



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

¹ Сумский государственный университет

² Сумский областной центр профилактики и борьбы со СПИДом

³ ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней имени Л.В. Громашевского НАМН Украины», Киев

ВИЧ-инфекция и мукозный иммунитет

В последние годы резко возрос интерес к патогенезу природной ВИЧ-инфекции, и прежде всего к роли мукозного иммунитета. Лимфоидная ткань кишечника содержит основное количество CD4⁺ Т-клеток организма и является главным «сайтом» репликации вируса. Антитретовирусная 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 активизации (локальной и системной) иммунного ответа.

Ключевые слова

Вирус иммунодефицита человека/обезьян (ВИЧ/ВИО), ВИЧ/ВИО-инфекция, деплеция CD4⁺ Т-лимфоцитов, микробная транслокация, иммунная активизация.

Антитретовирусная терапия (АРТ) кардинальным образом изменила жизнь ВИЧ-инфицированных, о чем трудно было даже представить еще 15 лет назад. Используемые в клинике антитретовирусные (АРВ) препараты, относящиеся 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 — достаточно редкое событие 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) [9, 21, 39]. АРТ уже спасла миллионы жизней по всему миру, хотя до сих пор очень многие нуждающиеся не могут ее получить [41].

Несмотря на очевидные успехи, достигнутые в лечении ВИЧ-инфекции, очень серьезные проблемы по-прежнему омрачают жизнь инфи-

цированных. 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 при АРВ-терапии, ожидаемая продолжительность жизни у них на 10 и более лет меньше по сравнению с общей популяцией [6, 29]. 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 сердечно-сосудистые заболева-

ния, патология почек, печени, опухоли, не связанная со СПИДом, и т. д. [7, 26]. Риск таких заболеваний возрастает в 1,5–2 раза [40]. Становится очевидным, что традиционная АРВ-терапия не в состоянии привести к эрадикации вируса и восстановлению в полном объеме иммунного статуса. Поэтому возникает потребность скорее не в совершенствовании АРТ, а в разработке новых подходов, основанных на данных о патогенезе ВИЧ-инфекции, которые могут стимулировать создание новых поколений препаратов, способных решить эти проблемы.

В последние годы установлено, что персистентная активизация 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 $CD4^+$ Т-клеток в периферической крови. Персистентная иммунная активизация и воспаление являются также ключевыми детерминантами не связанной со СПИДом заболеваемости и смертности при лечении ВИЧ-инфекции. Например, если супрессивная АРТ заметно снижает иммунную активизацию, уровень активизации 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 сердечно-сосудистой патологией у находящихся на АРТ индивидуумов [23].

Имеется ряд причин активизации иммунной системы, главная из которых – транслокация бактерий из кишечника. При этом кишечные макрофаги оказываются не в состоянии фагоцитировать транслоцированные бактерии и продукты их 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 активизации.

Цель работы – обсуждение иммунной активизации 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

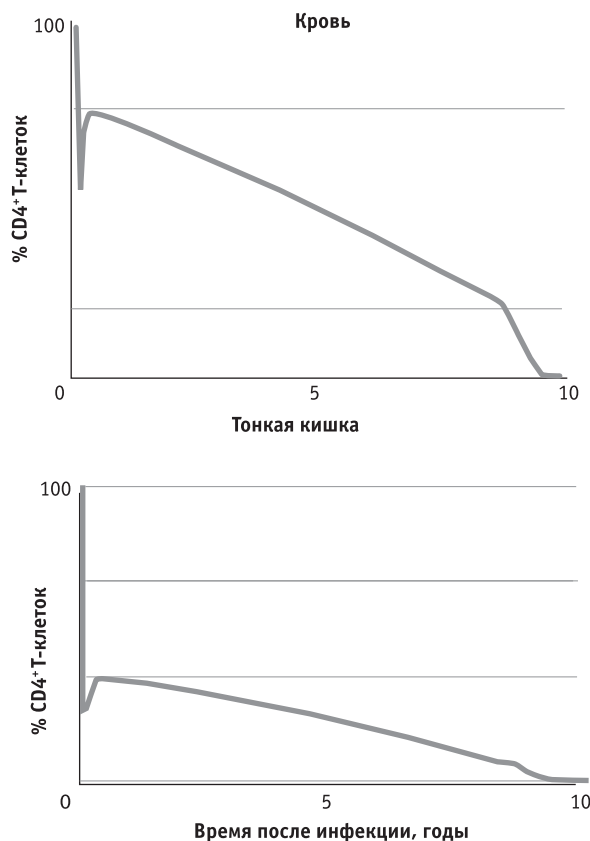


Рис. 1. Модели развития ВИЧ-инфекции: традиционная (верхняя часть) и пересмотренная (нижняя часть) [8]

