

Причины активации Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов, коинфицированных вирусом гепатита С

К.В. ШМАГЕЛЬ^{1,2}, Н.Г. ШМАГЕЛЬ^{1,3}, Л.Б. КОРОЛЕВСКАЯ^{1,2}, Е.В. САЙДАКОВА^{1,2}, В.А. ЧЕРЕШНЕВ^{1,4}

¹ФГБОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», Пермь, Россия; ²ФГБУН «Институт экологии и генетики микроорганизмов» УрО РАН, Пермь, Россия; ³ГКУЗ «Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», Пермь, Россия; ⁴ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН, Пермь, Россия

Резюме

Цель исследования. Установить причины активации Т-лимфоцитов у инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) пациентов, коинфицированных вирусом гепатита С (HCV), соблюдающих схему антиретровирусной терапии и не получающих лечение интерферонами.

Материалы и методы. Обследовали 62 человек: группа ВИЧ+HCV+ ($n=21$); группа ВИЧ+ HCV- ($n=21$); неинфицированные добровольцы ($n=20$). Оценивали активацию (CD38+HLA-DR+) и пролиферацию (Ki-67+) Т-лимфоцитов CD4⁺ и CD8⁺. Определяли в крови концентрации кишечного протеина, связывающего жирные кислоты (I-FABP).

Результаты. Доля активированных клеток среди Т-лимфоцитов CD4⁺ в группах ВИЧ+ HCV+ и ВИЧ+ HCV- была одинаковой. Но эти показатели статистически значимо выше, чем в контроле (ВИЧ- HCV-). Активация Т-клеток CD8⁺ у ВИЧ/HCV-коинфицированных пациентов превышала показатели в других группах, а у ВИЧ-моноинфицированных больных выше, чем у неинфицированных. Концентрации I-FABP в крови в группах ВИЧ+HCV+ и ВИЧ+HCV- увеличены по сравнению с таковыми в группе ВИЧ-HCV-, но не различались между собой. У пациентов группы ВИЧ+HCV- активация Т-клеток CD4⁺ и CD8⁺ прямо и статистически значимо коррелировала с уровнем I-FABP в крови. В группе ВИЧ+HCV+ такая зависимость сохранялась только для Т-лимфоцитов CD4⁺. Активация Т-клеток CD8⁺ у ВИЧ/HCV-коинфицированных больных не зависела от концентрации I-FABP.

Заключение. Установлено, что повышенная активация Т-лимфоцитов CD4⁺ и CD8⁺ при ВИЧ-моноинфекции связана с деструкцией кишечного эпителия и не зависит от процессов клеточного деления. При ВИЧ/HCV-коинфекции активированное состояние Т-клеток CD4⁺ определяется как уровнем пролиферативных процессов, так и нарушением кишечного барьера, а Т-клеток CD8⁺ — только пролиферацией.

Ключевые слова: ВИЧ/HCV-коинфекция, антиретровирусная терапия, активация иммунитета, пролиферация, деструкция кишечного барьера.

Causes of T lymphocyte activation in HIV-infected patients coinfecting with hepatitis C virus

K.V. SHMAGEL^{1,2}, N.G. SHMAGEL^{1,3}, L.B. KOROLEVSKAYA^{1,2}, E.V. SAYDAKOVA^{1,2}, V.A. CHERESHNEV^{1,4}

¹Perm State National Research University, Perm, Russia; ²Institute for Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russia; ³Perm Territorial Centre for Protection and Control of AIDS and Infectious Diseases, Perm, Russia; ⁴Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russia

Aim. To establish the causes of T lymphocyte activation in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients coinfecting with hepatitis C (HCV) who are adherent to their antiretroviral therapy regimen and interferon untreated.

Subjects and methods. Examinations were made in 62 people who were HIV+HCV-positive ($n=21$), HIV+HCV-negative ($n=21$), and noninfected volunteers ($n=20$). The activation (CD38+HLA-DR+) and proliferation (Ki-67+) of CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes were estimated. The blood concentration of intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) was determined.

Results. The proportion of activated cells among the CD4⁺ T lymphocytes was equal in the HIV+HCV-positive and HIV+HCV-negative groups. But these indicators were statistically significantly higher than those in the controls (HIV- HCV-). CD8⁺ T cell activation was greater in the HIV/HCV-coinfecting patients than that in the other groups and that was higher in the HIV monoinfected than in the noninfected. The blood I-FABP concentrations were elevated in the HIV+HCV-positive and HIV+HCV groups compared with those in the HIV-HCV-negative group, but these did not differ among themselves. In the HIV+HCV-negative patients, CD4⁺ and CD8⁺ T cell activation directly and statistically significantly correlated with blood I-FABP levels. In the HIV+HCV-positive group, this correlation remained only for CD4⁺ T lymphocytes. CD8⁺ T cell activation in HIV/HCV-coinfecting patients was unrelated to I-FABP concentrations.

Conclusion. The increased activation of CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes in HIV monoinfection was found to be associated with intestinal epithelial destruction and unrelated to cell division processes. In HIV/HCV coinfection, the activated state of CD4⁺ T cells is determined by both the level of proliferative processes and impairment of the intestinal barrier and that of CD8⁺ T cells is only by proliferation.

Keywords: HIV/HCV coinfection; antiretroviral therapy; activation of immunity; proliferation; destruction of the intestinal barrier.

