

ВІЛ–ІНФЕКЦІЯ: КЛІНІКО–ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

А.І. Піддубна, М.Д. Чемич

Сумський державний університет, м. Суми

Дані, викладені у статті, свідчать про важливе значення імунопатогенезу ВІЛ–інфекції в практичній медицині. ВІЛ–індукована імносупресія лежить в основі прояву опортуністичних інфекцій. Велику роль у прогресуванні хвороби відіграє дисбаланс цитокінів, обумовлений переключенням Т1–домінантного профілю цитокінів на Т2–домінантний. Вивчено зміни імунологічних показників на фоні високоактивної антиретровірусної терапії.

ВСТУП

У наш час основними глобальними тенденціями пандемії ВІЛ–інфекції залишаються зростання кількості нових випадків інфікування ВІЛ та смертей від СНІДу [1]. Сьогодні за темпами розвитку цієї епідемії Україна посіла одне з провідних місць серед країн Східної Європи і значно випереджає Росію, Білорусь, Молдову [2]. ВІЛ–інфекція нині є однією з найбільших соціальних та медичних проблем у країнах усього світу та в Україні зокрема, медицина ще не має у своєму розпорядженні ефективних засобів впливу на джерело інфекції та специфічних методів профілактики, масове поширення цієї хвороби створює загрозу особистій, громадській та державній безпеці, а також тяжкі соціально–економічні та демографічні наслідки.

МЕТА РОБОТИ

Метою роботи є вивчення основних ланок імунопатогенезу ВІЛ–інфекції, а також огляд сучасних наукових досягнень щодо змін показників клітинної та гуморальної ланок імунітету, зв'язків імунологічних зрушень з клінічними проявами та прогнозом захворювання, динаміки імунологічних показників на фоні антиретровірусної терапії.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Інфекція, що викликається вірусом імунodefіциту людини (ВІЛ), у фіналі якої розвивається синдром набутого імунodefіциту (СНІД), – одна з найнебезпечніших інфекційних хвороб людини. Головна небезпека ВІЛ–інфекції, що визначає її соціальне значення, – загибель інфікованих у середньому через 10–11 років після зараження, якої практично не можна уникнути [3].

Епідеміологічні спостереження довели, що ВІЛ поширюється при статевих контактах, при перенесенні інфікованої крові від ураженої людини до неінфікованої (переливання крові чи її компонентів, трансплантація органів, парентеральні втручання), від інфікованої матері до плода у період вагітності, під час пологів та при грудному вигодовуванні [4].

Сприйнятливість до ВІЛ у людей загальна. Розглядається можливість існування незначних генетично відмінних груп населення, що рідше уражуються при статевих контактах. Існування цих груп пов'язують з геном CCR5, який трапляється у популяції в гомозиготній формі у 1–2 % осіб [5]. Причиною несприйнятливості до зараження ВІЛ можуть бути специфічні імуноглобуліни класу А, що виявляються на слизових оболонках статевих органів [6].

Тривалі і численні дослідження дозволили визначити весь спектр клітин, у яких виявлено вірус чи подібні до нього частинки: Т– і В–лімфоцити, макрофаги, мегакаріюцити, дендритичні клітини лімфатичних вузлів, астроцити, олігодендроцити, клітини рогівки ока, клітини Лангерганса, ендотелій шийки матки. Найважливіша властивість ВІЛ, що визначає його потенцію до інфікування, –

тропність до клітинного рецептора CD4, яка обумовлює його здатність інфікувати клітини, що несуть цей рецептор на своїй поверхні [7].

Як при будь-якому інфекційному захворюванні, патогенез ВІЛ-інфекції включає два протидіючих елементи: активну ушкоджуючу дію збудника і відповідні захисні реакції організму. За останні 15 років описано чимало імунних феноменів, асоційованих зі СНІДом, побудовані схеми і моделі розвитку дефектів імунної реактивності. Типові імунні феномени, що виникають у хворих на СНІД, були добре описані вже при відкритті збудника: зникає відповідь на мітогени, проліферативна відповідь на розчинні антигени і алогенні лімфоцити, продукція ІЛ-2, активність натуральних кілерів, продукція цитотоксичних лімфоцитів, здатність розпізнавати розчинні антигени та відповідати на них [8].

У хворих на СНІД можуть спостерігатися гіпергаммаглобулінемія як наслідок поліклональної активації В-лімфоцитів, зростання популяції CD8-клітин, лімфоцитоз, тромбоцитопенія. До імунних феноменів, що мають найбільшу діагностичну цінність у клінічній практиці, поряд зі зниженням кількості Т-хелперів відносять зменшення співвідношення CD4- і CD8-лімфоцитів (імунорегуляторного індексу), збільшення CD8-клітин, підвищення рівня сироваткового β 2-мікроглобуліну, неоптерину, кислотолабільного інтерферону. Існує чіткий зв'язок між прогресуванням захворювання та зменшенням у хворого кількості клітин, що несуть рецептор CD4. Зменшення їх кількості – головна особливість патогенезу ВІЛ-інфекції, а всі інші зміни – прямі чи опосередковані наслідки цього процесу [3].