ведущими к СПИДу. Согласно традиционной модели развития болезни, острая фаза инфекции сопровождается быстрым, но транзитным уменьшением содержания $CD4^+$ Т-клеток в периферической крови и почти таким же быстрым и полным восстановлением этой потери. Хроническая инфекция, напротив, характеризуется постепенным и глубоким уменьшением содержания $CD4^+$ Т-лимфоцитов (рис. 1). Таким образом, ВИЧ-инфекция, как полагают, патогенетически связана с относительно медленным разрушением пула $CD4^+$ Т-лимфоцитов, что приводит к коллапсу иммунной системы. Эта модель базируется на измерении содержания $CD4^+$ Т-клеток в периферической крови.

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 Т.Р. Stein и соавт. в 1997 г. Было установлено, что относительные уровни бутирата (уникального продукта микробного

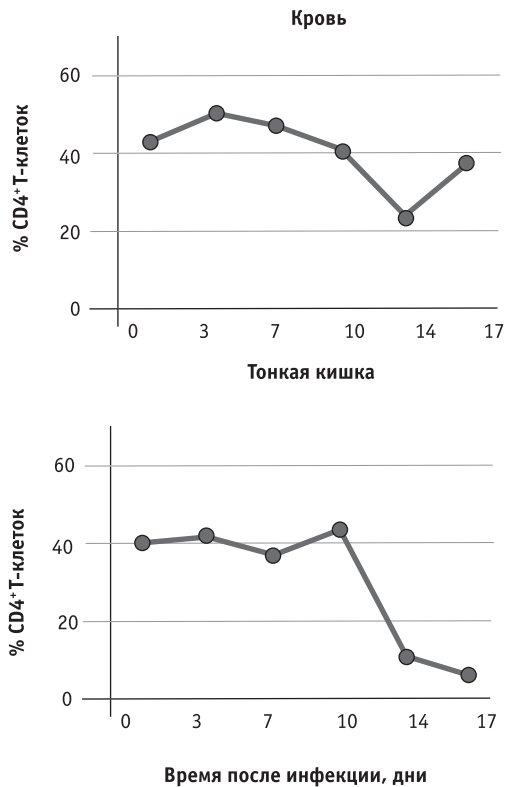


Рис. 2. Гибель CD4⁺ Т-клеток в периферической крови и лимфоидной ткани тонкой кишки [адаптировано из: 8]

метаболизма) и провоспалительного цитокина IL-6 были увеличены у ВИЧ-инфицированных с потерей массы тела по сравнению с ВИЧ-инфицированными без похудения, а также с контрольной группой [37]. Хроническая иммунная активизация, характеризующаяся поликлональной активизацией В-клеток, 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 активизация 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 вируса иммунодефицита человека и вируса иммунодефицита обезьян (ВИЧ/ВИО) [16, 30]. Важно отметить, что восстановление мукозального иммунитета было замедленным и неполным даже после эффективной АРТ [16]. Известно, что большая часть лимфоидной ткани организма (до 80 % 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 пищеварительном канале [25, 33]. Содержание CD4⁺CCR5⁺ Т-клеток в ЛТК достигает 70 % 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 [3, 33]. Динамическое исследование гибели CD4⁺ Т-клеток у макаков при острой ВИО-инфекции показало, что к 17-м суткам 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 транзитивно снижается не более чем на 15–20 % [8] (рис. 2).

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 нед 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 активизации 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 используют 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 лечения 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 острую фазу 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 активизированным 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 активизации в сочетании с более высокими уровнями ЛПС и EndoCAb, но более низкими sCD14 по сравнению с теми, у кого ВИЧ-инфекция быстро прогрессирует. Таким образом, в случае успешного контроля организмом ВИЧ-инфекции увеличенная МТ уравновешивается 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 активизированных CD8⁺ Т-клеток остается повышенным [42].