АРВТ — антиретровирусная терапия
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита

HCV — вирус гепатита С
I-FABP — кишечный протеин, связывающий жирные кислоты

Хроническая активация иммунной системы при инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита (ВИЧ), в настоящее время рассматривается как основной фактор, определяющий снижение численности Т-лимфоцитов CD4⁺ и развития синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) [1, 2]. Ее причины связывают с реакцией иммунных клеток на вирус [2], гомеостатической пролиферацией [3], микробной транслокацией из кишечника [4], нарушением баланса субпопуляций Т-клеток CD4⁺ [2]. Антиретровирусная терапия (АРВТ) приводит к снижению уровня иммунной активации, но не способна вызвать ее полное подавление [5]. Кроме того, известно, что причины активации Т-лимфоцитов CD4⁺ и CD8⁺ могут различаться [6]. Изложенное определяет сложность интерпретации данных, полученных при обследовании ВИЧ-инфицированных пациентов. Еще большие затруднения возникают при коинфекциях, среди которых доминирующее положение занимает коинфицирование вирусом гепатита С (НСV). В России высокий уровень ВИЧ/НСV-коинфекции связан с неконтролируемым употреблением инъекционных наркотиков [7]. Ее доля среди ВИЧ-инфицированных наркопотребителей может достигать 93% [8]. Для ВИЧ/НСV-коинфицированных пациентов также характерна иммунная активация [9]. Ввиду важной роли данного синдрома и широкого распространения заболевания оценка возможных причин активации иммунной системы при ВИЧ/НСV-коинфекции становится актуальной задачей.

Материалы и методы

План работы одобрен этическим комитетом (рег. №IRB00010009) Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН. Участники исследования (62 человека), давшие письменное информированное согласие, разделены на 3 группы: 1-я — ВИЧ-инфицированные пациенты, коинфицированные НСV (ВИЧ+НСV+); 2-я — ВИЧ-моноинфицированные субъекты (ВИЧ+НСV-); 3-я — неинфицированные условно здоровые добровольцы (ВИЧ-НСV-). У всех обследованных в крови отсутствовал антиген НВs, а во 2-й и 3-й группах — антитела к НСV. Пациенты с ВИЧ-инфекцией к моменту обследования не менее 2 лет получали АРВТ. Схема терапии включала 2 нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы в комбинации либо с ингибитором протеазы, бустированным ритонавиром, либо с ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы. Лечение интерферонами коинфицированным больным не проводилось.

Образцы крови получали из локтевой вены в количестве 15 мл в пробирки типа «Vacutainer», содержащие ЭДТА. После перемешивания отделяли часть крови для определения ВИЧ и НСV. Мононуклеары крови получали путем центрифугирования в градиенте плотности диаколла («Диа-М»): 1,077. Предварительно кровь разводили в 2 раза средой RPMI-1640 («Sigma»). Наслаивали 2 объема разведенной крови на 1 объем диаколла. Центрифугирование осуществляли при 400 g в течение 40 мин. Выделенные клетки собирали, дважды отмывали средой RPMI-1640, подсчи-

тывали в камере Горяева. Клетки консервировали в инактивированной эмбриональной телячьей сыворотке («Gibco»), содержащей 10% ДМСО («MPBiochemical»), замораживали сначала до температуры -80 °С, а затем переносили в жидкий азот. Перед проведением исследования клетки размораживали.

Численность Т-лимфоцитов CD4⁺ и CD8⁺ определяли на проточном цитофлуориметре FACSCalibur («Becton Dickinson», США) с использованием набора моноклональных антител «Becton Dickinson Immunocytometry Systems (BDIS) Simultest». Активированные Т-клетки CD4⁺ и CD8⁺ выявляли по одновременной экспрессии на них маркеров CD38 и HLA-DR, пролиферирующие — по наличию Ki-67.

Концентрации в крови кишечного протеина, связывающего жирные кислоты (intestinal fatty acid binding protein — I-FABP) определяли иммуноферментным набором «R&D Systems» (США). Уровни РНК ВИЧ в плазме крови устанавливали с использованием наборов «Versant HIV 1 RNA 3.0 assay b» («Bayer», Германия) на анализаторе Versant 440 amplifier («Siemens», Германия). Наличие НСV и его уровень в крови тестировали методом полимеразной цепной реакции в реальном времени наборами «ОТ Гепатоген С количественный» («ДНК-технология», Россия) на термодиклере iCycler IQ5 («BioRad»).

Статистическая обработка. Полученные данные представлены в виде медиан, межквартильных интервалов и 10–90% размахов. Достоверность различий определяли на основе критерия Манна–Уитни. Сравнение частотных характеристик выполняли с использованием критерия χ^2 на основе метода четырехпольных таблиц. Корреляционный анализ проводили по Спирмену. Статистические расчеты и построение графиков осуществляли с использованием программы Statistica 6.0.