До зменшення популяції Т-хелперів призводять такі механізми [9]:

1 Пряма цитопатична дія вірусу – в культурах CD4-клітин ВІЛ проявляє виражену цитопатичну дію. За деякими спостереженнями, тривалість життя ураженої клітини збігається з тривалістю повного вірусного циклу. Вірусні частки та їх структурні компоненти взаємодіють з клітинними мембранами, спричиняючи їх функціональну недостатність та руйнування [10].

2 Утворення синцитію – поверхневий глікопротеїд вірусу може поєднуватися з рецепторами деяких клітин, що призводить до утворення конгломератів чи синцитію. Клітини, що потрапляють у таку сітку, втрачають свою функціональну активність та знищуються організмом [11].

3 ВІЛ-специфічна клітинна і гуморальна імунна відповідь – зумовлена утворенням антитіл до окремих структурних компонентів вірусу, які чинять пряму віруснейтралізуючу дію. У той самий час під дією цих антитіл відбувається постійна селекція штамів ВІЛ в організмі людини. Незважаючи на те, що вільний вірус викликає імунну відповідь, провірус, що знаходиться всередині клітини, не розпізнається [12]. Після багаторічної боротьби настає виснаження захисного потенціалу організму, що призводить до розмноження вірусу та функціонального імунодефіциту [13].

4 Автоімунні механізми – при ВІЛ-інфекції небезпечна поява автоантитіл до мембран лімфоцитів, які можуть брати участь в їх руйнуванні [5].

5 Запуск апоптозу – вірус здатний передчасно ініціювати запрограмовану загибель CD4-клітин за рахунок дії вірусних антигенів, імунних комплексів, інших агентів, здатний спричинити передчасне старіння імунокомпетентних клітин внаслідок постійного сигналу активації [14]. Можливим механізмом запуску апоптозу може бути ураження ВІЛ попередників Т-лімфоцитів і епітеліальних клітин тимуса [15], а також ураження попередників лімфоцитів у кістковому мозку [12].

Дезорганізація клітинного імунітету з постійним зниженням Т-хелперної відповіді та порушення балансу між Th1- і Th2- субпопуляціями лімфоцитів (перехід від Th1- до Th2- типу відповіді) призводить до функціональної недостатності клітинної ланки імунітету [16]. Спостерігається порушення цитокінової регуляції: у першу чергу зменшення вмісту ІЛ-2, ІФН γ , зростання рівня ІЛ-4, ІЛ-6, ФНП α , що, у свою чергу, зменшує диференціювання та активність цитотоксичних Т-лімфоцитів. Спостерігається супресія гуморальних імунних реакцій на бактеріальні антигени,

виникає стимуляція аутоімунних реакцій як результат поліклональної активації антигенами ВІЛ з гіперпродукцією неспецифічних імуноглобулінів на фоні загальної імуносупресії. Поліклональна активація В-лімфоцитів, що відбувається внаслідок стимуляції ІЛ-6, який виділяється ураженими ВІЛ CD4, проявляється гіпергаммаглобулінемією, підвищенням рівня імунних комплексів та аутоантитіл, накопиченням плазматичних клітин у лімфатичних вузлах, збільшенням частоти В-клітинних лімфом [14].

Не зважаючи на численні праці про роль цитокінів у патогенезі ВІЛ-інфекції [17, 18], мало уваги приділяється комплексному підходу в оцінці цитокінового статусу в динаміці інфекції [19]. Рівні цитокінів у сироватці крові і рецепція до них відображають поточний стан роботи імунної системи, синтез цитокінів клітинами організму *in vivo*, спонтанна продукція і рецепція до цитокінів мононуклеарів периферичної крові (МНПК) в культурі свідчать про те, що клітини вже активовані, а індукована продукція і рецепція дозволяють оцінити потенційні можливості активації клітин, що важливо для оцінки імунологічної реактивності [20].

Відомо, що опозиційні пули цитокінів ІФН γ та ІЛ-4 розглядаються як маркери Th1-, Th2-лімфоцитів, з яких ІФН γ посилює клітинно-опосередковану імунну відповідь, а ІЛ-4 – гуморальну [21]. Концепція переключення синтезу цитокінів з однієї групи на іншу у розвитку ВІЛ-інфекції отримала назву "Th1/Th2- гіпотези" [22, 23]. У ВІЛ-інфікованих осіб при переході інфекції в клінічно виражену стадію ще в асимптоматичному періоді відмічається переключення (шифт) в продукції цитокінів з Th1 на Th2. ВІЛ чинить дію на продукцію цитокінів, пригнічуючи синтез цитокінів Th1-типу та не впливаючи при цьому на продукцію цитокінів Th2-типу [17]. Високий рівень ІЛ-4 може стимулювати синтез інших Th2-цитокінів, створюючи тим самим хибне коло [24]. Разом з тим інтерлейкіни відіграють важливу роль в активації провірусу та регуляції експресії ВІЛ [25].

