобин муж	152±1,07 г/л	154,7± 1,95	124,13± 3,08**	113,38± 3,62***	114,42± 3,32***	119,95± 4,06***	148,78± 4,35*	155,44± 3,59	P ₂₋₃ <0,001 P ₆₋₇ <0,01
Гемоглобин жен	129,4± 3,5 г/л	126,67 ±2,67	112,43± 2,73**	104,83± 3,69***	108,92± 3,88***	97,82± 3,54***	115,75± 1,51**	121,75± 2,07*	P _{2-3,6-7} <0,01
ЦП муж	0,91± 0,02	0,93± 0,02*	0,90± 0,01	0,90± 0,02	0,92± 0,02	0,94± 0,02	0,94± 0,02	0,88± 0,02*	P _{2-3,8} <0,05
ЦП жен	0,88± 0,01	0,88± 0,02	0,85± 0,02*	0,89± 0,02	0,92± 0,01*	0,90± 0,02	0,96± 0,01*	0,85± 0,02*	P _{2-3,6} <0,05 P _{2-5,7} <0,01
Тромбоциты	245±7,7 *10 ⁹ /л	214,7± 13,40*	178,61± 9,46**	158,29± 14,39**	172,97± 8,99**	157,33± 10,05**	175,15± 10,94**	213,15± 9,80*	P _{2-3,4,5,6,7} <0,01
ЛИИ	0,74± 0,05	0,56± 0,09**	0,63± 0,10*	1,29± 0,62**	1,47± 0,40**	0,71± 0,15	1,00± 0,22	1,04± 0,22**	P ₂₋₅ <0,01 P ₂₋₈ <0,05

Примечание:*p<0,05 по сравнению с показателями здоровых лиц; **p<0,01 по сравнению с показателями здоровых лиц; *** p<0,001 по сравнению с показателями здоровых лиц.

Уровни ЩФ, хоть достоверно снизились по сравнению с исходными показателями – в 1,1 раза (p<0,01), все же не достигли показателей здоровых лиц.

Схожие изменения выявлены и при исследовании группы ВГС-моноинфекции. До лечения большинство показателей были в пределах значений здоровых лиц, однако уровень ЦП у мужчин был выше (на 2,2% ($p<0,05$)), а тромбоциты и ЛИИ были ниже значений здоровых лиц (на 12,6% ($p<0,05$) и на 24,3% ($p<0,01$) соответственно). На фоне терапии показатели крови достоверно снижались, ЛИИ возрастал. После отмены ПВТ к 24 неделе наблюдения произошла нормализация большинства показателей (лейкоциты, нейтрофилы, эритроциты у мужчин и у женщин, гемоглобин у мужчин). Уровни гемоглобина у женщин имели тенденцию к повышению, и лишь немного не достигли исходных значений. Уровни тромбоцитов также вернулись к исходным, не достигая значений здоровых лиц.

Таблица 4.2.34.

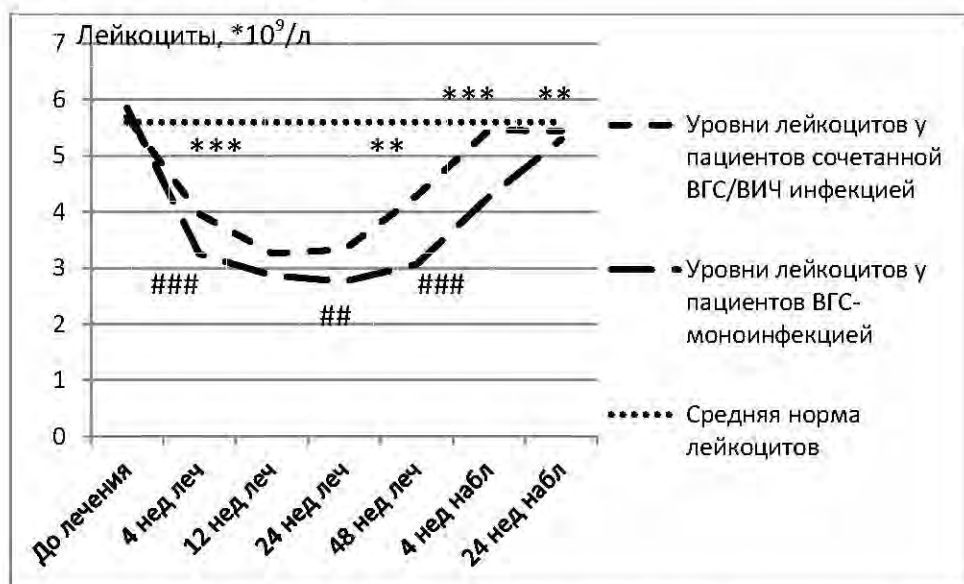
Динамика биохимических показателей крови у пациентов ВГС-моноинфекцией на фоне ПВТ ХГС

Показатели	Здоровые n=25	До леч	4нед ПВТ	12 нед ПВТ	24нед ПВТ	48 нед ПВТ	4 нед набл	24 нед набл	Р
	1	2	3	4	5	6	7	8	
АлАТ муж	27,5±1,7	121,38± 16,64***	51,89± 5,03**	-	38,24± 5,82*	34,16± 8,57	23,59± 3,30	23,00± 5,68	P ₂₋₃ <0,001 P ₃₋₅₋₈ <0,01
АлАТ жен	20,5±0,9	57,96± 12,55**	43,27± 3,99**	-	32,53± 7,40*	31,68± 5,64*	37,52± 10,51*	20,38± 5,13	P ₂₋₈ <0,01
АсАТ муж	26,0±2,51	62,98± 10,05**	30,22± 1,31*	41,85± 9,52*	29,04± 3,71	28,76± 5,85	23,11± 1,52	19,39± 1,22	P ₂₋₃₋₈ <0,01
АсАТ жен	24,29±1,5	49,16± 5,78**	25,05± 2,86	23,03± 3,33	28,77± 8,10	27,52± 2,45	17,94± 1,58	16,00± 1,17	P ₂₋₃₋₈ <0,01
ЩФ	133,86± 4,36	176,15± 14,76**	189,67± 12,92**	161,43± 9,75**	163,23± 12,99*	172,39± 11,46*	154,71± 9,43	168,36± 17,07	P _{3-4,7} <0,01
ГГТП	45,7±7,2	31,21± 4,92	39,26± 8,42	25,50± 4,58	21,51± 3,48	24,45± 3,71	21,71± 2,99	19,32± 2,82	P _{3-4,5} <0,01
Общий белок	79,34± 1,05 г/л	79,11± 1,29	74,12± 0,76**	73,8± 2,62**	72,40± 1,19**	74,81± 1,04**	76,82± 1,20*	73,87± 0,75**	P _{2-3,4,5} <0,001 P ₂₋₆ <0,01

Примечание: * $p<0,05$ по сравнению с показателями здоровых лиц; ** $p<0,01$ по сравнению с показателями здоровых лиц; *** $p<0,001$ по сравнению с показателями здоровых лиц.

Уровни ЦП у мужчин и женщин оставались достоверно пониженными (на 5,4% ($p<0,05$) и на 3,4% ($p<0,05$) соответственно). Уровень ЛИИ на 24 неделе наблюдения превышал значения здоровых лиц в 1,4 раза ($p<0,01$), что можно рассматривать как положительную динамику.

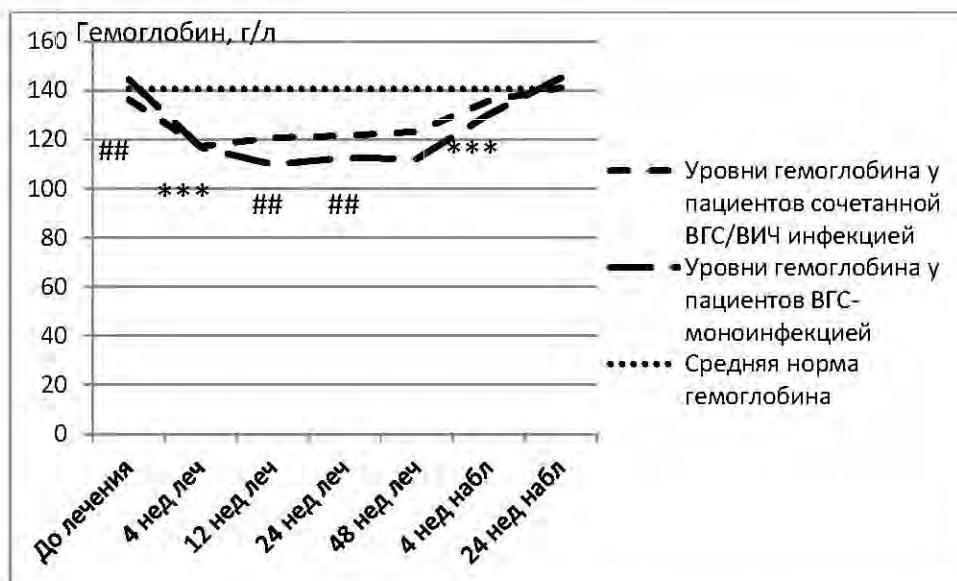
При исследовании биохимических показателей крови в группе моно-ХГС (табл. 4.2.34) до лечения выявлено повышение АЛАТ у мужчин в 4,4 раза ($p<0,001$), АЛАТ у женщин в 2,8 раз ($p<0,01$), АсАТ у мужчин в 2,4 раза ($p<0,01$), АсАТ у женщин в 2,0 раза ($p<0,01$), ЩФ в 1,3 раза ($p<0,01$) по сравнению с показателями здоровых лиц. На фоне терапии наблюдалось снижение исходно повышенных показателей, уже к 4 неделе наблюдения почти все они вернулись к области значений здоровых лиц, лишь АЛАТ у женщин нормализовалась позже, к 24 неделе наблюдения. Кроме того, на фоне терапии и в периоде наблюдения наблюдалось достоверное снижение уровня общего белка, который исходно не выходил за пределы значений здоровых лиц. Так, на 24 неделе наблюдения общий белок в данной группе пациентов был на 6,3% ($p<0,01$) ниже исходного показателя и значений здоровых лиц.



Примечания: * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ различия показателей в динамике, # $p<0,05$, ## $p<0,01$, ### $p<0,001$ по сравнению с показателями другой группы

Рис. 4.2.10 Динамика уровня лейкоцитов в группах сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции и ВГС-моноинфекции

Различия числа лейкоцитов в группах до лечения не были достоверны, с 4 недели лечения и до конца терапии число лейкоцитов в группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции было выше, чем в группе ВГС-моноинфекции, несмотря на достоверное снижение показателей в динамике. В периоде наблюдения уровни лейкоцитов в группах повысились, достигая области значений здоровых лиц, без достоверных различий между группами (см. рис. 4.2.10). При сравнении групп уровни гемоглобина в группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции уже в начале наблюдения были достоверно ниже ($p<0,01$), чем при ВГС-моноинфекции (см. рис. 4.2.11). На 4 неделе лечения показатели групп снизились на 14% и 19% соответственно ($p<0,001$), без достоверных различий между ними, однако с 12 и до 48 недели лечения вновь выявлялись значимые различия между группами ($p<0,01$). В периоде наблюдения уровни гемоглобина в обеих группах достоверно возросли ($p<0,001$), различия между группами не выявлялись.



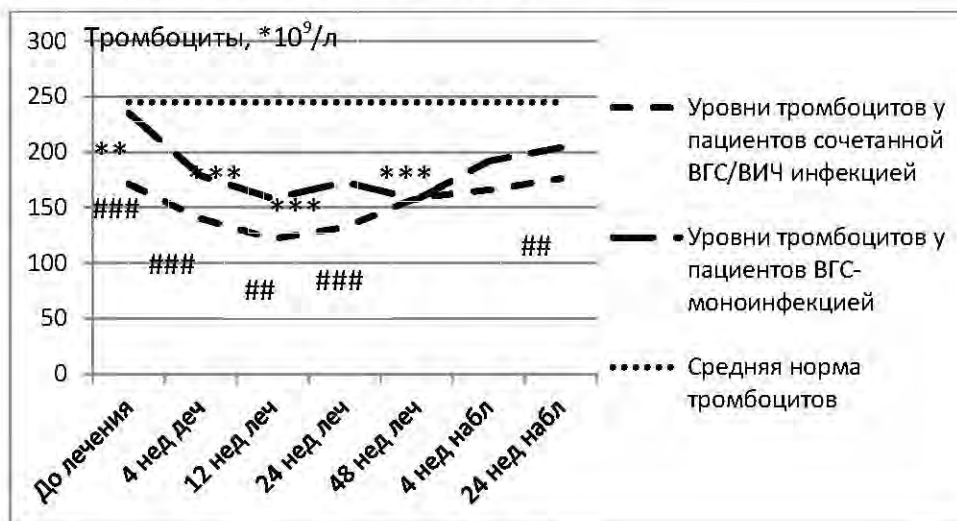
Примечания: * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ различия показателей в динамике, # $p<0,05$, ## $p<0,01$, ### $p<0,001$ по сравнению с показателями другой группы

Рис. 4.2.11 Динамика уровня гемоглобина в группах сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции и ВГС-моноинфекции

Число тромбоцитов у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией до начала лечения было на 27% ниже ($p<0,001$), чем в группе ВГС-моноинфекции (см. рис. 4.2.12). На фоне лечения уровни тромбоцитов обеих групп снижались ($p<0,001$) с сохранением достоверных различий между группами ($p<0,001$).

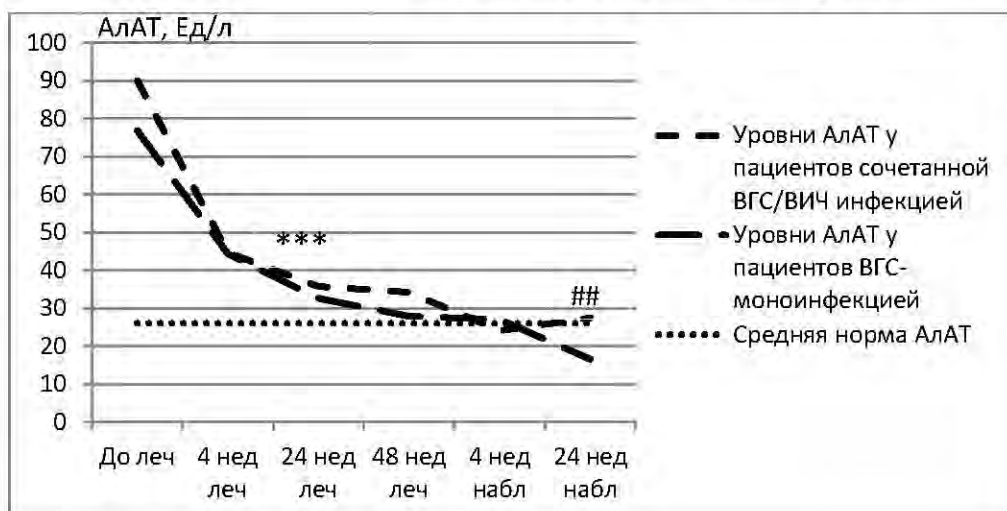
При сравнении уровней АлАТ в группах (см. рис. 4.2.13) достоверные различия выявлены лишь на 24 неделе наблюдения ($p < 0,01$).

Таким образом, у пациентов сравниваемых групп наблюдались достоверные различия основных клинико-биохимических показателей до лечения, на фоне и после отмены терапии. Различия касались снижения уровней гемоглобина, тромбоцитов, повышения уровней лейкоцитов и АлАТ у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией, и данные изменения вероятно связаны с негативным влиянием ВИЧ на течение заболевания.



Примечания: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ различия показателей в динамике, # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ по сравнению с показателями другой группы

Рис. 4.2.12 Динамика уровней тромбоцитов в группах сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции и ВГС-моноинфекции



Примечания: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ по сравнению с исходными показателями, # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ по сравнению с показателями другой группы

Рис. 4.2.13 Динамика показателей АлАТ в группах сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции и ВГС-моноинфекции

Пациентам обеих групп проводилось фибросканирование печени до и после отмены терапии, результаты представлены в таблице 4.2.35 и на рис. 4.2.14. Очевидно заметное улучшение морфологического состояния печени в обеих группах. Так, после лечения ни в одной из групп не было пациентов с фиброзом 3 по METAVIR (до лечения таких пациентов было 4); подавляющее число пациентов после терапии ХГС имели фиброз 0 (79,2% коинфицированных и 90,6% моноинфицированных пациентов). Эти данные подтверждают антифибротический эффект ПВТ ХГС.

Таблица 4.2.35.

Показатели фиброза печени пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией и ВИЧ-моноинфекцией до и после противовирусной терапии ХГС

Фиброз по METAVIR	ВГС/ВИЧ до лечения (n=42) абс.ч./%	ВГС/ВИЧ после лечения (n=42) абс.ч./%	ВГС (n=43) до лечения абс.ч./%	ВГС после лечения (n=43) абс.ч./%
0	27/64,2	33/79,2	31/72,1	39/90,6
1	7/16,7	7/16,7	5/11,6	2/4,7
2	6/14,3	2/4,2	5/11,6	2/4,7
3	2/4,8	-	2/4,7	-
4	-	-	-	-

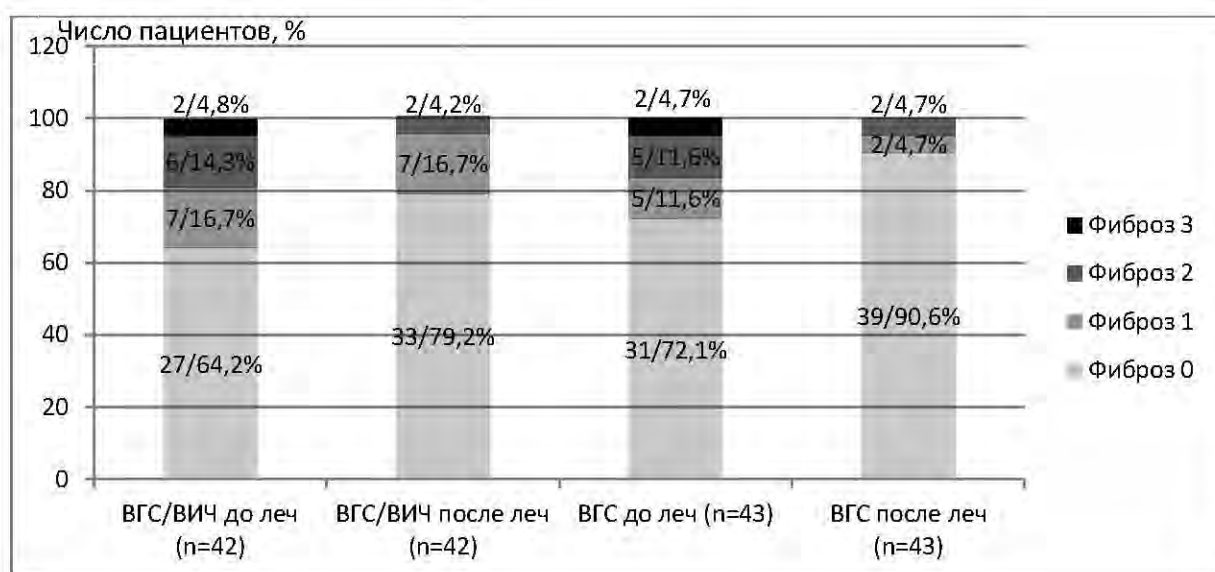


Рис. 4.2.14. Динамика степени фиброза печени по шкале METAVIR у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией и ВГС-моноинфекцией до и после ПВТ ХГС

4.3 Динамика показателей цитокинового статуса во взаимосвязи с иммунологическими факторами пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией и ВГС-моноинфекцией на фоне ПВТ ХГС

Для начала рассмотрим группу моноинфекции ВГС, получавших ПВТ. В таблице 4.3.36 представлены показатели цитокинового профиля пациентов, ответивших на ПВТ.