Прямые данные, подтверждающие роль микробной транслокации как фактора, вызывающего патологическую иммунную активизацию при хронической ВИЧ/ВИО-инфекции, 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; 2) микробная транслокация ассоциирована с нарушением интегральной целостности кишечного барьера ВИО-инфицированных макаков-резусов; 3) степень эпителиальных повреждений коррелирует с интенсивностью микробной транслокации; 4) повреждение эпителиального барьера и микробная транслокация начинаются, похоже, в позднюю стадию острой инфекции (на 14-е сутки 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 активизацией иммунной системы; 6) макрофаги хронически ВИО-инфицированных макаков-резусов кажутся функ-

ционально неполноценными по отношению к их способности фагоцитировать транслоцированные микробные продукты; 7) ни нарушение эпителиального барьера, ни инфильтрация микробных продуктов в LP не происходят во время хронической фазы ВИО-инфекции обезьян вида *Sooty mangabeys* (SM), у которых в отличие от макаков-резусов 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 активизацией и воспалением [10].

Таким образом, при патогенной ВИО-инфекции макаков-резусов повреждается эпителиальный барьер пищеварительного канала, следствием чего является микробная транслокация, и как результат — персистентная локальная иммунная активизация, в основе которой лежат 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 активизации в острую фазу ВИО-инфекции мангобеев из семейства мартишковых хроническая инфекция не сопровождается персистентной иммунной активизацией, поскольку не наблюдаются повреждение кишечного барьера и микробная транслокация. Помимо ЛПС, при хронической ВИО-инфекции макак-резусов 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 прогностическим фактором развития заболевания является уровень иммунной активизации, 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 оболочки кишечника и нарушением целостности кишечного барьера, что приводит к транслока-

ции бактерий из просвета кишки в периферическую кровь [4]. МТ и персистентная иммунная активизация вызывают, в числе прочего, активизацию фагоцитарной системы, о чем можно судить по уровню $IFN-\alpha$, 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 количества $CD4^+$ Т-клеток до ≥ 500 кл/мкл обусловлено более низким стартовым (до АРТ) уровнем ЛПС и более высоким sCD14 [35]. Поэтому отсутствие восстановления $CD4$ у лиц с подавленной репликацией вируса может быть вызвано активизацией 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, стимулирования неспецифических факторов очистки крови от бактерий и их продуктов, снижения патологической активизации 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 в ранние фазы острой ВИЧ- и ВНО-инфекции [3, 16], апоптоз эпителиальных клеток и потеря интегральной целостности слизистой оболочки приводят к аномально высокому уровню МТ, которая индуцирует активизацию 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 дефензивов и рекрутирование нейтрофилов в мукозную лимфоидную ткань для элиминации бактерий и их продуктов [28]. Известно, что при хронической ВИЧ/ВНО-инфекции в ЛР 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 дефензивы [28], а IL-17, как было недавно показано, супрессирует опосредованное клетками Th1 повреждение кишечного эпителия. Сохранение этой субпопуляции клеток в кишечнике хронически ВНО-инфицированных мангобеев способствует сохранению целостности эпителиального барьера.

Таким образом, ранняя и массивная потеря Th17-клеток из ЛТК во время ВИЧ- и ВНО-инфекции является ключевой детерминантой микробной транслокации [11]. При этом депляция Th17-клеток сопровождается дифференцировкой Treg-клеток из общего с Th17-лимфоцитами-предшественниками и их экспансией, приводя к замкнутому циклу МТ и гибели Th17-клеток. Следует, однако, указать, что указанные события характерны лишь для патологической ВНО-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 активизации 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 изменения микробной флоры причиной или следствием мукозного воспаления и микробной транслокации. Хотя маркеры микробной транслокации (например, уровни бактериальных липополисахаридов, растворимого CD14 и бактериальной 16SrДНК) снижаются в ходе супрессивной АРТ, они остаются персистентно аномальными даже после нескольких лет лечения [20]. При этом восстановление $CD4^+$ Т-клеток в ЛТК происходит намного медленнее, чем в периферической крови, а депляция 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, активизируют каскад коагуляции, о чем можно судить по уровню маркера коагуляции d-Димера с последующим образованием тромбов. В конечном итоге это приводит к развитию сердечно-сосудистых заболеваний, часто с тромбоболическими осложнениями.