Результаты

Группы ВИЧ+НСV+ и ВИЧ+НСV- (см. таблицу) не различались по возрасту, числу Т-клеток CD4⁺ крови до терапии, длительности АРВТ и концентрации ВИЧ в крови (полное подавление репликации). Вместе с тем эти группы различались по половому составу и путям передачи инфекции. Среди коинфицированных пациентов достоверно больше мужчин, а основной путь их заражения — инъекционный, что связано с внутривенным употреблением наркотиков. Большую часть группы ВИЧ-моноинфицированных составили женщины. Почти все они заражены половым путем. Это отразилось и на продолжительности заболевания: в России длительное время главным источником ВИЧ-инфицирования являлись потребители наркотиков. Следует также отметить, что при проведении АРВТ в группе ВИЧ+НСV- восстановление Т-клеток CD4⁺ протекало активнее, чем в группе ВИЧ+НСV+.

Доля активированных клеток среди Т-лимфоцитов CD4⁺ (рис. 1) в группах зараженных ВИЧ пациентов была одинаковой. Медианы и интерквартильные размахи составили для ВИЧ+НСV+ 7,8% (5,7; 10,7%); для ВИЧ+НСV- 7% (4,5; 12,5%). Но эти показатели статистически значимо выше, чем в контроле (ВИЧ-НСV-): 4,8% (2,8; 5,8%).

Активация CD8⁺ Т-лимфоцитов более выражена: ВИЧ+НСV+ — 24,7% (15,5; 31,3%); ВИЧ+НСV- — 14,8% (10,9; 17,1%); ВИЧ-НСV- — 5,7% (3,9; 7,5%). При этом

Сведения об авторах:

Шмагель Надежда Геннадьевна — врач-иммунолог ГКУЗ «Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»

Королевская Лариса Борисовна — м.н.с. ФГБУН «Институт экологии и генетики микроорганизмов» УрО РАН

Сайдакова Евгения Владимировна — м.н.с. ФГБУН «Институт экологии и генетики микроорганизмов» УрО РАН

Черешнев Валерий Александрович — директор ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН

Контактная информация:

Шмагель Константин Владимирович — зам. директора по научной работе ФГБУН «Институт экологии и генетики микроорганизмов» УрО РАН; 614081 Пермь, ул. Голева, 13; тел.: +7(342)280-7442; e-mail: shmagel@iegfm.g

Клиническая характеристика обследованных групп

Показатель	Клинические группы		
	ВИЧ+HCV+	ВИЧ+HCV-	ВИЧ-HCV-
	1	2	3
Число обследованных	21	21	20
Возраст, годы	33 (30; 36)	34 (31; 42)	31 (26; 35)
	$p_{1-2}>0,05$	$p_{2-3}>0,05$	$p_{1-3}>0,05$
Мужчины, абс. число (%)	10 (48)	4 (19)	8 (40)
	$p_{1-2}=0,05$	$p_{2-3}>0,05$	$p_{1-3}>0,05$
Пути передачи ВИЧ, абс. число (%):			
инъекционный	16 (76)	1 (5)	—
	$p_{1-2}<0,001$		
половой	5 (24)	20 (95)	—
Гомосексуалисты, абс. число (%)	0	0	0
Характеристики ВИЧ-инфекции			
Продолжительность, годы	11 (8; 12)	8 (7; 11)	—
	$p_{1-2}<0,05$		
Длительность АРВТ, годы	4 (2; 5)	4 (3; 5)	—
	$p_{1-2}>0,05$		
Число Т-клеток CD4 ⁺ до начала терапии, мкл ⁻¹	140 (120; 170)	170 (140; 180)	—
	$p_{1-2}>0,05$		
Число Т-клеток CD4 ⁺ на момент исследования, мкл ⁻¹	450 (400; 540)	540 (450; 610)	1050 (660; 1280)
	$p_{1-2}<0,05$	$p_{2-3}<0,001$	$p_{1-3}<0,001$
Уровень ВИЧ в крови, копии/мл	<50	<50	—
Уровень HCV в крови, log ₁₀ ; копии/мл	6,25 (2,88; 6,62)	<2,88*	<2,88*
	$p_{1-2}<0,001$		$p_{1-3}<0,001$

Примечание. Медиана (интерквартильный размах). * — чувствительность метода определения HCV.

значения в двух группах ВИЧ-инфицированных субъектов не только существенно превышали уровень здоровых людей, но статистически значимо различались между собой. Исходя из того что максимальная активация Т-клеток CD8⁺ наблюдалась у ВИЧ/HCV-коинфицированных пациентов, мы провели корреляционный анализ ее зависимости от концентрации HCV в крови. Однако связь между этими показателями в группе ВИЧ+HCV+ не выявлена ($r=0,033$; $p>0,05$).

Реакция Т-клеток на вирус может реализоваться как через рецепторы врожденного иммунитета, так и путем распознавания его пептидов в составе молекул главного комплекса гистосовместимости. В последнем случае Т-лимфоциты обычно отвечают пролиферацией. Действительно, пролиферативная активность Т-клеток CD4⁺ и CD8⁺ в группах зараженных ВИЧ пациентов оказалась повышенной. Медианы и интерквартильные размахи для Т-лимфоцитов CD4⁺, экспрессирующих Ki-67, составили: 1-я группа (ВИЧ+HCV+) 1,9% (1,5; 2,7%); 2-я группа (ВИЧ+HCV-) 1,7% (1,4; 1,9%); 3-я группа (ВИЧ-HCV-) 0,8% (0,7; 1,1%); $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$. Результаты для CD8⁺ Т-клеток: 1-я группа (ВИЧ+HCV+) 1,9% (1,4; 2,3%); 2-я группа (ВИЧ+HCV-) 1,6% (1,3; 2,1%); 3-я группа (ВИЧ-HCV-) 1,1% (0,9; 1,4%); $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,002$.