Таблица 4.3.36

Показатели цитокинов у пациентов моно-ВГС, достигших СВО, на различных сроках ПВТ ХГС

Показатели		Здоровые n=25	До леч	4 нед ПВТ	24 нед ПВТ	48 нед ПВТ	4 нед набл	24 нед набл	Р
		1	2	3	4	5	6	7	
ИЛ-1 β пкг/мл	n=28	41,7 $\pm$ 16,4	47,2 $\pm$ 20,07	44,06 $\pm$ 19,74	10,68 $\pm$ 1,80*	23,60 $\pm$ 6,62*	18,93 $\pm$ 5,94*	0,24 $\pm$ 0,04**	P _{2-4,7,3-4,7,6-7} <0,01
ИФН γ пкг/мл	n=28	35,7 $\pm$ 7,2	0,45 $\pm$ 0,09**	0,27 $\pm$ 0,11**	0,29 $\pm$ 0,05**	0,51 $\pm$ 0,28*	60,15 $\pm$ 28,71*	150,67 $\pm$ 35,58*	P _{2,3,4-5,6,7} <0,01
ИЛ-10 пкг/мл	n=28	13,1 $\pm$ 7,4	36,1 $\pm$ 16,4	15,82 $\pm$ 10,6	31,71 $\pm$ 15,38	42,2 $\pm$ 17,68*	16,11 $\pm$ 3,95	24,70 $\pm$ 8,07**	P _{2,3-5,2,3,4,5,6-7} <0,01
ИЛ-2 пкг/мл	n=28	26,9 $\pm$ 8,8	229,17 $\pm$ 38,37*	-	-	42,5 $\pm$ 20,5	36,7 $\pm$ 5,8	27,37 $\pm$ 2,72	P _{2,5-6} <0,01

Примечания: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с показателями здоровых лиц

Динамика провоспалительных цитокинов у пациентов (n=28), ответивших на ПВТ, в процессе лечения характеризовалась снижением уровня ИЛ-1 β , в 4 раза на 24 нед лечения (p<0,05), с дальнейшим снижением уровня на 24 нед наблюдения, достигая значений здоровых лиц (p<0,01); а уровни ИЛ-2 были исходно повышены в 8 раз (p<0,05).

Обратная динамика наблюдалась в этой же группе пациентов для противовоспалительных цитокинов: исходно сниженные уровни ИФН γ (p<0,01) возросли в периоде наблюдения (p<0,01), более чем в 4 раза превышая значения

здоровых лиц; концентрации ИЛ-10 у пациентов после окончания курса терапии также были достоверно выше показателей здоровых лиц ($p < 0,01$).

При исследовании цитокинового статуса выявлена группа пациентов в возрасте $36,0 \pm 2,7$ лет, 3 (25%) мужчин и 9 (75%) женщин, ответивших на терапию (группа 1), имевшая крайне высокие значения уровней различных цитокинов (20 норм и выше). Нам показалось интересным изучить особенности этой группы пациентов. По генотипам и уровню вирусной нагрузки пациенты разделились поровну. Уровень сывороточных трансаминаз был низким ($< 3N$) у 3 (25%), умеренно повышенным (3-5N) у 4 (33%) и высоким ($> 5N$) у 5 (42%) больных, что отличается от показателей общей группы в сторону преобладания высокого уровня воспалительного процесса. У большинства пациентов выявлены повышенные показатели ИФН γ , причем наблюдался синергизм с уровнями ИЛ-10, который был повышен у тех же пациентов. У 3 пациентов (25%) были крайне повышены уровни всех исследуемых цитокинов. При исследовании показателей клеточного иммунитета получены следующие данные (см. табл. 4.3.37).

У пациентов с крайне высокими уровнями цитокинов (группа 1) наблюдались более высокие уровни воспалительного процесса в печени, а в иммунном статусе – достоверное угнетение клеточного звена иммунитета по сравнению с пациентами, имевшими невысокие уровни цитокинов (группа 2). Это выражалось в снижении числа CD4-клеток на 34%, CD8-клеток на 36,6% ($p < 0,01$) до лечения, CD8-клеток на 31,2% на фоне терапии ($p < 0,05$), и сохраняющимся после отмены терапии снижении числа CD4-клеток на 33,3% ($p < 0,05$) по сравнению с группой 2. Однако, несмотря на эти изменения, пациенты ответили на терапию. Возможно, снижение клеточных факторов иммунитета при отсутствии глубокого иммунодефицита приводило к компенсаторному выбросу эндогенных иммуномодуляторов, что и позволило элиминировать вирус. Несомненно, данная группа пациентов нуждается в дальнейшем изучении.

Таблица 4.3.37.

Показатели Т-клеточного иммунитета пациентов моно-ВГС, достигших СВО
после ПВТ ХГС, в зависимости от уровня цитокинов

Показатели	Норма n=25	До леч	24 нед ПВТ	4 нед набл	Р
	1	2	3	4	
CD4+ ($10^9/\text{л}$) Группа 1 (n=62) Группа 2 (n=12)	0,76± 0,04	0,62±0,06 0,94±0,07 ##	0,42±0,06** 0,55±0,04**	0,40±0,01 0,60±0,03 ##	$P_{2,3-4} < 0,01$ $P_{2,3-4} < 0,01$
CD4+, % Группа 1 (n=62) Группа 2 (n=12)	42,59± 1,14	39,0±3,35 40,37±1,43	36,9±3,16 43,3±1,07	38,6±2,99 42,5±1,65	
CD8+ ($10^9/\text{л}$) Группа 1 (n=62) Группа 2 (n=12)	0,57± 0,03	0,38±0,02 0,60±0,04 ##	0,22±0,03** 0,32±0,03** #	0,31±0,03 0,35±0,02	$P_{2,3-4} < 0,01$ $P_{2,3-4} < 0,01$
CD8+, % Группа 1 (n=62) Группа 2 (n=12)	30,81± 1,21	24,0±1,40 26,7±0,91	20,54±2,06 24,45±1,02	25,0±1,34 24,6±0,85	
ИРИ Группа 1 (n=62) Группа 2 (n=12)	1,49± 0,14	1,60±0,09 1,58±0,10	2,09±0,16** 1,61±0,19* #	1,79±0,10 1,49±0,17	$P_{2,3} < 0,01$ $P_{2,3} < 0,01$

Примечания:

Группа 1 – пациенты, ответившие на терапию и имевшие значения цитокинов ИЛ-1 β , ИФН γ , ИЛ-10, ИЛ-2 в пределах 20 норм и выше

Группа 2 – пациенты, ответившие на терапию и имевшие значения цитокинов ИЛ-1 β , ИФН γ , ИЛ-10, ИЛ-2 не выше 20 норм

* $p < 0,05$ по сравнению с нормой

** $p < 0,01$ по сравнению с нормой

$p < 0,05$ по сравнению с другой группой

$p < 0,01$ по сравнению с другой группой

Перейдем к группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции, получивших ПВТ. Для начала следует отметить, что на фоне ПВТ ХГС без АРВТ наблюдалось достоверное снижение вирусной нагрузки РНК ВИЧ, при этом даже после отмены терапии уровни РНК ВИЧ не достигали исходных показателей (см. рис. 4.3.15).

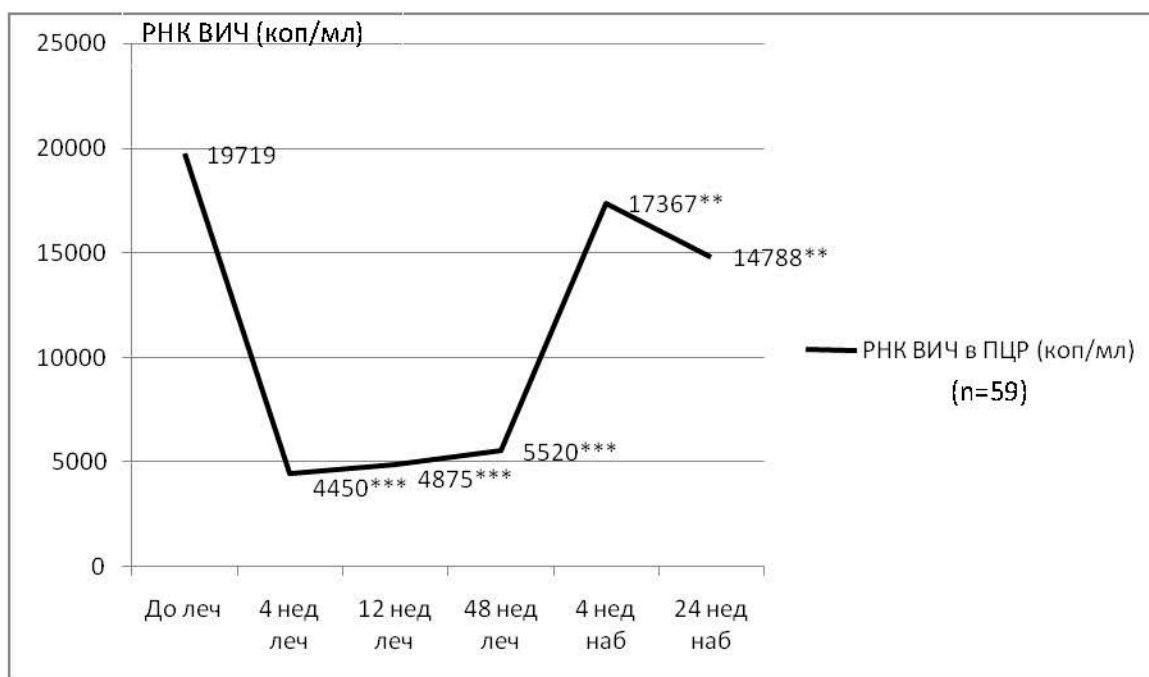


Рис. 4.3.15. Динамика уровня РНК ВИЧ в ПЦР на фоне ПВТ ХГС.

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ - в сравнении с исходным показателем

Показатели, полученные при исследовании цитокинового статуса, представлены в таблице 4.3.38.

Таблица 4.3.38.

Уровни ведущих цитокинов в группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции, ответивших на ПВТ ХГС.

Показатели	Здоровые n=25	До леч n=28	4 нед ПВТ n=28	24 нед ПВТ n=28	48 нед ПВТ n=28	4 нед набл n=28	24 нед набл n=28	P
	1	2	3	4	5	6	7	
ИЛ-1 β пкг/мл	41,7 $\pm$ 16,4	57,65 $\pm$ 21,52	157,74 $\pm$ 23,06***	0,25 $\pm$ 0,04***	8,04 $\pm$ 3,26**	15,25 $\pm$ 4,64**	1,76 $\pm$ 0,67***	$P_{2,4,5,7} < 0,01$ $P_{2-6} < 0,05$
ИФН γ пкг/мл	35,7 $\pm$ 7,2	7,37 $\pm$ 4,44***	84,47 $\pm$ 31,30	173,83 $\pm$ 48,71**	103,17 $\pm$ 40,5**	173,94 $\pm$ 39,55**	289,04 $\pm$ 133,35	$P_{1-2,2,4,5,6} < 0,001$
ИЛ-10 пкг/мл	13,1 $\pm$ 7,4	14,98 $\pm$ 7,68**	3,55 $\pm$ 1,32**	21,04 $\pm$ 5,18**	8,19 $\pm$ 2,38	27,10 $\pm$ 4,93**	15,73 $\pm$ 1,64	$P_{2-3,4,2-7} < 0,01$ $P_{2-6} < 0,001$
ИЛ-2 пкг/мл	26,9 $\pm$ 8,8	35,47 $\pm$ 3,91**	2,857 $\pm$ 1,49***	32,54 $\pm$ 9,79	17,76 $\pm$ 8,21	8,99 $\pm$ 2,10**	29,17 $\pm$ 4,12	$P_{2-3,2-6,3,4,3-5,3-7} < 0,001$ $P_{3-6} < 0,01$

Примечание:

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ - по сравнению с показателями здоровых лиц

Результаты исследования (см. табл. 4.3.38) показали, что у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией, ответивших на ПВТ ХГС, исходные показатели ИФН γ были снижены ($p<0,001$), а ИЛ-10 и ИЛ-2 – повышены ($p<0,01$) по сравнению с показателями здоровых лиц. На фоне ПВТ ХГС также отмечались достоверные изменения содержания как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов. Так, уровни провоспалительного цитокина ИЛ-1 β достоверно снижались на фоне проведения терапии, а также в периоде наблюдения. На 24 неделе лечения его исходный уровень снизился на 99,56% ($p<0,01$); на 48 неделе лечения – на 86,05% ($p<0,01$); на 4 неделе наблюдения – на 73,54% ($p<0,01$); на 24 неделе наблюдения – на 96,94% ($p<0,01$). На этих сроках лечения и наблюдения уровни ИЛ-1 β были также значительно снижены по сравнению с показателями здоровых лиц, на 99,40% ($p<0,001$), на 80,72% ($p<0,01$), на 63,42% ($p<0,01$) и на 95,77% ($p<0,001$) соответственно.

Динамика противовоспалительных цитокинов ИФН γ и ИЛ-10 была обратной. Содержание ИФН γ на 24 неделе лечения возросло в 23,6 раз ($p<0,001$) по сравнению с исходным показателем. На 48 неделе лечения и 4 неделе наблюдения его уровни оставались повышенными в 13,9 ($p<0,001$) и 23,6 ($p<0,001$) раз соответственно, превысив на этих сроках также и показатели здоровых лиц в 4,87 ($p<0,01$), в 2,88 ($p<0,01$) и в 4,87 ($p<0,01$) раз соответственно.

Уровни ИЛ-10 в динамике от исходных возросли в 1,4 раза ($p<0,01$) на 24 неделе лечения, оставались повышенными в 1,8 раз ($p<0,001$) на 4 неделе наблюдения.

Исходно повышенные ($p<0,01$) уровни ИЛ-2 значительно снизились на 4 неделе ПВТ – в 12,4 раза по сравнению с исходным уровнем ($p<0,001$). На 4 неделе наблюдения его уровни оставались пониженными в 3,9 раз по сравнению с исходными ($p<0,001$). На сроке 24 недели наблюдения концентрации ИЛ-2 у пациентов были в пределах значений здоровых лиц.

Таким образом, проведенное исследование выявило значительные изменения в уровнях иммунорегуляторных цитокинов, что свидетельствует о выраженной патологии иммунной системы у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией.

Кажущееся странным отсутствие достоверных различий между исходными уровнями ведущих цитокинов и показателями здоровых лиц можно, на наш взгляд, объяснить взаимным влиянием ВГС и ВИЧ-инфекции. Для ХГС характерно существенное повышение сывороточной концентрации ИФН γ , относящегося к иммунорегуляторным молекулам, характерным для Th1 клона Т-лимфоцитов, что может отражать усиление активности Т-хелперных клеток первого типа. Это естественно, учитывая, что вирусная инфекция активирует в первую очередь клеточное звено иммунитета. В ряде работ также показана повышенная экспрессия ИФН γ и ИЛ-2 при ХГС *in vivo* (Rahman S., 2011; R-Viso A.T., 2010). Однако для ВИЧ-инфекции характерно переключение CD4-хелперов 1-го типа на 2-й с соответствующей утратой ИФН γ и ИЛ-2 как факторов, поддерживающих дифференцировку и активность цитотоксических лимфоцитов. Т-лимфоциты утрачивают способность продуцировать ИЛ-2, влияющий на дифференцировку Т-клеток в различные функциональные субпопуляции. При этом суперантигены ВИЧ активируют клетки-продуценты цитокинов, что способствует мощному выбросу ИЛ-10, ингибирующего синтез провоспалительных цитокинов, репрессирующего Th1 и Th2, но первый репрессируется гораздо сильнее (Кетлинский С.А., 2008). Хроническая инфекция ВГС/ВИЧ индуцирует синтез провоспалительного цитокина ИЛ-1 β , воздействующего на функциональную активность Т- и В-лимфоцитов, стимулирующего дифференцировку Т-лимфоцитов (Симбирцев А. С., 2011). ПВТ ХГС оказывала мощное влияние на состояние иммунной системы пациентов: приводя к повышению Th1-цитокина ИФН γ , участвующего в клеточном иммунном ответе; повышению противовоспалительного цитокина ИЛ-10, снижению содержания провоспалительного ИЛ-1 β , а также к повышению Т-клеточного фактора роста ИЛ-2.

Динамика ведущих цитокинов находит свое отражение и в показателях клеточного иммунного статуса (табл. 4.3.39).

До лечения абсолютные и относительные уровни CD4 $^{+}$ клеток были достоверно ниже значений здоровых лиц ($0,52 \pm 0,02$, $p < 0,001$ и $26,25 \pm 0,98$, $p < 0,001$

соответственно). Показатели CD8+ клеток, напротив, были повышены: $1,02 \pm 0,06$, $p < 0,001$ и $50,91 \pm 1,77$, $p < 0,001$ соответственно. Показатели иммунорегуляторного индекса были ниже значений здоровых лиц на всех сроках лечения и наблюдения, динамика по сравнению с исходными уровнями также имела тенденцию к снижению. На фоне лечения отмечалось достоверное снижение абсолютных показателей CD4+ и CD8+-Т-лимфоцитов, снижалось также относительное содержание CD8-клеток. Однако в нашем исследовании показано достоверное повышение содержания CD4+ клеток на фоне терапии ХГС. Так, на 4 неделе лечения этот показатель вырос на 14% от исходного уровня ($p < 0,01$); на 12 неделе лечения относительное содержание CD4+ клеток было на 21% выше исходного ($p < 0,01$); на 24 неделе – на 22% ($p < 0,05$), на 48 неделе – на 15% ($p < 0,05$) по сравнению с исходными показателями. В периоде наблюдения этот показатель снижался до исходных значений.

Подобная динамика в совокупности с изменениями цитокинов может свидетельствовать о сдвиге клонов Т-хелперов в сторону 1-го субкласса, опосредующего противовирусный эффект. Эти данные позволяют сделать вывод о достоверном иммуномодулирующем эффекте ПВТ ХГС в отношении активных субпопуляций Т- лимфоцитов (CD4+, CD8+).

Уровни NK-клеток у пациентов исходно были ниже значений здоровых лиц (абсолютные – в 1,9 раз ($p < 0,01$), относительные – в 1,5 раза ($p < 0,01$)). Относительные показатели вернулись к области значений здоровых лиц уже на 24 неделе лечения, через месяц после отмены терапии и абсолютные, и относительные значения CD16+-клеток достоверно не отличались от показателей здоровых.

Абсолютные и относительные показатели В-лимфоцитов у пациентов были достоверно снижены как до лечения (в 1,6 раз ($p < 0,01$) и в 1,5 раза ($p < 0,01$) соответственно), на 24 неделе лечения (в 2,9 раз ($p < 0,01$) и в 1,7 раз ($p < 0,01$) соответственно), так и на 4 неделе наблюдения (в 2,6 раза ($p < 0,01$) и в 2,0 раза ($p < 0,01$) соответственно) по сравнению с показателями здоровых лиц.

Таблица 4.3.39.

