

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

лактика внутріутробного зараження плода у вагітних: обнадіжувальна перспектива // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2004. – № 1. – С. 3-18.

PERINATAL ASPECTS OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

O.I. Khlibovska, A.V. Boychuk, V.I. Koptuykh, V.S. Shadrina

SUMMARY. Timely diagnostics of cytomegalovirus infection and treatment with anticytomegalovirus

γ-globulin during the pregnancy allowed to lower the frequency of complications of gestation period, perinatal losses and realization of intrauterine infection with early neonatal period.

Key words: cytomegalovirus infection, pregnancy, prevention of complications.

© Бабій Н.О., Щербінська А.М., 2007
УДК 616.9.578.828:578.891

Н.О. Бабій, А.М. Щербінська

КО-ІНФЕКЦІЇ ВІРУСНОГО ГЕНЕЗУ У ХВОРИХ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ

Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України

Представлено результати дослідження частоти виявлення серологічних маркерів ко-інфекцій вірусного генезу в осіб, хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД, які перебувають на ВААРТ. Досліджено взаємозв'язок між рівнем вірусного навантаження ВІЛ, кількістю CD4 лімфоцитів та наявністю маркерів активної реплікації збудників ко-інфекцій, спричинених вірусами групи герпесу (цитомегаловірусом – ЦМВ, вірусом простого герпесу 1 та 2 типів – ВПГ^{1/2}, вірусом Епштейна-Барр – ЕБВ), а також вірусами гепатитів В і С, у плазмі ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

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

Зростання імунодефіциту в осіб, хворих на ВІЛ-інфекцію, супроводжується розвитком вторинних захворювань інфекційної та неінфекційної природи. Серед них особливе місце займають опортуністичні інфекції, до збудників яких належать ЦМВ, ВПГ^{1/2} та ЕБВ. Крім того, у ВІЛ-позитивних осіб існує високий ризик захворювання на вірусні гепатити В й С, оскільки їх збудники мають спільні з ВІЛом шляхи передачі. Останнім часом вірусні гепатити розглядають як одну із основних причин смертності ВІЛ-інфікованих осіб [1].

Вірусні ко-інфекції здатні суттєво впливати на перебіг ВІЛ-інфекції. Так, клінічно виражені форми інфекцій, спричинені вірусами групи герпесу, які

найчастіше виявляються у хворих на ВІЛ-інфекцію у III клінічній стадії, мають у таких пацієнтів більш агресивний характер з частими рецидивами і генералізованими проявами, що ускладнює перебіг основного захворювання. Інфекції герпетичної природи є одним з основних факторів, які визначають зниження показників клітинної ланки імунітету і зростання рівня смертності ВІЛ-інфікованих осіб [2].

Вплив вірусів гепатитів В і С на перебіг ВІЛ-інфекції до сьогодні залишається не повністю з'ясованим. При вивченні цього питання різними групами дослідників були отримані протилежні результати [3, 4]. Так, ряд авторів стверджує, що гепатит С не впливає на перебіг ВІЛ-інфекції та на ефективність високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ) [5]. Однак, в багатьох роботах було показано, що при ко-інфекції ВІЛ/ВГС у відповідь на ВААРТ спостерігається повільне, недостатнє підвищення кількості CD4-лімфоцитів, зростає ризик розвитку СНІДу та смертність ВІЛ-інфікованих [6]. До того ж, гепатит С може посилювати гепатотоксичність, спричинену препаратами для лікування ВІЛ-інфекції [7].

Питання щодо впливу ВГВ на перебіг ВІЛ-інфекції також залишається недостатньо вивченим. Збільшення реплікативної активності ВІЛ при ко-інфекції ВГВ багатьом дослідникам видається сумнівним, у той час як зв'язок гепатиту В зі зростан-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ням ступеня гепатотоксичності за умови ВААРТ вважається більш імовірним [8, 9]. Однак, ще на початку 90-х рр. було показано, що регуляторні білки ВГВ здатні посилювати реплікацію ВІЛ шляхом зв'язування зі специфічними ділянками геному ВІЛ в ділянці LTR [10]. Тобто, проблема поширення гепатитів В і С серед осіб, хворих на ВІЛ-інфекцію, та вплив їх на перебіг хвороби і ефективність ВААРТ потребує подальшого вивчення.