Проверка связи активации Т-лимфоцитов CD4⁺ и CD8⁺ с процессом их пролиферации при ВИЧ/HCV-коинфекции и ВИЧ-моноинфекции выявила следующее (рис. 2). В группе ВИЧ+HCV+ между уровнями активации и пролиферации + Т-клеток как CD4⁺, так и CD8 обнаружены прямые статистически значимые зависимости. Напротив, в группе ВИЧ+HCV- таких связей ни для

Т-лимфоцитов CD4⁺, ни для CD8⁺ не выявлено. Опираясь на факты, свидетельствующие, что у всех ВИЧ-инфицированных субъектов репликация ВИЧ подавлена под влиянием АРВТ, а у коинфицированных пациентов размножение HCV не ограничено, можно предположить, что активация Т-клеток в группе ВИЧ+HCV+ отражает их реакцию на инфицирование HCV.

Причиной активации Т-лимфоцитов также может быть микробная транслокация [10], обусловленная нарушением проницаемости кишечника. Деструкцию кишечного эпителия можно оценить по уровню I-FABP в крови. Действительно, концентрации I-FABP в обеих группах ВИЧ-инфицированных пациентов, хотя и не различались между собой, оказались достоверно повышены относительно этого показателя у неинфицированных субъектов (рис. 3, а). Оценка зависимостей активации Т-лимфоцитов CD4⁺ и CD8⁺ от нарушения проницаемости кишечника показала (рис. 3, б), что у пациентов группы ВИЧ+HCV- активация Т-клеток CD4⁺ и CD8⁺ прямо и статистически значимо связана с уровнем I-FABP в крови. Вместе с тем в группе ВИЧ+HCV+ такая зависимость сохранялась только для Т-лимфоцитов CD4⁺. Активация Т-клеток CD8⁺ у ВИЧ/HCV-коинфицированных больных не зависела от концентрации I-FABP.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что повышенная активация Т-лимфоцитов CD4⁺ и CD8⁺ при ВИЧ-моноинфекции связана с деструкцией кишечного эпителия и не зависит от процессов деления клеток. При ВИЧ/HCV-коинфекции активированное состояние Т-клеток CD4⁺ определяется как уровнем пролиферативных процессов, так и нарушением

