

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.98:578.828.6]-092:612.017.1.064

Г.Р. Хасанова^{1,2}, И.Г. Мустафин¹, В.А. Анохин¹

К ВОПРОСУ О ПАТОГЕНЕЗЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ: РОЛЬ АКТИВАЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

¹Казанский государственный медицинский университет, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ²Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями МЗ РТ, 420097, Казань, ул. Вишневского, 2а

Гиперактивация иммунной системы в настоящее время рассматривается большинством исследователей как важный фактор, способствующий прогрессированию ВИЧ-инфекции и развитию СПИДа. В обзоре литературы представлены современные данные о механизмах и последствиях активации иммунной системы при ВИЧ-инфекции. В качестве потенциальных «активаторов» иммунной системы рассматриваются сам вирус иммунодефицита человека, оппортунистические патогены и компоненты кишечной микрофлоры, в первую очередь эндотоксин грамотрицательных бактерий. Высокие уровни эндотоксина и маркеров активации иммунной системы в крови ассоциируются с более быстрыми темпами прогрессирования ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, активация иммунной системы, эндотоксин, Toll-like-рецепторы

G. R. Khasanova^{1,2}, I. G. Mustafin^{1,2}, V. A. Anokhin¹

ON THE QUESTION OF THE PATHOGENESIS OF HIV-INFECTION: THE ROLE OF IMMUNE ACTIVATION IN PROGRESSION OF DISEASE

¹State educational institution of Higher Professional Education "Kazan State Medical University" of the Ministry of Health Care and Social Development, 49, Butlerova Str., Kazan 420012; ²Republic Centre for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Ministry of Public Health of the Republic of Tatarstan, 2a, Vsevoloda Vishnevskogo Str., Kazan 420097

Hyperactivation of immune system is considered by most investigators as important factor, contributing to progression of HIV-infection and development of AIDS. In the review modern knowledge about mechanisms and results of activation of immune system during HIV-infection are presented. HIV itself, opportunistic pathogens and components of gut microbiota, first of all, endotoxins of gram-negative bacteria are considered as probable "activators" of immune system. High levels of endotoxin and markers of immune activation are associated with an even greater rate of progression of HIV-infection.

Key words: HIV-infection, activation of immune system, endotoxin, Toll-like-receptors

Так называемая «математическая» модель ВИЧ-инфекции, выдвинутая еще в середине 1990-х годов [1], предложила свое объяснение прогрессированию заболевания. Согласно ей, динамичное ухудшение состояния больного связывается с репликацией вируса в клетках-мишенях (преимущественно в CD4-лимфоцитах), что неизбежно приводит к их массовой гибели. Активация иммунной системы, проявляющаяся в том числе и ускоренным созреванием CD4-лимфоцитов, является в данном контексте своеобразным компенсаторным (гомеостатическим) ответом организма на инфекционную агрессию, благодаря которому до определенного момента обеспечивается поддержание достаточного количества CD4-лимфоцитов. Однако поражение лимфоцитов ВИЧ проходит с существенно большей скоростью, чем образование новых CD4-клеток, а потому с течением времени динамично снижается их количество, что приводит в конечном итоге к фатальному исходу. Данная модель, по-видимому, является чрезмерно упрощенной, так как не объясняет, к примеру, следующих фактов:

Только 0,1–1% CD4-лимфоцитов периферической крови содержат ВИЧ. Более того, все эти клетки на момент проникновения в них ВИЧ уже являются активированными, т. е. «обреченными» на скорую гибель [2].

Для корреспонденции: Хасанова Гульшат Рашиатовна, канд. мед. наук, доцент каф. детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, e-mail: gulshatra@mail.ru

Большая часть погибших CD4-клеток не содержит ВИЧ [3].

ВИЧ-инфекция в организме «природных хозяев» (шимпанзе и зеленых мартышек) не прогрессирует, несмотря на огромную вирусную нагрузку, в тысячи раз превышающую таковую у человека. Примечательно, что признаки активации иммунной системы при этом отсутствуют [4].