Проте визначення лише концентрації ІФН γ та ІЛ-4 у сироватці крові та рецепції до них на МНПК є недостатнім для отримання діагностичного та прогностичного значення про баланс Th1/Th2 у ВІЛ-інфікованих. Необхідна комплексна оцінка з визначенням активності цитокінпродукуючих клітин та їх функціональних резервів, а також рецепції до цитокінів *in vivo* та *in vitro* [20].

Описані такі імунологічні маркери, що характеризують прогноз і перебіг ВІЛ-інфекції [14]:

1 Рівень CD4-клітин – прогнозує ризик розвитку вторинних захворювань. Зі зменшенням вмісту Т-хелперів та зниженням концентрації віруснейтралізуючих антитіл у всіх інфікованих настає маніфестація процесу (опортуністичні захворювання). У термінальній стадії відбуваються прогресивне зменшення, а потім повна елімінація CD4-лімфоцитів. Гарними показниками є стабілізація CD4 та збільшення їх кількості [26]. Ймовірність прогресії ВІЛ у СНІД за 3–4 роки такі: з кількістю CD4 менше 200 в 1 мкл – висока (75 %), 200–500 в 1 мкл – помірна (50 %), більше 500 в 1 мкл – низька (15 %) [14].

2 Рівні CD8, CD16 – підвищуються на початкових стадіях, в подальшому при прогресії і виникненні клінічних проявів рівні знижуються [14].

3 Розширений аналіз популяції CD3 – збільшення кількості CD38 клітин пов'язують з прогнозом швидкого розвитку імунодефіциту, оскільки показник корелює з вірусним навантаженням та кількістю Т-хелперів [27, 28].

4 Кількість В-клітин. При гострому розвитку ВІЛ-інфекції кількість В-клітин збільшується при нормальній чи зниженій кількості імуноглобулінів. При хронічному перебігу рівень В-клітин залишається нормальним, в той час як зростає кількість неспецифічних імуноглобулінів (переважно класу G, що пов'язано з неспецифічною поліклональною активацією В-клітин) [29]. Таким чином, підвищення Ig G у 2 рази та більше свідчить про несприятливий перебіг інфекції (підвищення рівня ЦІК у сироватці крові). Високий рівень Ig E, що характеризує

Th2–залежну відповідь, зворотно корелює з рівнем CD4, який є маркером швидкого переходу ВІЛ у СНІД [30].

5 Цитокіновий профіль – рівні ІЛ–2, ІЛ–4, ІЛ–6, ФНП α , ІФН γ , що вказують, за яким типом превалює відповідь (Th1/Th2) [31, 32].

Моніторинг відновлення імунної системи при лікуванні може включати додаткові маркери: CD160–лімфоцити, що костимулюють експресію ІФН γ CD8–клітинами й, таким чином, корелюють зі збільшенням кількості CD4 [14]; індекс наївних та ефекторних клітин CD80/CD8, який зростає при відновленні імунної системи у динаміці [33].

Може бути використаний для прогнозу швидкого прогресування захворювання у хворих ВІЛ–інфекцією спосіб визначення на стадіях генералізованої лімфаденопатії (ГЛАП) чи пре–СНІДу кількісного вмісту CD4–, CD8–, CD16–, CD20– лімфоцитів та циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). При виявленні на стадії ГЛАП CD4 менше $0,46 \times 10^9$ /л, CD20 – більше $0,095 \times 10^9$ /л і ЦІК більше 170 у.о. з ймовірністю 99 % прогнозують швидке прогресування захворювання. У разі виявлення на стадії пре–СНІДу кількості CD8 більше 28,4 % і CD16 – більше $0,11 \times 10^9$ /л з ймовірністю 95,5 % також прогнозується швидкий перебіг захворювання [34, 35, 36].

Клінічні прояви ВІЛ–інфекції характеризують залежністю від рівня CD4–лімфоцитів. Так, у ранній фазі захворювання, за відсутності антитільної відповіді, кількість уражених вірусом CD4 може досягати 1 %, а в період відсутності клінічних проявів зменшується до 0,001–0,0001 % [37].

Інкубаційний період при ВІЛ–інфекції – це проміжок часу від зараження до появи антитіл до вірусу. Діагноз в цей період можна встановити, виділивши сам вірус, його антигени чи генний матеріал [3].