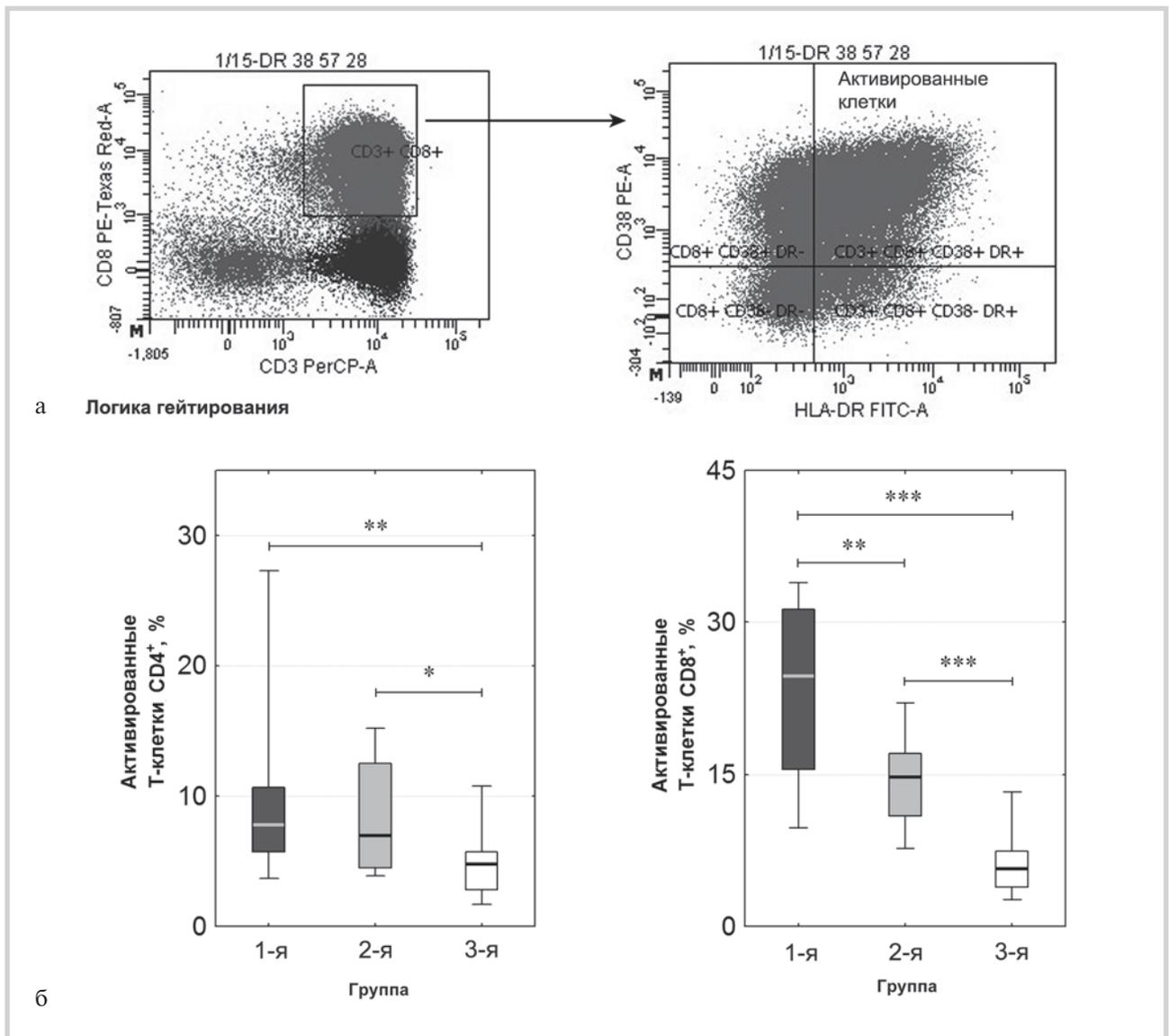


Рис. 1. Активация Т-лимфоцитов CD4⁺ и CD8⁺ крови у ВИЧ/НСV-коинфицированных и ВИЧ-моноинфицированных пациентов с подавленной репликацией ВИЧ.

а — пример определения активированных Т-лимфоцитов CD8⁺ методом проточной цитометрии; б — для активированных Т-клеток CD4⁺ (слева) и CD8⁺ в общем пуле соответственно Т-лимфоцитов CD4⁺ и CD8⁺. Клинические группы (оси абсциссы): 1-я — ВИЧ+НСV+; 2-я — ВИЧ+НСV-; 3-я — ВИЧ-НСV-. Представлены медианы (горизонтальные линии внутри прямоугольников), межквартильные интервалы (прямоугольники) и 10% — 90% размахи (вертикальные отрезки). Статистическая значимость различий между группами определена по методу Манна—Уитни: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

кишечного барьера, а Т-клеток CD8⁺ — только пролиферацией.

Обсуждение

Активация иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов в значительной мере связана с размером вирусных резервуаров в организме, что можно контролировать по уровню ДНК ВИЧ в клетках крови [11]. Однако данная зависимость обычно проявляется без лечения. Подавление репликации вируса после применения АРВТ приводит к утрате корреляций между содержанием ДНК ВИЧ в крови и активацией (маркеры CD38 и HLA-DR) Т-лимфоцитов CD4⁺ и CD8⁺ [12]. Исходя из того что у всех представленных

в работе пациентов вирусная нагрузка на фоне терапии меньше 50 копий/мл, мы не рассматриваем влияния ВИЧ на активацию Т-клеток. Вместе с тем в хроническую стадию ВИЧ-инфекции существенное влияние на функции иммунокомпетентных клеток оказывает микробная транслокация из кишечника. Она является следствием массовой деструкции Т-клеток CD4⁺ *lamina propria* в острую стадию инфекции [13] и слабого (по сравнению с Т-лимфоцитами CD4⁺ крови) их восстановления на протяжении всего периода развития заболевания даже на фоне АРВТ [14, 15]. При этом происходит утрата клеток Th17 и Th22, обеспечивающих целостность и нормальное функционирование кишечного эпителия [16]. Попадая через нарушенный барьер в кровотоки, бактериальные продукты вызывают активацию