В 1988 году M. Asher и H. Sheppard [5] и параллельно Z. Grossman и соавт. [6] выдвинули гипотезу о решающей роли активации иммунной системы в патогенезе СПИДа. Согласно ей, разрушение CD4-клеток является следствием не столько репликации в них вируса, сколько их предшествующей активации на фоне ВИЧ-инфекции. СПИД в данном случае является результатом или конечным звеном всей цепи процессов, вызывающих чрезмерную активацию иммунной системы. Некоторое время спустя J. Giorgi и соавт. [7] доказали, что степень гиперактивации иммунной системы, определяемая ими по экспрессии CD38⁺ на Т-клетках, является основным индикатором прогрессирования ВИЧ-инфекции. В настоящее время неоспоримым является факт, что прогрессирование ВИЧ-инфекции ассоциировано с неконтролируемой активацией иммунной системы, причем большинство исследователей согласны с тем, что иммунная активация является скорее причиной, чем следствием поражения иммунной системы ВИЧ [8–10].

Гипотетические механизмы снижения CD4-клеток и прогрессирования ВИЧ-инфекции под влиянием гиперактива-

ции иммунной системы, по мнению D. Sodora и G. Silvestri [11] могут быть сведены в 3 группы:

1) активация «наивных» и CD4-клеток памяти повышает экспрессию на их мембране CCR5-рецепторов, что способствует фиксации возбудителя на поверхности лимфоцита;

2) следствием усиленного «выброса» в кровоток «молдых» эффекторных Т-лимфоцитов (CD4⁺ и CD8⁺) является прогрессирующее истощение пула «наивных» и CD4-клеток памяти с последующим снижением эффективности адаптивного иммунитета и так называемым «преждевременным старением» иммунной системы;

3) индукция воспаления и фиброза в тканях, в том числе в костном мозге, тимусе, лимфатических узлах, со снижением объема функционально активной ткани приводит к замедлению пролиферации тимоцитов, выброса «наивных» клеток и дифференцировки клеток иммунной системы.

Помимо Т-клеток памяти активация затрагивает и другие клетки иммунной системы: В-клетки, NK-клетки, макрофаги [8, 12]. Основными маркерами гиперактивации иммунной системы являются: повышение содержания Т-клеток, экспрессирующих маркеры активации и пролиферации: CD38⁺, HLA-DR, Ki67 [13], высокий уровень апоптоза неинфицированных Т-клеток [14,15], ускорение пролиферации и короткий период жизни Т-клеток [8,12], высокий уровень провоспалительных цитокинов и хемокинов [16]. Одним из основных маркеров активации моноцитов является белок sCD14 – растворимый компонент рецептора CD14 [17].

Если большинство исследователей не оспаривают роли активации иммунной системы в патогенезе и прогрессировании СПИДа, споры о причинах этого явления продолжаются. По-видимому, природа данного феномена полиэтиологична. Лист потенциальных факторов, которые могут запускать хроническую активацию звеньев иммунной системы и поддерживать ее у людей с ВИЧ-инфекцией, включает:

1) Прямой активирующий эффект ВИЧ на Т-клетки; связывание gp120/160-белков ВИЧ с CD4 и/или CCR5 с последующим запуском внутриклеточных сигналов или подавлением под действием nef-белка ВИЧ экспрессии CD3-рецептора Т-лимфоцитов [18].

2) Иммунный ответ организма на ВИЧ – первоначально на уровне механизмов врожденного иммунитета через стимуляцию Toll-like-рецепторов (TLR) и привлечение дендритных клеток [19], затем посредством активации адаптивного клеточного и гуморального иммунного ответа. При этом роль ВИЧ-специфического ответа цитотоксических Т-клеток двояка: с одной стороны, он сдерживает репликацию вируса, с другой — вызывает малорезультативную по эффективности воздействия на вирус и в то же время чрезмерную хроническую активацию Т-клеток, подбрасывая тем самым «топливо» в «реактор» репликации вируса.

3) Транслокация микробных продуктов из просвета кишечника и активация TLR 2, 4, 5, 6 моноцитов и макрофагов с последующим выбросом цитокинов, хемокинов, интерферонов [17].