Метою роботи було встановлення спектру ко-інфекцій вірусного генезу у хворих на ВІЛ-інфекцію та дослідження впливу цих інфекцій на розвиток імунodefіциту за рівнем вірусного навантаження ВІЛ та кількістю CD4 лімфоцитів.

Матеріали і методи

У зразках сироватки крові 250 пацієнтів з ВІЛ-інфекцією методом ІФА виявляли маркери гепатитів В (HBsAg, IgM+G до HBcAg) та С (IgG до Core-, NS3-, NS4-, NS5-антигенів), ЦМВ (IgM та IgG), ВПГ^{1/2} (IgM та IgG) та ЕБВ (IgM та IgG до капсидного антигену ЕБВ). Для дослідження використовували тест-системи виробництва НВО «Діагностичні системи» (Росія), АТЗТ НВК «Діапроф-мед» (Україна) та «DiaSorin» (Італія). З метою встановлення реплікативно-активних форм вірусів гепатитів В та С, в зразках плазми осіб, в яких були виявлені серологічні маркери цих інфекцій, методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) визначали наявність РНК ВГС та ДНК ВГВ. У всіх пацієнтів з активною реплікацією вірусу гепатиту С встановлювали його генотип. Дані щодо кількості CD4 лімфоцитів отримано з історій хвороб пацієнтів.

Рівень вірусного навантаження (ВН) ВІЛ визначали методом ПЛР у режимі RealTime за допомогою діагностичного набору для кількісного визначення вірусу імунodefіциту людини типу 1 (ВІЛ-1) «RealTime HIV-1» Abbott Laboratories Inc. Дослідження здійснювали за методиками виробників. Отримані результати оброблялися статистично.

В дослідну групу входили хворі на різних стадіях ВІЛ-інфекції віком від 21 до 45 років, інфіковані ВІЛ парентеральним і статевим шляхом. Схема ВААРТ для більшості ВІЛ-інфікованих осіб складалася з 3 АРВ-препаратів першого ряду (зидовудин + ламівудин + нелфінавір). Всі пацієнти перебували на ВААРТ не менше 6 міс.

Результати досліджень та їх обговорення

Перший етап роботи був присвячений виявленню серологічних маркерів вірусних ко-

інфекцій в осіб, хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД. Було встановлено, що всі пацієнти мали антитіла класу IgG до тих чи інших збудників ко-інфекцій вірусного генезу. Так, у зразках сироватки всіх пацієнтів дослідної групи виявляли IgG до капсидного антигену ЕБВ, а до ВПГ^{1/2} та ЦМВ – у 96 і 92,5 % пацієнтів відповідно. Натомість IgM до ЕБВ виявлено у 9 осіб (3,6 %), до ВПГ^{1/2} – у 10 (4,0 %), до ЦМВ – у 24 ВІЛ-інфікованих (9,6 %). Маркери вірусних гепатитів було виявлено у 183 з 250 пацієнтів (73,2 %). При цьому тест на наявність HBsAg був позитивним у 18 осіб (7,2 %), на IgM+G до HBcAg – у 120 (48,0%), а IgG до ВГС виявлялись у 148 пацієнтів (59,2 %). Слід зазначити, що у більшості випадків у зразках сироватки анти-ВГС-позитивних пацієнтів виявлявся повний набір спектру антитіл до антигенів ВГС (антитіла класу IgG до Core-, NS3-, NS4-, NS5-антигенів). Це, як правило, корелює з активною реплікацією збудника гепатиту С (мал. 1). Привертає увагу той факт, що у 38,4 % пацієнтів даної групи діагностовано мікст-гепатити (гепатит С + гепатит В).