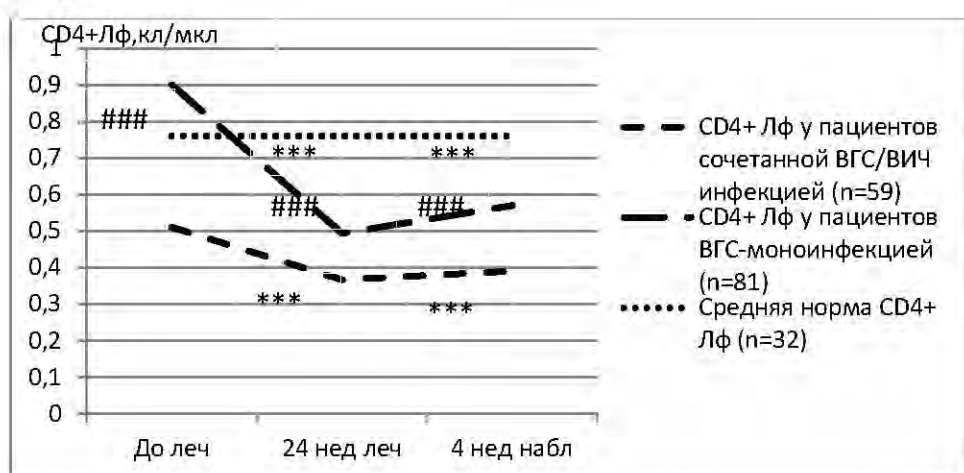
Клеточные факторы иммунного статуса пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ
инфекцией на фоне ПВТ ХГС.

Показатели	Здоровые	До леч	4 нед леч	12 нед ПВТ	24 нед ПВТ	48 нед ПВТ	4 нед набл	24 нед набл	Р
	1	2	3	4	5	6	7	8	
CD3+ (10 ⁹ /л)	1,62± 0,02	1,56± 0,14	1,42± 0,28	1,06± 0,09	0,93± 0,11	0,92± 0,04	1,49± 0,27	1,64± 0,17	P _{1-4,5,6} <0,001 P ₂₋₄ <0,01 P _{2-5,2-6} <0,001
CD4+ (10 ⁹ /л)	0,76± 0,04	0,52± 0,02	0,48± 0,05	0,42± 0,05	0,37± 0,02	0,38± 0,03	0,40± 0,04	0,43± 0,04	P _{1-2,3,4,5,6,7,8} <0,001 P _{2-3,4,5,6,7,8} <0,001
CD4+, %	42,59± 1,14	26,25± 0,98	29,94± 1,52	31,76± 2,04	32,05± 1,59	30,17± 2,56	25,60± 2,03	23,00± 1,49	P _{1-2,3,4,5,6,7,8} <0,001 P ₂₋₄ <0,01 P _{2-3,5,6} <0,05
CD8+ (10 ⁹ /л)	0,57± 0,03	1,02± 0,06	0,84± 0,09	0,60± 0,07	0,57± 0,06	0,67± 0,11	0,85± 0,08	1,12± 0,09	P _{1-2,7,8} <0,001 P ₁₋₆ <0,01 P _{2-4,5,6} <0,001 P ₂₋₇ <0,01
CD8+, %	30,81± 1,21	50,91± 1,77	48,47± 2,20	44,62± 2,21	42,68± 1,86	41,69± 3,89	50,95± 2,66	57,44± 2,09	P _{1-2,3,4,5,6,7,8} <0,001 P _{2-3,4,5,6,8} <0,01 P ₂₋₇ <0,05
ИРИ	1,49± 0,14	0,59± 0,05	0,62± 0,06	0,82± 0,10	0,88± 0,08	0,88± 0,15	0,61± 0,08	0,44± 0,04	P ₂₋₄ <0,01 P _{1-2,3,4,5,6,7,8} <0,001 P ₂₋₈ <0,001
CD16+ (10 ⁹ /л)	0,265± 0,02	0,14± 0,02	-	-	0,14± 0,02	-	0,22± 0,04	-	P _{1-2,5} <0,01 P _{2,5,7} <0,01
CD16+, %	14,41± 1,14	9,58± 1,39	-	-	13,71± 1,37	-	15,30± 2,66	-	P ₁₋₂ <0,01
В-Лф (10 ⁹ /л)	0,206± 0,02	0,13± 0,02	-	-	0,07± 0,01	-	0,08± 0,01	-	P ₁₋₂ <0,01 P _{2-5,7} <0,01
В-Лф, %	11,75± 0,88	7,81± 0,81	-	-	6,79± 0,74	-	5,90± 0,92	-	P _{1-2,5,7} <0,01

При сравнительном анализе клеточного иммунного статуса в группах сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции и ВГС-моноинфекции выявлены исходно достоверно более низкие уровни CD4+лимфоцитов ($p<0,001$), повышенные уровни CD8+лимфоцитов ($p<0,001$) у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией, сохраняющиеся на всех сроках наблюдения. В динамике наблюдалось

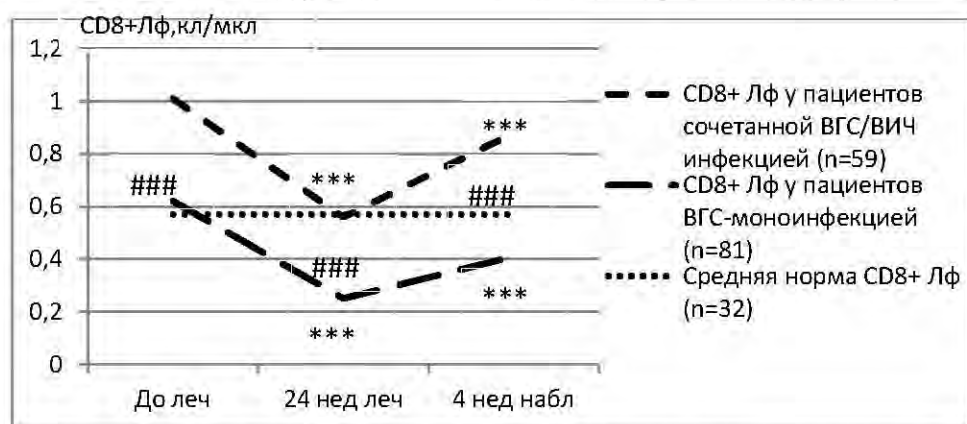
снижение числа CD4, CD8 клеток в обеих группах наблюдения, не достигающее значений здоровых лиц к 4 неделе наблюдения, за исключением CD8-клеток в группе ВГС-моноинфекции (см. рис. 4.3.16, 4.3.17).

Уровни ИФН γ , исходно сниженные в обеих группах, с 4 недели лечения нарастали в группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции, превышая показатели в группе ВГС-моноинфекции ($p < 0,001$). В периоде наблюдения уровни данного цитокина возросли в группе ВГС-моноинфекции, приблизившись к показателям группы сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции, и к 24 неделе наблюдения оставались значительно повышенными без достоверных различий между группами (см. рис. 4.3.18).



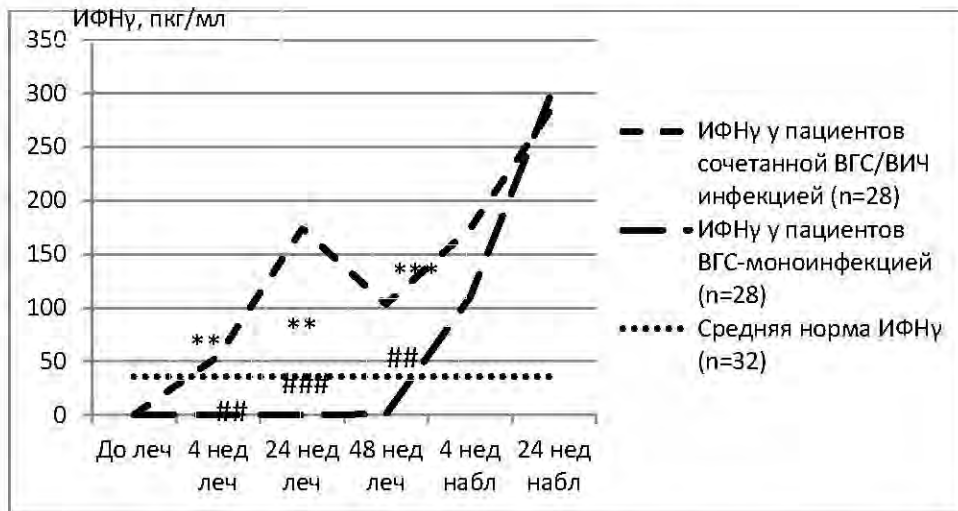
Примечания: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ различия показателей в динамике, # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ по сравнению с показателями другой группы

Рис. 4.3.16. Динамика числа CD4+ лимфоцитов в группах сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции и ВГС-моноинфекции на фоне ПВТ ХГС



Примечания: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ различия показателей в динамике, # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ по сравнению с показателями другой группы

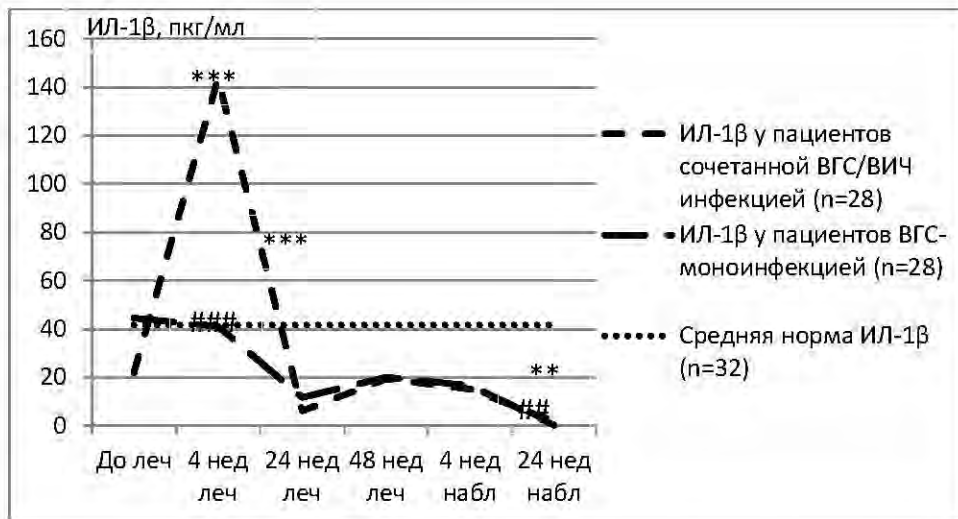
Рис. 4.3.17 Динамика числа CD8+ лимфоцитов в группах сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции и ВГС-моноинфекции на фоне ПВТ ХГС



Примечания: * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ различия показателей в динамике, # $p<0,05$, ## $p<0,01$, ### $p<0,001$ по сравнению с показателями другой группы

Рис. 4.3.18. Динамика уровней интерферона-гамма в группах сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции и ВГС-моноинфекции на фоне ПВТ ХГС

Динамика ИЛ-1 β в группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции характеризовалась скачкообразным повышением на 4 неделе наблюдения ($p<0,001$), с последующим равномерным снижением на фоне терапии и в периоде наблюдения (см. рис. 4.3.19).

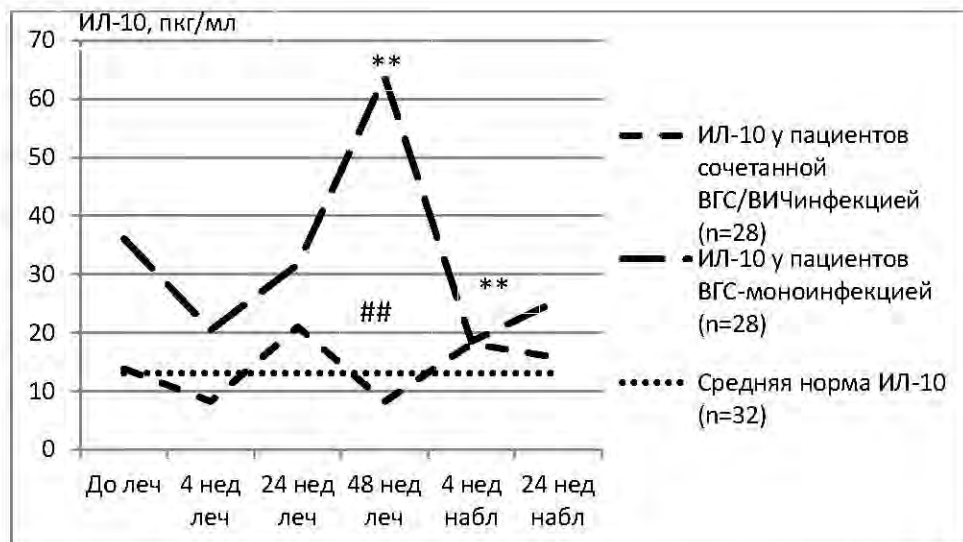


Примечания: * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ различия показателей в динамике, # $p<0,05$, ## $p<0,01$, ### $p<0,001$ по сравнению с показателями другой группы

Рис. 4.3.19. Динамика уровней интерлейкина-1 бета в группах сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции и ВГС-моноинфекции на фоне ПВТ ХГС

В группе ВГС-моноинфекции уровни данного цитокина также снижались, и к 24 неделе наблюдения были достоверно ниже уровней пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией ($p<0,01$).

Уровни ИЛ-10 в сравниваемых группах (см. рис. 4.3.20) показали схожую динамику, лишь на сроке 48 недель лечения выявлено повышение ИЛ-10 в группе ВГС-моноинфекции по сравнению с группой Сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции ($p < 0,01$).



Примечания: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ различия показателей в динамике, # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ по сравнению с показателями другой группы

Рис. 4.3.20. Динамика уровней интерлейкина-10 группах сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции и ВГС-моноинфекции на фоне ПВТ ХГС

Таким образом, сочетанная ВГС/ВИЧ инфекция характеризуется более ранним повышением уровней ИФН γ , поздним и менее выраженным снижением уровней ИЛ-1 β на фоне достоверного снижения CD4-, активизации CD8-клеток по сравнению с группой ВГС-моноинфекции.

4.4 Противовирусная эффективность с учетом прогностических критериев цитокинового и иммунного статусов при применении современных схем противовирусной терапии ХГС при ВГС-моноинфекции и сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции

Ответ на терапию в обеих группах оценивался на сроках 12 недель лечения как ранний вирусологический ответ (РВО) и 24 недели наблюдения – стойкий вирусологический ответ (СВО). В группе моноинфекции РВО наблюдался у 68 (84%) пациентов. Стойкий вирусологический ответ достигнут у 76 (94%)

пациентов, все «неответчики» имели генотип 1. У 6 (7%) пациентов с «не 1 генотипом» без РВО получен СВО.

Изменения цитокинового статуса у пациентов, не достигших СВО, характеризовались более резкими колебаниями концентраций, при том, что сами эти изменения были однонаправленны с группой, ответившей на терапию. Так, у данных пациентов ($n=5$) наблюдалось более раннее и выраженное снижение ИЛ- 1β ($10,64 \pm 5,01$ пкг/мл уже на 48 неделе лечения, что в 2 раза ниже показателей «ответчиков» на этом сроке), повышение уровней ИЛ-10 ($79,14 \pm 38,95$ пкг/мл), ИФН γ ($550,95 \pm 189,50$ пкг/мл). Вероятно, дисбаланс иммунного ответа с гиперактивной реакцией на инфекционный агент, сопровождающейся неадекватным выбросом эндогенных иммуномодуляторов, не позволил данной группе пациентов ответить на ПВТ. Исходя из этой гипотезы, мы исследовали показатели иммунного статуса пациентов в зависимости от вирусологического ответа. Результаты представлены в таблице 4.4.40.

Динамика уровней CD4-лимфоцитов (абсолютные и относительные) у пациентов характеризовалась снижением абсолютных значений на фоне терапии в 1,4 раза ($p < 0,01$), с последующим возвращением к области значений здоровых лиц после отмены терапии; у пациентов, не достигших СВО, уровни CD4 лимфоцитов не снижались на фоне терапии.

Интересны изменения абсолютных показателей уровня CD8-лимфоцитов: до начала лечения они были в пределах значений здоровых лиц у «ответчиков», у «неответчиков» же они были в 1,4 раза ниже ($p < 0,01$).

На фоне терапии наблюдалось закономерное снижение этих показателей в обеих группах, однако в периоде наблюдения различие между группами сохранялось, и у пациентов, не ответивших на терапию, оставались сниженные значения абсолютного содержания CD8 клеток в 1,8 раз по сравнению с уровнями здоровых лиц ($p < 0,01$).

Таблица 4.4.40.

Показатели иммунного статуса у пациентов ВГС-моноинфекцией в зависимости от вирусологического ответа на различных сроках ПВТ

Показатели	Здоровые n=25	До леч	24 нед ПВТ	4 нед набл	P
	1	2	3	4	
CD4+ ($10^9/\text{л}$) 1). n=76 2). n=5	0,76±0,04	0,91±0,07 0,77±0,14	0,53±0,04** 0,72±0,12	0,57±0,04 0,54±0,06	$P_{2,3-4} < 0,01$ $P_{2,3-4} < 0,01$
CD4+, % 1). n=76 2). n=5	42,59±1,14	38,81±1,78 45,00±4,30	41,83±1,35 46,00±4,38	42,08±2,10 43,33±1,36	
CD8+ ($10^9/\text{л}$) 1). n=76 2). n=5	0,57±0,03	0,62±0,04 0,41±0,06* ##	0,30±0,02** 0,43±0,17* ##	0,35±0,02 0,31±0,08 ##	$P_{2,3-4} < 0,01$ $P_{2,3-4} < 0,01$
CD8+, % 1). n=76 2). n=5	30,81±1,21	27,31±1,21 26,60±3,75	23,80±1,13 25,00±5,53	24,96±0,92 24,00±4,02	
CD16+ ($10^9/\text{л}$) 1). n=76 2). n=5	0,265±0,02	0,33±0,03 0,13±0,03** ###	0,24±0,02 0,22±0,04	0,25±0,03 0,22±0,02	
CD16+ % 1). n=76 2). n=5	14,41±1,14	15,52±1,79 9,00±2,65* ##	19,80±1,44* 14,75±2,01 ##	18,32±2,06 18,66±2,37	$P_{2,3-4} < 0,01$ $P_{2,3-4} < 0,01$
В-Лф ($10^9/\text{л}$) 1). n=76 2). n=5	0,206±0,02	0,27±0,03 0,21±0,01	0,10±0,01* 0,16±0,04*	0,15±0,01* 0,12±0,02	$P_{2,3-4} < 0,01$ $P_{2,3-4} < 0,01$
В-Лф % 1). n=76 2). n=5	11,75±0,883	10,30±0,64 9,60±1,58	7,63±0,64 10,00±2,59	11,20±0,73 10,67±2,99	

Примечания:

1). – группа пациентов, достигших СВО

2). – группа пациентов, не достигших СВО

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ – по сравнению с показателями здоровых лиц.

$p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ – между группами в зависимости от вирусологического ответа на ПВТ

Абсолютные значения содержания естественных киллеров на фоне лечения колебались незначимо, однако в группе «неответчиков» этот показатель был достоверно, в 2,5 раза ниже ($p < 0,001$). Динамика относительных показателей НК клеток характеризовалась повышением в обеих группах, в 1,3 раза у ответчиков, и

в 1,6 раз у неответчиков ($p < 0,05$), с достоверностью различий между группами $p < 0,01$. После окончания ПВТ данный показатель приближался к значениям здоровых лиц.

Уровни В-лимфоцитов в обеих группах до лечения были несколько ниже значений здоровых лиц. На фоне терапии абсолютное содержание данных клеток снижалось – в 2,7 раз у пациентов, ответивших на терапию, и в 1,3 раза у «неответчиков» ($p < 0,05$), в то время как изменения относительных показателей были недостоверны. В периоде наблюдения сохранялось снижение абсолютного числа В-лимфоцитов в обеих группах ($p < 0,05$), хотя и менее значительное, что, вероятно, свидетельствует о тенденции к нормализации данного показателя после отмены терапии.

Таким образом, у пациентов, не достигших СВО, наблюдались значимые изменения клеточного иммунного статуса – снижение уровней CD8+ клеток, абсолютных и относительных показателей NK-клеток.

В группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции РВО получен у 82% пациентов с 1 генотипом и 96% пациентов с не 1 генотипом, что позволило получить стойкий вирусологический ответ (СВО) у 65% и 96% пациентов соответственно. Общая динамика вирусологического ответа на ПВТ представлена на рис. 4.4.21:

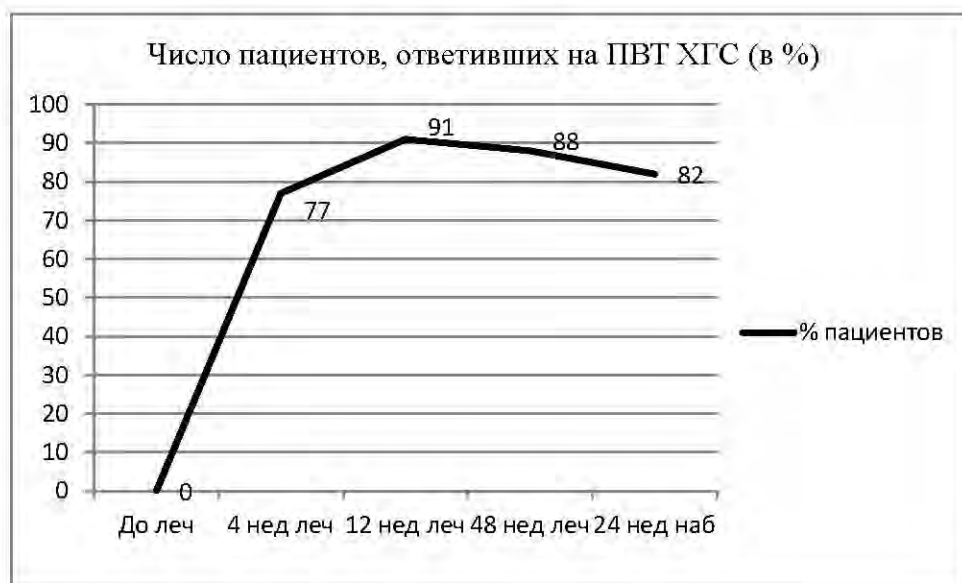


Рис. 4.4.21. Динамика вирусологического ответа на ПВТ ХГС в группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции

Цитокиновый профиль у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией, не ответивших на лечение ($n=8$), характеризовался исходно более низкими уровнями всех исследуемых цитокинов (ИФН γ - $0,16 \pm 0,01$ пкг/мл, ИЛ- 1β - $31,86 \pm 5,65$ пкг/мл, ИЛ-10 - $5,29 \pm 1,49$ пкг/мл). Кроме того, в отличие от пациентов, ответивших на терапию, у «неответчиков» уровни ведущих цитокинов практически не изменялись в динамике, оставаясь монотонно низкими на различных сроках лечения и наблюдения. Отсутствие колебаний концентраций цитокинов на фоне ПВТ у данных пациентов может свидетельствовать о глубоком истощении клеточного иммунитета, когда организм в состоянии обеспечить только базальный уровень секреции эндогенных иммуномодуляторов, и не обеспечивает адекватный ответ на внешние стимулы, каковым является противовирусная терапия ХГС. Эти данные подтверждаются исследованием клеточных факторов иммунитета пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией в зависимости от ответа на терапию (табл. 4.4.41).

При исследовании клеточных факторов иммунитета в зависимости от вирусологического ответа на ПВТ выявлены достоверные различия. Так, группа «неответчиков» характеризовалась достоверно более низкими исходными абсолютными показателями CD4+ клеток (в 1,2 раза по сравнению с «ответчиками» ($p < 0,01$)), что сопровождалось снижением ИРИ (в 1,4 раза по сравнению с ответчиками ($p < 0,01$)). Кроме того, у «неответчиков» были ниже исходные показатели В-лимфоцитов (абсолютные в 1,9 раз ($p < 0,05$), относительные – в 1,7 раз ($p < 0,01$) по сравнению с группой «ответчиков»). На фоне терапии сохранялись различия ИРИ (ниже в 1,6 раз у неответчиков ($p < 0,01$)), различия других показателей были недостоверны, хотя выявлялась тенденция более низких значений Т-хелперов, более высоких значений CD8+ клеток на фоне терапии и в периоде наблюдения.

Эти данные поддерживают тезис о том, что более глубокие нарушения клеточного звена иммунитета, имеющего ключевое значение в противовирусной защите, с соответственно неадекватной выработкой эндогенных

иммуномодуляторов у данных пациентов не позволило им достигнуть устойчивого вирусологического ответа на ПВТ ХГС.

Таблица 4.4.41.

Клеточные факторы иммунного статуса пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией в зависимости от вирусологического ответа на ПВТ ХГС (группа 1 – «ответчики», группа 2 – «неответчики»).

Показатели	Здоровые	До леч	4 нед леч	12 нед ПВТ	24 нед ПВТ	48 нед ПВТ	4 нед набл	24 нед набл
	1	2	3	4	5	6	7	8
CD3+ ($10^9/\text{л}$)	1,62± 0,02	1,62±0,12	1,39±0,24	0,81±0,09 ***	0,87±0,05 ***	0,97±0,18 **	1,49± 0,27	1,56±0,16
Группа 1 (n=51)		1,68±0,17	1,45±0,30	0,71±0,17 ***	1,25±0,19* #	2,44	-	1,30±0,23
Группа 2 (n=8)								
CD4+ ($10^9/\text{л}$)	0,76± 0,04	0,52±0,03 ***	0,53±0,05 ***	0,40±0,05 ***	0,38±0,02 ***	0,37±0,03 ***	0,40± 0,04 ***	0,46±0,04 ***
Группа 1 (n=51)		0,44±0,03 ***##	0,54±0,07 ***	0,26±0,06 ***	0,30±0,06 ***	0,602	-	0,36±0,08 ***
Группа 2 (n=8)								
CD4+, %	42,59± 1,14	27,25±1,14 ***	31,32±1,88 ***	31,21±1,94 ***	32,61±1,52 ***	30,18±2,42 ***	25,60±2,03 ***	25,26±1,73 ***
Группа 1 (n=51)		25,86±2,75 ***	30,00±2,35 ***	28,00±3,98 ***	24,83±4,06 ***	17	-	21,33±3,03 ***
Группа 2 (n=8)								
CD8+ ($10^9/\text{л}$)	0,57± 0,03	1,00±0,03 ***	0,85±0,10 **	0,55±0,07	0,54±0,05	0,66±0,09 *	0,85± 0,08 **	1,07±0,09 ***
Группа 1 (n=51)		1,03±0,14 ***	0,86±0,24 **	0,45±0,12	0,70±0,19	1,88	-	1,10±0,26 ***
Группа 2 (n=8)								
CD8+, %	30,81± 1,21	50,11± 1,68***	49,42±2,44 ***	42,48±2,11 ***	41,60±1,76 ***	42,46±3,85 ***	50,95±2,66 ***	56,77±1,84 ***
Группа 1 (n=51)		56,00± 4,17***	42,50±1,82 ***##	46,50±3,83 ***	49,50±4,49 ***	48	-	60,67±4,72 ***
Группа 2 (n=8)								
ИРИ	1,49± 0,14	0,63±0,05 ***	0,69±0,08 ***	0,90±0,09 ***	0,92±0,09 ***	0,86±0,14 ***	0,61± 0,08 ***	0,45±0,04 ***
Группа 1 (n=51)		0,44±0,08 ***##	0,65±0,07 ***	0,63±0,13 ***	0,57±0,15 ***#	0,32	-	0,37±0,07 ***
Группа 2 (n=8)								
CD16+ ($10^9/\text{л}$)	0,265± 0,02	0,16±0,03 **	-	-	0,14±0,01 ***	-	0,22±0,04	
Группа 1 (n=51)		0,17±0,05 **			0,18±0,08 **		-	
Группа 2 (n=8)								
CD16+, %	14,41± 1,14	10,06±1,52 *	-	-	14,39±1,50	-	15,30±2,66	
Группа 1 (n=51)		9,75±2,65 *			10,75±1,95*		-	
Группа 2 (n=8)								
В-Лф ($10^9/\text{л}$)	0,206± 0,02	0,15±0,03 *	-	-	0,07±0,01 **	-	0,08±0,01 **	
Группа 1 (n=51)		0,08±0,02** #			0,10±0,03 **		-	
Группа 2 (n=8)								
В-Лф, %	11,75± 0,88	8,47±0,89* **	-	-	6,48±0,71 **	-	5,90±0,92 **	
Группа 1 (n=51)		5,00±1,27 ***			8,25±1,71 **		-	
Группа 2 (n=8)		***						

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ – по сравнению с показателями здоровых лиц.
$p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,01$ – между группами в зависимости от вирусологического ответа на ПВТ

Несколько примеров клинического течения заболевания на фоне ПВТ ХГС.

Пациентка Ш., 1981 г.р.

ВИЧ-инфекция выявлена в 2006 году, антитела к ВГС – с 2006 года.

Жалобы на слабость. Печень увеличена на 2 см по среднеключичной линии.

25.07.08. Проведена эластометрия печени – F0 (4,4 кПа) по METAVIR.

8.08.08. ВН ВИЧ 11200 коп/мл, CD4+ клетки – 455 кл/мкл, 23%, ВН ВГС 813000 МЕ/мл, генотип 3а, АлАТ – 86,9 ед/л.

21.08.08. Начата ПВТ ХГС: пегинтерферон $\alpha 2a$ 180 мкг/нед в комбинации с рибавирином 800 мг/сут. (по массе тела).

4 нед/леч. Жалоб нет. ВН ВИЧ 995 коп/мл, CD4+ клетки – 241 кл/мкл, 25%, АлАТ – 69,9 ед/л.

8 нед/леч. Жалобы на сухость кожи вокруг рта, заеды.

12 нед/леч. Жалоб нет. ВН ВИЧ 600 коп/мл, АлАТ – 52,9 ед/л. РНК ВГС не обнаружена – РВО.

24 нед/леч. Жалобы на слабость, выпадение волос. ВН ВИЧ 6000 коп/мл, CD4+ клетки – 100 кл/мкл, 25%, АлАТ – 44,9 ед/л. РНК ВГС не обнаружена.

36 нед/леч. Жалобы на слабость, сонливость.

48 нед/леч. CD4+ клетки – 438 кл/мкл, 32%, АлАТ – 53,2 ед/л. РНК ВГС не обнаружена – ВО.

4 нед/наб. ВН ВИЧ 12100 коп/мл, CD4+ клетки – 380 кл/мкл, 23%, АлАТ – 45,3 ед/л. РНК ВГС не обнаружена.

24 нед/наб. ВН ВИЧ 21600 коп/мл, CD4+ клетки – 404 кл/мкл, 20%, АлАТ – 14,2 ед/л. РНК ВГС не обнаружена.

1.10.10. Проведена эластометрия печени - F0 (3,9 кПа) по METAVIR.

Пациент Х., 1982 г.р.

ВИЧ-инфекция, антитела к ВГС – с 2006 года. ПИН в стадии ремиссии.

Жалоб активно нет. Печень увеличена на 3 см по среднеключичной линии.

29.01.09. Проведена эластометрия печени - F0 (3,3 кПа) по METAVIR.

11.02.09. ВН ВИЧ 64000 коп/мл, CD4+ клетки – 592 кл/мкл, 34%, ВН ВГС 6584000 МЕ/мл, генотип 1a, АлАТ – 33,1 ед/л.

Начата ПВТ ХГС: пегинтерферон $\alpha 2a$ 180 мкг/нед в комбинации с рибавирином 1000 мг/сут. (по массе тела).

4 нед/леч. Жалоб нет. ВН ВИЧ 7000 коп/мл, CD4+ клетки – 461 кл/мкл, 32%, АлАТ – 43,2 ед/л.

12 нед/леч. Жалобы на наложения белого цвета на корне языка. Кандидозный глоссит. ВН ВИЧ 27200 коп/мл, CD4+ клетки – 219 кл/мкл, 38%, РНК ВГС «+» (РВО «-»), АлАТ – 28,7 ед/л.

24 нед/леч. Жалоб нет. ВН ВИЧ 779600 коп/мл, CD4+ клетки – 306 кл/мкл, 12%, РНК ВГС «+», АлАТ – 13,6 ед/л. В связи с отсутствием ответа ПВТ ХГС отменена.

Заключение

У пациентов ВГС-моноинфекцией на фоне ПВТ отмечалось статистически значимое снижение уровня провоспалительного цитокина ИЛ-1 β и повышение уровня противовоспалительного – ИФН γ . В иммунном статусе отмечалась Т-клеточная дисфункция (снижение абсолютного числа CD3, CD4+, CD8+ лимфоцитов) на фоне активации NK-клеток и торпидности В-лимфоцитов (рис. 4.4.22, 4.4.23).

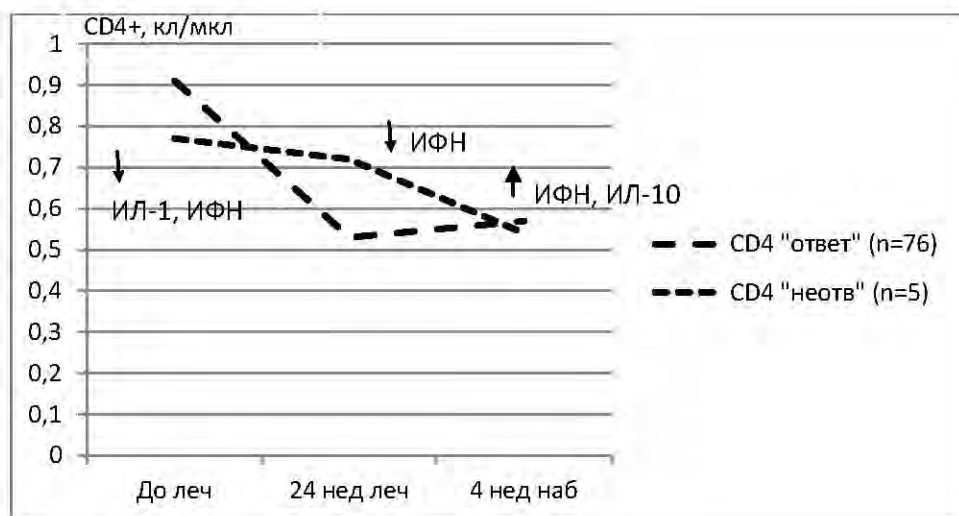


Рис. 4.4.22. Изменения цитокинового статуса пациентов ВГС-моноинфекцией на фоне ПВТ ХГС во взаимосвязи с уровнем CD4-клеток в зависимости от ответа на ПВТ ХГС.

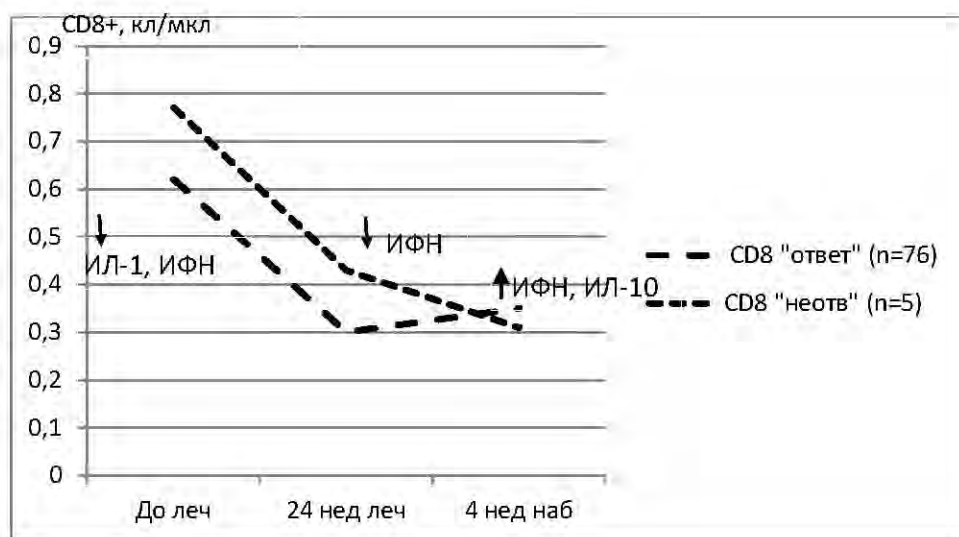


Рис. 4.4.23. Изменения цитокинового статуса пациентов ВГС-моноинфекцией на фоне ПВТ ХГС во взаимосвязи с уровнем CD8-клеток в зависимости от ответа на ПВТ ХГС.

Цитокиновый и иммунный ответ пациентов, не ответивших на ПВТ, характеризуется более ранним и выраженным повышением уровня ИФН γ и снижением ИЛ-1 β , повышенными уровнями ИЛ-10, а также более низкими значениями CD8+, НК-клеток. Данные изменения могут свидетельствовать о более выраженном нарушении клеточного звена иммунитета, в частности, сдвиге иммунного ответа в сторону Т-хелперов 2 типа, а также неадекватном синтезе Th-1 цитокинов, что приводит к дисбалансу иммунной системы и не позволяет элиминировать вирус.

Достоверное иммуномодулирующее действие ПВТ ХГС в отношении активных субпопуляций Т- лимфоцитов (CD4+, CD8+) у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией сопровождается значимым повышением уровня противовоспалительных цитокинов ИФН γ и ИЛ-10, снижением уровня провоспалительного цитокина ИЛ-1 β на фоне проведения противовирусной терапии ХГС и в периоде диспансерного наблюдения после курса ПВТ (рис. 4.4.24, 4.4.25), что в конечном итоге способствует снижению уровня РНК-ВИЧ и РНК-ВГС (стойкий вирусологический ответ (СВО) у 45% пациентов с 1 генотипом и 96% пациентов с не 1 генотипом).

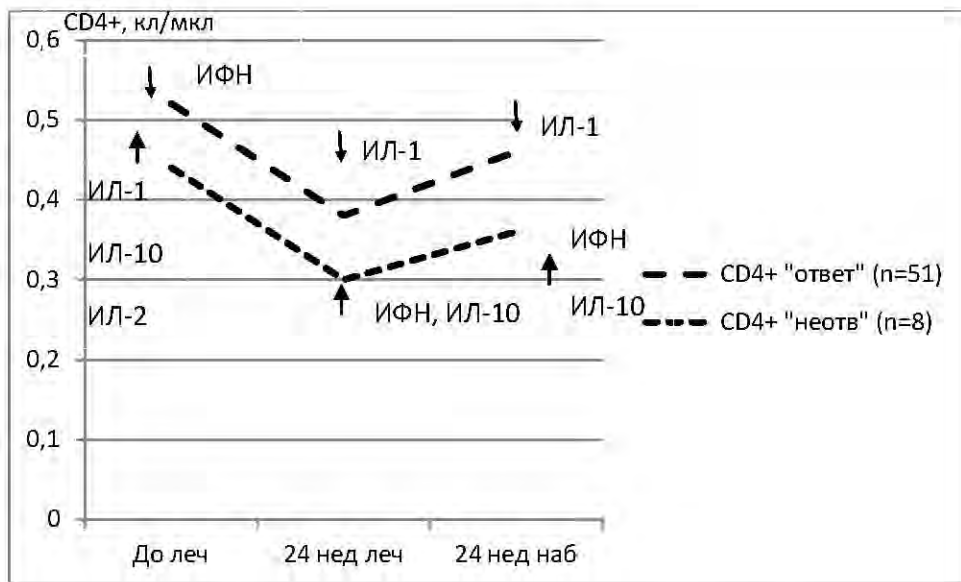


Рис. 4.4.24. Изменения цитокинового статуса пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией на фоне ПВТ ХГС во взаимосвязи с уровнем CD4-клеток в зависимости от ответа на ПВТ ХГС.

