

¹Сумський державний університет ²Сумський обласний Центр профілактики і боротьби зі СНІДом, ³ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В.Громашевського АМН України», м.Київ

ВИЧ-инфекция и мукозный иммунитет

В последние годы резко вырос интерес к патогенезу природной ВИЧ-инфекции и, прежде всего, к роли мукозного иммунитета. Лимфоидная ткань кишечника содержит основное количество CD4+ Т клеток организма и, как таковая, является главным сайтом репликации вируса. Антиретровирусная терапия ведет, как правило, к неполной супрессии репликации ВИЧ и лишь к замедленной и частичной регенерации мукозных CD4+ Т клеток. Патология, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией, включает выраженную энтеропатию с нарушением проницаемости кишечного барьера, последующую микробную транслокацию, которая в итоге приводит к хроническому воспалению и персистентной активации (локальной и системной) иммунного ответа.

Ключевые слова: вирус иммунодефицита человека/обезьян (ВИЧ/ВИО), ВИЧ/ВИО-инфекция, деплеция CD4+ Т лимфоцитов, микробная транслокация, иммунная активация.

ag_dyachenko@list.ru

Введение

Современная антиретровирусная терапия (АРТ) кардинальным образом изменила жизнь ВИЧ-инфицированных индивидуумов, о чем трудно было даже представить еще 15 лет назад. Используемые в настоящее время в клинике антиретровирусные (АРВ) препараты, относящихся к шести уникальным классам, позволяют добиться и поддерживать у пациентов почти полную супрессию вируса даже в случае его высокой лекарственной устойчивости [17,38]. СПИД-ассоциированные инфекции и злокачественные новообразования сейчас являются достаточно редким событием у пациентов, приступивших к АРТ до того, как содержание CD4+ Т клеток в периферической крови упадет ниже 350 кл/мкл, что является международным стандартом, определяющим начало лечения (не исключено, что в недалеком будущем стартовая точка будет сдвинута на еще более ранний срок [21,39,9]. АРТ уже спасла миллионы жизней по всему миру, хотя до сих пор очень многие нуждающиеся в АРТ не могут ее получить [41].

Несмотря на очевидные успехи, достигнутые в лечении ВИЧ-инфекции, очень серьезные проблемы по-прежнему омрачают жизнь инфицированных людей. Среди них наиболее важными являются сокращение ожидаемой продолжительности жизни не менее, чем на 10 лет и высокий риск преждевременного развития болезней пожилого возраста. В недавних

масштабных когортных исследованиях, проведенных по всему миру, было показано, что несмотря на резкое повышение выживаемости ВИЧ-инфицированных пациентов при современном АРВ-лечении, ожидаемая продолжительность жизни у них на 10 и более лет меньше по сравнению с общей популяцией [29,6]. Частично повышенная смертность может быть результатом факторов риска, присущих потребителям инъекционных наркотиков (ПИН) или коинфекции вирусом гепатита С. Однако в одном из исследований с ограничением числа ПИН указанная тенденция подтверждена [2]. Не выявлено также связи между повышенной смертностью и экологическими факторами. Это значит, что вирус, как таковой, является причиной преждевременной смертности даже в условиях пожизненной АРТ. Важно отметить, что до 2/3 случаев смерти ВИЧ-инфицированных пациентов была следствием заболеваний, ассоциированных не с ВИЧ-инфекцией, а с возрастом, такими как сердечнососудистые заболевания, болезни почек, печени, опухоли, не связанные со СПИДом и т.д. [7,26]. Риск появления таких заболеваний возрастает в 1,5-2 раза [40]. Становится очевидным, что традиционное АРВ-лечение не в состоянии привести к эрадикации вируса и восстановлению в полном объеме нарушенного иммунного статуса. Поэтому возникает потребность скорее не в совершенствовании АРТ, а в разработке новых подходов, основанных на современных данных о патогенезе ВИЧ-инфекции, которые могут стимулировать создание новых поколений препаратов, способных решить волнующие пациентов и врачей проблемы.

В последние годы установлено, что персистентная активация иммунной системы является главной отличительной чертой хронической фазы ВИЧ-инфекции и гораздо более информативным предиктором прогрессии заболевания до этапа СПИД, чем вирусная нагрузка или содержание CD4+ клеток в периферической крови. Персистентная иммунная активация и воспаление являются также ключевыми детерминантами не связанной со СПИДом заболеваемости и смертности при лечении ВИЧ-инфекции. Например, если супрессивная АРТ заметно снижает иммунную активацию, уровень активации Т клеток все равно остается аномально высоким, несмотря на годы продолжающейся вирусной супрессии [12]. Более того, повышенные уровни растворимых маркеров воспаления типа IL-6 и коагуляционного маркера d-Димер тесно ассоциированы с последующей традиционной возрастной смертностью и заболеваемостью сердечнососудистой патологией у находящихся на АРТ индивидуумов [23].