4) Неспецифическая активация Т- и В-лимфоцитов вследствие повышения продукции цитокинов (TNF- α , IL-1 и др.) с последующей индукцией апоптоза активированных Т-клеток [20]. В свою очередь повышение продукции цитокинов является, отчасти, следствием описанных выше механизмов.

5) Уменьшение числа или дисфункция Т-регуляторных клеток, которые в норме подавляют активацию иммунной системы через клеточно-клеточные контакты, продукцию цитокинов и угнетение активности дендритных клеток [21].

Основным показателем прогрессирования ВИЧ-инфекции считается потеря CD4-клеток [22]. По мнению J. Brechley и D. Douek [22] механизмы поражения CD4-лимфоцитов при острой и хронической инфекции кардинально различаются.

На стадии острой ВИЧ-инфекции основной мишенью ВИЧ являются CD4-клетки кишечника (главным образом, локализованные в lamina propria). Около 60% всех кишечных CD4-клеток поражается ВИЧ; через 2 нед 80% пораженных клеток погибает. На стадии же хронической ВИЧ-инфекции гибель CD4-клеток обусловлена главным образом иммунной активацией с ускоренной дифференциацией «наивных» Т-клеток в клетки памяти и их активацией [22].

Таким образом, кишечник является, по-видимому, основным «полем боя» иммунной системы с ВИЧ в периоды острой и ранней инфекции. При этом какая-либо избирательность вируса в отношении CD4-клеток отсутствует: вирус в одинаковой степени тропен к Т-клеткам независимо от их локализации в организме. Кишечные CD4-лимфоциты «принимают на себя основной удар» в первые месяцы заболевания лишь ввиду того, что наибольшее количество Т-клеток локализовано именно на слизистых оболочках (в кишечнике сосредоточено около 60% Т-клеток); помимо этого они в высокой степени экспрессируют CCR5-рецепторы, т. е. уже находятся в «активном» состоянии [23]. Кроме этого, лимфоциты кишечника способны продуцировать значительное количество эффекторных цитокинов: γ -интерферон, IL-4, IL-5. Таким образом, слизистая здорового кишечника постоянно находится в состоянии так называемого физиологического воспаления [23].

Интересно, что количество циркулирующих в крови CD4-лимфоцитов у большинства больных постепенно увеличивается после окончания острой стадии, приближаясь к исходному, кишечный пул Т-клеток практически не восстанавливается [24]. Частичное восстановление числа эффекторных Т-клеток памяти происходит за счет короткоживущих «наивных» и центральных клеток памяти [13]. Таким образом, масштабная гибель CD4-клеток кишечника в острой стадии заболевания зачастую становится необратимой потерей для иммунной системы организма [22]. Степень этой потери в какой-то степени предредает темпы прогрессирования заболевания [3]. Даже комбинированная антиретровирусная терапия (АРВТ) кардинально ситуации не меняет. Если пул периферических лимфоцитов у 70–80% больных, получающих АРВТ, восстанавливается до уровня, близкого физиологическому, то у большинства (70%) этих же пациентов восстановления числа «кишечных» CD4-лимфоцитов не происходит вовсе, несмотря на непрерывную эффективную АРВТ в течение 5–7 лет. Среднее число кишечных CD4-лимфоцитов через несколько лет успешной терапии составляет лишь 50–60% от уровня группы сравнения (добровольцы без ВИЧ-инфекции) [25]. У больных, получающих АРВТ, в стенке кишки выявляется значительное число активированных CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитов, что позволило сделать предположение о продолжающейся репликации вируса в Т-клетках ЖКТ даже на фоне эффективной терапии [26]. При этом количество вируса, темпы его репликации были значительно (в 102 раза) выше в CD4-лимфоцитах кишечного пула, чем в CD4-лимфоцитах периферической крови [27].

Следующим механизмом, препятствующим восстановлению «кишечных» CD4-лимфоцитов на фоне ВААРТ, по-видимому, является постоянно продолжающееся воспаление, сочетающееся с формированием фиброза в пейеровых бляшках, отмеченного даже на стадии острой инфекции. Изменения архитектоники лимфоидных образований кишечника напрямую связаны со способностью CD4-клеток кишечника к восстановлению и соответственно с прогнозом заболевания [28].