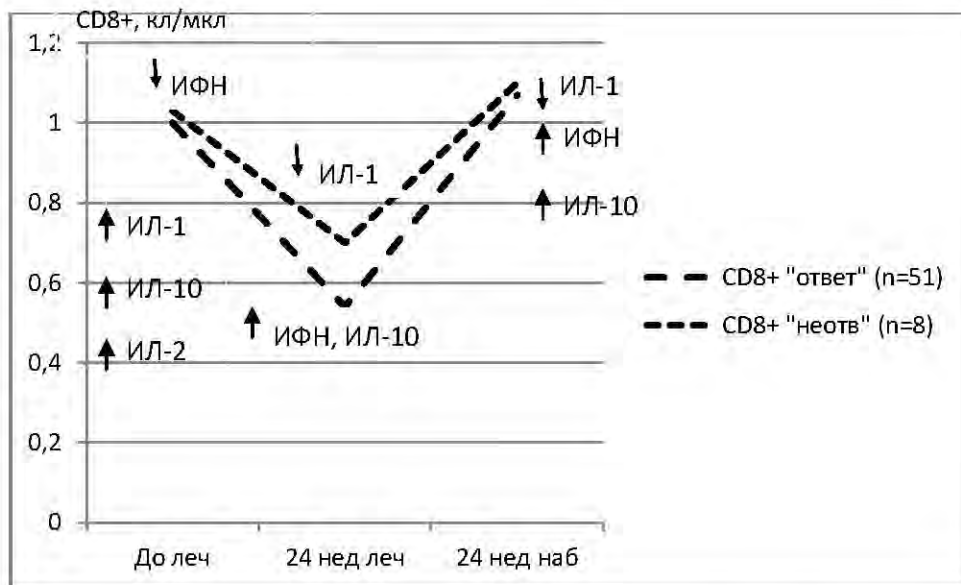


Рис. 4.4.25. Изменения цитокинового статуса пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией на фоне ПВТ ХГС во взаимосвязи с уровнем CD8-клеток в зависимости от ответа на ПВТ ХГС.

Отсюда, целесообразным является дополнительное включение в комплекс мониторингирования ПВТ маркеров формирования специфического иммунного ответа – провоспалительного цитокина ИЛ-1 β , противовоспалительного – ИФН γ с учетом активности CD4+, CD8+ клеток.

Обсуждение полученных результатов.

Сочетанная инфекция гепатита С и ВИЧ вносит значительный вклад в уровни заболеваемости и смертности, затрагивая около 5 миллионов человек по всему миру (Alter M.J., 2006). Вследствие пересекающихся путей передачи уровни сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции достигают 60–80% среди потребителей инъекционных наркотиков и 16–25% среди пациентов с риском инфицирования половым путем (Sherman K.E. et al., 2002). Так как внедрение в клиническую практику высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) увеличило продолжительность жизни пациентов, сопутствующие заболевания, такие как ХГС, стали ведущей причиной смертности в данной группе пациентов (Weber R. et al., 2006). Опубликованные данные по взаимному влиянию ВГС и ВИЧ инфекции доказывают, что сочетанная инфекция приводит к более быстрому прогрессированию заболевания у пациентов (Graham C.S. et al., 2001, Sulkowski M.S., 2008; 2013). В данных условиях остро встает вопрос эффективной противовирусной терапии ВГС у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией. При этом не изучены до конца вопросы патогенеза естественного течения и формирования противовирусного ответа при лечении хронической ВГС-инфекции. Клеточно-опосредованный иммунный ответ играет центральную роль в некрозе печеночных клеток и иммунопатогенетических механизмах, вовлеченных в процессы вирусного клиренса и персистенции при заболеваниях печени вирусной этиологии. Цитокины участвуют в вирусном клиренсе, контроле инфекции, воспалении, регенерации и фиброзе, а также вовлечены в патологические процессы, наблюдающиеся в печени при вирусной инфекции (Costantini S. et al., 2010).

Настоящая работа выполнена с целью оценки цитокинового профиля пациентов с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ при естественном течении инфекционного процесса и мониторинге противовирусной терапии ХГС.

Исследование проведено у 232 человек, в том числе 92 пациентов в группе естественного течения (43 – с сочетанной инфекцией вирусом гепатита С (ВГС) и

ВИЧ и 49 – с моноинфекцией ВИЧ) и 140 пациентов, получавших противовирусную терапию ВГС (81 – с моноинфекцией ВГС и 59 – с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ). Средний возраст в группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции был $33,7 \pm 0,86$ лет, ВИЧ-моноинфекции – $37,8 \pm 1,61$ лет, ВГС-моноинфекции – $33,8 \pm 1,16$ лет.

Клиническая симптоматика в группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции проявлялась в основном астеновегетативным синдромом – у 20,6% пациентов; диспепсический синдром наблюдался у 23,8% пациентов. Основными клиническими признаками в группе ВИЧ-моноинфекции были астеновегетативный синдром (11,1%), лимфаденопатия (11,1%), и кандидозные поражения кожи и слизистых оболочек – у 10,2% пациентов. Среди сопутствующих заболеваний, регистрируемых в группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции, преобладали наркозависимость (77,4%), ЗППП – у 34,9% пациентов, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта – в 20,6% случаев. У ВИЧ-моноинфицированных пациентов наркозависимость регистрировалась у 22,4%, тогда как ЗППП и заболевания желудочно-кишечного тракта встречались с одинаковой частотой – 21,6%.

При исследовании иммунологических показателей в группах естественного течения (сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции и ВИЧ-моноинфекции) по сравнению со здоровыми при первичной диагностике выявлено достоверно ($p < 0,01$) сниженное абсолютное число CD4-клеток соответственно на 21% и 22,4%, относительных показателей – на 41,8% и 36,8% соответственно ($p < 0,001$) при активации CD8-клеток: достоверное ($p < 0,001$) повышение их числа у пациентов обеих групп соответственно в 2,1 и 1,9 раза, относительных показателей на 70,7% и 55,1% соответственно ($p < 0,001$) на фоне нормального уровня CD3-лимфоцитов. В динамике наблюдения уже с 6 месяцев наблюдения начинали выявляться различия между группами пациентов: сниженные относительные показатели CD4-клеток на 17,8% ($p < 0,01$), повышенные на 11,8% относительные уровни CD8-клеток ($p < 0,05$) и соответственно ИРИ на 22,8% ($p < 0,01$) у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией по сравнению с ВИЧ-моноинфицированными.

Данные результаты согласуются с литературными данными, свидетельствующими о более тяжелом течении ВИЧ-инфекции (быстрое прогрессирование, худший ответ на АРВТ) у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией (Greub G. et al., 2000; Farmer M., 2005). Механизмы негативного влияния хронической ВГС-инфекции на уровни CD4 клеток включают продолжающуюся хроническую Т-клеточную активацию вследствие ВГС-инфекции даже при стойком подавлении ВИЧ на АРВТ, что может ограничить иммунологический ответ. Другие механизмы связаны с прямым инфицированием CD4 клеток ВГС, который является лимфотропным. РНК ВГС была обнаружена в CD4 и CD8 клетках, а также в моноцитах, что может привести к прямым взаимодействиям вирусов, влияющих на динамику и восстановление CD4 клеток (Hershow R. et al., 2005; Kovacs A. et al., 2010; Potter M. et al., 2010).

При исследовании цитокинового статуса выявлены значимые изменения. Сочетанная ВГС/ВИЧ инфекция сопровождалась достоверным снижением уровней цитокинов как эндогенных иммуномодуляторов, выявляемым в данной группе при более высоких уровнях CD4 клеток и более низкой вирусной нагрузке ВИЧ, что выявляет глубокие нарушения в иммунной системе, наблюдаемые раньше в процессе прогрессирования заболевания. Снижение ИЛ-1 β , повышение уровней ИФН γ и ИЛ-10, более выраженное у моноинфицированных пациентов при сохранных уровнях CD4 клеток и невысокой вирусной нагрузке ВИЧ, отражает по нашему мнению переключение иммунного ответа на Th2-тип реагирования. Цитокины, продуцируемые Th1-лимфоцитами ИФН- γ , ИЛ-2 усиливают клеточный иммунитет, при котором CD8 $^{+}$ лимфоциты дают защитный эффект иммунного ответа против инфекционных агентов, инактивируемым благодаря реакциям клеточного иммунитета (Barnes E. et al., 2004; Ward S. et al., 2002). Th2-цитокины (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13) усиливают гуморальный иммунитет и ингибируют клеточный ответ (Neuman M.G. et al., 2002; Rehmann B., 2003). В ряде работ показано, что при хронизации ВГС-инфекции наблюдаются слабый CD4 $^{+}$ -Т-клеточный ответ и обратное соотношение числа Th (преобладание количества Th2) и продуцируемых ими цитокинов (Accaspezzato D.

et al., 2004; Wedemeyer H., 2003). Подобные же изменения иммунного профиля показаны и для ВИЧ-инфекции (Clerici M. et al., 1993; Graziosi C., 1994; Fust G. et al., 1995; Navikas V. et al., 1995). Вероятно, имеет место синергизм негативного влияния вирусов на состояние иммунного ответа.

При исследовании пациентов на ранних сроках инфицирования (менее 1 года) выявлено более агрессивное клиническое течение в группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции: развивались такие серьезные осложнения, как саркома Капоши и ВИЧ-энцефалопатия и через 2 года в этой группе не было ни одного больного без каких-либо клинических проявлений. У 36% ВИЧ-моноинфицированных пациентов на том же сроке наблюдения по-прежнему не было клинических проявлений. В работе Романенко О.М., Хабировой В.Р., Хаертыновой И.М., 2004 уже было показано, что пути заражения влияют на клинико-иммунологические особенности течения ВИЧ-инфекции, частоту и время поражения вторичными заболеваниями. При парентеральном пути передачи частота оппортунистических заболеваний выше, чем при половом пути. Течение ВИЧ-инфекции при парентеральном пути заражения характеризуется более быстрым прогрессированием заболевания с ранним развитием вторичных клинических проявлений и дисбаланса иммунной системы. В нашем исследовании в обеих группах наблюдались изменения иммунного статуса, выражающиеся в подавлении клеточного звена иммунитета (CD4-клеток) и активации цитотоксических клеток (CD8-клеток). Однако в группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции, по сравнению с ВИЧ-моноинфицированными, пациентов с исходным уровнем CD4+ 200-350/мкл было достоверно ($p < 0,01$) больше, и также у большинства (67%) больных сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией вирусная нагрузка РНК-ВИЧ в ПЦР была выше 10000 коп/мл. По данным литературы, сочетанная ВГС/ВИЧ инфекция характеризуется более быстрым прогрессированием и более глубокими нарушениями в иммунном статусе по сравнению с ВИЧ-моноинфицированными пациентами, а изменение продукции цитокинов вносит вклад в патогенез ВИЧ-инфекции, нарушая клеточно-опосредованное звено иммунитета и переключая его на гуморальный тип реагирования (Becker Y., 2004;

Kang W. et al., 2012; Kedzierska K., 2001). В целом изменения в цитокиновом профиле отражали переключение иммунного ответа на Th2-тип; по нашему мнению, особенностью раннего инфицирования можно считать повышенные уровни ИФН γ при различных показателях CD4 $^{+}$ лимфоцитов, а также сохраненные уровни ИЛ-2, что может отражать начальные, не глубокие изменения в регуляции иммунного ответа на начальных сроках заболевания. Результаты корреляционного анализа показали, что уровни ИФН γ имеют прямую зависимость от уровня CD4-клеток и обратную – от вирусной нагрузки ВИЧ. Это закономерно, поскольку Th1-лимфоциты являются продуцентами данного цитокина (Радченко В.Г., 2004; Ройт А., 2000; Freeman A.J. et al., 2001). ИЛ-10, напротив, имел прямую зависимость от вирусной нагрузки ВИЧ, и обратную – от уровня CD4-клеток. Поскольку ИЛ-10 – типичный противовоспалительный цитокин, ингибирующий продукцию ИФН- γ , ИЛ-2 и весь Th1-ответ, и повышающий активность Th2-типа, логично, что уровни его повышаются при угнетении клеточного иммунитета (Ройт А., 2000; Ярилин А.А., 1999). ИЛ-2, Т-клеточный ростовой фактор, имел обратную зависимость от уровня CD4-клеток, что отражает механизм обратной связи, регулирующий синтез данного иммуномодулятора. Направление и сила связей в группах сочетанной и моноинфекции были схожи, показывая общую динамику иммунных факторов на фоне инфекционного процесса ВИЧ и ВГС/ВИЧ.

Для достижения поставленной цели исследования важно было решить задачу выявления динамики ведущих цитокинов во взаимосвязи с клеточными факторами иммунного статуса пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией и ВГС-моноинфекцией на фоне противовирусной терапии ХГС. Для этого в исследование были включены 140 пациентов, разделенных на группы моноинфекции ХГС – 81 пациент в возрасте $33,8 \pm 1,16$ года и сочетанной инфекции ХГС/ВИЧ – 59 пациентов в возрасте $31,9 \pm 0,76$ лет. Все пациенты получали противовирусную терапию ХГС препаратами пегилированного ИФН $\alpha 2a$ в комбинации с рибавирином.

Среди побочных реакций наиболее часто имели место астеновегетативный синдром (у 33,9% в группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции и 58% у ВГС-моноинфицированных пациентов), гриппоподобный синдром (у 22% и 35,8% соответственно), кожные реакции (у 33,8% и 43,1% соответственно) и изменения со стороны центральной нервной системы (у 22% и 30,8% соответственно).

Реакция периферической крови на ПВТ носила классический характер, описанный в литературе. Уже в начальные сроки лечения регистрировались анемия, лейкопения и тромбоцитопения, которые полностью восстанавливались после отмены терапии.

На фоне ПВТ ХГС в обеих группах была показана нормализация исходно достоверно повышенных биохимических показателей (АлАТ, АсАТ), которые к 4-24 неделям наблюдения достигали значений здоровых лиц.

В нашем исследовании было также отмечено улучшение морфологического состояния печени в обеих группах. Так, после лечения ни в одной из групп не было пациентов с фиброзом 3 по METAVIR (до лечения таких пациентов было 4); подавляющее число пациентов после терапии ХГС имели фиброз 0 (79,2% коинфицированных и 90,6% моноинфицированных пациентов). Эти данные подтверждают антифибротический эффект ПВТ ХГС, показанный в ранее проведенных исследованиях (Романова Е.Б. и др., 2005; Гусев Д.А., 2007).

Динамика провоспалительных цитокинов у ВГС-моноинфицированных пациентов, ответивших на ПВТ (достигших СВО), характеризовалась снижением исходно повышенного уровня ИЛ-1 β , достигая значений здоровых лиц ($p < 0,01$) в периоде наблюдения; а уровни ИЛ-2 были исходно повышены в 8 раз ($p < 0,05$). Исходно сниженные уровни ИФН γ ($p < 0,01$) возросли в периоде наблюдения ($p < 0,01$), более чем в 4 раза превышая значения здоровых лиц; концентрации ИЛ-10 у пациентов после окончания курса терапии также были достоверно выше показателей здоровых лиц ($p < 0,01$). При исследовании цитокинового статуса выявлена группа пациентов, имевшая крайне высокие значения уровней различных цитокинов (20 норм и выше). В этой группе наблюдались более высокие уровни воспалительного процесса в печени, а в иммунном статусе –

достоверное угнетение клеточного звена иммунитета по сравнению с пациентами, имевшими невысокие уровни цитокинов. Это выражалось в снижении числа CD4-клеток, CD8-клеток ($p < 0,01$) до лечения, CD8-клеток на фоне терапии ($p < 0,05$), и сохраняющимся после отмены терапии снижении числа CD4-клеток ($p < 0,05$). Возможно, снижение клеточных факторов иммунитета при отсутствии глубокого иммунодефицита приводило к компенсаторному выбросу эндогенных иммуномодуляторов, что и позволило элиминировать вирус.

На фоне ПВТ ХГС в группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции без АРВТ наблюдалось достоверное снижение вирусной нагрузки РНК ВИЧ, при этом даже после отмены терапии уровни РНК ВИЧ не достигали исходных показателей. Механизм подобного иммуномодулирующего действия нуждается в дальнейшем изучении.

В цитокиновом статусе пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией, ответивших на ПВТ ХГС, наблюдалось снижение исходных показателей ИФН γ ($p < 0,001$), и повышение ИЛ-10 и ИЛ-2 ($p < 0,01$) по сравнению с показателями здоровых лиц. Уровни провоспалительного цитокина ИЛ-1 β достоверно снижались на фоне проведения терапии, а также в периоде наблюдения. Уровни ИФН γ и ИЛ-10 в динамике возросли, а исходно повышенные ($p < 0,01$) уровни ИЛ-2 значимо снизились с исходным уровнем ($p < 0,001$), достигнув значений здоровых лиц к 24 неделе наблюдения. Для ХГС характерно существенное повышение сывороточной концентрации ИФН γ , относящегося к иммунорегуляторным молекулам, характерным для Th1 клона Т-лимфоцитов, что может отражать усиление активности Т-хелперных клеток первого типа. Это естественно, учитывая, что вирусная инфекция активирует в первую очередь клеточное звено иммунитета. В ряде работ также показана повышенная экспрессия ИФН γ и ИЛ-2 при ХГС *in vivo* (Rahman S. et al., 2011; R-Viso A.T. et al., 2010). Однако для ВИЧ-инфекции характерно переключение CD4-хелперов 1-го типа на 2-й с соответствующей утратой ИФН γ и ИЛ-2 как факторов, поддерживающих дифференцировку и активность цитотоксических лимфоцитов. При этом суперантигены ВИЧ активируют клетки-продуценты цитокинов, что способствует

мощному выбросу ИЛ-10, ингибирующего синтез провоспалительных цитокинов, репрессирующего Th1 и Th2, но первый репрессируется гораздо сильнее (Кетлинский С.А., 2008). Хроническая инфекция ВГС/ВИЧ индуцирует синтез провоспалительного цитокина ИЛ-1 β , воздействующего на функциональную активность Т- и В-лимфоцитов, стимулирующего дифференцировку Т-лимфоцитов (Симбирцев А. С., 2011). ПВТ ХГС оказывала мощное влияние на состояние иммунной системы пациентов: приводя к повышению Th1-цитокина ИФН γ , участвующего в клеточном иммунном ответе; повышению противовоспалительного цитокина ИЛ-10, снижению содержания провоспалительного ИЛ-1 β , а также к повышению Т-клеточного фактора роста ИЛ-2.

В нашем исследовании показано достоверное повышение содержания CD4+ клеток на фоне терапии ХГС. В периоде наблюдения этот показатель снижался до исходных значений. Подобная динамика в совокупности с изменениями цитокинов может свидетельствовать о сдвиге клонов Т-хелперов в сторону 1-го субкласса, опосредующего противовирусный эффект. Эти данные позволяют сделать вывод о достоверном иммуномодулирующем эффекте ПВТ ХГС в отношении активных субпопуляций Т- лимфоцитов (CD4+, CD8+).

В группе ВГС-моноинфекции РВО наблюдался у 68 (84%) пациентов. Стойкий вирусологический ответ достигнут у 74 (91%) пациентов; пациенты, не достигшие СВО, все были «неответчиками» (рецидивов в нашем исследовании не наблюдалось), и имели генотип 1. Изменения цитокинового статуса у пациентов, не достигших СВО, характеризовались более резкими колебаниями концентраций, при том, что сами эти изменения были однонаправленны с группой, ответившей на терапию. В иммунном статусе у них наблюдались значимые изменения клеточного иммунного звена – снижение уровней CD8+ клеток, абсолютных и относительных показателей NK-клеток. Вероятно, дисбаланс иммунного ответа с гиперактивной реакцией на инфекционный агент, сопровождающейся неадекватным выбросом эндогенных иммуномодуляторов, не позволил данной группе пациентов ответить на ПВТ.

В группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции РВО получен у 82% пациентов с 1 генотипом и 96% пациентов с не 1 генотипом, что позволило получить стойкий вирусологический ответ (СВО) у 65% и 96% пациентов соответственно.

Цитокиновый профиль у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией, не ответивших на лечение, характеризовался исходно более низкими уровнями всех исследуемых цитокинов. Кроме того, в отличие от пациентов, ответивших на терапию, у «неответчиков» уровни ведущих цитокинов оставались монотонно низкими на различных сроках лечения и наблюдения. Отсутствие колебаний концентраций цитокинов на фоне ПВТ у данных пациентов может свидетельствовать о глубоком истощении клеточного иммунитета, когда организм в состоянии обеспечить только базальный уровень секреции эндогенных иммуномодуляторов. Эти данные подтверждаются исследованием клеточных факторов иммунитета пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией в зависимости от ответа на терапию, выявившим достоверно более низкие исходные абсолютные показатели CD4+ клеток ($p < 0,01$), что сопровождалось снижением ИРИ ($p < 0,01$). Кроме того, у «неответчиков» были ниже исходные показатели В-лимфоцитов ($p < 0,01$) по сравнению с группой «ответчиков». На фоне терапии сохранялись различия ИРИ, выявлялась тенденция более низких значений Т-хелперов, более высоких значений CD8+ клеток на фоне терапии и в периоде наблюдения.

По нашему мнению, опираясь на результаты проведенного исследования, целесообразным является дополнительное включение в комплекс мониторингирования ПВТ маркеров формирования специфического иммунного ответа – провоспалительного цитокина ИЛ-1 β , противовоспалительного – ИФН γ с учетом активности CD4+, CD8+ клеток.

Таким образом, заключая наше диссертационное исследование, считаем, что при клинико-патогенетическом обосновании участия эндогенных иммуномодуляторов в иммунном ответе при естественном течении сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции наблюдается переключение иммунного ответа на Th2-тип реагирования с изменением профиля продуцируемых цитокинов (снижение ИЛ-1 β , нарастание ИЛ-10). ПВТ ХГС привела к повышению уровня ИФН γ и ИЛ-10,

снижению ИЛ-1 β на фоне достоверного повышения числа CD4 клеток и снижения активации CD8 клеток, что может свидетельствовать о сдвиге клонов Т-хелперов в сторону 1-го субкласса, опосредующего противовирусный эффект, достоверно отмеченный в отношении снижения РНК ВИЧ и достижения СВО на ПВТ ХГС.

Выводы

1. Естественное течение сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции в сравнении с ВИЧ-моноинфекцией характеризуется более выраженной дисфункцией Т-лимфоцитов (снижение CD3, подавление CD4 с активацией CD8), увеличением ИФН γ и ИЛ-2 на фоне снижения ИЛ-1 β - раннего показателя прогрессирования иммуносупрессии в обеих сравниваемых группах.

2. У всех пациентов с ВИЧ-инфекцией на ранних сроках инфицирования отмечается повышение ИФН γ и ИЛ-1 β , при дальнейшем прогрессировании болезни их снижение с увеличением уровня ИЛ-10 на фоне подавления CD4 клеток; при этом у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией наблюдается более значительное подавление Т-клеточного звена иммунитета с активацией цитотоксических клеток.

3. Иммунная дисфункция с участием отдельных цитокинов определяет более агрессивное клиническое течение сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции по сравнению с ВИЧ-моноинфекцией, характеризуется более ранним развитием тяжелых СПИД-индикаторных заболеваний (ВИЧ-энцефалопатия, саркома Капоши, пневмоцистная пневмония).

4. Комбинированная противовирусная терапия ХГС (пегинтерферон и рибавирин) при сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции в течение 48 недель способствовала купированию воспалительного процесса с достижением стойкого вирусологического ответа у 65% пациентов с ВГС генотипа 1 и 96% - с ВГС генотипа не 1, достоверно не отличаясь от эффективности у ВГС-моноинфицированных.

5. При достижении стойкого противовирусного ответа у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией выявлено иммунокорректирующее действие ПВТ ХГС в субпопуляциях Т-лимфоцитов (CD4 $^{+}$ -, CD8 $^{+}$ -клеток), с повышением уровня ИФН γ и ИЛ-10, снижением ИЛ-1 β , что в совокупности способствует снижению уровня РНК-ВИЧ и РНК-ВГС.

Практические рекомендации

1. Для разработки индивидуального мониторинга пациентов ВИЧ-инфекцией с целью прогнозирования тяжести инфекционного процесса и программы лечения оппортунистических и сопутствующих заболеваний, в т.ч. ПВТ ХГС, рекомендуется определение цитокинов (ИЛ-1 β , ИФН γ , ИЛ-10) как метода уточнения функциональной активности иммунокомпетентных клеток (макрофаги, лимфоциты, в т.ч. их активные субпопуляции) в комплексе иммунологического обследования каждые 3-6 месяцев наблюдения.

2. С целью выявления ранних иммунологических предикторов стойкого вирусологического ответа на ПВТ ХГС является целесообразным включение маркеров формирования специфического иммунного ответа - ИЛ-1 β , ИФН γ - с учетом активности CD4 $^{+}$, CD8 $^{+}$ клеток в комплекс мониторинга ПВТ ХГС у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией на сроках: до лечения, 4, 24, 48 недель лечения, 4 и 24 недели наблюдения.

Список сокращений

АлАТ – аланинаминотрансфераза

АсАТ – аспаргатаминотрансфераза

АРТ – антиретровирусная терапия

БВО – быстрый вирусологический ответ

ВААРТ – высокоактивная антиретровирусная терапия

ВГС – вирус гепатита С

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВН – вирусная нагрузка

ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома

ГГТП – гаммаглутамилтранспептидаза

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЗППП – заболевания передаваемые половым путем

ИФА – иммуноферментный анализ

ИРИ – иммунорегуляторный индекс

ИФН – интерферон

ИЛ – интерлейкин

КСФ – колониестимулирующие факторы

ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации

МЕ – международная единица

ПАВ – психоактивные вещества

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПВТ – противовирусная терапия

ПегИФН – пегилированный интерферон

РВО – ранний вирусологический ответ

РНК – рибонуклеиновая кислота

СВО – стойкий вирусологический ответ

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

ТФР – трансформирующие факторы роста

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНО – фактор некроза опухолей

ФПП – функциональные пробы печени

ХГС – хронический гепатит С

ЦНС – центральная нервная система

ЩФ – щелочная фосфатаза

CD – дифференцировочные антигены лейкоцитов (кластеры дифференцировки)

CD3 – маркер зрелых Т-лимфоцитов

CD4 – маркер Т-хелперов

CD8 – маркер цитотоксических Т-лимфоцитов

CD19 – маркер В-лимфоцитов

HLA – главный комплекс гистосовместимости

HLA-DR – сублокус главного комплекса гистосовместимости человека

Ig M, G – иммуноглобулины класса M, G

NK – естественный киллер

Th1 – Т-хелперы 1-го типа

Th2 – Т-хелперы 2-го типа

TLR – Toll-like рецепторы

Список использованной литературы

1. Авдеева, Ж.И. Цитокины и иммунный ответ на вакцины против вирусных гепатитов / Ж.И. Авдеева, Н.А. Алпатова, Н.В. Медуницын и др. // Мед. иммунология. – 2002. – Т. 4. – № 2. – С. 225.
2. Антонова, Т.В. Коморбидность наркологических и социально значимых инфекционных заболеваний в Санкт-Петербурге и Ленинградской области / Т.В. Антонова, Э.Э.Звартау, Н.А. Браженко и др. // Вопросы наркологии. — 2005. — № 2. — С.68-73.
3. Антонова, Т.В. Вирусные гепатиты в вопросах и ответах: пособие для практикующих врачей / Т.В. Антонова, Д.А. Лиознов. — М.: ЛитТерра, 2010. — 336 с.
4. Астахин, А.В. Регуляторные цитокины сыворотки крови при хронических гепатитах и циррозах печени / А.В. Астахин, Б.Н. Левитан, О.С. Дудина и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т. 12. – №5. – С. 80.
5. Бешимов, А.Т. Психические расстройства у ВИЧ-инфицированных пациентов: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.18, 14.00.10 / Бешимов Айрат Талыгатович. – Казань, 2006. – 20 с.
6. Бобкова, М.Р. Иммунитет и ВИЧ-инфекция / М.Р. Бобкова. – М.: Олимпия Пресс, 2006. – 240 с.
7. Буеверов, А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени / А.О. Буеверов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – №4. – С. 21-25.
8. Буеверов, А.О. FAS-опосредованный апоптоз при хронических вирусных гепатитах / А.О. Буеверов, В.В. Дмитриева, В.Т. Ивашкин и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т. 12. – №5. – С. 81.
9. Ветра, Я.Я. Цитокины / Я.Я. Ветра, Л.В. Иванова, И.Э. Крейле // Гематол. и трансфузиол. – 2000. – Т. 45. – №4. – С. 45-49.

10. Возианов, А.Ф. Цитокины: биологические и противоопухолевые свойства / А.Ф. Возианов, А.К. Бутенко, К.П. Зак. – Киев: Наука, 1998. – 317 с.
11. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ / С. Гланц. – М.:Практика, 1999. – 459 с.
12. Голиусов, А. Т. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации в 2009 г. / А.Т. Голиусов, Л.А. Дементьева // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2010. – № 6. – С. 31-34.
13. Гольденберг, Е.А. Динамическая теория кроветворения и роль цитокинов в регуляции гемопоэза / Е.А. Гольденберг, А.М. Дыгай, В.З. Жданов // Мед. иммунология. – 2001. – Т. 3. – №4. – С. 487.
14. Гусев, Д.А. Хронический гепатит С: течение, прогноз и лечение больных в военно-медицинских учреждениях: автореф. ... докт. мед. наук.: 14.00.10 / Гусев Денис Александрович. – Санкт-Петербург, 2007.
15. Гусев, Д.А. Сравнительный анализ некоторых показателей иммунитета при желтушных формах гепатитов В, С, В+С / Д.А. Гусев, К.В. Жданов, Ю.В. Лобзин и др. // Мед. иммунология. – 2001. – Т.3. – №2. –С. 217.
16. Давтян, Т.Л. Модуляция вирусами активности цитокинов и хемокинов / Т.Л. Давтян, Ж.К. Искандарян, А.А. Галоян // Нейрохимия. – 2002. – Т. 19. – №1. – С. 1-25.
17. Демьянов, А.В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике / А.В. Демьянов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2. – №3. – С. 20-35.
18. Дмитриева, Е.В. Апоптоз гепатоцитов при хронических вирусных гепатитах / Е.В. Дмитриева, Е.Ю. Москалева, А.О. Буеверов и др. // Мед. иммунология. – 2002. – Т.4. – №2. – С. 235-236.
19. Еналеева, Д.Ш. Аутоиммунные процессы и противовирусная терапия хронического вирусного гепатита С / Д.Ш. Еналеева, В.Х. Фазылов, Э.Г. Гайфуллина // Практ. мед. – 2006. – № 4(18). – С. 21-22.
20. Еналеева, Д.Ш. Хронические вирусные гепатиты В, С и D: Руководство для врачей / Д.Ш. Еналеева, В.Х. Фазылов, А.С. Созинов. – М.: МЕДпресс-информ,

2011. – 464 с.

21. Жужгова, И.В. СПИД в сочетании с гемоконтактными гепатитами и наркоманией: автореф. дис. . канд. мед. наук: 14.00.10 / И.В. Жужгова. — Санкт-Петербург, 2006. – 24 с.

22. Ивашкин, В.Т. Система цитокинов у больных хроническим гепатитом С при лечении интерфероном-альфа / В.Т. Ивашкин, С.Н. Маммаев, Е.А. Лукина и др. // Терапевтический архив. – 2002. – №2. – С. 41-44.

23. Ивашкин, В.Т. Особенности иммунного ответа у больных хроническим вирусным гепатитом С / В.Т. Ивашкин, С.Н. Маммаев, Е.А. Лукина и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т. 11. – №3. – С. 24-29.

24. Кальф-Калиф, Я.Я. Реферат доклада “О лейкоцитарном индексе интоксикации и его значении для оценки хирургического статуса”. Хир. секция Харьковского мед. общества / Я.Я. Кальф-Калиф // Новый хирургический архив. – 1938. – Т. 42. – №1(8). – С. 212—213.

25. Кетлинский, С.А. Структурно-функциональный анализ гликопротеина gp120 вируса иммунодефицита человека с использованием синтетических пептидов / С.А. Кетлинский, Н.М. Калинина, А.Н. Прусаков, О.А. Кауров // Вестник РАМН. – 1996. – №8. – С. 9-12.

26. Кетлинский, С.А. Фактор некроза опухолей альфа и интерлейкин-1 бета в плазме крови больных ВИЧ-инфекцией / С.А. Кетлинский, Н.М. Калинина, С.Н. Цветкова и др. // Вестник РАМН. – 1992. – №9-10. – С. 36-41.

27. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 552 с.

28. Киселев, О.И. Определение интерферонового статуса как метод оценки иммунореактивности при различных формах патологии: Пособие для врачей / О.И. Киселев, В.И. Мазуров, В.В. Малиновская и др. – СПб., 2002. – 25 с.

29. Козина, А.Н. Возможности персонифицированного подхода к лечению гепатита С на основании разработанных генетических тестов определения варианта полиморфизма гена ИЛ-28 / А.Н. Козина, Д.Д. Абрамов, Е.А. Климова и

др. // Лечащий врач. — 2011. — №10. — С.39-43.

30. Корочкина, О.В. Особенности характеристик инфекционного процесса при вирусных гепатитах В, С, Д. Современное течение. Стратегия этиотропной и патогенетической терапии / О.В. Корочкина, А.И. Цыбасова, С.Н. Соринсон // Consilium medicum. — 2002. — №4(1). — С. 10-12.

31. Курамшин, Д.Х. Содержание цитокинов Th1- и Th2-типа в сыворотке крови больных гепатитом С / Д.Х. Курамшин, Н.П. Толоконская, А.Н. Силков и др. // Журнал микробиол., эпидемиол., иммунобиол. — 2001. — №1. — С.57-61.

32. Лиознов, Д.А. Коморбидность гемоконтактных вирусных инфекций и наркологических заболеваний у лиц молодого возраста: автореф. ... докт. мед. наук: 14.01.09 / Лиознов Дмитрий Анатольевич. — Санкт-Петербург, 2010. — 40 с.

33. Лукина, Е.А. Вирус гепатита С в клетках крови и костного мозга у больных с цитопеническим и миелопролиферативными синдромами / Е.А. Лукина, Е.П. Сысоева, А.Е. Гущин и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2000. — №1(8). — С. 3-9.

34. Макарова, И.В. Клинико-лабораторные особенности герпетической инфекции и хронического гепатита С у больных ВИЧ/СПИД: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.09 / Макарова Инна Васильевна. — Санкт-Петербург, 2009.

35. Маммаев, С.Н. Продукция цитокинов у больных хроническим вирусным гепатитом С на фоне терапии интерфероном α / С.Н. Маммаев, Е.А. Лукина, В.Т. Ивашкин и др. // Клиническая и лабораторная диагностика. — 2001. — №8. — С. 45-47.

36. Маммаев, С.Н. Продукция цитокинов у больных хроническим вирусным гепатитом С на фоне терапии интерфероном-альфа / С.Н. Маммаев, Е.А. Лукина, С.А. Луговская и др. // Клиническая и лабораторная диагностика. — 2001. — №1. — С.57-61.

37. Маммаев, С.Н. Регуляция воспаления и фиброза печени цитокинами при ее хронических поражениях / С.Н. Маммаев, Е.А. Лукина, Ю.О. Шульпекова и др. // Клиническая и лабораторная диагностика. — 2001. — №12. — С. 37-39.

38. Манапова, Э.Р. Низкоинтенсивное инфракрасное лазерное излучение в комплексной терапии вирусных гепатитов В,С и коинфекции ВГС+HIV: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.10 / Манапова Эльвира Равиловна. – Санкт-Петербург, 2005. – 17 с.
39. Мангушева, Я.Р. Фагоцитарные механизмы защиты при естественном течении хронического вирусного гепатита С и на фоне противовирусной терапии: клинико-патогенетические аспекты: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.09 / Мангушева Яна Рафиковна. – Санкт-Петербург, 2010. – 23 с.
40. Мезенцева, М.В. Продукция цитокинов клетками крови при герпесе, гепатите С и других формах патологии / М.В. Мезенцева, А.Н. Наровлянский, Т.П. Оспельникова, Ф.И. Ершов // Вопр. вирусол. – 2002. - Т.47. - №1. – С. 44-47.
41. Мищура, В.М. Значение показателей иммунного статуса в оценке эффективности комбинированной терапии хронического гепатита С: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.10 / В.М. Мищура. – Минск, 2004. – 16 с.
42. Нестерова, И.В. Нейтрофильные гранулоциты и цитокиновая сеть / И.В. Нестерова, И.Н. Швыдченко // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т.4. – №2. – С. 86.
43. Никитин, В.Ю. Изучение особенностей иммунопатогенеза латентных форм хронических вирусных гепатитов В и С / В.Ю. Никитин, К.В. Жданов, И.А. Сухина // Мед. иммунология. – 2001. – Т.3. – №2. – С. 229-230.
44. Носик, Н.Н. Цитокины при вирусных инфекциях / Н.Н. Носик // Вопросы вирусол. – 2000. – №1. – С. 4-10.
45. Пальцев, М.А. Межклеточные взаимодействия / М.А. Пальцев, А.А. Иванов. – М., 1995. – 223 с.
46. Покровский, В.В. ВИЧ/СПИД в России: ситуация и прогноз / В.В. Покровский // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2008. — № 3. — С. 4-12.
47. Покровский, В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД. Клинические рекомендации / В.В. Покровский. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 192 с.
48. Покровский, В.В. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение / В.В.

- Покровский, Т.Н. Ермак, В.В. Беляева, О.Г. Юрин. – М.: Медицина, 2000. – 496 с.
49. Попова, Л.Л. Клинико-патогенетическое обоснование стратегии и тактики иммунотерапии при хроническом вирусном гепатите С: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.10, 14.00.36 / Попова Лариса Леонидовна. – Санкт-Петербург, 2009. – 45 с.
 50. Приймаги, Л.С. Th-цитокины при хронических формах вирусных гепатитов В и С / Л.С. Приймаги, В.Т. Тефанова, Т.Г. Талло и др. // Вопросы вирусологии. – 2002. – №2. – С.23-26.
 51. Приймаги, Л.С. Роль сывороточных Th1- и Th2-цитокinov при хронической HBV- и/или ВГС-инфекции / Л.С. Приймаги, В.Т. Тефанова, Т.Г. Талло и др. // Медицинская иммунология. – 2004. – Т. 6. – №3-5. – С. 328-329.
 52. Пронин, А.Ю. Клинико-иммунологическая характеристика когорты ВИЧ-инфицированных и групп риска заражения ВИЧ: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.36 / Пронин Александр Юрьевич. – Москва, 2009. – 26 с.
 53. Радченко, В.Г. Оптимизация этиопатогенетической терапии хронического гепатита С: Пособие для врачей-терапевтов, гастроэнтерологов, гепатологов, инфекционистов / В.Г. Радченко, В.В. Стельмах, В.К. Козлов. – СПб.: СПбГМА, 2004. – 166 с.
 54. Рахманова, А.Г. Хронические вирусные гепатиты и цирроз печени / А.Г. Рахманова. – М.: Специальная литература, 2006. — 413 с.
 55. Рахманова, А.Г. ВИЧ-инфекция / А.Г. Рахманова, Е.Н. Виноградова, Е.Е. Воронин, А.А. Яковлев. – СПб., 2004. – 696 с.
 56. Ройт, А. Иммунология / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. – М.: Мир, 2000. – 592 с.
 57. Романенко, О. М. Клинико-иммунологические особенности ВИЧ-инфекции при различных путях заражения / О. М. Романенко, В. Р. Хабирова, И. М. Хаертынова // Казанский мед.ж. – 2004. – Т. 85. – №5. – С. 367-370.
 58. Романова, Е.Б. Морфологический мониторинг у больных хроническим гепатитом С на фоне комбинированной противовирусной терапии / Е.Б. Романова, Ю.М. Амбалов, Н.В. Дубина // Успехи современного естествознания. – 2005. – №

10 – С. 75-76.