Имеется ряд причин, вызывающих активацию иммунной системы, главная из которых – транслокация бактерий из кишечника. При этом кишечные макрофаги оказываются не в состоянии фагоцитировать транслоцированные бактерии и их продукты распада. В результате микробная транслокация (МТ), сопровождающаяся ранним и прогрессирующим повреждением кишечного эпителия и утратой, в значительной степени, макрофагами фагоцитарных свойств, приводит к диссеминации микробных продуктов и системной иммунной активации. Целью настоящего обзора является обсуждение иммунной активации и

бактериальной транслокации в ходе ВИЧ-инфекции и оценка новых терапевтических возможностей.

Роль микробной транслокации в воспалении и прогрессии ВИЧ-инфекции

ВИЧ-инфекция характеризуется прогрессирующей потерей CD4+ Т клеток и массивной дисрегуляцией иммунной системы, необратимо ведущим к СПИДу. Традиционная модель развития болезни считает, что острая фаза инфекции сопровождается быстрым, но транзиторным снижением содержания CD4+ Т клеток в периферической крови и почти таким же быстрым и полным восстановлением этой потери. Хроническая инфекция, напротив, характеризуется постепенным и глубоким снижением числа CD4+ Т лимфоцитов (рис.1). Таким образом, ВИЧ-инфекция, как полагают, патогенетически связана с относительно медленным разрушением пула CD4+ Т лимфоцитов, что приводит, в конечном итоге, к коллапсу иммунной системы. Эта модель базируется на измерении содержания CD4+ Т клеток в периферической крови.

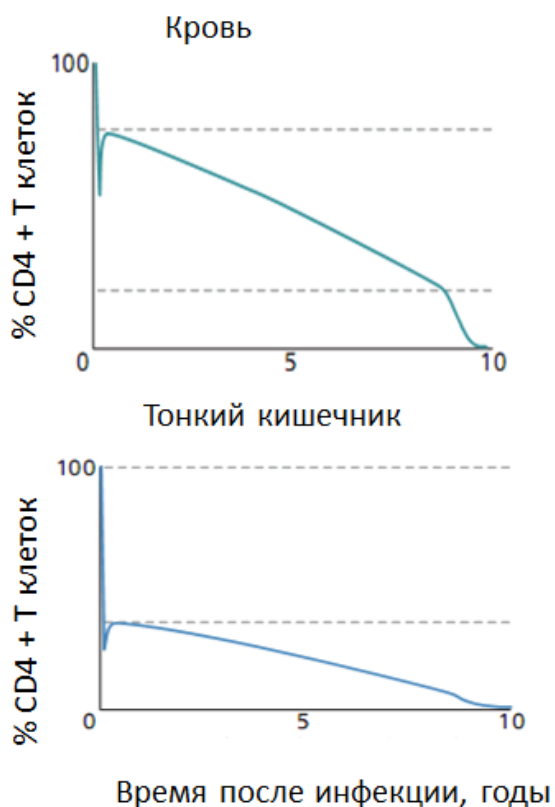


Рисунок 1. Модели развития ВИЧ-инфекции: традиционная (верхняя часть) и пересмотренная (нижняя часть рисунка) [8].

Лишь недавно стала очевидной потенциальная важность воздействия микробных продуктов, попадающих в кровь в результате нарушения

эпителиального барьера кишечника у ВИЧ-положительных индивидуумов, на развитие заболевания. Впервые указали на возможную причинную связь между воспалением, прогрессией ВИЧ-инфекции и циркулирующими уровнями бактериальных продуктов T.P. Stein и соавт. в 1997 г. Было установлено, что относительные уровни бутирата, уникального продукта микробного метаболизма, и провоспалительного цитокина IL-6 были увеличены у ВИЧ-инфицированных пациентов с потерей веса по сравнению с ВИЧ-инфицированными пациентами без потери веса и по сравнению с контрольной группой [37]. Хроническая иммунная активация, характеризующаяся поликлональной активацией В-клеток, была зарегистрирована еще в начале эпидемии ВИЧ-инфекции [24], а затем стали очевидными высокие значения активированных Т-клеток и повышенные уровни циркулирующих цитокинов [13]. Однако иммунная активация долгое время считалась результатом неспособности организма хозяина контролировать вирус, что через усиление функциональных нарушений работы иммунной системы неизбежно должно приводить к прогрессирующему иммунодефициту [15]. Последующие исследования показали, что тотальная деструкция CD4+ Т лимфоцитов кишечной лимфоидной ткани (ЛТК) является ранним и ключевым событием в патогенезе ВИЧ/ВИО-инфекции человека и макаков-резусов [30,16]. Важно отметить, что восстановление мукозального иммунитета было замедленным и неполным даже после эффективной АРТ [16]. Известно, что большая часть лимфоидной ткани организма (до 80% всех Т лимфоцитов) сосредоточена в области кишечника (ЛТК/GALT, gut-associated lymphoid tissue). Известно также, что при лентивирусной инфекции людей и макаков первыми мишенями и местами репликации вируса становятся мукозные CD4+ Т клетки памяти, которые несут корецептор CCR5 ВИЧ и составляют большинство CD4+ Т клеток в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) [33,25]. Содержание CD4+ CCR5+ Т клеток в ЛТК достигает 70% от общего количества лимфоцитов, в то время как в крови и лимфоузлах их не более 12% и 8% соответственно [3]. Эффекторная клетка памяти располагается главным образом вне лимфоидной ткани и эффекторных сайтов, в то время как CCR5- Т клетки находятся в крови и лимфоузлах. Поэтому периферические CD4+ Т клетки не подвержены массивной деструкции во время острой фазы инфекции [33,3]. Динамическое исследование деплеции CD4+ Т клеток у макаков при острой ВИО-инфекции показало, что к 17 дню в лимфоидной ткани тонкой кишки наблюдается почти тотальное разрушение популяции CD4+ Т клеток памяти, в то время как в крови, мезентериальных и ингинальных лимфоузлах общее содержание CD4+ Т лимфоцитов транзиторно снижается не более, чем на 15-20% [8] (рис.2).

