

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ



УДК 616.9

Е.И.Архипова, О.В.Азовцева

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ И СПИД БОЛЬНЫХ С КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Clinical, epidemiological and immunological indices in HIV-infection, herpes and viral infection and their combined course have been studied. More marked clinical manifestation in HIV-infected and AIDS patients combined with herpetic infection have been established. Essential changes in immunological status both in HIV/AIDS and in herpetic infection have been revealed. However, the most significant changes take place in the indices of immunity (CD3, CD4, CD8, CD4/CD8). IgA and in circulating immune complexes in herpetic viral infection at the background of HIV.

Введение

Известно 8 антигенных серотипов, патогенных для человека, которые способны вызывать герпетические заболевания с поражением практически всех органов и систем. Попав в организм, вирусы у части больных сохраняются пожизненно, вызывая различные формы инфекционного процесса [1,2]. Инфицированность взрослого и детского населения планеты вирусами простого герпеса (ВПГ-1) составляет 65-90%. Герпетическая инфекция (ГИ) отмечена у 50% онкологических больных, при ВИЧ-инфекции и СПИДе — в 95-100% случаев [3-5]. Генитальный герпес, занимающий, по данным ВОЗ, третье место среди заболеваний, передающихся половым путем, увеличивает риск инфицирования плода в родах до 40-60%. [6,7]. Все вышеизложенное позволяет считать герпесвирусную инфекцию важной медико-социальной проблемой современного здравоохранения [1,3,9]. ГИ является одной из СПИД-индикаторных инфекций, поскольку вирусы герпеса активируют геном вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), находящийся в стадии провируса, и служит кофактором прогрессирования ВИЧ-инфекции и СПИДа [4,9,10]. В связи с этим безусловно актуально изучение этиологии, патогенеза, клиники, исходов ГИ и проявления ее у ВИЧ-инфицированных.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинико-эпидемиологических и иммунологических показателей у ВИЧ-инфицированных и СПИД больных с выраженными клиническими проявлениями герпетической инфекцией. При этом были поставлены следующие задачи: 1) изучить распространенность ВИЧ-инфекции в различных социальных группах; 2) изучить клинико-иммунологические проявления у ВИЧ-инфицированных пациентов в условиях стационара; 3) изучить клинико-иммунологические показатели герпетической инфекции у ВИЧ-инфицированных и СПИД больных, госпитализированных в стационар.

Материалы и методы

Проведен анализ социально-эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в Новгородской области и социального статуса госпитализированных больных. Под наблюдени-

ем находилось 83 больных. Изучались социальная структура, симптоматика заболевания, общепринятые лабораторные показатели и эффективность терапии, а у 44 больных — еще и иммунологический статус, в том числе у 12 из них с клиническими проявлениями герпесвирусной инфекции. Данные сравнивались с контрольной группой ($n = 24$) практически здоровых лиц одной возрастной группы (20-29 лет).

Результаты исследований и их обсуждение

Прошедший с момента регистрации первых ВИЧ-инфицированных 14-летний период позволяет со значительной определенностью и объективностью оценить складывающуюся в Великом Новгороде и Новгородской области эпидемическую ситуацию по ВИЧ/СПИД инфекции. Анализ показал, что подходящие для эпидпроцесса условия создавались исподволь. Одно из них — ежегодный рост количества потребителей инъекционных наркотиков (ПИН). В последние годы на фоне парентерального пути инфицирования стал все более заметную роль играть и половой путь. Общее количество инфицированных по области на конец 2004 г. достигло 752 человек.

Как и во всем мире, в общей структуре ВИЧ-инфицированных преобладают мужчины (65,02%). Основным путем передачи остается парентеральный. Данные показывают, что лица женского пола реже вовлекаются в эпидемический процесс. Это связано, прежде всего, с тем, что преобладающее число ВИЧ-инфицированных мужчин составляет группа ПИН. Приверженность к наркотикам у женщин меньше, чем у мужчин. Соотношение инфицированных мужчин и женщин по годам выглядит следующим образом: в 2001 г. — 3,6:1, в 2002 г. — 1,47:1, в 2003 г. — 2,125:1, а в 2004 г. — 1,05:1. Вовлечение женщин в эпидемический процесс связано с возрастанием роли полового пути передачи от ВИЧ-инфицированных ПИН. Анализ динамики возрастного распределения ВИЧ-инфекции показывает, что преобладает возрастная группа 20-29 лет, т.е. в эпидемический процесс вовлечены люди наиболее трудоспособного и репродуктивного возраста. С 2000 г. стал регистрироваться вертикальный путь заражения.