59. Рындина Е.И. Некоторые механизмы формирования иммунологической недостаточности при вирусных гепатитах В, С: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.10 / Е.И. Рындина. – Владикавказ, 2001. – 27 с.
60. Сапронов, Г.В. Цитокины апоптоза при вирусном гепатите С / Г.В. Сапронов, Е.А. Коган, М.Х. Турьянов и др. // Материалы VI Российского съезда врачей-инфекционистов. – М., 2003. – С. 339-340.
61. Семененко, Т.А. Клеточный иммунный ответ при гепатите С / Т.А. Семененко // Вирусные гепатиты. – 2000. – №1. – С. 11-17.
62. Сенников, С.В. Экспрессия генов и продукция основных иммунорегуляторных цитокинов при вирусном гепатите С / С.В. Сенников, Д.Х. Курамшин, Н.П. Толоконская и др. // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2. – №4. – С. 10-13.
63. Симбирцев, А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1. – №1. – С. 9-16.
64. Симбирцев, А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3. – №2. – С. 16-22.
65. Симбирцев А. С. Интерлейкин-1. Физиология. Патология. Клиника / А.С. Симбирцев. – СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2011. – 480 с.
66. Соринсон, С.Н. Вирусные гепатиты / С.Н. Соринсон. – СПб: Теза, 1998. – 325 с.
67. Софронова, Н.Н. Клинико-иммунологические особенности хронического гепатита С у больных ВИЧ-инфекцией на фоне противовирусной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.09 / Софронова Наталья Николаевна. – Санкт-Петербург, 2013. – 17 с.
68. Тотолян, А.А. Клетки иммунной системы/ А.А. Тотолян, И.С. Фрейдлин. – СПб.: Наука, 2000. – 231 с.
69. Труфакин, В.А. Цитокины и биоритмы / В.А. Труфакин, А.В. Шурлыгина // Мед. иммунология. – 2001. – Т.3. – №4. – С. 477-486.

70. Фазылов, В.Х. Сравнительный анализ гена интерлейкина-28В у пациентов при хроническом гепатите и его сочетании с ВИЧ-инфекцией / В.Х. Фазылов, Э.Р. Манапова, С.В. Ткачева и др. // Казанский мед. ж. – 2013. – №3. – С.316-320.
71. Фазылов, В.Х. Определение варианта полиморфизма гена интерлейкина 28в как предиктора эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С / В.Х. Фазылов, С.В. Ткачева, Э.Р. Манапова и др. // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т.6. – №4. – С.30-32.
72. Фазылов, В.Х. Определение вариантов полиморфизма гена интерлейкина-28В у пациентов с сочетанной инфекцией ХГС/ВИЧ / В.Х. Фазылов, В.П. Чуланов, Э.Р. Манапова и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – №3. – С. 29-32.
73. Фрейдлин, И.С. Регуляторные функции провоспалительных цитокинов и острофазных белков / И.С. Фрейдлин, П.Г. Назаров // Вестник РАМН. – 1999. - №5. – С.28-33.
74. Хаитов, Р.М. Иммунология / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатьева, И.Г. Сидорович. – М.: Медицина, 2000. – 432 с.
75. Хофман, Ч. Лечение ВИЧ-инфекции / Ч. Хофман, Б. Кампе, Ю. Рокштро. – Инфосеть «Здоровье Евразии», 2005. – 565 с.
76. Царегородцева, Т.М. Прогностическое значение интерлейкинов при хронических заболеваниях печени / Т.М. Царегородцева, Т.М. Зотина, Т.И. Серова и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. - №2. – С. 156-157.
77. Царегородцева, Т.М. Цитокины в гастроэнтерологии / Т.М. Царегородцева, Т.И. Серова. – М.: Анахарсис, 2003. – 96 с.
78. Чекнев, С.Б. Методология иммунологических исследований в свете тенденций развития экологической обстановки / С.Б. Чекнев // Аллергология и иммунология. – 2003. – Т. 4. – №2. – С. 27-31.
79. Чекнев, С.Б. Эндогенная биологическая ретрансляция в современных клинико-иммунологических исследованиях / С.Б. Чекнев // Вестник РАМН. – 2003. – №4. – С. 28-33.

80. Черешнев, В.А. Иммунология воспаления: роль цитокинов / В.А. Черешнев, Е.И. Гусев // Мед. иммунология. – 2001. – Т. 3. – №3. – С. 361-368.
81. Чеснокова, Н.П. Инфекционный процесс / Н.П. Чеснокова, А.В. Михайлов, Е.В. Понукалина. – М.: Академия естествознания, 2006. – 360 с.
82. Шапиро, И.Я. Клинико-прогностическая значимость показателей иммунного и цитокинового статуса при циррозе печени вирусной этиологии / И.Я. Шапиро, Б.Е. Кноринг // Мед. иммунология. – 2002. – Т. 4. – №2. – С. 169.
83. Шахгильдян, И.В. Гепатит С и ВИЧ-инфекция: проблемы и стратегия лечения / И.В. Шахгильдян // Вирусные гепатиты. — 2003. — № 1. – С. 11-14.
84. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули. – М., 1999. – С.92-95.
85. Ющук, Н.Д. Закономерности персистенции ВГС в плазме и лейкоцитах при хронической ВГС-инфекции / Н.Д. Ющук, О.О. Знойко, Е.А. Климова и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. – №4. – С. 59-63.
86. Ющук, Н.Д. Комбинированная терапия хронического гепатита С пегилированным интерфероном альфа-2а и рибавирином у больных с ВИЧ-инфекцией и больных с моноинфекцией ВГС / Н.Д. Ющук, С.Л. Максимов, Л.М. Иванова и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. 19. – № 1. – С. 35-42.
87. Ярилин, А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и патологии / А.А. Ярилин // Иммунология. – 1997. – №5. – С.7-13.
88. Ярилин, А.А. Основы иммунологии / А.А. Ярилин. – М.: Медицина, 1999. – 608 с.
89. Ярилин, А.А. Апоптоз, роль в патологии и значимость его оценки при клинико-иммунологическом обследовании больных / А.А. Ярилин, М.Ф. Никонова, А.А. Ярилина и др. // Мед. иммунология. – 2000. – Т.2. – №2. – С. 7-17.
90. Abbas, W. T-cell signaling in HIV-1 infection / W. Abbas, G. Herbein // Open Virol. J. – 2013. – Vol. 7. – P. 57-71.

91. Accapezzato, D. Hepatic expansion of a virus-specific regulatory CD8(+) T cell population in chronic hepatitis C virus infection / D. Accapezzato, V. Francavilla, M. Paroli et al. // *J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 113(7). – P. 963-972.
92. Akira, S. Toll-like receptor signaling / S. Akira, K. Takeda // *Nature Rev. Immunol.* – 2004. – Vol. 4. – P. 499-511.
93. Alberti, A. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients / A. Alberti, N. Clumeck, S. Collins et al. // *J. Hepatol.* – 2005. – Vol. 42(5). – P. 615-624.
94. Al-Harhi, L. Evaluating the impact of hepatitis C virus (HCV) on highly active antiretroviral therapy-mediated immune responses in HCV/HIV-coinfected women: role of HCV on expression of primed/memory T cells / L. Al-Harhi, J. Voris, W. Du et al. // *J. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 193(9). – P. 1202–1210.
95. Alter, M.J. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection / M.J. Alter // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 44(Suppl 1). – S6-9.
96. Alvarado Esquivel, C. Evolution of hepatitis C virus-specific T cell responses and cytokine production in chronic hepatitis C patients treated with high doses of interferon-alpha / C. Alvarado Esquivel, A. Elewaut, J. Philippé et al. // *Rev. Invest. Clin.* – 2002. – Vol. 54(1). – P. 41-50.
97. Ameglio, F. Recombinant gp120 induces IL-10 in resting peripheral blood mononuclear cells; correlation with the inductions of other cytokines / F. Ameglio, M. Capobianchi, C. Castilletti et al. // *Clin. Exper. Immunol.* – 1994. – Vol. 95. – P. 455-458.
98. Ascione, A. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection / A. Ascione, M. De Luca, M.T. Tartaglione et al. // *Gastroenterology.* – 2010. – Vol. 138(1). – P. 116-122.
99. Avidan, N.U. Hepatitis C viral kinetics during treatment with peg IFN-alpha-2b in HIV/HCV coinfecting patients as a function of baseline CD4+ T-cell counts / N.U. Avidan, D. Goldstein, L. Rozenberg et al. // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2009. – Vol. 52(4). – P. 452-458.

100. Awad, T. Peginterferon alpha-2a is associated with higher sustained virological response than peginterferon alfa-2b in chronic hepatitis C: systematic review of randomized trials / T. Awad, K. Thorlund, G. Hauser et al. // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 51(4). – P. 1176-1184.
101. Barcellini, W. Cytokines and soluble receptor changes in the transition from primary to early chronic HIV type 1 infection / W. Barcellini, G. P. Rizzardì, G. Poli et al. // *AIDS Res. Hum. Retrovir.* – 1996. – P. 12325-12331.
102. Barnes, E. Ultra-sensitive class I tetramer analysis reveals previously undetectable populations of antiviral CD8⁺ T cells / E. Barnes, S.M. Ward, V.O. Kasprovicz et al. // *Eur. J. Immunol.* - 2004. – Vol. 34(6). – P. 1570-1577.
103. Becker, Y. The changes in the T helper 1 (Th1) and T helper 2 (Th2) cytokine balance during HIV-1 infection are indicative of an allergic response to viral proteins that may be reversed by Th2 cytokine inhibitors and immune response modifiers - a review and hypothesis / Y. Becker // *Virus Genes*. – 2004. – № 28(1). – P. 5-18.
104. Beutler, B. Innate immunity: an overview / B. Beutler // *Mol. Immunol.* – 2004. – Vol. 40. – P. 845-859.
105. Bica, I. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection / I. Bica, B. McGovern, R. Dhar et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 32(3). – P. 492-497.
106. Biswas, P. Cytokine-mediated induction of HIV expression and cell death in chronically infected U1 cells; do TNF and interferon selectively kill HIV-infected cells? / P. Biswas, G. Poli, J. Orenstein, A. Fauci // *J. Virology*. – 1994. – Vol. 68. – P. 2598-2604.
107. Blackard, J.T. BIC/ HIV co-infection: time to re-evaluate the role of HIV in the liver? / J.T. Blackard, K.E. Sherman // *J. Viral Hepat.* – 2008. – Vol. 15(5). – P. 323–330.
108. Boyer, N. Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C / N. Boyer, P. Marcellin // *J. Hepatol.* – 2002. – № 32. – P. 98-112.
109. Brau, N. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: a US-Canadian multicenter study / N. Brau, R.K. Fox, P. Xiao et al. // *J.*

Hepatology. – 2005. – Vol. 41. – P. 779-789.

110. Brightbill, H. Toll-like receptors: molecular mechanisms of the mammalian immune response / H. Brightbill, R. Modlin // Immunology. – 2000. – Vol. 101. – P. 1-10.

111. de Bruijne, J. Treatment of chronic hepatitis C virus infection – Dutch national guidelines / J. de Bruijne, E.H.C.J. Buster, H.C. Gelderblom, et al. // Netherlands J. Med. – 2008. – Vol. 66. – P. 311-322.

112. Buonaguro, L. Effects of the human immunodeficiency type 1 tat protein on the expression on inflammatory cytokines / L. Buonaguro, G. Barillary, H. Chang et al. // J. virol. – 1992. – Vol. 66. – P. 7159-7167.

113. Butera, S. Cytokine involvement in viral permissiveness and the progression of HIV / S. Butera // J. Cell. Biochem. – 1993. – Vol. 53. – P. 336-342.

114. Carrat, F. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial / F. Carrat, F. Bani-Sadr, S. Pol et al. // JAMA. – 2004. – Vol. 292(23). – P. 2839-2848.

115. Chen, T.Y. Meta-analysis: increased mortality associated with hepatitis C in HIV-infected persons is unrelated to HIV disease progression / T.Y. Chen, E.L. Ding, G.R. Seage, A.Y. Kim // Clin. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 49(10). – P. 1605-1615.

116. Clerici, M. Th1 to Th2 switch is a critical step in the etiology of HIV infection / M. Clerici, G.A. Shearer // Immunol. Today. – 1993. – Vol. 14. – P. 107-110.

117. Cooper, A. HIV-1 causes CD4 cell death through DNA-dependent protein kinase during viral integration / A. Cooper, M. García, C. Petrovas et al. // Nature. – 2013. – Vol. 498(7454). – P. 376-379.

118. Costantini, S. Serum cytokine levels as putative prognostic markers in the progression of chronic B/C hepatitis to cirrhosis / S. Costantini, F. Capone, E. Guerriero et al. // Eur. Cytokine Netw. – 2010. - № 21 (4). – P. 251-256.

119. Dai, Z. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress allograft rejection mediated by memory CD8+ T cells via a CD30-dependent mechanism / Z. Dai, Q. Li, Y. Wang et al. // J. Clin. Invest. – 2004. – Vol. 113(2). – P. 310-317.

120. Danta, M. Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours / M. Danta, D. Brown, S. Bhagani et al. // *AIDS*. – 2007. – Vol. 21(8). – P. 983-991.
121. d'Arminio Monforte, A. Risk of developing specific AIDS-defining illnesses in patients coinfectd with HIV and hepatitis C virus with or without liver cirrhosis / A. d'Arminio Monforte, A. Cozzi-Lepri, A. Castagna et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 49(4). – P. 612–622.
122. Delpuech, O. The hepatitis C virus (HCV) induces a long-term increase in interleukin-10 production by human CD4+ T cells (H9) / O. Delpuech, D.B. Buffello-Le Guillou, E. Rubinstein et al. // *Eur. Cytokine Netw.* – 2001. – Vol. 12(1). – P. 69-77.
123. Dries, V. Detection of hepatitis C virus in paraffin-embedded liver biopsies of patients negative for viral RNA in serum / V. Dries, I. von Both, M. Muller et al. // *Hepatology*. – 1999. – Vol.28. – №1. – P. 223-229.
124. Dumoulin, F.L. Intrahepatic mRNA levels of interferon gamma and tumor necrosis factor alpha and response to antiviral treatment of chronic hepatitis C / F.L. Dumoulin, U. Wennrich, H.D. Nischalke et al. // *J. Hum. Virol.* – 2001. – Vol. 4(4). – P. 195-199.
125. Fabris, C. Kinetics of serum soluble tumour necrosis factor receptor (TNF-R) type-I and type-II after a single interferon-alpha (IFN-alpha) injection in chronic hepatitis C / C. Fabris, M. Del Forno, E. Falletti et al. // *Clin. Exp. Immunol.* – 1999. – Vol. 117(3). – P. 556-560.
126. Farmer, M. Impact of hepatitis C virus on immune restoration in HIV infected patients who start highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis / M. Farmer; H. Clinton; M.J. Koziel, C. F. Rowley // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 41. – P. 713-720.
127. Folks, T.M. Cytokine-induced expression of HIV-1 in a chronically infected promonocyte cell line / T.M. Folks, J. Justement, A. Kinter et al. // *Science*. – 1987. – Vol. 238. – P. 800–802.
128. Freeman, A.J. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection / A.J. Freeman, G. Marinos, R.A. Ffrench et al. // *Immunol. Cell. Biol.* – 2001. – Vol. 79(6). – P. 515-536.

129. Fust, G. Role of humoral factors in the progression of HIV disease / G. Fust, M. Dierich, T. Hidvegi // *Immunol. Today*. – 1995. – Vol. 16. – P. 167-169.
130. Ghany, M.G. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update / M.G. Ghany, D.B. Strader, D.L. Thomas, L.B. Seeff // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 49. – P. 1335–1374.
131. Graham, C.S. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis / C.S. Graham, L.R. Baden, E. Yu et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 33(4). – P. 562-569.
132. Graziosi, C. Kinetics of cytokine expression during primary human immunodeficiency virus type 1 infection / C. Graziosi, K. R. Gantt, M. Vaccarezza et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1996. – P. 934386-934391.
133. Graziosi, C. Lack of evidence for the dichotomy of TH1 and TH2 predominance in HIV-infected individuals / C. Graziosi, G. Pantaleo, K.R. Gantt et al. // *Science*. – 1994. – Vol. 265(5169). – P. 248-252.
134. Gremion, C. Cytotoxic T lymphocytes derived from patients with chronic hepatitis C virus infection kill bystander cells via Fas-FasL interaction / C. Gremion, B. Grabscheid, B. Wölk et al. // *J. Virol.* – 2004. – Vol. 78(4). – P. 2152-2157.
135. Greub, G. 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, B. Ledergerber, M. Battegay et al. // *Lancet*. – 2000. – Vol. 356. – P. 1800–1805.
136. Grieve, R. Cost effectiveness of interferon alpha or peginterferon alpha with ribavirin for histologically mild chronic hepatitis C / R. Grieve, J. Roberts, M. Wright et al. // *Gut*. – 2006. – Vol. 55(9). – P. 1332-1338.
137. Gonzalez, V.D. High levels of chronic immune activation in the T-cell compartments of patients coinfecting 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, K. Falconer, K.G. Blom // *Virol.* – 2009. – Vol. 83(21). – P. 11407-11411.

138. Hadziyannis, S.J. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose / S.J. Hadziyannis, H. Sette Jr., T.R. Morgan et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 140(5). – P. 346-355.
139. Herbein, G. Tumor necrosis factor (TNF)-alpha and TNF receptors in viral pathogenesis / G. Herbein, W.A. O'Brien // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 2000. – Vol. 223(3). – P. 241-257.
140. Hernandez, M.D. HIV/hepatitis C coinfection natural history and disease progression / M.D. Hernandez, K.E. Sherman // *Curr. Opin. HIV AIDS.* – 2011. – Vol. 6(6). – P. 478-482.
141. Hershow, R. Hepatitis C virus coinfection and HIV viral load, CD4 cell percentage, and clinical progression to AIDS or death among HIV infected women: women and infants transmission study / R. C. Hershow, P. T. O'Driscoll, E. Handelsman et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 40. – P. 859–867.
142. Iannello, A. Antiviral NK cell responses in HIV infection: viral strategies for evasion and lessons for immunotherapy and vaccination / A. Iannello, O. Debbeche, S. Samarani et al. // *J. Leukoc. Biol.* – 2008. – Vol. 84. – P. 27–49.
143. Jamal, M.M. Clinical features of hepatitis C-infected patients with persistently normal alanine transaminase levels in the Southwestern United States / M.M. Jamal, A. Soni, P.G. Quinn et al. // *Hepatology.* – 1999. – Vol.30. – №5. – P. 1307-1311.
144. Jelacic, K. The HIV-1 envelope protein gp120 impairs B cell proliferation by inducing TGF- β 1 production and FcRL4 expression / K. Jelacic, R. Cimbro, F. Nawaz et al. // *Nat. Immunol.* – 2013. – Vol. 14(12). – P. 1256-1265.
145. Kakimi, K. Immune-based novel therapies for chronic hepatitis C virus infection / K. Kakimi // *Hum. Cell.* – 2003. – Vol. 16(4). – P. 191-197.
146. Kang, W. Dynamic analysis of Th1/Th2 cytokine concentration during antiretroviral therapy of HIV-1/HCV co-infected Patients / W. Kang, Y. Li, Y. Zhuang et al. // *BMC Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 25. – № 12(1). – P. 102
147. Kedzierska, K. Cytokines and HIV-1: interactions and clinical implications / K. Kedzierska, S.M. Crowe // *Antivir. Chem. Chemother.* – 2001. – № 12(3). – P. 133-50.