Заклучение

Лимфоидная ткань кишечника является ключевым элементом взаимодействия лентивирусов приматов и хозяина. Действительно, механизм инфицирования, как правило, включает мукозный путь передачи ВИЧ через слизистую оболочку влагалища 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 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? Могут ли результаты анализа состояния иммунной системы использовать для решения вопроса о начале АРТ? Обратима ли гибель $CD4^+$ 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 активизация, которая ассоциирована с развитием заболевания. Эта персистентная иммунная активизация включает: повышение количества Т- и

В-клеток, несущих активизированный фенотип; ускоренный кругооборот лимфоцитов с аномалиями в регулировке клеточного цикла и высокий уровень провоспалительных цитокинов и хемокинов. Важно, что степень хронической иммунной активизации строго коррелирует с прогрессией заболевания 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 активизацию иммунной системы через TLR-рецепторы и последующую «побочную» активизацию 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 активизацией и воспалением; микробная транслокация наблюдается и при других патологических процессах, сопровождающихся воспалением слизистой оболочки кишечника.

В то же время сравнительный анализ ВИЧ-инфекции у человека и ВИО-инфекции у восприимчивых и невосприимчивых обезьян показал, что острая и массивная деплеция $CD4^+$ Т-клеток в ЛТК является необходимым, но недостаточным условием развития заболевания до стадии СПИДа. 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 оболочке 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

ли CD4⁺ Т-клеток, функции которых могут взять на себя другие CD4-клетки, такие как НК, $\gamma\delta$ T, макрофаги и др. 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? Не ясен точный механизм

иммунной активизации посредством ЛПС и подобных молекул.

Однако, несомненно, центральным для патогенеза ВИЧ-инфекции остается вопрос, может ли и в какой степени восстановиться уровень CD4⁺ Т-клеток и мукозного иммунитета в целом при условии стойкой супрессии репликации вируса? Противоречивые данные будут предметом обсуждения следующей статьи.

Список литературы

- 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.— Vol. 3.— P. e2516.
- 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.— Vol. 300.— P. 51.
- Brenchley J.M., Schacker T.W., Ruff L.E. et al. CD4⁺ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract // *J. Exp. Med.*— 2004.— Vol. 200.— P. 749–759.
- 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.— Vol. 12.— P. 1365–1371.
- Brenchley J.M., Paiardini M., Knox K.S. Differential Th17 CD4 T-cell depletion in pathogenic and nonpathogenic lentiviral infections // *Blood*.— 2008.— Vol. 112.— P. 2826–2835.
- Collaboration TATC. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies // *The Lancet*.— 2008.— Vol. 372.— P. 293–299.
- Deeks S.G., Phillips A.N. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity // *BMJ*.— 2009.— Vol. 338.— P. a3172.
- Douek D. HIV Disease Progression: Immune Activation, Microbes, and a Leaky Gut // *ToP. HIV Med.*— 2007.— Vol. 15 (4).— P. 114–117.
- Emery S., Neuhaus J.A., Phillips A.N. et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study // *J. Infect. Dis.*— 2008.— Vol. 197.— P. 1133–1144.
- Estes J.D., Harris L.D., Klatt N.R. et al. Damaged Intestinal Epithelial Integrity Linked to Microbial Translocation in Pathogenic SIV Infections // *PLoSPathog.*— 2010.— Vol. 6 (8).— P. e1001052.
- Favre D., Lederer S., Kanwar B. et al. Critical loss of the balance between Th17 and T regulatory cell populations in pathogenic SIV infection // *PLoSPathog.*— 2009.— Vol. 5.— P. e1000295.
- French M.A., King M.S., Tschamper J.M. et al. 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.— Vol. 200.— P. 1212–1215.
- 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.— Vol. 179.— P. 859–870.
- 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.— Vol. 46.— P. 757–758.
- 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.— Vol. 12.— P. 289–295.
- 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.— Vol. 77.— P. 11708–11717.
- Gulick R.M., Lalezari J., Goodrich J. et al. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection // *N. Engl. J. Med.*— 2008.— Vol. 359.— P. 1429–1441.
- Hofer U., Schlaepfer E., Baenziger S. et al. Inadequate clearance of translocated bacterial products in HIV-infected humanized mice // *PLoSPathog.* 2010; 6doi: 10.1371/journal.ppat.1000867.
- Hunt P.W. Th17, Gut, and HIV: Therapeutic Implications // *Curr. Opin. HIV/AIDS*.— 2010.— Vol. 5 (2).— P. 189–193.
- 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.— Vol. 199.— P. 1177–1185.
- 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.— Vol. 360.— P. 1815–1826.
- Kotler D. HIV infection and the gastrointestinal tract // *AIDS*.— 2005.— Vol. 19.— P. 107–117.
- Kuller L.H., Tracy R., Belloso W. et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality inpatients with HIV infection // *PLoS Med.*— 2008.— Vol. 5.— P. e203.
- 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.— Vol. 309.— P. 453–458.
- Lederman M.M., Penn-Nicholson A., Cho M., Mosier D. Biology of CCR5 and its role in HIV infection and treatment // *JAMA*.— 2006.— Vol. 296.— P. 815–826.
- 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.— Vol. 48.— P. 590–598.
- 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.— Vol. 197.— P. 420–429.
- 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.— Vol. 203.— P. 2271–2279.
- 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.— Vol. 21.— P. 685–692.
- Mattapallil J.J., Douek D.C., Hill B. et al. Massive infection and loss of memory CD4⁺ T cell subsets during acute SIV infection // *Nature*.— 2005.— Vol. 434.— P. 1093–1097.
- Paiardini M., Cervasi B., Dunham R. et al. Cell-cycle dysregulation in the immunopathogenesis of AIDS // *Immunol. Res.*— 2004.— Vol. 29.— P. 253–268.
- 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.— Vol. 80.— P. 634–642.