Изучен социальный статус и половозрастная характеристика 83 ВИЧ-инфицированных и СПИД больных, госпитализированных в специализированное отделение Новгородской городской инфекционной больницы (НГИБ) в 2001 — 2004 гг. Более 95% из них мужчины молодого и среднего возраста (возрастная группа 20-29 лет — 80,7%).

Большинство ВИЧ-инфицированных больных (73,5%) находятся в стадии 2Б болезни; у 2,4% — стадия 3В, т.е. СПИД заболевание. Из общего числа госпитализированных 39 (46,98%) больных из наблюдаемой группы получали повторное лечение в связи с ухудшением состояния: два больных — 12 госпитализаций с 2001 по 2004 гг., два — 8, четыре — 5, четыре — 4, восемь — 3, 19 пациентов — две госпитализации за указанный период наблюдения. У 10 больных произошло прогрессирование ВИЧ-инфекции. За четыре года умер один больной, по данным аутопсии причиной смерти больного в стадии СПИДа явился генерализованный туберкулез.

Клинико-иммунологические исследования были проведены у 32 ВИЧ-инфицированных и СПИД больных, прошедших стационарное лечение в НГИБ.

По социальному составу большинство пациентов (68,8%) относились к категории социально неадаптированных (не учатся и не работают). На долю инвалидов приходилось 12,5% от общего числа больных: два инвалида I группы и два II группы. ПИН было 75%, им в комплексной терапии оказывалась наркологическая помощь.

Данная группа больных проанализирована в сравнительном аспекте имеющихся двух классификаций ВИЧ/СПИД инфекции. В соответствии с клинической классификацией ВИЧ-инфекции В.И.Покровского (1989) 43,7% пациентов — в стадии 2Б; 12,5% — в стадии 2В; 21,9% — в стадии 3А; 9,37% — в стадии 3Б; 12,5% пациентов — в стадии 3В. По клас-

сификации CDC (1993) распределение больных по клиническим категориям было следующим: А1 — 37,5% пациентов, А2 — 9,37%, В1 — 15,6%, В2 — 3,12%, С1 — 18,7%, С2 — 9,37% пациентов, С3 — 3,12% пациентов,* т.е. больных с тяжелыми формами инфекции (СПИД-заболевания) оказалось больше.

Все больные прошли комплексное обследование, в результате которого были выявлены следующие клинические симптомы: лихорадка — в 43,7% случаев, в том числе постоянного характера (18,7%); гепатомегалия — в 40,6% случаев; желтуха — в 9,4% случаев; лимфоаденопатия — в 43,7% случаев (чаще наряду с другими увеличивались подчелюстные, подмышечные, шейные лимфоузлы, в одном случае имело место увеличение лимфоузлов мононуклеозоподобного характера); поражение ЖКТ — в 75% случаев, в том числе в виде болей в животе различной локализации (53,1%) и в виде диареи (21,8%); бронхообструктивный синдром — в 21,8% случаев; поражение кожных покровов — в 21,8% случаев, в том числе три случая фурункулеза; грибковые поражения ЖКТ — в 12,5% случаев; неврологический синдром — в 12,5% случаев.

У всех больных были диагностированы сопутствующие заболевания: хронический вирусный гепатит С — у 13,2% больных; хронический вирусный гепатит В+С — у 12,1%; кардиомиодистрофия — у 7,22%; сепсис, ВИЧ-энцефалопатия, волосистая лейкоплакия языка — у 4,81%; туберкулез, пневмония — у 3,61%; сифилис, хронический гнойный гайморит — у 2,4%; хронический вирусный гепатит В, лимфогранулематоз, ВИЧ-ретинопатия — у 1,2% больных.

Таким образом, в данной группе больных наиболее характерными признаками заболевания были: лихорадка, лимфопролиферативный синдром, гепатомегалия, поражение желудочно-кишечного тракта и кожных покровов. Из сопутствующих заболеваний преобладали вирусные гепатиты с кровяноконтактным механизмом инфицирования.

ГИ с клиническими проявлениями болезни составили 7% (50 больных) из всего числа выявленных ВИЧ-инфицированных на территории Новгородской области, 12 из них находились под наблюдением в условиях стационара.