Період гострої інфекції: “мононуклеозоподібний” синдром, “гострий фебрильний фарингіт”, “первинна маніфестація” ВІЛ–інфекції – так різні автори описували клінічну відповідь на дисемінацію збудника [38, 39]. З лабораторних показників у перші дні відмічаються лімфоцитопенія, що змінюється на 2–3–му тижні лімфоцитозом (за рахунок зростання кількості CD8–клітин), зміна рівня лімфоцитів різних субпопуляцій. У перші 7–9 днів зменшується кількість як CD4–, так і CD8–лімфоцитів. Зниження вмісту CD4 може бути значним. До кінця другого тижня абсолютна кількість CD8–клітин зростає, відбувається інверсія співвідношення CD4/CD8. Антитіла до ВІЛ іноді можуть виявляти вже через 1 тиждень після початку гострих проявів. Першими з’являються антитіла до p24 і gp41, а вже через 2 тижні від початку клінічної картини у більшості хворих відмічаються позитивні результати в імунному блоті [40].

Після стихання первинних проявів настає період латентної інфекції, коли щоденно продукуються мільйони копій вірусу, та майже всі вони знищуються захисними силами макроорганізму. На цій стадії перебувають 74 % вперше виявлених ВІЛ–інфікованих [41]. Тривалість стадії латентної інфекції пов’язана зі збереженням рівня CD4–лімфоцитів більше 500 клітин в 1 мкл. У цей період відмічається активна реплікація ВІЛ у лімфатичних вузлах [11].

Критичним рівнем вважається зниження CD4 до 500 в 1 мкл. Після цього починаються прояви опортуністичних захворювань, ризик яких пов’язаний з рівнем Т–хелперів. При кількості клітин 200–500 в 1 мкл можуть спостерігатися бактеріальні ураження, у т.ч. пневмонії, оперізувальний лишай, кандидоз слизових ротової порожнини, туберкульоз легень, епізоди криптоспоридіозу, волосиста лейкоплакія. Подальше зниження рівня до 50–200 клітин в 1 мкл призводить до розвитку пневмоцистної пневмонії, дисемінованого простого герпесу, токсоплазмозу, криптококозу, дисемінованого гістоплазмозу, позалегенового туберкульозу, прогресуючої багатогнищевої лейкоенцефалопатії, кандидозного езофагіту [3]. Дисемінована ЦМВ–інфекція та інфекція, викликана *M. Avium*, розвиваються при рівні CD4 менше 50 клітин в 1 мкл [42].

Виділяють такі патогенетичні стадії недуги залежно від рівня Т–хелперів [9]:

- 1) рання стадія (CD4 більше 500 в 1 мкл);
- 2) проміжна стадія (CD4 200–500 в 1 мкл);
- 3) пізня стадія (CD4 50–200 в 1 мкл);
- 4) фінальна стадія (CD4 менше 50 в 1 мкл).

До 90 % ВІЛ-інфікованих уражені грибами *Candida*. Основна причина розвитку всіх форм кандидозу – пригнічення функції Т-лімфоцитів, яке призводить до ослаблення бар'єрної функції шкіри та слизових. У 40–60 % хворих відмічається ураження слизових ротової порожнини, що поєднується з ураженням глотки, стравоходу, кишечника, сечостатевої системи. Порушена функція Т-хелперів лежить в основі дисемінованого кандидозу [3].

Вивчення перебігу туберкульозу у хворих з ВІЛ-інфекцією свідчить про його відносно ранній розвиток з подальшим погіршенням показників імунного статусу (рівень CD4 менше 200 в 1 мкл). Визначено, що у хворих з інфільтративним туберкульозом легень рівень CD4 перевищує 100 клітин в 1 мкл, в той самий час у більшості хворих з генералізованим процесом – менше 100. Дисеміновані процеси, зумовлені *M. avium-complex*, розвиваються у хворих з кількістю Т-хелперів менше 50 в 1 мкл, рівень менше 100 клітин свідчить про високий ризик розвитку даної патології [43]. Поряд з мікобактеріальним ураженням легень у ВІЛ-інфікованих виникають бактеріальні інфекції іншої етіології. Висока частота піогенних інфекцій обумовлена поряд з дефектом клітинної ланки імунітету, зниженням продукції ІФН γ -цитокіну, що активує макрофаги. Окрім цього, порушення гуморального імунітету (спонтанна проліферація В-клітин, синтез неспецифічних імуноглобулінів) знижує захист організму від капсульних бактерій, таких, як *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. Ризик розвитку бактеріальних пневмоній вищий у хворих з низьким рівнем Т-хелперів (менше 200 в 1 мкл) та у хворих, що споживають наркотики ін'єкційним шляхом [44]. Ушкодження Т-клітинної ланки імунітету – основний фактор, що зумовлює розвиток пневмоцистної пневмонії, яка, як правило, спостерігається при рівні CD4 менше 200 в 1 мкл. Цей показник є критичним для початку специфічної первинної профілактики пневмоцистної пневмонії [45]. Криптококоз легень при CD4 менше 300 в 1 мкл спостерігається у 2,3 % випадків, проте клінічні прояви хвороби розвиваються при більш глибокому імунодефіциті, коли показник становить менше 50 клітин [46]. Основний фактор виникнення аспергільозу при інфікуванні ВІЛ – нейтропенія, що розвивається внаслідок дії вірусу на кістковий мозок [47].