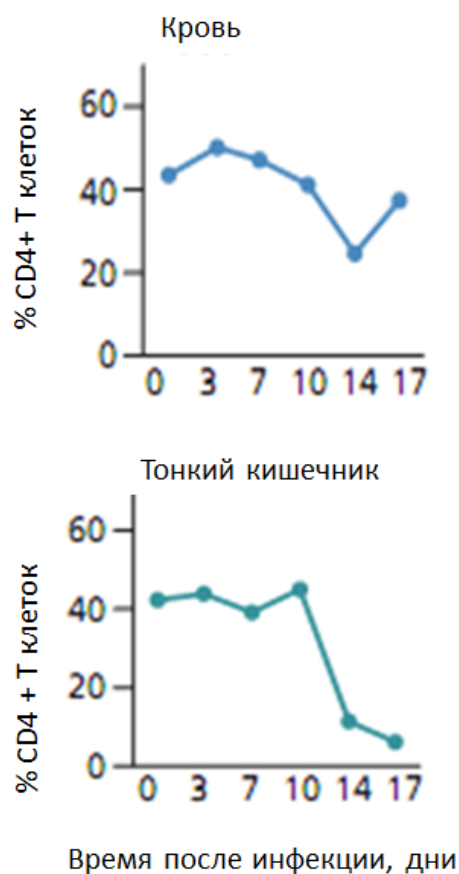


Рисунок 2. Деплеция CD4+ T клеток в периферической крови и лимфоидной ткани тонкого кишечника [Адаптировано из 8].

Полученные данные коренным образом меняют наши представления о патогенезе ВИЧ-инфекции: наиболее драматические события, определяющие дальнейшее течение патологического процесса, происходят на ранних его этапах, в первые 2-4 недели острой фазы заболевания. Этиологическое значение раннего повреждения лимфоидной ткани кишечника для прогрессирования заболевания не было оценено по достоинству до 2006 г., когда J.M. Brenchley и соавт. описали транслокацию микробов или микробных продуктов без явных признаков бактериемии, как одну из основных причин системной иммунной активации при ВИЧ/ВИО-инфекции [4]. Исследователи измерили изменения содержания в плазме крови липополисахарида (ЛПС), основного компонента клеточных мембран грамотрицательных бактерий, имеющего сильные иммуногенные свойства, который широко используется в качестве маркера МТ. У ВИЧ-позитивных и больных СПИДом пациентов уровни ЛПС были значительно повышены. Важно отметить, что уровень ЛПС может быть временно уменьшен у восприимчивых к ВИО-инфекции макаков-резусов после лечение антибиотиками. Повышенные уровни растворимого CD14 (sCD14), который продуцируют CD14+ моноциты/макрофаги в ответ на стимуляцию ЛПС, наблюдаются в начале ВИЧ-инфекции и на стадии СПИДа. Титры природных антител всех классов и особенно IgM к олигосахаридному ядру

ЛПС (EndoCAb), которые связывают и удаляют ЛПС из кровотока, были ниже в острой фазе в начале инфекции по сравнению с неинфицированной популяцией. Авторы сообщили о высокой положительной корреляции между уровнями ЛПС в плазме и количеством циркулирующих CD8+ Т-клеток с активированным CD38+HLA-DR+ фенотипом, что является предиктором смертности от ВИЧ-инфекции [13]. У лиц с низкой или неопределяемой вирусной нагрузкой в отсутствие АРВ-терапии наблюдался более низкий уровень иммунной активации в сочетании с более высокими уровнями ЛПС и EndoCAb, но более низкими уровнями sCD14 по сравнению с теми, у кого ВИЧ-инфекция быстро прогрессирует. Таким образом, в случае успешного контроля организмом ВИЧ-инфекции увеличенная МТ уравнивается увеличением нейтрализации ЛПС, что в сочетании со снижением системного ответа на ЛПС формирует эффективный барьер против хронического воспаления [4]. Интересно, что у отвечающих на АРТ пациентов МТ частично подавлена. Позже было показано, что ответ на АРТ может нормализовать Т клеточные субпопуляции и уменьшить олигоклональную экспансию Т клеток, однако уровень активированных CD8+ Т-клеток остается повышенным [42].