Аналіз частоти виявлення серологічних маркерів ко-інфекцій вірусного генезу залежно від шляху інфікування ВІЛ показав, що маркери гепатиту В частіше виявляли в осіб зі статевим шляхом інфікування, а маркери гепатиту С та мікст-гепатити – в осіб, які інфікувалися ВІЛ через парентеральне введення наркотиків. Серед пацієнтів, у яких не було виявлено маркерів вірусних гепатитів, більшість (89,3 %) – інфіковані ВІЛ статевим шляхом. Маркери активації герпетичних інфекцій встановлювали серед осіб з різними шляхами інфікування ВІЛ приблизно з однаковою частотою.

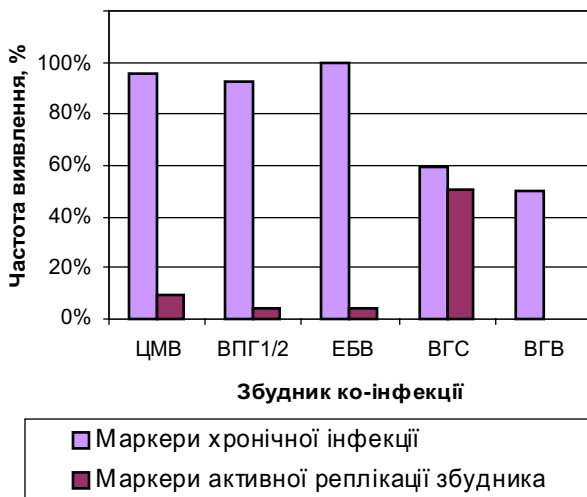
Привертало увагу широке розповсюдження серологічних маркерів гепатитів В і С у хворих на ВІЛ-інфекцію. Тому для встановлення наявності або відсутності активної реплікації збудників вірусних гепатитів у плазмі анти-ВГС- та анти-ВГВ-позитивних осіб методом ПЛР виявляли нуклеїнові кислоти ВГС та ВГВ. Визначено, що в 126 (85,1 %) зразках плазми пацієнтів була присутня РНК вірусу гепатиту С (мал. 1). Дослідження генотипової приналежності ВГС показало, що найчастіше реєструвався генотип 1b – у 55,4 % пацієнтів, дещо рідше генотипи 3a та 1a – в 26,4 та 17,2 % випадків відповідно; генотип 2 ВГС встановлювали в поодиноких випадках. Результати ПЛР підтверджують високий показник частоти активації збудника гепатиту С, отриманий на основі ІФА.

ДНК ВГВ у зразках плазми HBsAg-позитивних та/чи анти-HBc-позитивних осіб не виявлялася.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Це може бути пов'язано з тим, що у більшості хворих в схему ВААРТ включено препарат Ламівудин (ЗТС), який входить в схему I лінії терапії ВІЛ-інфекції, а також застосовується для терапії гепатиту В. Тобто, на основі отриманих результатів, можна стверджувати, що вищезазначена схема ВААРТ досить ефективно пригнічує реплікацію ВГВ. Крім того, в літературі описано феномен супресії реплікації ВГВ в осіб з гострим чи хронічним гепатитом С [11].

Відомо, що важливим показником прогресування ВІЛ-інфекції є рівень вірусного навантаження ВІЛ-1 у плазмі крові інфікованих осіб. Ми вивчили можливий вплив ко-інфекцій вірусного генезу на перебіг ВІЛ-інфекції за рівнем вірусного навантаження ВІЛ.



Мал. 1. Частота виявлення серологічних маркерів ко-інфекцій вірусного генезу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Примітка. Враховувались наступні маркери активної реплікації вірусів: при інфекції ЦМВ, ВПГ^{1/2} та ЕБВ – ІgМ до антигенів цих вірусів, ВГС – присутність РНК ВГС у плазмі крові, ВГВ – присутність ДНК ВГВ у плазмі крові.