33. Picker L.J. Immunopathogenesis of acute AIDS virus infection // *Curr. Opin. Immunol.*— 2006.— Vol. 18.— P. 3995.
34. Piconi S., Trabattoni D., Gori A. et al. Immune activation, apoptosis, and T cell reactivity are associated with persistently reduced CD4⁺ T-cell counts during an antiretroviral therapy // *AIDS.*— 2010.— Vol. 24.— P. 1991–2000.
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.— Vol. 202.— P. 1254–1264.
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.— Vol. 24.— P. 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.— Vol. 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.— Vol. 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.— Vol. 373.— P. 1352–1363.
40. Triant Vol. 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.— Vol. 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.— Vol. 122.— P. 166–172.

А.Г. Дьяченко¹, С.Л. Грабовий², П.А. Дьяченко³

¹Сумський державний університет

²Сумський обласний центр профілактики і боротьби зі СНІДом

³ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України», Київ

ВІЛ-інфекція і мукозний імунітет

Останніми роками значно зросла цікавість до патогенезу природної ВІЛ-інфекції, і передусім — до мукозного імунітету. Лімфоїдна тканина кишечника містить основну частину CD4⁺ Т-клітин організму, оскільки є провідним «сайтом» реплікації вірусу. Антитретровірусна терапія зазвичай супроводжується неповною супресією реплікації ВІЛ і лише повільною та частковою регенерацією мукозних CD4⁺ Т-клітин. Патологія, асоційована з ВІЛ-інфекцією, включає визначену ентеропатію з порушенням цілісності кишкового бар'єра, подальшу мікробну транслокацію, котра зрештою призводить до хронічного запалення та персистентної активізації (локальної та системної) імунної відповіді.

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

A.G. Dyachenko¹, S.L. Grabovyi², P.A. Dyachenko³

¹Sumy State University, Sumy, Ukraine

²Sumy Regional AIDS Profilaxis and Control Center, Sumy, Ukraine

³SI «L.V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

HIV infection and mucosal immunity

Recently the pathogenesis of HIV infections is of high interest, especially mucosal immunity. 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 usually 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 impairment 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.

Контактна інформація:

Дьяченко Анатолій Григорович, д. мед. н., проф. кафедри гігієни та екології з курсом мікробіології, вірусології та імунології
40018, м. Суми, вул. Санаторна, 31. E-mail: ag_dyachenko@list.ru

Стаття надійшла до редакції 31 липня 2013 р.