Прямые данные, подтверждающие роль микробной транслокации, как фактора, вызывающего патологическую иммунную активацию при хронической ВИЧ/ВИО-инфекции, были недавно получены J.D. Estes и соавт. [10]. Используя количественный и качественный иммуногистологический анализ в динамике развития ВИО-инфекции авторы показали, что: 1- микробные продукты можно обнаружить в *lamina propria* (LP) толстой кишки, в дренажных и дистальных лимфоузлах, и в печени хронически ВИО-инфицированных макаков резусов (MP); 2 – микробная транслокация ассоциирована с нарушением интегральной целостности кишечного барьера ВИО-инфицированных MP; 3 – степень эпителиальных повреждений коррелирует с интенсивностью микробной транслокации; 4 – повреждение эпителиального барьера и микробная транслокация начинаются, похоже, в поздней стадии острой инфекции (на 14 день после инфицирования); 5 – присутствие микробных продуктов во множестве анатомических сайтов ассоциировано с экспрессией IFN- α и IL-18 в отсутствие значимой локальной вирусной репликации в LP, что согласуется с прямой активацией иммунной системы; 6 – макрофаги хронически ВИО-инфицированных MP кажутся функционально неполноценными по отношению к их способности фагоцитировать транслоцированные микробные продукты; 7 – ни нарушение эпителиального барьера, ни инфильтрация микробных продуктов в LP не происходит во время хронической фазы ВИО-инфекции обезьян вида *Sooty mangabeys* (SM), у которых, в отличие от MP, не происходит патологического прогрессирования естественной ВИО-инфекции. Кроме того, при патогенной ВИО-инфекции снижается уровень экспрессии генов, регулирующих целостность эпителиального барьера, важные пищеварительные и метаболические функции при одновременном

повышении транскрипции генов, связанных с иммунной активацией и воспалением [10].

Таким образом, при патогенной ВИО-инфекции МР происходит повреждение эпителиального барьера ЖКТ, следствием чего является микробная транслокация и, как следствие, персистентная локальная иммунная активация, в основе которой лежит проникновение микробных продуктов типа ЛПС и продукция провоспалительных цитокинов IFN- α и IL-18, в том числе в дистальных лимфоузлах. Напротив, при быстром разрешении иммунной активации в острой фазе ВИО-инфекции мангобеев хроническая инфекция не сопровождается персистентной иммунной активацией, поскольку не наблюдается повреждения кишечного барьера и микробной транслокации. Помимо ЛПС при хронической ВИО-инфекции МР и ВИЧ-инфекции людей в крови возрастает уровень ЛПС-связывающего белка и sCD14 [1]. Эти и другие данные четко подтверждают предположение, что ЛПС прямо стимулирует иммунную систему *in vivo*.

Во время хронической фазы инфекции оставшиеся CD4+ Т клетки медленно разрушаются в лимфоузлах, эффекторных тканях и крови пока большинство из них не погибнет, что приводит к развитию оппортунистических инфекций и терминальной стадии заболевания, известной как СПИД. При хронической инфекции важнейшим предиктором развития заболевания является уровень иммунной активации, которая характеризуется ускоренным клеточным циклом, высоким уровнем апоптоза лимфоцитов, нарушением регуляции клеточного цикла и повышенным уровнем провоспалительных цитокинов [31,32]. Таким образом, массивная инфекция CD4+ Т клеток в ЛТК прямо ассоциирована с воспалением слизистой кишечника и нарушением целостности кишечного барьера, что приводит к транслокации бактерий из просвета кишки в периферическую кровь [4]. МТ и персистентная иммунная активация вызывают, в числе прочего, активацию фагоцитарной системы, о чем можно судить по уровню IFN- α , однако эффективного фагоцитоза микробных продуктов моноцитами/макрофагами при этом не наблюдается, что свидетельствует о функциональной неполноценности этих клеток при ВИЧ-инфекции [18,36]. Анализ восстановления иммунитета после АРТ показал, что быстрое восстановление числа CD4 + Т-клеток до ≥ 500 кл/мкл обусловлено более низким стартовым (до АРТ) уровнем ЛПС и более высоким уровнем sCD14 [35]. Поэтому отсутствие восстановления CD4 у лиц с подавленной репликацией вируса может быть вызвано активацией иммунной системы, обусловленной повышенными концентрациями ЛПС и других микробных продуктов в русле крови, что связано с изменениями кишечной проницаемости [34]. Из этого следует, что АРВ-терапия должна быть подкреплена механизмами, которые смогут обеспечить снижение проницаемости кишечного барьера, прежде всего за счет оптимизации кишечной микрофлоры, стимулирование неспецифических факторов очистки крови от бактерий и их продуктов, снижение патологической активации иммунной системы после острой ВИЧ-инфекции [19].