В последние годы показано, что активация ГИ у ВИЧ-инфицированных больных помимо усиления репликации ВИЧ приводит к повышенному выделению вирионов ВИЧ в местах герпетических кожных высыпаний, которые не всегда имеют характерный для герпеса вид (Т.Schacker, А.J.Ryncarz, 1998; S.V.Mostad, J.K.Kreiss, 2000), т.е. эти больные могут становиться источником инфекции с контактно-бытовым путем передачи (А.Calistri et al., 1999).

Клинические проявления ГИ отличается значительным разнообразием. Они зависят от антигенного типа вируса, локализации патологического процесса и его распространенности, состояния иммунной системы больного, могут быть тяжелыми на фоне иммунодефицитных состояний различного генеза, в том числе при СПИДе [11,12].

Среди госпитализированных больных преобладали мужчины — 58,3%. Их средний возраст 29,7 года, а средний возраст женщин 27,6 года. При сравнительной оценке тяжести заболевания ВИЧ и герпетической инфекции на фоне ВИЧ установлено, что ГИ чаще выявлялась у ВИЧ-инфицированных в стадии ЗБ (41,8%), т.е. преобладали более тяжелые формы с прогрессирующим течением ВИЧ-инфекции.

В результате подробного обследования у данной группы больных выявлены следующие клинические симптомы: лихорадка встречается в 58,3% случаев, в том числе постоянного характера (16,6%); лимфоаденопатия — в 58,3% случаев (чаще наряду с другими увеличивались подчелюстные, подмышечные, паховые, в пяти случаях увеличение лимфоузлов имело генерализованный характер); поражение кожных покровов — в 58,8% случаев, в том числе четыре случая проявления герпесвирусной инфекции; поражение ЖКТ — в 50% случаев, в том числе в виде болей в животе различной локализации (25%) и в виде диареи (16,6%); грибковые поражения ЖКТ — в 41,6% случаев; бронхообструктивный синдром — в 16,6% случа-

* Категории А3, В3, С1, С2, С3 являются определяющими для СПИДа, и пациенты этих категорий подлежат в США учету как больные СПИДом.

ев, в том числе в одном случае имела место полисегментарная пневмония смешанного генеза (пневмоцистная + цитомегаловирусная); гепатомегалия — в 16,6% случаев.

В табл.1 представлены сопутствующие заболевания у данной группы больных. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были вирусные гепатиты с парентеральным путем инфицирования.

Таблица 1
Сравнительная характеристика сопутствующих заболеваний у больных ВИЧ и герпесвирусной инфекцией на фоне ВИЧ (в %)

Сопутствующие заболевания	ВИЧ	ВИЧ+ГИ
Хронический вирусный гепатит С	34,375	25
Хронический вирусный гепатит В+С	31,25	25
Хронический вирусный гепатит В	3,125	—
Пневмония	9,375	25
Туберкулез	9,375	—
Кардиомиодистрофия	18,75	—
ВИЧ-энцефалопатия	12,5	—
ВИЧ-ретинопатия	3,125	—
Лимфогранулематоз	3,125	—
Сепсис	12,5	—
Волосистая лейкоплакия языка	12,5	8,33
Токсоплазмоз	—	33,3
Хронический хламидиоз	—	25
Сифилис	6,25	8,33
Трихомониаз	—	8,33
Хронический гайморит	6,25	8,33

Следовательно, при наличии клинических проявлений герпетической инфекции у ВИЧ-инфицированных и СПИД больных отмечаются более выраженные клинические проявления и самого основного заболевания.

Формирование иммунитета при вирусных инфекциях является сложным и многокомпонентным процессом, в ходе которого принимают участие как клеточные, так и гуморальные факторы иммунной системы. При ГИ состояние клеточного иммунитета в значительной степени определяет характер и течение заболевания, частоту и интенсивность рецидивов. Однако остаются неизученными ряд моментов в патогенезе формирования иммунного ответа при ГИ, протекающей на фоне ВИЧ-инфекции. Такое сочетание может вызывать выраженное разнонаправленное изменение в иммунном ответе, приводящее к полиморфизму клинических проявлений.