У 45 % хворих на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції спостерігаються клінічно виражені форми ЦМВ-інфекції. Захворювання маніфестує пізніше інших опортуністичних інфекцій, коли рівень CD4 становить менше 100 в 1 мкл (особливо менше 50). Процес має генералізований характер. Найчастіше спостерігаються хоріоретиніт, ентерит, коліт, пневмонія [48].

У ВІЛ-інфікованих відмічається висока частота шкірних уражень: вони реєструються у 9 з 10 осіб на різних стадіях інфекції. На ранніх стадіях (рівень CD4 більше 500 в 1 мкл) можна спостерігати тільки типові захворювання, пов'язані з фактором ризику ВІЛ-інфекції (генітальний герпес, генітальні кондиломи). На стадії початкових проявів з'являються порушення, пов'язані з імунним дисбалансом: кандидоз, волосиста лейкоплакія, оперізувальний герпес, себорейний дерматит. При рівні CD4 менше 200 в 1 мкл розвиваються опортуністичні ураження, такі, як криптококоз, гістоплазмоз шкіри, генералізована герпетична інфекція, саркома Капоші з рецидивним перебігом [2].

ВПГ1, ВПГ2, вірус *Varicella Zoster* спричиняють тяжкі опортуністичні інфекції у хворих на кінцевих стадіях ВІЛ-інфекції. Причини персистенції збудників в організмі: зниження продукції ІФН, дія лімфокінів на Т-супресори, гальмування проліферації Т-клітин, порушення функції макрофагів, зниження активності натуральних кілерів, порушення антитілоутворення [49].

В ураженні ШКТ інфікованих ВІЛ також провідна роль належить порушенню клітинної ланки імунітету. Криптоспоридіоз – СНІД-індикаторне захворювання, що проходить з ураженням ШКТ. Розвивається на кінцевих стадіях, проте описаний тривалий тяжкий перебіг криптоспоридіозу під час гострої інфекції на стадії первинних проявів, що автори пов'язують з вираженою транзитornoю імуносупресією [50]. Клінічні прояви інфекції спостерігаються при рівні CD4 менше 200 в 1 мкл. Рівень Т-хелперів менше 50 в 1 мкл є фактором, що сприяє розвитку клінічної симптоматики захворювання з ураженням жовчовидільної системи. Мікроспоридіоз розвивається у хворих з імунодефіцитом при рівні Т-хелперів менше 100 клітин в 1 мкл та при порушеній функції макрофагів [51].

Не зважаючи на те, що вісцеральний лейшманіоз (ВЛ) переважно спостерігається у людей без порушень імунітету в ендемічних районах, захворювання може мати важливе значення у пацієнтів з порушенням імунітету, у т.ч. у ВІЛ-інфікованих. За даними ВООЗ [52] у Південній Європі 25–70 % випадків ВЛ у дорослих пов'язано з ВІЛ-інфікуванням, а 1,5–9 % хворих СНІДом мають набутий чи реактивований ВЛ. Іспанські дослідники довели, що ВЛ розвивається при рівні CD4 менше 200 в 1 мкл, а основні клінічні прояви пов'язані з ураженням ШКТ (діарея, дисфагія, шлункові, кишкові кровотечі) [53].

Ушкодження серцево-судинної системи при ВІЛ-інфекції реєструється рідко, проте на аутопсії у 60 % померлих від СНІДу виявляють зміни серця [54]. Можливо, що сам вірус відіграє певну роль у розвитку патології серцевого м'яза (міокардит, кардіоміопатія). Патологія міокарда може бути результатом дії цитокінів, які виділяються моноцитами і лімфоцитами, що уражені ВІЛ. Іншим механізмом порушення функції серцевого м'яза є аутоімунний.

У більшості пацієнтів патологія нервової системи (СНІД-дементивний комплекс) має місце вже при глибокому імунодефіциті. Проте у деяких хворих можливий розвиток цього синдрому у ранні терміни, коли кількість CD4 більше 400 в 1 мкл. Прояви церебрального токсоплазмозу практично в усіх випадках ВІЛ-інфекції пов'язані з реактивацією латентної інфекції, про що свідчить висока частота виявлення антитіл класу Ig G у хворих з клінічними проявами токсоплазмозу. Питання, чому токсоплазмоз розвивається не у всіх пацієнтів, хворих на СНІД, раніше уражених токсоплазмами, залишається невивченим. Клінічна картина, як правило, розвивається при рівні CD4 менше 100 в 1 мкл, а основні форми захворювання пов'язані з дисемінованим процесом: ураженням головного мозку, очей, легень, міокарда, лімфатичних вузлів, печінки [55].