Роль Th17 лимфоцитов и регуляторных (Treg) лимфоцитов в патогенезе ВИЧ-инфекции

Лимфоидная ткань кишечника является основным участком репликации вируса, поэтому гибель CD4+ Т клеток на ранних фазах острой ВИЧ- и ВИО-инфекции [3,16], апоптоз эпителиальных клеток и потеря интегральной целостности слизистой приводит к аномально высокому уровню МТ, которая индуцирует активацию иммунной системы [27]. Th17 лимфоциты являются важнейшей и крупнейшей субпопуляцией CD4+ Т клеток. Они играют ключевую роль в борьбе против микробной транслокации, стимулируя пролиферацию эпителиальных клеток, продукцию ими антибактериальных дефензинов и рекрутирование нейтрофилов в мукозную лимфоидную ткань для элиминации бактерий и их продуктов [28]. Известно, что при хронической ВИЧ/ВИО-инфекции в LP наблюдается только ограниченная вирусная репликация, т.е. повреждение эпителиального барьера не может быть следствием прямого действия вируса. Наиболее вероятный механизм связан с преимущественной потерей Th17 клеток в ЛТК при лентивирусной инфекции [5], поскольку именно эти клетки продуцируют цитокины, важные для пролиферации энтероцитов, и антибактериальные дефензины [28], а IL-17, как было недавно показано, супрессирует опосредованное клетками Th1 повреждение кишечного эпителия. Сохранение этой субпопуляции клеток в кишечнике хронически ВИО-инфицированных мангобеев способствует сохранению целостности эпителиального барьера.

Таким образом, ранняя и массивная потеря Th17 клеток из ЛТК во время ВИЧ- и ВИО-инфекции является ключевой детерминантой микробной транслокации [11]. При этом деплеция Th17 клеток сопровождается дифференцировкой Treg клеток из общего с Th17 лимфоцитами предшественниками и их экспансией, приводя к замкнутому циклу МТ и деплеции Th17 клеток. Следует, однако, указать, что указанные события характерны лишь для патологической ВИО-инфекции макаков резусов, в то время как у мангобеев и зеленых обезьян при естественной инфекции и выраженном истощении пула CD4+ Т клеток МТ и хронической иммунной активации не наблюдается. Более того, даже при длительном уменьшении числа CD4+ Т клеток инфекция имеет ограниченный характер и не прогрессирует до стадии иммунодефицита.

Повышение микробной транслокации на ранних стадиях заболевания ассоциировано также со значительными изменениями бактериальной флоры кишечника и усилением мукозного воспаления [14]. Однако остается неясным, являются ли изменения микробной флоры причиной или следствием мукозного воспаления и микробной транслокации. Хотя маркеры микробной транслокации (например, уровни бактериальных липополисахаридов, растворимого CD14 и бактериальной 16S рДНК) снижаются в ходе супрессивной АРТ, они остаются персистентно аномальными даже после нескольких лет лечения [20]. При этом восстановление CD4+ клеток в ЛТК происходит много медленнее, чем в

периферической крови, а деплеция Th17 клеток сохраняется, очевидно, пожизненно [16]. Высокий уровень в крови ЛПС и других бактериальных продуктов приводит к экспрессии моноцитами тканевых факторов, которые, в свою очередь, активируют каскад коагуляции, о чем можно судить по уровню маркера коагуляции d-Димера, с последующим образованием тромбов. В конечном итоге это приводит к развитию сердечнососудистых заболеваний часто с тромбоэмболическими осложнениями.

Заключение

Лимфоидная ткань кишечника является ключевым элементом взаимодействия лентивирусов приматов и хозяина. Действительно, механизм инфицирования, как правило, включает мукозный путь передачи ВИЧ через слизистую влагиалища или прямой кишки; ЛТК является основным местом репликации вируса на всех стадиях инфекции; наконец, прогрессирующая дисфункция мукозного иммунитета формирует ассоциированный с инфекцией системный иммунодефицит. Однако точные клеточные и молекулярные механизмы, лежащие в основе сложных взаимоотношений вируса и организма хозяина, остаются еще во многом неясными. Отсутствие этих знаний затрудняет проведение эффективной антиретровирусной терапии, способной привести к эрадикации вируса и восстановлению нормального иммунного статуса. Приведенные выше результаты ряда исследований показывают, что гибель CD4+ Т клеток и истощение популяции, которые лежат в основе прогрессии заболевания до стадии СПИД, происходят, прежде всего, и в больших масштабах в ЛТК, а не в периферической крови и вторичных лимфоидных органах (лимфоузлах, селезенке). Поскольку большинство ВИЧ-инфицированных людей попадают в поле зрения медицинских работников уже по окончании острой фазы инфекции, необходимо провести исследования, которые позволят определить клиническое значение хронической деплеции мукозных CD4+ Т лимфоцитов. Предстоит, в частности, ответить на следующие вопросы: является ли деплеция мукозных CD4+ Т лимфоцитов более четким предиктором прогрессии заболевания и риска возникновения СПИДа, чем уровень этих клеток в периферической крови? Должен ли мониторинг уровня CD4+ Т клеток в ЛТК, а также иммунный статус в целом стать частью клинического наблюдения над ВИЧ-инфицированными пациентами? Могут ли результаты анализа состояния иммунной системы использоваться для решения вопроса о начале АРТ? Обратима ли деплеция CD4+ Т клеток в условиях подавленной репликации вируса?