Результаты исследования иммунного статуса у наблюдаемых больных представлены в табл.2, из которой видно, что большинство показателей клеточного и гуморального иммунитета достоверно отличаются от таковых у практически здоровых лиц. Так, количество лейкоцитов как у больных ВИЧ, так и у больных ГИ на фоне ВИЧ были достоверно снижены в обеих группах и составили соответственно $5518,7 \pm 281,7$ и $4125,0 \pm 314,3 \cdot 10^9/\text{л}$. Количество лимфоцитов также достоверно ниже контрольных цифр в обеих наблюдаемых группах $P_N < 0,05$. Отмечается снижение числа наиболее значимых субпопуляций лимфоцитов, несущих фенотип CD3, причем наиболее выраженное снижение отмечено во второй группе пациентов ГИ на фоне ВИЧ, у больных ВИЧ-инфекцией число CD3 лимфоцитов равнялась $1601,23 \pm 106,7$, а при ГИ на фоне ВИЧ оно составило $1380,0 \pm 238,4$ в 1 мкл крови ($P_N < 0,05$).

Таблица 2

Сравнительные данные состояния клеточного и гуморального иммунитета у ВИЧ-инфицированных и СПИД больных и ВИЧ/СПИД больных с клиническими проявлениями герпетической инфекции

Показатели иммунограммы	Параметры иммунитета, (M±m _x)			
	ВИЧ (n = 32)	P _{N1}	ГИ+ВИЧ (n = 12)	P _{N2}
	1		2	
Лейкоциты 10 ⁹ /л	5518,7 ± 281,7	p<0,05	4125,0 ± 314,3	p<0,001
Лимфоциты	2229,1 ± 150,2	p<0,05	1921,0 ± 304,1	p<0,05
CD3	1601,3 ± 106,7	p<0,05	1380,0 ± 238,4	p<0,05
CD4	785,3 ± 59,7	p<0,001	550,8 ± 115,5	p<0,001
CD8	800,3 ± 61,9	p<0,01	686,7 ± 74,0	p>0,05
CD16	307,1 ± 38,1	p>0,05	245,0 ± 38,8	p<0,05
CD4/CD8	1,06 ± 0,09	p<0,001	1,02 ± 0,31	p<0,001
IgA	2,19 ± 0,27	p<0,01	1,53 ± 0,22	p>0,05
IgM	1,69 ± 0,18	p>0,05	2,07 ± 0,39	p>0,05
IgG	16,56 ± 1,51	p>0,05	19,1 ± 1,41	p<0,05
Фагоцитоз	1702,6 ± 165,2	p<0,001	1131,0 ± 102,6	p<0,001
ЦИК	112,5 ± 8,53	p<0,05	205,6 ± 53,4	p<0,01

Примечание: P_N — сравнение с показателями практически здоровых лиц (n = 24)

С наибольшей достоверностью ($P_N < 0,001$) снижается число CD4 клеток, преимущественно относящихся к Т-хелперам, причем наиболее выраженное снижение снова отмечается в группе наблюдаемых больных ГИ на фоне ВИЧ по сравнению со здоровыми лицами. Указанный фенотип является рецепторной мишенью для вируса иммунодефицита человека, а наиболее выраженное снижение числа этих клеток в присутствии двух высоко вирулентных вирусов связано с индуцированием друг друга [2]. Субпопуляция лимфоцитов CD8, обладающая преимущественно цитотоксической активностью, достоверно снижена лишь в группе пациентов с ВИЧ-инфекцией. В группе больных ГИ на фоне ВИЧ эти показатели не отличаются от показателей контрольной группы. В данном случае это связано, вероятно, с ингибирующими друг друга свойствами вирусов. Либо с отсутствием способности ВИЧ связываться с фенотипом CD8, а вирус герпеса вызывает лимфопрлиферацию этого фенотипа клеток. Для диагностики, течения и прогноза инфекции большое значение имеет иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8). В наших исследованиях этот показатель с большой степенью достоверности снижается по сравнению с нормой ($P_N < 0,001$). Количество CD16 клеток, маркирующих естественные натуральные киллеры, достоверно снижается по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц лишь в группе больных ГИ на фоне ВИЧ. Снижение числа клеток у этой группы больных объясняется глубокой иммунодепрессией, вызванной двумя вирусами.

Из показателей гуморального иммунитета наиболее значимые изменения выявлены в содержании сывороточного IgA. Данный Ig продуцируется плазматическими клетками, свою функцию преимущественно выполняет в составе различных секретов человеческого организма и обеспечивает местный иммунитет. У наблюдаемых больных содержание IgA достоверно повышается в 1,5 раза лишь в группе ВИЧ-инфицированных по сравнению со здоровыми лицами ($1,51 \pm 0,05$ г/л). Показатели IgM в обеих наблюдаемых группах достоверно не отличаются от таковых у здоровых лиц. Уровень IgG достоверно повышается в группе пациентов ГИ+ВИЧ и не отличается от нормы у ВИЧ-инфицированных. Увеличение IgG во второй группе больных, вероятно, связано не только с пролиферативным влиянием на клетки иммунной системы, но и с накоплением иммунных комплексов и аутоантител при ВИЧ-инфекции в сочетании с ГИ. Подтверждением высказанного предположения являются

полученные данные наших исследований об увеличении циркулирующих иммунных комплексов при ВИЧ-инфекции и особенно при ВИЧ+ГИ ($P_N < 0,001$).