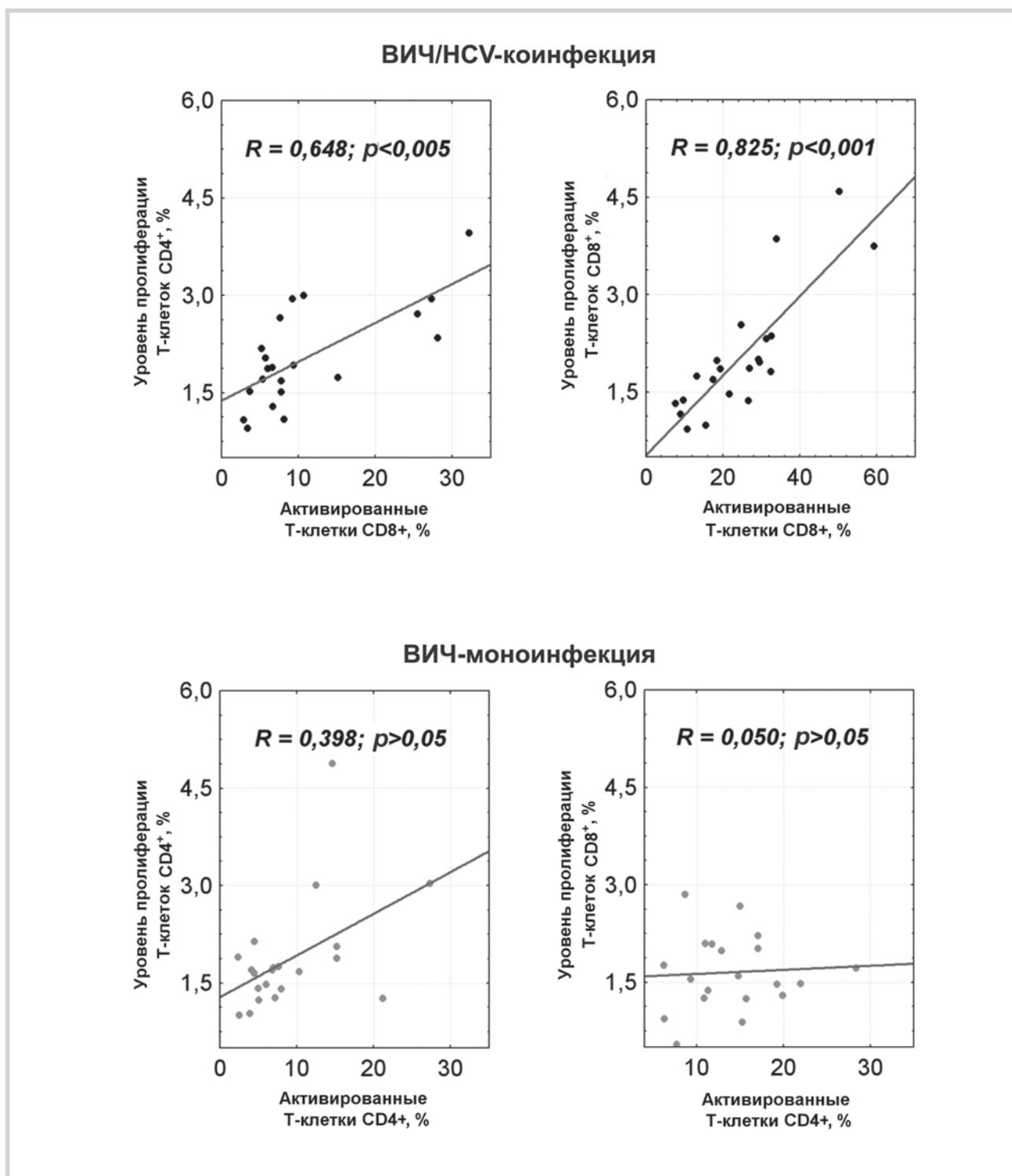


Рис. 2. Связь активации Т-лимфоцитов CD4⁺ и CD8⁺ с процессом их пролиферации при ВИЧ/НСV-коинфекции и ВИЧ-моноинфекции на фоне подавленной репликации ВИЧ.

Активированные Т-клетки: лимфоциты, одновременно экспрессирующие молекулы CD38 и HLA-DR; пролиферирующие Т-клетки: лимфоциты, экспрессирующие маркер Ki-67. Использован метод ранговых корреляций Спирмена.

клеток врожденного и адаптивного иммунитета [17], что и подтверждено нами результатами корреляционного анализа зависимости уровня активации Т-лимфоцитов CD4⁺ и CD8⁺ у ВИЧ-моноинфицированных пациентов от концентрации в крови I-FABP.

Деление лимфоцитов *in vivo* отражает преимущественно два процесса: реакцию на антиген и гомеостатическую пролиферацию — восполнение численности клеток при лимфопении. При этом следует отметить, что в ответ на антиген митотическая активность усили-