Невід'ємним компонентом програми надання комплексної медичної допомоги ВІЛ-інфікованим поряд з профілактикою та лікуванням опортуністичних інфекцій є антиретровірусна терапія, яка на сучасному етапі проводиться шляхом комбінації, як мінімум, трьох препаратів відразу – ВААРТ (високоактивна антиретровірусна терапія). За даними закордонних досліджень [56, 57, 58], правильно проведена терапія дозволяє значно поліпшити якість життя пацієнтів, нормалізувати якісні та кількісні показники імунітету на фоні пригнічення вірусної реплікації, збільшити виживання хворих на стадії СНІДу.

При вдалій терапії рівень CD4-лімфоцитів починає зростати, але лише після 1 місяця лікування, а іноді й пізніше. У ряді випадків, особливо при глибокому імунодефіциті, рівень CD4-клітин може й не підвищуватися навіть при пригніченні реплікації вірусу. Тому наведений факт дещо обмежує використання цього показника. Так, терапія виявилася недостатньо ефективною при спробі лікування пацієнтів з рівнем CD4 менше 50 в 1 мкл, оскільки імунна система у цих випадках не завжди відновлювалася [3].

На фоні ВААРТ максимальне підвищення кількості CD4 спостерігається у перші 12 тижнів лікування незалежно від стадії ВІЛ-інфекції [59, 60, 61]. Доведено, що протягом 48 тижнів лікування динаміка Т-хелперів стійко позитивна [62, 63]. Проте на 24-му тижні терапії може спостерігатися тенденція до зниження абсолютної

кількості CD4–лімфоцитів [64], але причини цього явища потребують подальшого вивчення. Через 48 тижнів ВААРТ відмічається значне підвищення рівня Т–лімфоцитів, Т–хелперів, імунорегуляторного індексу [61].

Проте залишається відкритим головне питання АРТ: не вдається домогтися повної елімінації збудника; у клітинах зберігаються інтегровані структури генетичного матеріалу ВІЛ. Таким чином основні стратегічні проблеми лікування пов'язані з появою резистентності вірусу до терапії [2, 5].

ВИСНОВКИ

1 ВІЛ–інфекція є однією з найбільш актуальних проблем інфекційної патології у зв'язку з тим, що захворювання набуло пандемічного поширення та залишається абсолютно смертельним.

2 В основі імунопатогенезу ВІЛ–інфекції лежить дезорганізація клітинної ланки імунітету з постійним зниженням Т–хелперної відповіді та порушенням балансу між Т–хелперами 1 та Т–хелперами 2.

3 Значну роль у прогресуванні СНІДу відіграє дисбаланс цитокінів.

4 Рівні CD4, CD8, CD16, ІЛ–2, ІЛ–4, ІЛ–6, ФНП α , ІФН γ – імунологічні маркери, що використовуються для характеристики та прогнозу перебігу ВІЛ–інфекції.

5 Клінічні прояви опортуністичних інфекцій перебувають у прямому кореляційному зв'язку зі змінами показників імунного статусу.

SUMMARY

HIV-INFECTION: CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL ASPECTS

A.I. Piddubna, N.D. Chemich
Sumy State University

The facts given in the article, notify about large meaning of immunopathogenesis HIV-infection in practical medicine. HIV-induced immunodepression considerably increases risk of opportunistic diseases. Significant contribution to AIDS progress is made by cytokines imbalance conditioned by Th1-dominant cytokine profile shift to Th2-dominant one. Studied changes in immunological parameters after the administration of highly active antiretroviral therapy.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. ВІЛ–інфекція в Україні, Інформаційний бюлетень № 27. – Київ, 2007.
2. Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И. ВИЧ–інфекция Элиста: Джангар, 2006. – 224 с.
3. Покровский В.В. ВИЧ–інфекция: клиника, диагностика, лечение. – М.: Медицина, 2000. – 472 с.
4. Покровский В.В. Эпидемиология и профилактика ВИЧ–инфекции и СПИДа. – М.: Медицина, 2000. – 246 с.
5. Карамов Э.В., Сидорович И.Г., Хаитов Р.М. Новая вакцинология: вакцины против ВИЧ/СПИДа. – М.: МИА, 2008. – 366 с.
6. Kaul R. HIV–1– specific mucosal Ig A in a cohort of HIV–1– resistant Kengan sex workers // AIDS. – 2006. – Vol.13. – P. 23–31.
7. Levy J.A. HIV: delection and pathogenesis // AIDS Pathogenesis and Treatment. – N.Y., 2003. – P. 159–230.
8. Fauci A. S. Impact of Biomedical Research on the AIDS Epidemic in Science Challenging AIDS. – Basel: Karger, 2002. – P. 1–14.
9. Запорожан В.М., Аряев М.Л. ВІЛ–інфекція і СНІД. – Київ: Здоров'я, 2004. – 636с.
10. Perelson A. HIV – 1 dynamics in vivo: virions clearance rate infected cells life–span and viral generation time // Science. – 2006. – Vol. 271. – P. 1582–1586.
11. Pantaleo G. HIV–1 infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinical latent stage of disease // Nature. – 2003. – Vol. 362. – P. 355–358.
12. Davis B. Absent or rare HIV– infection of bone marrow stem/progenitor cells in vivo // J. Viror. – 2002. – Vol. 65. – P. 1985–1990.
13. Connor S. Research shows how HIV exhausts the body // Br. Med. J. – 2005. – Vol. 310. – p. 145.
14. Макашева Е.В., Морозова Е.В., Иванова Н.И. Результаты иммунологического контроля ВИЧ–положительных пациентов // Иммунология.– 2007. – №6. – С. 132–133.
15. Bonyhadi M. HIV – 1 virus depletion in vivo // Nature. – 2003. – Vol. 363. – P. 728–732.
16. Калинина Н.М., Кетлинский С.А. Иммунология ВИЧ–инфекции // Иммунодефицитные состояния. – СПб., 2000.– С. 411–445.