Проведений аналіз показав, що кількість РНК ВІЛ-1 у зразках плазми більшості пацієнтів не перевищувала 75 копій/мл. Однак у 31 особи (12,4 %) спостерігалось зростання рівня вірусного навантаження вище 1 000 копій РНК ВІЛ-1/мл плазми. Згідно з протоколами CDC [12], рівень РНК ВІЛ вище 1 000 РНК-копій в 1 мл плазми свідчить про прогресування ВІЛ-інфекції та є показником неефективності даної схеми ВААРТ.

У групі пацієнтів, які мали маркери гепатитів В і С, частка осіб з високим (вище 1 000 РНК-копій/

мл) рівнем вірусного навантаження ВІЛ становила 11,4 %: серед ВІЛ/ВГС-ко-інфікованих пацієнтів -13,3 %, у групі ВІЛ/ВГВ-ко-інфікованих – 10,3 %. Серед пацієнтів, які не мали маркерів вірусних гепатитів, цей показник становив 13,4 %. Тобто, достовірної різниці між показниками різних груп не встановлено ($P>0,05$). Крім того, не було виявлено залежності рівня вірусного навантаження ВІЛ-1 в осіб з ко-інфекцією ВГС від генотипу вірусу гепатиту С: приблизно однакова кількість пацієнтів з генотипами ВГС 1а, 1b та 3а мала показники ВН вище 1 000 РНК-копій/мл.

Серед усіх хворих на ВІЛ-інфекцію, в яких було виявлено антитіла класу ІgМ до вірусів групи герпесу, лише в одного пацієнта відмічалось зростання рівня вірусного навантаження ВІЛ вище 1 000 РНК-копій/мл плазми. У сироватці крові цього пацієнта були виявлені ІgМ до CMV, але водночас у нього була активація гепатиту С.

Для аналізу впливу вірусних ко-інфекцій на рівень CD4 лімфоцитів у ВІЛ-інфікованих осіб, всі пацієнти дослідної групи були розділені на 6 груп: 1-а група – пацієнти, які не мали серологічних маркерів вірусних ко-інфекцій; 2-а група – особи, які мали маркери вірусу гепатиту С; 3-я група – хворі, які мали маркери вірусу гепатиту В; 4-а група – пацієнти, які мали маркери мікст-інфекції ВГС+ВГВ; 5-а група – люди, які мали антитіла класу ІgМ до вірусів групи герпесу; 6-а група – хворі, які мали маркери вірусних гепатитів та герпетичних інфекцій в стадії загострення. Виявилось, що немає статистично достовірної різниці між середніми показниками рівня CD4 лімфоцитів для всіх груп пацієнтів (табл. 1).

Таблиця 1

Рівень CD4 лімфоцитів у ВІЛ-інфікованих осіб з виявленими маркерами вірусних ко-інфекцій

Група пацієнтів	Середня кількість CD4 лімфоцитів, абс. число (кл. мкл)
1	299,5
2	352,5
3	326,5
4	296,8
5	326,8
6	331,4

Тобто, для пацієнтів, які увійшли в групу дослідження, не було встановлено залежності рівня CD4 лімфоцитів від наявності ко-інфекцій вірусного генезу. Слід зауважити, що на даному етапі дослідження враховувались ко-інфекції вірусного ге-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

незу під час активної реплікації їх збудників, крім гепатиту В, для якого не було зареєстровано випадків активації серед пацієнтів групи дослідження.

Висновки

1. Аналіз спектру ко-інфекцій вірусного генезу у ВІЛ-інфікованих осіб показав широке розповсюдження у них парентеральних вірусних гепатитів та хронічних інфекцій ВПГ^{1/2}, ЦМВ та ЕБВ. Виявлено, що 73,2 % хворих на ВІЛ-інфекцію мали маркери гепатитів В та С. Встановлено, що серологічні маркери гепатиту С та мікст-гепатитів (ГС+ГВ) частіше виявлялися в осіб з парентеральним шляхом інфікування ВІЛ, а маркери гепатиту В – переважно в осіб зі статевим шляхом інфікування ВІЛ. Це може пояснюватися тим, що ризик статевої передачі вірусу гепатиту В значно вищий, ніж для вірусу гепатиту С [13].