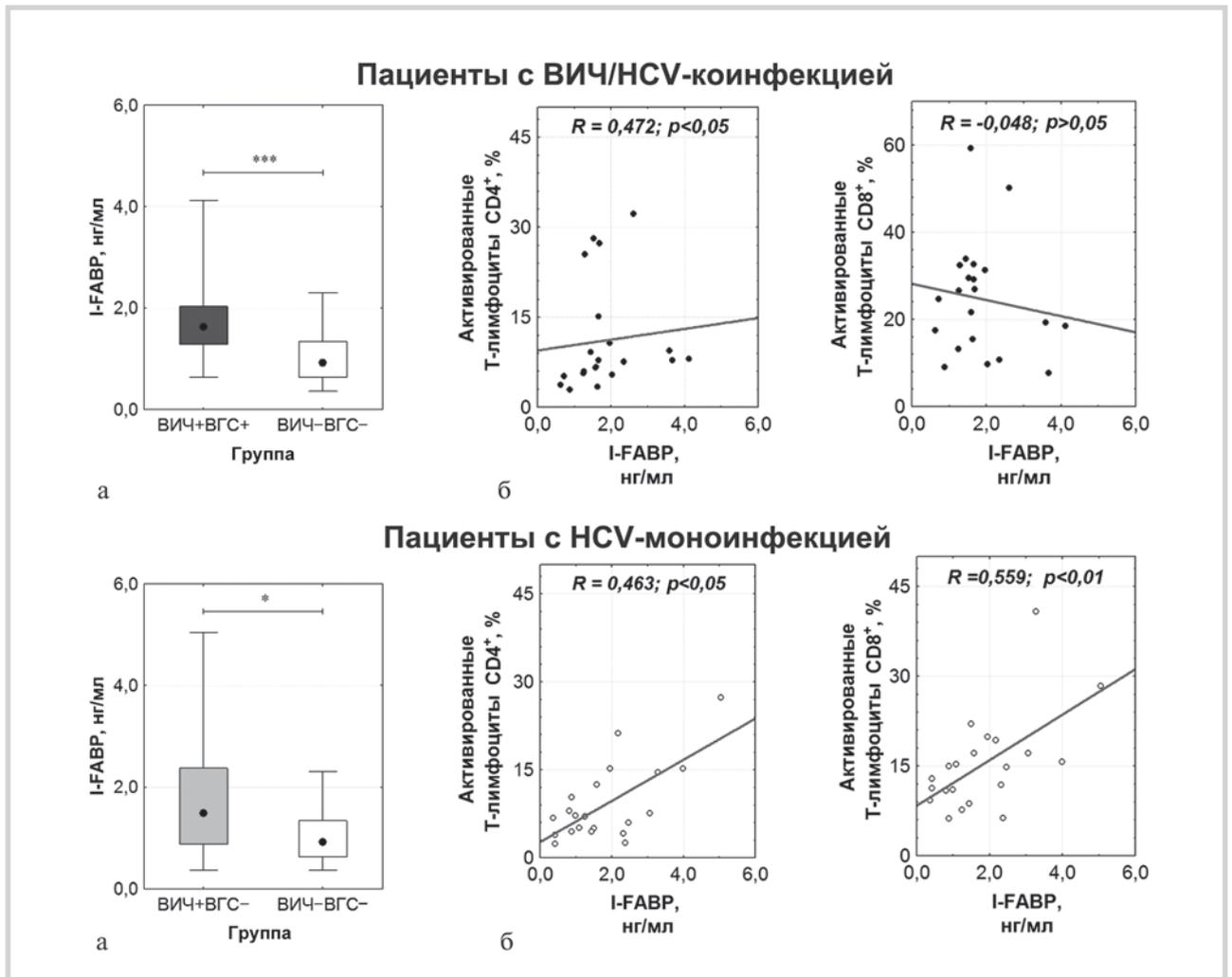


Рис. 3. Связь повреждения кишечного эпителия с активацией Т-лимфоцитов CD4⁺ и CD8⁺ при ВИЧ/НСV-коинфекции и ВИЧ-моноинфекции на фоне подавленной репликации ВИЧ.

а — концентрации I-FABP в крови пациентов. Представлены медианы (точки), межквартильные интервалы (прямоугольники) и 10% — 90% размахи (вертикальные отрезки). Статистическая значимость различий между инфицированными и неинфицированными субъектами определена по методу Манна—Уитни: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$; б — зависимости активации Т-лимфоцитов от уровня I-FABP в крови. Активированные Т-клетки: лимфоциты, одновременно экспрессирующие молекулы CD38 и HLA-DR. Использован метод ранговых корреляций Спирмена.

вается в популяции Т-клеток как CD4⁺, так и CD8⁺ [3, 18]. Однако гомеостатической пролиферации подвержены главным образом Т-лимфоциты CD4⁺ [3]. Эти сведения позволяют, на наш взгляд, объяснить установленные различия в причинах активации Т-клеток CD4⁺ и CD8⁺ при ВИЧ-моноинфекции и ВИЧ/НСV-коинфекции. Можно предположить, что в группе ВИЧ+НСV– при подавленной на фоне АРВТ вирусной нагрузке и достаточно эффективном восстановлении численности Т-лимфоцитов CD4⁺ основным фактором активации Т-клеток CD4⁺ и CD8⁺ служит нарушение кишечного барьера. В то же время терапевтически бесконтрольное размножение НCV в группе ВИЧ+НСV+ и менее интенсивное восстановление у этих пациентов численности Т-лимфоцитов CD4⁺ при АРВТ, по-видимому, приводят к запуску пролиферативных реакций Т-клеток на антиген и лимфопению. Вместе с тем нами показано, что выраженность деструкции кишеч-

ного эпителия в обеих группах ВИЧ-инфицированных пациентов приблизительно одинаковая. Скорее всего, микробная транслокация вносит дополнительный вклад в уровень активации лимфоцитов при ВИЧ/НСV-коинфекции. Однако на фоне выраженной стимуляции антигенами НCV, что в первую очередь приводит к включению эффекторных Т-клеток CD8⁺, ее влияние становится второстепенным.

Заключение

Таким образом, в результате исследования показано, что уровень активации Т-лимфоцитов CD8⁺ у больных с ВИЧ/НСV-коинфекцией, находящихся на АРВТ, но не получающих препараты интерферона, выше, чем у ВИЧ-моноинфицированных пациентов, соблюдающих схему назначенного лечения. Основные причины активации Т-клеток CD8⁺ в этих группах различны: в 1-й — повы-

шение пролиферации (по-видимому, отражение реакции на антигены вируса гепатита С), во 2-й — нарушение кишечного барьера.