17. Покровский В.И. Инфекционные болезни и эпидемиология. – М.: Медицина, 2007. – 434 с.
18. Смоляникова М.В., Прокофьева В.Ф., Сизякина Л.П. Аллельные варианты генов ИЛ-4, ИЛ-10 и ФНО α при ВИЧ-инфекции // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т.1, №1. – С. 29–32.
19. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровня цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т.2, №3. – С. 20–33.
20. Соколова Ю.В., Сизякина Л.П. Особенности секреции цитокинов в динамике ВИЧ-инфекции // Иммунология. – 2007. – №6. – С. 324–327.
21. Ярилин А.А. Основы иммунологии: Учебник. – М., 1999.
22. Clerici M., Shearer G.M. A Th1–Th2 switch is a critical step in the etiology of HIV– infection // Immunol. Today. – 2001. – V. 14. – P. 107–111.
23. Fauci A.S. Host factors and the pathogenesis of HIV– infection // Nature. – 1996. – V. 381. – P. 667–673.
24. Носик Н.Н. Цитокины при вирусных инфекциях // Вопр. вирусол. – 2000. – №1. – С. 4–10.
25. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А. СПИД. – М., 1992.
26. Salazar Gonzalez J.F. Increased immune activation precedes the infection point of CD4 cell // J. Infect. Dis. – 2005. – V. 178. – P. 423–430.
27. Giorgi J. Elevated level of CD38 in HIV infection add to the prognosis value of CD4+T–cell levels // J. Acquir. Immunol. Defic. Sindr. Hum. Retrovirol. – 2003. – Vol. 6. – P. 904–912.
28. De Martino M., Rossi M.E. Different meaning of CD38 molecule expression on CD4 cell of children perinatally infected with HIV type 1 infection surviving longer than 5 years // Pediatr. Res. – 1998. – P. 752–758.
29. Clerici M. A Th1–Th2 switch is a critical step in the etiology of HIV– infection // Immunol. Today. – 2003. – V. 11. – P. 74–75.
30. Fust G., Dierich M. Hidvegi T. Role of humoral factors in the progression of HIV disease // Immunol. Today. – 1999. – V. 159, №10. – P. 215–216.
31. Змушко Е.И. Белозеров Е.С. ВИЧ-инфекция: руководство для врачей. – СПб., 2000.
32. Shearer G.M., Clerici M. Cytokine profiles in HIV type 1 disease and protection // AIDS Res. Hum. Retrovir. – 2004. – V. 14. – P. 149–152.
33. Barcer E. CD28 costimulation increases CD8 cell suppression of HIV replication // J. Immunol. – 2003. – V. 159, №10. – P. 51–53.
34. Амбалов Ю.М., Сизякина Л.П., Перепечай С.Д. Способ прогноза быстрого прогрессирования заболевания у больных ВИЧ-инфекцией // Патент РФ 2006/103325 G01N33/53, 02.06.2006.
35. Mihailov C. et al. Prognostic significance of cytotoxic T–cells in individuals infected with human immunodeficiency virus // J. Clin. Immunol. – 1993, Mar 13(2). – P. 139–144.
36. Авдеева Л.А. Некоторые показатели иммунной системы для прогнозирования течения инфекции, вызываемой вирусом иммунодефицита // Патент РФ 2004/070385 A1, 19.08.2004.
37. Feinberg M., Green W. Molecular insights into HIV–1 pathogenesis // Curr. Opin. Immunol. – 2004. – Vol. 4. – P. 466–476.
38. Carr A., Cooper D. Primary HIV– infection // The Clinical Management of AIDS / Eds. M.A. Sandre, A. Volberding – Philadelphia: Saders company, 2005. – 515 p.
39. Cooper D.A., Gold J., Maclean P. et al. Acute retroviral infection // Lancet. – 2005. – Vol. 1. – P. 15–16.
40. Gains H., Sedov A.E., Sannetburg A. et al. Antibody response to primary HIV–infection // Lancet. – 2003. – Vol. 1. – P. 12–14.
41. Юрин Т.И., Ирова Д.И., Габрилович Д.И. и др. Клинические проявления и вопросы классификации ВИЧ-инфекции // Вестник РАМН. – 2003. – № 9–10. – С. 16–19.
42. Sandre M.A., Volberding A. The Clinical Management of AIDS /Eds. M.A. Sandre, A. Volberding. – Philadelphia: Saders company, 2003. – 515 p.
43. Gordin F.M. Micobacterium avium complex: natural history and clinical issues // Opportunistic complications of HIV Philadelphia. – 2006. – Vol. 2, №1. – P. 1–5.
44. Hirschtick R.E., Glassroth J., Jordan M.C. et al. Bacterial pneumonia in persons infected with HIV. Pulmonary complications of HIV infection study group // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 3. – P. 82–83.
45. Dunlop Oona, von der Lippe E., Braun J.N. et al. Calprotectin – a diagnostic serum marker in Pneumocystis carinii pneumonia: The 5th European Conference on clinical aspects and treatment of HIV– infection – Copenhagen. – 1995. – № 244. – P. 30.
46. Chaisson R.E. Opportunistic infection prophylaxis update. – Baltimore: Hopkins HIV Report. – 2000. – Vol. 8., №2. – P. 6–8.
47. Pursell K.J., Telzak E.E., Armstrong P. Aspergillus species colonization and invasive disease in patients with AIDS // Clin. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 14. – P. 141–148.
48. Romeu J., Gomes M.C., Sirera G. et al. Organ Involvement by CMV in Autopsy: The 5th European Conference on clinical aspects and treatment of HIV– infection – Copenhagen. – 1995. – № 460. – P. 66.
49. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция или СПИД? // Тех. арх. – 2002. – № 11. – С. 3–6.
50. Moss P.S. Prolonged cryptosporidiosis during primary HIV– infection // J. Infect. – 2005. – Vol. 30, №1. – P. 51–53.
51. Vakil N.B., Schwartz S.M., Buggy B.P. et al. Biliary cryptosporidiosis in HIV– infected people after the waterborne outbreak of cryptosporidiosis in Milwaukee // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 324. – P. 39.
52. WHO. Epidemiological analysis of 629 retrospective cases of leishmania/ HIV– co-infection. – Geneva, 1996. – P.39.