Большое количество исследований, выполненных как на ВИЧ-инфицированных пациентах, так и на ВИО-инфицированных низших обезьянах (макаках резусах, мангобеях, зеленых обезьянах), показывает, что характерной чертой патогенной ВИЧ/ВИО-инфекции является хроническая генерализованная иммунная активация, которая ассоциирована с развитием заболевания. Эта персистентная иммунная активация включает: повышение количества Т и В клеток, несущих активированный фенотип; ускоренный

кругооборот лимфоцитов с аномалиями в регулировке клеточного цикла и высокий уровень провоспалительных цитокинов и хемокинов. Важно, что степень хронической иммунной активации строго коррелирует с развитием патологического процесса у ВИЧ-инфицированных. Возможный механизм этой связи заключается в том, что персистентная потеря эффекторных CD4+ Т клеток в ЛТК сопровождается нарушением важнейших функций мукозного иммунитета, что приводит к нарушению интегральной целостности эпителиального барьера и транслокации из просвета кишечника в кровоток бактерий и их продуктов (ЛПС и других). Эти микробные продукты, в свою очередь, вызывают широкую и неспецифическую активацию иммунной системы через TLR-рецепторы и последующую «побочную» активацию не примированных к ВИЧ антигенам лимфоцитов. Ряд весомых, но непрямых свидетельств подтверждает эту патогенетическую цепочку: у некоторых пациентов с ВИЧ-инфекцией и СПИДом обнаружена энтеропатия, сопровождающаяся повышенным апоптозом энтероцитов [22]; высокий уровень вирусной репликации и деплеции CD4+ Т клеток коррелирует с пониженной экспрессией генов, контролирующих и поддерживающих целостность эпителиального барьера, и повышенной транскрипцией генов, ассоциированных с иммунной активацией и воспалением; микробная транслокация наблюдается и при других патологических процессах, сопровождающихся воспалением слизистой кишечника.

В то же время сравнительный анализ ВИЧ-инфекции у человека и ВИО-инфекции у восприимчивых и невосприимчивых обезьян показал, что острая и массивная гибель CD4+ Т клеток в ЛТК является необходимым, но недостаточным условием развития заболевания до стадии СПИД. Необходимы какие-то дополнительные факторы, способствующие этому процессу. Если это так, то в чем значение гибели мукозных CD4+ Т лимфоцитов и почему при естественной инфекции некоторые виды обезьян остаются здоровыми, несмотря на низкий уровень этих клеток в слизистой и крови? Поскольку вирус является одним и тем же, остается сделать вывод, что проблема заключается в некоторых тонкостях иммунного ответа хозяев на вирусную инфекцию, которые еще предстоит уточнить. Априори, можно предположить, например, что природные хозяева ВИО эволюционно лучше подготовлены к встрече с вирусом и более толерантны к масштабной гибели CD4+ Т клеток, функции которых могут взять на себя другие, CD4- клетки, такие как НК клетки, $\gamma\delta$ Т клетки, макрофаги и другие. Остаются нерешенными и другие вопросы патогенеза ВИЧ-инфекции. Так, неясно, чем конкретно вызывается микробная транслокация: потерей мукозных CD4+ Т клеток, другими проявлениями недостаточности кишечного иммунитета, прямым повреждением эпителиальных клеток? Неясным остается точный механизм иммунной активации посредством ЛПС и подобных молекул.

Однако, несомненно, центральным вопросом патогенеза ВИЧ-инфекции остается вопрос, может ли и в какой степени произойти восстановление уровня CD4+ Т клеток и мукозного иммунитета в целом при условии стойкой

супрессии репликации вируса. Имеющиеся противоречивые данные будут предметом обсуждения следующей статьи.