Исследование поддержано Российским научным фондом; грант №15-15-00016.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Giorgi JV, Hultin LE, McKeating JA, Johnson TD, Owens B, Jacobson LP, Shih R, Lewis J, Wiley DJ, Phair JP, Wolinsky SM, Detels R. 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;179(4):859-870. doi:10.1086/314660
- Paiardini M, Müller-Trutwin M. HIV-associated chronic immune activation. *Immunol Rev.* 2013;254(1):78-101. doi:10.1111/immr.12079
- Catalfamo M, Wilhelm C, Tcheung L, Proschan M, Friesen T, Park JH, Adelsberger J, Baseler M, Maldarelli F, Davey R, Roby G, Rehm C, Lane C. CD4 and CD8 T Cell Immune Activation during Chronic HIV Infection: Roles of Homeostasis, HIV, Type I IFN, and IL-7. *J Immunol.* 2011;186(4):2106-2116. doi:10.4049/jimmunol.1002000
- Brenchley JM, Paiardini M, Knox KS, Asher AI, Cervasi B, Asher TE, Scheinberg P, Price DA, Hage CA, Kholi LM, Khoruts A, Frank I, Else J, Schacker T, Silvestri G, Douek DC. Differential Th17 CD4 T-cell depletion in pathogenic and nonpathogenic lentiviral infections. *Blood.* 2008;112(7):2826-2835. doi:10.1182/blood-2008-05-159301
- Butler SL, Valdez H, Westby M, Perros M, June CH, Jacobson JM, Levy Y, Cooper DA, Douek D, Lederman MM, Tebas P. Disease-modifying therapeutic concepts for HIV in the era of highly active antiretroviral therapy. *JAIDS.* 2011;58(3):297-303. doi:10.1097/qai.0b013e31822ccfbc
- Catalfamo M, Di Mascio M, Hu Z, Srinivasula S, Thaker V, Adelsberger J, Rupert A, Baseler M, Tagaya Y, Roby G, Rehm C, Follmann D, Lane HC. HIV infection-associated immune activation occurs by two distinct pathways that differentially affect CD4 and CD8 T cells. *PNAS.* 2008;105(50):19851-19856. doi:10.1073/pnas.0810032105
- Kozlov AP, Shaboltas AV, Toussova OV, Verevchkin SV, Masse BR, Perdue T, Beauchamp G, Sheldon W, Miller WC, Heimer R, Ryder RW, Hoffman IF. HIV incidence and factors associated with HIV acquisition among injection drug users in St Petersburg, Russia. *AIDS.* 2006;20(6):901-906. doi:10.1097/01.aids.0000218555.36661.9c
- Rhodes T, Platt L, Judd A, Mikhailova LA, Sarang A, Wallis N, Alpatova T, Hickman M, Parry JV. Hepatitis C virus infection, HIV co-infection, and associated risk among injecting drug users in Toliatti, Russia. *Int J STD AIDS.* 2005;16(11):749-754. doi:10.1258/095646205774763180
- Sandberg JK, Falconer K, Gonzalez VD. Chronic immune activation in the T cell compartment of HCV/HIV-1 co-infected patients. *Virulence.* 2010;1(3):177-179. doi:10.4161/viru.1.3.11206
- Brenchley J, Price D, Douek D. HIV disease: fallout from a mucosal catastrophe? *Nature Immunology.* 2006;7(3):235-239. doi:10.1038/ni1316
- Avettand-Fènoël V, Boufassa F, Galimand J, Meyer L, Rouzioux C. HIV-1 DNA for the measurement of the HIV reservoir is predictive of disease progression in seroconverters whatever the mode of result expression is. *J Clin Virol.* 2008;42(4):399-404. doi:10.1016/j.jcv.2008.03.013
- Weiss L, Chevalier M, Assoumou L et al. T-cell activation positively correlates with cell-associated HIV-DNA level in viremic patients with primary or chronic HIV-1 infection. *AIDS.* 2014;28(11):1683-1687. doi:10.1097/qad.0000000000000319
- Hofer U, Speck R. Disturbance of the gut-associated lymphoid tissue is associated with disease progression in chronic HIV infection. *Semin Immunopathol.* 2009;31(2):257-266. doi:10.1007/s00281-009-0158-3
- Mehandru S, Poles M, Tenner-Racz K, Jean-Pierre P, Manuelli V, Lopez P, Shet A, Low A, Mohri H, Boden D, Racz P, Markowitz M. Lack of mucosal immune reconstitution during prolonged treatment of acute and early HIV-1 infection. *PLoS Med.* 2006;3(12):e484. doi:10.1371/journal.pmed.0030484
- Guadalupe M, Sankaran S, George M Reay E, Verhoeven D, Shacklett BL, Flamm J, Wegelin J, Prindiville T, Dandekar S. Viral suppression and immune restoration in the gastrointestinal mucosa of human immunodeficiency virus type 1-infected patients initiating therapy during primary or chronic infection. *J Virol.* 2006;80(16):8236-8247. doi:10.1128/jvi.00120-06
- Page E, Greathead L, Metcalf R, Clark SA, Hart M, Fuchs D, Pantelidis P, Gotch F, Pozniak A, Nelson M, Boasso A, Gazzard B, Kelleher P. Loss of Th22 cells is associated with increased immune activation and IDO-1 activity in HIV-1 infection. *JAIDS.* 2014;67(3):227-235. doi:10.1097/qai.0000000000000294
- Klatt N, Funderburg N, Brenchley J. Microbial translocation, immune activation, and HIV disease. *Trends Microbiol.* 2013;21(1):6-13. doi:10.1016/j.tim.2012.09.001
- Kovacs JA, Lempicki RA, Sidorov IA, Adelsberger JW, Herpin B, Metcalf JA, Sereti I, Polis MA, Davey RT, Tavel J, Falloon J, Stevens R, Lambert L, Dewar R, Schwartzentruber DJ, Anver MR, Baseler MW, Masur H, Dimitrov DS, Lane HC. Identification of dynamically distinct subpopulations of T lymphocytes that are differentially affected by HIV. *J Exp Med.* 2001;194(12):1731-1741. doi:10.1084/jem.194.12.1731

Поступила 01.03.2016