53. Laguna F., Garsia-Samaniego J., Sorviano V. et al. Gastrointestinal Leishmaniasis in HIV- infected patients // Clin. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 19. – P. 48–53.
54. Feneley M.P. HIV – related cardiovascular diseases // Ed. G. Stewart. – 2001. – P. 93–94.
55. Katlama C. The impact of the presentation of cerebral toxoplasmosis // J. Neroradiol. – 2005. – Vol. 22. – №3. – P. 193–195.
56. Feinberg K. A., Losina E., Weinstein M.C. et al. The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy for HIV disease // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344. – P. 824–831.
57. Garsia de Olalla P., Knobel H., Carmona A. et al. Impact of adherence and HAART on survival in HIV – infected patients // J. Acquir. Immunol. Defic. Sindr. – 2005. – Vol. 30. – P. 105–110.
58. Palella F.J., Delaney K.M., Moorman A.C. Declining morbidity and mortality among patients with advanced HIV- infection // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 338. – P. 853–860.
59. Smith C.J., Sabin C.A., Youle M.S. Factors influencing increases in CD4 cell counts of HIV-positive persons receiving longterm highly active antiretroviral therapy // J. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 190. – P. 1860–1868.
60. Le Moing V., Thiebaut R., Chene G. Predictors of longterm increase in CD4 cell counts of HIV-positive persons receiving a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen // Ibid. – 2002. – Vol. 185. – P. 471–480.
61. Deeks S.G., Barbour J.D., Grant R.M., Martin J.M. Duration and predictors of CD4 cell gains in patients who continue combination therapy despite detectable plasma viremia // AIDS. – 2002. – V. 16. – P. 201–207.
62. Chaisson R.E., Keruly J.C., Moore R.D. Association of initial CD4 cell count and viral load with response to HAART // JAMA. – 2000. – V. 284. – P. 3128–3129.
63. Garsia F., De Lazzari E., Plana M. et al. Long- term CD4 cell response to highly active antiretroviral therapy according to baseline CD4 cell count // J. AIDS. – 2004. – V. 36. – P. 702–713.
64. Живиця Д.Г. Динаміка імунологічних показників у хворих на ВІЛ-інфекцію на фоні ВААРТ // Інфекційні хвороби. – 2007. – №11. – С. 26–28.

Піддубна А.І., магістрант;
Чемич М.Д., д-р. мед. наук, професор

Надійшла до редакції 21 жовтня 2008 р.