Список литературы

1. Ancuta P., Kamat A., Kunstman K.J. et al. Microbial translocation is associated with increased monocyte activation and dementia in AIDS patients// PLoS ONE.- 2008.- 3: e2516.
2. Bhaskaran K., Hamouda O., Sannes M. et al. Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population// JAMA.- 2008.-V.300.-P.51.
3. Brenchley J.M., Schacker T.W., Ruff L.E. et al. CD+4 T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract// J. Exp. Med.- 2004.-V. 200.-P.749-759.
4. Brenchley J.M., Price D.A., Schacker T.W. et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection// Nat. Med.- 2006.-V.12.-P.1365–1371.
5. Brenchley J.M., Paiardini M., Knox K.S. Differential Th17 CD4 T-cell depletion in pathogenic and nonpathogenic lentiviral infections// Blood.- 2008.-V.112.-P. 2826–2835.
6. Collaboration TATC. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies// The Lancet.- 2008.-V.372.-P.293–299.
7. Deeks S.G., Phillips A.N. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity// BMJ.- 2009.-V.338.-P.a3172.
8. Douek D. HIV Disease Progression: Immune Activation, Microbes, and a Leaky Gut// Top. HIV Med.- 2007.-V.15(4).-P.114-117.
9. Emery S., Neuhaus J.A., Phillips A.N. et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naïve participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study// J. Infect. Dis.- 2008.-V.197.-P1133–1144.
10. Estes J.D., Harris L.D., Klatt N.R. et al. Damaged Intestinal Epithelial Integrity Linked to Microbial Translocation in Pathogenic SIV Infections// PLoS Pathog.- 2010.6(8): e1001052. doi:10.1371/journal.ppat.1001052.
11. Favre D., Lederer S., Kanwar B. et al. Critical loss of the balance between Th17 and T regulatory cell populations in pathogenic SIV infection// PLoS Pathog 2009;5:e1000295.
12. French M.A., King M.S., Tschampa J.M., da Silva B.A., Landay A.L. Serum immune activation markers are persistently increased in patients with HIV infection after 6 years of antiretroviral therapy despite suppression of viral replication and reconstitution of CD4+ T cells// J. Infect. Dis.- 2009.-V200.-P.1212–1215.
13. Giorgi J.V., Hultin L.E., McKeating J.A. et al. Shorter survival in advanced human immunodeficiency virus type 1 infection is more closely associated

- with T lymphocyte activation than with plasma virus burden or virus chemokine coreceptor usage// *J. Infect. Dis.*- 1999.-V.179.-P.859–870.
14. Gori A., Tincati C., Rizzardini G. et al. Early impairment of gut function and gut flora supporting a role for alteration of gastrointestinal mucosa in human immunodeficiency virus pathogenesis// *J.Clin.Microbiol.*- 2008.-V.46.-P.757–758.
 15. Grossman Z., Meier-Schellersheim M., Paul W.E., Picker L.J. Pathogenesis of HIV infection: What the virus spares is as important as what it destroys// *Nat. Med.*- 2006.-V.12.-P.289–295.
 16. Guadalupe M., Reay E., Sankaran S. et al. Severe CD4+ T-cell depletion in gut lymphoid tissue during primary human immunodeficiency virus type 1 infection and substantial delay in restoration following highly active antiretroviral therapy// *J. Virol.*- 2003.-V.77.-P.11708–11717.
 17. Gulick R.M., Lalezari J., Goodrich J. et al. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection// *N. Engl. J. Med.*- 2008.- V.359.-P.1429–41.
 18. Hofer U., Schlaepfer E., Baenziger S. et al. Inadequate clearance of translocated bacterial products in HIV-infected humanized mice// *PLoS Pathog.* 2010;6 doi: 10.1371/journal.ppat.1000867.
 19. Hunt P.W. Th17, Gut, and HIV: Therapeutic Implications //*Curr. Opin. HIV/AIDS.*-2010;5(2):189–193. doi:10.1097/COH.0b013e32833647d9.
 20. Jiang W., Lederman M.M., Hunt P. et al. Plasma Levels of Bacterial DNA Correlate with Immune Activation and the Magnitude of Immune Restoration in Persons with Antiretroviral-Treated HIV Infection// *J. Infect. Dis.*- 2009.-V.199.-P.1177–1185.
 21. Kitahata M.M., Gange S.J., Abraham A.G. et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival// *N. Engl. J. Med.*- 2009.-V.360.-P.1815–1826.
 22. Kotler D. HIV infection and the gastrointestinal tract// *AIDS.*- 2005.-V.19.-P.107-117.
 23. Kuller L.H., Tracy R., Belloso W. et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection/ *PLoS Med.*- 2008;5:e203.
 24. Lane H.C., Masur H., Edgar L.C. et al. Abnormalities of B-cell activation and immunoregulation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome// *N. Engl. J. Med.*- 1983.-V.309.-P.453–458.
 25. Lederman M.M., Penn-Nicholson A., Cho M., Mosier D. Biology of CCR5 and its role in HIV infection and treatment// *JAMA.*- 2006.-V.296.-P.815–826.
 26. Lewden C., May T., Rosenthal E. et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The “Mortalite 2000 and 2005” surveys (ANRS EN19 and Mortavic)// *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*- 2008.-V.48.-P.590–598.