2. Показано, що у пацієнтів, які приймають ВААРТ, досить ефективно пригнічувалась реплікація ВГВ. У 17,2 % пацієнтів спостерігалася активація хронічних інфекцій, спричинених ЦМВ, ВПГ^{1/2} чи ЕБВ. Виявлено, що розвиток ВІЛ-інфекції сприяє активній реплікації ВГС; це потребує постійного контролю за рівнем вірусного навантаження ВІЛ та вірусу гепатиту С. Враховуючи, що зростання кількості РНК ВІЛ вище 1 000 копій/мл плазми крові було відмічено у незначній кількості ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які не менше 6 місяців перебували на ВААРТ, важко зробити висновки про вплив збудників вірусних ко-інфекцій на цей показник.

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

Література

1. Thomas D.L. Hepatitis C and human immunodeficiency virus infection. // *Hepatology*. – 2002. – V. 36, N 5. – P. 201-209.
2. Griffiths P.D. CMV as a cofactor enhancing progression of AIDS // *J. Clin. Virol.* – 2006. – V. 35, N 4. – P. 489-492.

3. De Luca A., Bugarini R., Lepri A.C. et al. Coinfection with hepatitis viruses and outcome of initial antiretroviral regimens in previously naive HIV-infected subjects // *Arch. Intern. Med.* – 2002. – V. 79. – P. 2125-2132.

4. Swan T., Raymond D. Hepatitis C virus (HCV) and HIV/HCV coinfection: a critical review of research and treatment // *Treatment Action group*. – July, 2004. – P. 564.

5. Sullivan P.S., Hanson D.L., Teshale E.H. et al. Effect of hepatitis C infection on progression of HIV disease and early response to initial antiretroviral therapy // *AIDS*. – 2006. – V. 20, N 8. – P. 1171-1179.

6. Winnok M., Salmon-Ceron D., Dabis F. et al. Interaction between HIV-1 and HCV infections: towards a new entity? // *J. Antimicrob. Chem.* – 2004. – V. 53. – P. 936-946.

7. Nina Weis et al. Impact of Hepatitis C virus coinfection on Response to highly active antiretroviral therapy and outcome in HIV-Infected Individuals: A nationwide cohort study // *Clin. Infect. Dis.* – 2006. – V. 42. – P. 1481-1487.

8. Mandana K. Coinfection with Hepatitis Viruses and HIV // *HIV In Site Knowledge Base Chapter* – March, 2006.

9. Brinker M., Wit F.W., Wertim-van Dillen P.M. et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection // *AIDS*. – 2000. – V. 14. – P. 2895-2899.

10. Luctio R., Schneider R.J. Hepatitis B virus X protein activates transcription factor NF-KB without a requirement for protein kinase C // *J. Virol.* – 1992. – V. 66, N 2. – P. 983-991.

11. Liu Z., Hou J. Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) dual infection // *Int. J. Med. Sci.* – 2006. – V. 3, N 2. – P. 57-62.

12. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescent. October 10, 2006. – P. 121.

13. Bartlett J.G., Gallant J.E. Medical management of HIV-infection // *The Johns Hopkins University, Division of Infectious Diseases*, 2005. – P.482.

CO-INFECTIIONS OF VIRUS GENESIS IN PATIENTS WITH HIV-INFECTION

N.O. Babiy, A.M. Shcherbinska

SUMMARY. Investigational results of frequency of determination of serological markers of virological infections among HIV-infected/AIDS persons on HAART are represented. The correlation of levels HIV-1 viral load and number of CD4 lymphocytes with presence of markers of active replication agents of virological co-infection such as herpes viruses (CMV, HSV1/2, EBV) and hepatitis B and C viruses in HIV-infected patients' samples of plasma has been carried out.

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