ВИЧ поражает основных «игроков» иммунной системы (Т- и В-лимфоциты, моноциты, макрофаги). При этом, если роль адаптивного ответа на инфекцию изучена довольно подробно, то значительно меньше ясности в отношении значимости врожденного иммунитета в патогенезе болезни [13]. Несомненно,

что механизмы врожденного иммунитета подключаются уже с первых минут инфицирования. Об этом свидетельствует, в частности, относительно небольшая вероятность заражения при попадании вируса на слизистые оболочки (в том числе и при половых контактах), несмотря на то что для развития инфекции в организме человека достаточно одной вирусной частицы (что было продемонстрировано в исследованиях с использованием молекулярного анализа) [29]. По-видимому, именно функционирование компонентов врожденного иммунитета (целостность слизистых покровов, система комплемента, активация нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов) и защищает от заражения в большинстве случаев [30]. К сожалению, зачастую этот ответ оказывается недостаточным и развивается острая, а затем и хроническая инфекция. При этом факторы врожденного иммунитета играют, отчасти, неблагоприятную роль, стимулируя миграцию и активацию клеток-мишеней для вируса (макрофагов и Т-клеток) [31].

Центральную роль в функционировании системы врожденного иммунитета играют самые древние рецепторы фагоцитирующих клеток – TLR, распознающие эволюционно консервативные частицы, кардинально отличающиеся от клеток человека. К настоящему времени у человека идентифицировано 10 типов TLR, различающихся по своей структуре и функциям [30]. К примеру, TLR2 распознают липотейхоевые кислоты грамположительных микробов, TLR4 – ЛПС грамотрицательных бактерий, TLR9 – ДНК бактерий и вирусов [30, 32] и т. д. Связывание TLR с лигандами запускает провоспалительный и антимикробный ответ через активацию внутриклеточных сигнальных путей, включающих транскрипционные факторы: ядерный фактор (NF)-kB, интерферон-регулирующие факторы 3/7, митоген-активированную протеин-киназу (МАРК). Результатом этой активации является продукция цитокинов, хемокинов, молекул клеточной адгезии и противовирусных интерферонов I типа [30].

Ключевую позицию в регулировании врожденного и адаптивного иммунного ответа, а также в формировании воспалительной реакции занимают клетки моноцитарно-макрофагальной линии [33]. Они являются первой ступенью в развитии иммунных и воспалительных реакций, взаимодействуя с большим количеством микробных и других антигенных стимулов, причем исход этого взаимодействия во многом зависит от клеточной дифференциации и функционального статуса клеток [34]. При адекватном функционировании моноцитарно-макрофагальной системы этот ответ приводит к активации эффекторных механизмов и уничтожению патогенного агента. При избыточном или недостаточном – к иммунному дисбалансу, неконтролируемому воспалению, сепсису и смерти [35].

Активация врожденного иммунитета необходима для последующего запуска и формирования механизмов адаптивного иммунитета посредством антиген-презентирующей функции моноцитов и макрофагов, стимуляции миграции и созревания дендритных клеток и, наконец, обеспечения сигнала, необходимого для поляризации и дифференцировки CD4-клеток [36].

TLR отводится ключевая роль в запуске реакций гиперактивации при ВИЧ-инфекции. В качестве потенциальных лигандов, запускающих воспалительные реакции при ВИЧ-инфекции, рассматриваются различные факторы.

На основании того, что начало АРВТ приводит к быстрому снижению содержания маркеров активации иммунной системы, коррелирующему с уменьшением вирусной нагрузки, правомочно предположение об активирующей роли самого вируса [37]. В 2004 г. было продемонстрировано, что короткоцепочечная РНК ВИЧ (guanine-uridine-rich ssRNA) способна взаимодействовать с TLR 7/8 и стимулировать

дендритные клетки и макрофаги с последующей секрецией α -интерферонов и провоспалительных цитокинов [32]. Эти результаты были подтверждены и другими исследователями [37, 38]. Тем не менее было установлено, что, несмотря на успешную АРВТ, показатели гиперактивации иммунной системы (оцениваемые по концентрации TNF- α и sCD14) у большинства пациентов не снижаются до уровня здоровых даже спустя год после начала АРВТ. И это, несмотря на полное подавление репликации вируса у всех больных [39]. Кроме этого исследование, проведенное в группе элит-контроля позволило выявить состояние активации иммунной системы даже при неопределяемой лабораторно вирусной нагрузке [40], что позволяет предположить участие других факторов помимо ВИЧ в развитии иммунной активации.