27. Li Q., Estes J.D., Duan L. et al. Simian immunodeficiency virus-induced intestinal cell apoptosis is the underlying mechanism of the regenerative enteropathy of early infection// *J. Infect. Dis.*- 2008.-V.197.-P.420–429.
28. Liang S.C., Tan X.Y., Luxenberg D.P. et al. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides// *J. Exp. Med.*- 2006.-V.203.-P.2271–2279.
29. Lima V.D., Hogg R.S., Harrigan P.R. et al. Continued improvement in survival among HIV-infected individuals with newer forms of highly active antiretroviral therapy// *Aids.*- 2007.-V.21.-P.685–692.
30. Mattapallil J.J., Douek D.C., Hill B. et al. Massive infection and loss of memory CD4+ T cells in multiple tissues during acute SIV infection// *Nature.*- 2005.-V.434.-P.1093–1097.
31. Paiardini M., Cervasi B., Dunham R. et al. Cell-cycle dysregulation in the immunopathogenesis of AIDS// *Immunol. Res.*- 2004.-V.29.-P.253–268.
32. Paiardini M., Cervasi B., Sumpter B. et al. Perturbations of cell cycle control in T cells contribute to the different outcomes of simian immunodeficiency virus infection in rhesus macaques and sooty mangabeys// *J. Virol.*-2006.-V.80.-P.634–642.
33. Picker L.J. Immunopathogenesis of acute AIDS virus infection// *Curr. Opin. Immunol.*- 2006.-V.18.-P.3995.
34. Piconi S., Trabattoni D., Gori A. et al. Immune activation, apoptosis, and Treg activity are associated with persistently reduced CD4+ T-cell counts during antiretroviral therapy// *AIDS.*-2010.-V.24.-P.1991–2000.doi: 10.1097 /QAD.0b013e32833c93ce.
35. Rajasuriar R., Booth D., Solomon A. et al. Biological determinants of immune reconstitution in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: The role of interleukin 7 and interleukin 7 receptor alpha and microbial translocation// *J. Infect. Dis.*- 2010.-V.202.-P.1254–1264. doi: 10.1086/656369.
36. Rempel H., Sun B., Calosing C., Pillai S.K., Pulliam L. Interferon-alpha drives monocyte gene expression in chronic unsuppressed HIV-1 infection// *AIDS.* 2010;24:1415–1423.
37. Stein T.P., Koerner B., Schluter M.D. et al. Weight loss, the gut and the inflammatory response in aids patients// *Cytokine.*- 1997.-V.9.-P.143–147.
38. Steigbigel R.T., Cooper D.A., Kumar P.N. et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection// *N. Engl. J. Med.*- 2008.-V.- 359.- P.339–354.
39. Sterne J.A., May M., Costagliola D. et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies// *Lancet.*- 2009.-V.373.-P.1352–1363.
40. Triant V.A., Lee H., Hadigan C., Grinspoon S.K. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease// *J. Clin. Endocrinol. Metab.*- 2007.-V.92.-P.2506–2512.

41. UNAIDS. Report on the global AIDS epidemic: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and World Health Organization (WHO). 2008. P.1-36.
42. Yin L., Rodriguez C.A., Hou W. et al. Antiretroviral therapy corrects HIV-1-induced expansion of CD8+ CD45RA+ CD27- CD11a(bright) activated T cells// J. Allergy Clin. Immunol.- 2008.-V.122.-P.166-172.

А.Г.Дьяченко¹, С.Л.Грабовый², П.А.Дьяченко³

¹Сумський державний університет ²Сумський обласний Центр профілактики і боротьби зі СНІДом, ³ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В.Громашевського АМН України», м.Київ

ВІЛ-інфекція і мукозний імунітет

В останні роки значно зріс інтерес до патогенезу природної ВІЛ-інфекції і, перш за все, до мукозного імунітету. Лімфоїдна тканина кишечника містить основну частину CD4+ Т клітин організму і, як така, є провідним сайтом реплікації вірусу. Антиретровірусна терапія призводить, зазвичай, до неповної супресії реплікації ВІЛ і лише до повільної та часткової регенерації мукозних CD4+ Т клітин. Патологія, яка асоційована з ВІЛ-інфекцією, включає визначену ентеропатію з порушенням цілісності кишкового бар'єру, подальшу мікробну транслокацію, котра кінець кінцем приводить до хронічного запалення та персистентної активації (локальної та системної) імунної відповіді.

Ключові слова: вірус імунодефіциту людини/мави (ВІЛ/ВІМ), ВІЛ/ВІМ-інфекція, деплеція CD4+ Т лімфоцитів, мікробна транслокація, імунна активація.

A.G.Dyachenko, S.L.Grabovyi, P.A. Dyachenko

HIV-infection and mucosal immunity

There has recently been a resurgence of interest in the gastrointestinal pathology observed in patients infected with HIV. The gastrointestinal tract is a major site of HIV replication, which results in massive depletion of lamina propria CD4 T cells during acute infection. Highly active antiretroviral therapy leads to incomplete suppression of viral replication and substantially delayed and only partial restoration of gastrointestinal CD4 T cells. The gastrointestinal pathology associated with HIV infection comprises significant enteropathy with increased levels of inflammation and decreased levels of mucosal repair and regeneration. Assessment of gut mucosal immune system has provided novel directions for therapeutic interventions that modify the consequences of acute HIV infection.

Key words: human immunodeficiency virus/simian immunodeficiency virus (HIV/SIV), depletion of CD4+ T cells, bacterial translocation, immune activation.