Всем больным, госпитализированным в стационар, проводилась симптоматическая, патогенетическая и этиотропная терапия сопутствующих заболеваний. Антиретровирусную терапию получали только девять ВИЧ-инфицированных. Все больные с клиническими проявлениями ГИ на фоне ВИЧ получали противовирусную антигерпетическую терапию: ацикловир, циклоферон, виферон и другие препараты.

Таким образом, изученные клинические показатели при ВИЧ-инфекции, ГИ и при их сочетанном течении показали выраженные клинические проявления у ВИЧ-инфицированных и СПИД больных в сочетании с ГИ. Выявлены существенные изменения в иммунологическом статусе как при ВИЧ/СПИД, так и при ГИ, особенно в показателях иммунитета (CD3, CD4, CD8, CD4/CD8), IgA и циркулирующих иммунных комплексов при герпесвирусной инфекции на фоне ВИЧ.

Выводы

1. На территории Новгородской области отмечается рост кумулятивного числа ВИЧ-инфицированных, рост среди них числа женщин, преобладание лиц молодого возраста, возрастание значения полового пути передачи инфекции и появление вертикального пути инфицирования.

2. При наличии клинических проявлений ГИ у ВИЧ-инфицированных и СПИД больных отмечается более выраженная симптоматика как ГИ, так и ВИЧ/СПИД заболевания. В обеих группах выявляются гемоконтактные гепатиты, но у ВИЧ-инфицированных с проявлениями ГИ чаще выявляются урогенитальные инфекции.

3. У ВИЧ-инфицированных и СПИД больных с клиническими проявлениями ГИ выявлены изменения в показателях клеточного иммунитета, особенно в числе CD4 клеток и иммунорегуляторного индекса CD4/CD8. Из показателей гуморального иммунитета достоверно отличались от аналогичных показателей здоровых лиц уровни IgA.

4. Клинико-иммунологические изменения в наибольшей степени проявлялись у пациентов с ВИЧ-инфекцией, протекающей с симптомами герпесвирусного заболевания.

1. Баринский И.Ф., Шубладзе А.К., Каспаров А.А., Гребенюк В.Н. Герпес. М.: Медицина, 1986. 206 с.
2. Исаков В.А., Сафронова М.М. Клиника и лечение генитального герпеса. СПб., 1997. 33 с.
3. Исаков В.А., Сафронова М.М., Семенов А.Е. и др. // Int. J. on Immunorehabilitation. 1996. №2. P.11-25.
4. Исаков В.А., Исаков Д.В. // Terra Medica. 2001. №2. С.6-9.
5. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Исаков Д.В. // Эпидемиология и профилактика. 2003. №4 (11). С.19-25.
6. Диагностика, лечение и профилактика заболеваний, передаваемых половым путем: Метод. мат./ Ред. проф. К.К.Борисенко. М.,1997. 72 с.
7. Исаков В.А., Архипов Г.С., Аспель Ю.В. и др. Иммунопатогенез и лечение генитального герпеса и хламидиоза: Руководство для врачей. В.Новгород — СПб., 1999. 150 с.
8. Самгин М.А., Халдин А.А. Простой герпес (дерматологические аспекты). М.: Медпресс-информ, 2002. 160 с.
9. Новик А.А., Цыган В.Н., Дулатова Н.Х. и др. Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции. СПб., 2001. 100 с.
10. Рахманова А.Г., Исаков В.А., Чайка Н.А. Цитомегаловирусная инфекция и СПИД: Рекомендации для врачей. Л.,1990. 61 с.
11. Исаков В.А., Сафронова М.М., Аспель Ю.В. // Terra Medica. 1999. №2. С.12-14.
1. Пат. РФ №2097766 от 27.11.1997. Способ прогнозирования течения ВИЧ-инфекции / А.Г.Рахманов, Д.Б.Голубев, В.В.Борисов, В.А.Исаков.