В качестве потенциальных активаторов иммунной системы рассматриваются и другие лиганды TLR, к примеру оппортунистические патогены и компоненты микробов, попадающие в системный кровоток из кишечника [17, 41]. С учетом обширного спектра оппортунистических патогенов могут быть задействованы различные TLR. Было продемонстрировано, что практически все TLR человека могут индуцировать активацию и гибель CD4- и CD8-лимфоцитов, что может способствовать прогрессированию иммунодефицита при ВИЧ-инфекции [42].

Еще 10 лет назад исследованиями *in vitro* было показано, что липополисахарид клеточной стенки грамотрицательных бактерий (в данном случае энтеробактерий, или эндотоксин, ЛПС), связываясь с TLR4 эндотелиальных клеток человека, индуцирует транскрипцию ВИЧ [43]. Это опосредовано активацией транскрипционного фактора NF-kB, который является необходимым компонентом для успешной транскрипции ВИЧ [44]. Следовательно, репликация вируса помимо всего прочего поддерживается активацией TLR либо непосредственно самим вирусом [32, 38], либо компонентами оппортунистических возбудителей и микрофлоры кишечника. В большинстве таких взаимодействий независимо от класса TLR активируется NF-kB [17].

ВИЧ-энтеропатия является классическим компонентом ВИЧ-инфекции и гистологически проявляется инфильтрацией, атрофией ворсинок, гиперплазией крипт. Причем все вышеуказанные наблюдения наблюдаются на фоне ВИЧ-инфекции и в отсутствие кишечных патогенов [22]. Признанными маркерами микробной транслокации считаются ЛПС и фрагменты бактериальной ДНК (16S гДНК) [17].

Чрезвычайно высокая биологическая активность эндотоксина позволяет рассматривать его не только как маркер микробной транслокации, но и как один из основных причинных факторов гиперактивации иммунной системы, следущей за повышением проницаемости стенки кишки [17, 45].

К примеру, исследование, проведенное в Гвинее-Бисау, выявило корреляцию между уровнем ЛПС в крови и тяжестью инфекции, вызванной как ВИЧ-1, так и ВИЧ-2 [46]. Была продемонстрирована также корреляция между другим маркером микробной транслокации – ДНК энтеробактерий – и степенью активации иммунной системы и показано, что ДНК энтеробактерий могут стимулировать воспалительные реакции через TLR9 или цитозольные рецепторы для ДНК [45].

Связывание ЛПС с CD14/TLR4-рецепторами моноцитов (макрофагов) приводит к выбросу растворимых CD14-рецепторов и провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-1, IL-6 с запуском каскада воспалительных реакций, которые составляют суть гиперактивации иммунной системы при хронической ВИЧ-инфекции [17, 47].

Выявленная J. Breachley и соавт. [17] корреляция уровня плазменного эндотоксина с толерантностью моноцитов к ЛПС *ex vivo*, а также с маркерами активации позволила им сделать предположение о том, что и активация Т-клеток у

больных ВИЧ-инфекцией также является результатом ЛПС-опосредованной стимуляции моноцитов. Доказана также стимуляция репликации вируса в макрофагах и спленоцитах под действием ЛПС. Причем если активация ВИЧ-1 в спленоцитах осуществляется опосредованно через выброс TNF- α и IL-1 активированными моноцитами, стимуляция репликации ВИЧ-1 в макрофагах, которые являются важнейшим резервуаром ВИЧ, обусловлена, видимо, активацией TLR4 через MAPK-NF- κ B-пути. Соответственно, супрессия молекул, которые вовлечены в этот путь, может препятствовать развитию СПИДа.

Активация моноцитов ассоциируется с прогрессированием ВИЧ-инфекции, в том числе с развитием ВИЧ-деменции и когнитивных расстройств. [48]. В исследовании P. Ancuta и соавт. [49] концентрация ЛПС независимо от уровня “вирусной нагрузки” и CD4-клеток была статистически значимо выше в группе больных с ВИЧ-деменцией, чем без нее.