148. Khakoo, S.I. HLA and NK cell inhibitory receptor genes in resolving hepatitis C virus infection / S.I. Khakoo, C.L. Thio, M.P. Martin et al. // *Science*. – 2004. – Vol. 305. – P. 872–874.
149. Kim, A.I. The treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a meta-analysis / A.I. Kim, A. Dorn, R. Bouajram et al. // *HIV Med.* – 2007. – Vol. 8(5). – P. 312–321.
150. Kim, A.Y. Coinfection with HIV-1 and BFC—a one-two punch / A.Y. Kim, R.T. Chung // *Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 137(3). – P. 795–814.
151. Korner, C. Effects of BFC co-infection on apoptosis of CD4⁺ T-cells in HIV-positive patients / C. Korner, B. Kramer, D. Schulte et al. // *Clin. Sci. (Lond.)*. – 2009. – Vol. 116(12). – P. 861–870.
152. Körner, C. Hepatitis C coinfection enhances sensitization of CD4(+) T-cells towards Fas-induced apoptosis in viraemic and HAART-controlled HIV-1-positive patients / C. Körner, F. Tolksdorf, K. Riesner et al. // *Antivir. Ther.* – 2011. – Vol. 16(7). – P. 1047–1055.
153. Kovacs, A. CD8(+) T cell activation in women coinfecting with human immunodeficiency virus type 1 and hepatitis C virus / A. Kovacs, L. Al-Harthi, S. Christensen et al. // *J. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 197(10). – P. 1402–1407.
154. Kovacs, A. Activation of CD8 T cells predicts progression of HIV infection in women coinfecting with BFC virus / A. Kovacs, R. Karim, W.J. Mack et al. // *J. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 201. – P. 823–834.
155. Koziel, M.J. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons / M.J. Koziel, A.K. Bhan, B. Alston et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351(5). – P. 451–459.
156. Kramer, J.R. Gaps in the achievement of effectiveness of BFC treatment in national VA practice / J.R. Kramer, F. Kanwal, P. Richardson et al. // *J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 56. – P. 320–325.
157. Kuntzen, T. Intrahepatic mRNA expression in hepatitis C virus and HIV/hepatitis C virus co-infection: infiltrating cells, cytokines, and influence of HAART / T. Kuntzen, C. Tural, B. Li et al. // *AIDS*. – 2008. – Vol. 22(2). – P. 203–210.

158. Labarga, P. Hepatotoxicity of antiretroviral drugs is reduced after successful treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients / P. Labarga, V. Soriano, M.E. Vispo et al. // *J. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 196(5). – P. 670–676.
159. Labarga, P. Rate and predictors of success in the retreatment of chronic hepatitis C virus in HIV/hepatitis C virus coinfecting patients with prior nonresponse or relapse / P. Labarga, E. Vispo, P. Barreiro et al. // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2010. – Vol. 53(3). – P. 364–368.
160. Lederman, M. HIV Insite Knowledge Base Chapter. Immunopathogenesis of HIV Infection / M. Lederman, B. Rodriguez, S. Sieg. – San Francisco, 2004.
161. Lissen, E. Histological response to pegIFNalpha-2a (40KD) plus ribavirin in HIV-hepatitis C virus co-infection / E. Lissen, N. Clumeck, R. Sola et al. // *AIDS.* – 2006. – Vol. 20(17). – P. 2175-2181.
162. Loko, M.A. The French national prospective cohort of patients coinfecting with HIV and B7C (ANRS CO13 HEPAVIH): early findings 2006–2010 / M.A. Loko, D. Salmon, P. Carrieri et al. // *BMC Infectious Disease.* – 2010. – Vol. 10. – P. 303.
163. Lopez-Dieiguez, M. The natural history of liver cirrhosis in HIV/B7C coinfecting patients / M. Lopez-Dieiguez, M.L. Montes, J.F. Pascual-Pareja et al. // *AIDS.* – 2011. – Vol. 25. – P. 899–904.
164. Macías, J. Fast fibrosis progression between repeated liver biopsies in patients coinfecting with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus / J. Macías, J. Berenguer, M.A. Japón et al. // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 50(4). – P. 1056-1063.
165. Maida, I. Liver fibrosis stage and B7C genotype distribution in HIV-B7C coinfecting patients with persistently normal transaminases / I. Maida, V. Soriano, P. Barreiro et al. // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* – 2007. – Vol. 23(6). – P. 801–804.
166. Manns, M.P. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. / M.P. Manns, H. Wedemeyer, M. Cornberg // *Gut.* – 2006. – Vol. 55(9). – P. 1350-1359.
167. Martin-Carbonero, L. Liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C and persistently normal liver enzymes: influence of HIV infection / L. Martin-Carbonero, V. Ledinghen, A. Moreno et al. // *J. Viral Hepat.* – 2009. – Vol. 16(11). – P. 790–795.
168. McCaughan, G.W. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus

- statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection / G.W. McCaughan // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 22. – P. 615–633.
169. McHutchison, J.G. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection / J.G. McHutchison, E.J. Lawitz, M.L. Shiffman et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361(6). – P. 580-593.
170. Medina, J. Immunopathogenesis of cholestatic autoimmune liver diseases / J. Medina, E. A. Jones, C. García-Monzón et al. // *Eur. J. Invest.* – 2001. – Vol. 31. – №1. – P.64-71.
171. Medzhitov, R. Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition / R. Medzhitov, C. Janeway // *Cell.* – 1997. – Vol. 91. – P. 295-298.
172. Mehta, S.H. Limited uptake of hepatitis C treatment among injection drug users / S.H. Mehta, B.L. Genberg, J. Astemborski et al. // *J. Community Health.* – 2008. – Vol. 33. – P. 126-133.
173. Mehta, S.H. Limited effectiveness of antiviral treatment for hepatitis C in an urban HIV clinic / S.H. Mehta, G.M. Lucas, L.B. Mirel et al. // *AIDS.* – 2006. – Vol. 20. – P. 2361-2369.
174. Mehta, S.H. The effect of antiretroviral therapy on liver disease among adults with HIV and hepatitis C coinfection / S.H. Mehta, D.L. Thomas, M. Torbenson et al. // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 41(1). – P.123-131.
175. Montaner, L. Th2 cytokines in AIDS / L. Montaner, S. Gordon // *Lancet.* – 1994. – Vol. 344. – P. 625-626.
176. Monto, A. Lessons from HIV therapy applied to viral hepatitis therapy: summary of a workshop / A. Monto, R.T. Schooley, J.C. Lai et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105(5). – P. 989-1004.
177. Nakamoto, N. Functional restoration of BFC-specific CD8 T cells by PD-1 blockade is defined by PD-1 expression and compartmentalization / N. Nakamoto, D.E. Kaplan, J. Coleclough et al. // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 134(7). – P. 1927–1937.
178. Navikas, V. Increased mRNA expression of IL-6, IL-10, TNF-alpha, and perforin

- in blood mononuclear cells in human HIV infection / V. Navikas, J. Link, C. Persson et al. // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* – 1995. – Vol. 9. – P. 484–489.
179. Netski, D.M. CD4⁺ T cell-dependent reduction in hepatitis C virus-specific humoral immune responses after HIV infection / D.M. Netski, T. Mosbruger, J. Astemborski et al. // *J. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 195(6). – P. 857-863.
180. Neuman, M.G. Role of cytokines in the assessment of the severity of chronic hepatitis C and the prediction of response to therapy / M.G. Neuman, J.P. Benhamou, A. Ibrahim et al. // *Rom. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 11(2). – P. 97-103.
181. Neuman, M.G. Cytokines as predictors for sustained response and as markers for immunomodulation in patients with chronic hepatitis C / M.G. Neuman, J.P. Benhamou, I.M. Malkiewicz et al. // *Clin. Biochem.* 2001. – Vol. 34(3). – P.173-182.
182. Norris, P.J. Elevations in IL-10, TNF- α , and IFN- γ from the earliest point of HIV type 1 infection / P.J. Norris, B.L. Pappalardo, B. Custer et al. // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* – 2006. – Vol. 22(8). – P. 757–762.
183. Núñez, M. Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PRESCO trial / M. Núñez, C. Miralles, M.A. Berdún et al. // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* – 2007. – Vol. 23(8). – P. 972-982.
184. Oppenheim, J., Feldman M. (Eds.). *Cytokine Reference* / J. Oppenheim, M. Feldman. – Academic Press, London, 2000.
185. Peters, L. Hepatitis C virus coinfection does not influence the CD4 cell recovery in HIV-1-infected patients with maximum virologic suppression / L. Peters, A. Mocroft, V. Soriano et al. // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2009. – Vol. 50(5). – P. 457–463.
186. Piazzolla, G. Relationship between interferon-gamma, interleukin-10, and interleukin-12 production in chronic hepatitis C and in vitro effects of interferon-alpha / G. Piazzolla, C. Tortorella, O. Schiraldi et al. // *J. Clin. Immunol.* – 2000. – Vol. 20(1). – P. 54-61.
187. Pineda, J.A. Prevalence and factors associated with significant liver fibrosis assessed by transient elastometry in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients / J.A.

- Pineda, J. González, E. Ortega et al. // *J. Viral Hepat.* – 2010. – Vol. 17(10). – P. 714-719.
188. Poli, G. Cytokine modulation of HIV expression / G. Poli, A. Fauci // *Semin. Immunol.* – 1993. – Vol. 5. – P. 165-167.
189. Poli, G. Interleukin 1 induces expression of the human immunodeficiency virus alone and in synergy with interleukin 6 in chronically infected U1 cells: inhibition of inductive effects by the interleukin 1 receptor antagonist / G. Poli, A.L. Kinter, A.S. Fauci // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 1994. – Vol. 91. – P. 108–112.
190. Popik, W. Role of tumor necrosis factor alpha in activation and replication of the tat-defective human immunodeficiency virus type 1 / W. Popik, P.M. Pitha // *J. Virol.* – 1993. – Vol. 67. – P. 1094–1099.
191. Potter, M. Impact of BFC viral replication on CD4+ T lymphocyte progression in HIV-BFC coinfection before and after antiretroviral therapy / M. Potter, A. Oduyungbo, H. Yang et al. // *AIDS.* – 2010. – Vol. 24. – P. 1857–1865.
192. Prati, D. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels / D. Prati, E. Taioli, A. Zanella et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 137(1). – P. 1-10.
193. Prins, J.M. Immuno-activation with anti-CD3 and recombinant human IL-2 in HIV-1-infected patients on potent antiretroviral therapy / J.M. Prins, S. Jurriaans, R.M. van Praag et al. // *Aids.* – 1999. – Vol. 13. – P. 2405–2410.
194. Qurishi, N. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection / N. Qurishi, C. Kreuzberg, G. Luchters et al. // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362(9397). – P. 1708-1713.
195. Rauch, A. Unsafe sex and increased incidence of hepatitis C virus infection among HIV-infected men who have sex with men: the Swiss HIV Cohort Study / A. Rauch, M. Rickenbach, R. Weber et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 41(3). – P. 395-402.

196. Rahman, S. Unique cytokine/chemokine signatures for HIV-1 and BFC mono-infection versus co-infection as determined by the Luminex® analyses / S. Rahman, J.E. Connolly, S.L. Manuel et al. // *J. Clin. Cell. Immunol.* – 2011. – № 2(1).
197. Rehermann, B. Intrahepatic T-cells / B. Rehermann // *Liver Immunology*, ed. Gershwin M. et al., 2003. – Ch. 4. – P. 47-57.
198. Rizzardi, G. P. Plasma levels of soluble CD30, tumour necrosis factor (TNF)-alpha and TNF receptors during primary HIV-1 infection: correlation with HIV-1 RNA and the clinical outcome / G. P. Rizzardi, W. Barcellini, G. Tambussi et al. // *AIDS.* – 1996. – Vol. 10. – F45-F50.
199. Rodriguez-Torres, M. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for HIV-BFC genotype 1 coinfecting patients: a randomized international trial / M. Rodriguez-Torres, J. Slim, L. Bhatti et al. // *HIV Clin. Trials.* – 2012. – Vol. 13. – P. 142-152.
200. Roe, B. Cellular and molecular interactions in coinfection with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus / B. Roe, W.W. Hall // *Expert Rev. Mol. Med.* – 2008. – Vol. 10. – P. 30.
201. Rosen, H.R. Hepatitis C pathogenesis: mechanisms of viral clearance and liver injury / H.R. Rosen // *Liver Transpl.* – 2003. – Vol. 9(11). – P. 35-43.
202. Rotman, Y. Coinfection with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus: virological, immunological, and clinical outcomes / Y. Rotman, T.J. Liang // *J. Virol.* – 2009. – Vol. 83(15). – P. 7366–7374.
203. Rumi, M.G. Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C / M.G. Rumi, A. Aghemo, G.M. Prati et al. // *Gastroenterology.* – 2010. – Vol. 138(1). – P. 108-115.
204. R-Viso, A.T. Tissue and serum immune response in chronic hepatitis C with mild histological lesions / A.T. R-Viso, M.I. Duarte, C. Pagliari et al. // *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* – 2010. – № 105(1). – P. 25-32.
205. Sallusto, F. Flexible program of chemokine receptor expression on human polarized T-helper 1 and 2 lymphocytes / F. Sallusto, D. Lenig, C. Machey // *J. Exp. Med.* – 1998. – Vol. 187. – P. 875-883.
206. Sarrazin, C. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (BFC)

- infection: the German guidelines on the management of BFC infection / C. Sarrazin, T. Berg, R.S. Ross et al. // *Z. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 48. – P. 289–351.
207. Sherman, K.E. Hepatitis C virus prevalence among patients co-infected with human immunodeficiency virus: A cross-sectional analysis of the U.S. Adult AIDS Clinical Trials Group / K.E. Sherman, S.D. Rouster, R.T. Chung, N. Rajicic // *Clin. Infect. Dis.* – 2002 – № 34. – P. 831-837.
208. Sherman, K.E. Human immunodeficiency virus and liver disease forum 2010: conference proceedings / K.E. Sherman, D.L. Thomas, R.T. Chung // *Hepatology.* – 2011. – Vol. 54. – P. 2245-2253.
209. Sinicco, A. Cytokine network and acute primary HIV-1 infection / A. Sinicco, A. Biglino, M. Sciandra et al. // *AIDS.* – 1993. – P. 71167-71172.
210. Smith, C. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study / C. Smith // *AIDS.* – 2010. – Vol. 24. – P. 1537-1548.
211. Sroczynski, G. Long-term effectiveness and cost-effectiveness of antiviral treatment in hepatitis C / G. Sroczynski, E. Esteban, A. Conrads-Frank et al. // *J. Viral Hepat.* – 2010. – Vol. 17(1). – P. 34-50.
212. Sulkowski, M.S. Viral hepatitis and HIV coinfection / M.S. Sulkowski // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 48(2). – P. 353-367.
213. Sulkowski, M.S. Current management of hepatitis C virus infection in patients with HIV co-infection / M. Sulkowski // *J. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 207 (Suppl. 1). – S. 26-31.
214. Sulkowski, M.S. Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-co-infected adults / M. S. Sulkowski, S.H. Mehta, M.S. Torbenson et al. // *AIDS.* – 2007. – Vol. 21. – P. 2209-2216.
215. von Sydow, M. Interferon-alpha and tumor necrosis factor-alpha in serum of patients in various stages of HIV-1 infection / M. von Sydow, A. Sonnerborg, H. Gaines et al. // *AIDS Res. Hum. Retrovir.* – 1991. – P. 7375-7380.
216. Thein, H.H. 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, Q. Yi, G.J. Dore et al. // *AIDS*. – 2008. – Vol. 22(15). – P. 1979–1991.
217. Thompson, A.J. Genetic factors and hepatitis C virus infection / A.J. Thompson // *Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 142(6). – P. 1335-1339.
218. Torriani, F.J. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients / F.J. Torriani, M. Rodriguez-Torres, J.K. Rockstroh et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351(5). – P. 438-450.
219. Tuyama, A.C. Human immunodeficiency virus (HIV-1) infects human hepatic stellate cells and promotes collagen I and monocyte chemoattractant protein-1 expression: implications for the pathogenesis of HIV/HCV virus induced liver fibrosis / A.C. Tuyama, F. Hong, Y. Saiman et al. // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 52(2). – P. 612–622.
220. Vali, B. HIV-specific T-cells accumulate in the liver in HCV/HIV co-infection / B. Vali, F.Y. Yue, R.B. Jones et al. // *PLoS One*. – 2008. – Vol. 3(10). – P. 3454.
221. Ward, S. Cellular immune responses against hepatitis C virus: the evidence base 2002 / S. Ward, G. Lauer, R. Isba et al. // *Clin. Exp. Immunol.* – 2002. – Vol. 28(2). – P.195-203.
222. Weber, R. Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study / R. Weber, M. Ruppik, M. Rickenbach et al. // *HIV Med.* – 2013. – Vol. 14(4). – P.195-207.
223. Weber, R. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study / R. Weber, C.A. Sabin, N. Friis-Moller et al. // *Arch. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 166(15). – P. 1632-1641.
224. Wedemeyer, H. Immunopathogenesis and therapy of hepatitis C / H. Wedemeyer, M. Cornberg, M.P. Manns // *Liver Immunology*, ed. Gershwin M. et al., 2003. – Ch. 16. – P. 223-248.
225. Williams, S.A. Regulation of HIV-latency by T-cell activation / S.A. Williams, W.C. Greene // *Cytokine*. – 2007. – Vol. 39(1). – P. 63–74.
226. Witthoeft, T. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a or -2b plus ribavirin in the routine daily treatment of chronic hepatitis C patients in Germany: the practice

- study. In: 43rd annual meeting of the European association for the study of the liver (EASL), 23–27 April 2008, Milan, Italy / T. Witthoeft, D. Hueppe, C. John et al. // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 48(Suppl. 2). – S315.
227. Woitas, R.P. BFC-specific cytokine induction in monocytes of patients with different outcomes of hepatitis C / R.P. Woitas, U. Petersen, D. Moshage et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 8(3). – P. 562-566.
228. Wright, M. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation / M. Wright, R. Grieve, J. Roberts et al. // *Health Technol. Assess.* – 2006. – Vol. 10(21). – P. 1-113.
229. Yacisin, K. Hepatitis C virus coinfection does not affect CD4 restoration in HIV-infected patients after initiation of antiretroviral therapy / K. Yacisin, I. Maida, M.J. Rios et al. // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* – 2008. – Vol. 24(7). – P. 935–940.
230. Yin, L. IgM repertoire biodiversity is reduced in HIV-1 infection and systemic lupus erythematosus / L. Yin, W. Hou, L. Liu et al. // *Front. Immunol.* – 2013. – Vol. 4. – P. 373.
231. Yoshioka, K. Tumor necrosis factor alpha production by peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic liver disease / K. Yoshioka, S. Kakumu, M. Arao et al. // *Hepatology.* – 1999. – Vol. 10. – P. 769-773.
232. Yuan, A.L. Tumor necrosis factor alpha levels in patients with chronic liver diseases and its relationship to pathogenesis / A.L. Yuan, Y.H. Luo, S.D. Liu // *Zhonghua Nei. Ke. Za. Zhi.* – 1994. – Vol. 33(10). – P. 672-674.
233. Zola, H. Patients with HIV infection have a reduced proportion of lymphocytes expressing the IL2 receptor p55 chain (TAC, CD25) / H. Zola, L. Koh, B. Muntzioris, D. Rhodes // *Clin. Immunol. Immunopathol.* – 1991. – Vol. 59. – P. 16-25.