Справедливости ради следует отметить, что результаты исследований по влиянию микробной транслокации и гиперэндотоксием на прогрессирование ВИЧ-инфекции, проведенных в разных этнических группах людей, различаются между собой. В большинстве исследований, проведенных на североамериканском континенте, доказана связь между уровнем ЛПС (маркером микробной транслокации) и гиперактивацией иммунной системы у ВИЧ-инфицированных людей [17, 49, 50]. Так W. Jiang и соавт. [45] выявили статистически значимое превышение концентрации 16S рДНК у больных ВИЧ-инфекцией по сравнению со здоровыми людьми, причем она коррелировала с концентрацией ЛПС. Отмечена также прямая корреляция между концентрацией 16S рДНК и степенью активации Т-клеток, а также с более медленным восстановлением CD4-клеток периферической крови на фоне АРВТ у больных, несмотря на подавление вирусной нагрузки [45]. J. Brenchley и соавт. [17] также отметили повышение уровня плазменного ЛПС у пациентов на стадиях хронической ВИЧ-инфекции, которое сочеталось с повышением концентраций sCD14 и ЛПС-связывающего белка, а также со снижением уровня антител к ЛПС. M. Trosheid и соавт. [31] (2010) выявили значимое повышение концентрации ЛПС и параллельно HMGB1 (маркер тканевого некроза и иммунной активации) у больных ВИЧ-инфекцией, причем степень повышения имела расовые и этнические различия. Уровень ЛПС у выходцев из Африки и Азии в сравнении с европейцами был выше [51]. Исследования в Уганде не выявили ассоциации между уровнем циркулирующего ЛПС и скоростью прогрессирования ВИЧ-инфекции [52]. Исследование, проведенное в Кении в группе женщин, занимающихся коммерческим сексом, установило четкую ассоциацию между прогрессированием ВИЧ-инфекции и уровнями ЛПС, а также частотой экспрессии TLR4-mRNA на мононуклеарах периферической крови [53]. Помимо этого отмечено снижение толерантности к ЛПС у ВИЧ-инфицированных индивидов, что позволило авторам предположить, что ВИЧ-инфекция вызывает дисрегуляцию TLR с извращенным ответом на субклиническую эндотоксинемию. Вариабельность воспалительного ответа на ЛПС у отдельных лиц позволила автору выдвинуть гипотезу о том, что решающую роль в развитии синдрома гиперактивации иммунной системы играет исходное состояние всей иммунной системы индивида, включая, в том числе наследственно обусловленные, генетические особенности реагирования иммунокомпетентных клеток на антигенные стимулы [53].

Таким образом, большинство исследований подтверждают факт повышения концентрации эндотоксина плазмы и, соответственно, феномен микробной транслокации у пациентов на разных стадиях ВИЧ-инфекции. У АРВТ-наивных пациентов выраженность этого явления прямо коррелирует со степенью иммуносупрессии и снижается в последующем

на фоне проводимой терапии [17, 45, 51]. Тем не менее АРВТ, видимо, лишь частично восстанавливает барьерные функции ЖКТ [17, 47]. Несмотря на снижение концентрации маркеров микробной транслокации на фоне терапии, она все же остается выше “физиологической” и, активируя иммунную систему, может, по-видимому, способствовать прогрессированию иммунодефицита [17, 45, 47].

Различия результатов исследований, проведенных в разных регионах и в различных этнических группах, наводят на мысль, что имеет значение не столько уровень эндотоксинемии, сколько вариант реагирования организма на ЛПС. R. Lester и соавт. [53] установили, что ЛПС-индуцированная активация моноцитов через комплекс CD14/TLR4 ассоциируется с уменьшением экспрессии TLR4-mRNA и с последующим снижением чувствительности моноцита к стимуляции ЛПС. Этот феномен получил название “эндотоксиновая толерантность”. [54]. В противоположность этому сигнал, опосредованный TLR8 и обусловленный предварительной экспозицией моноцита с РНК ВИЧ-1, приводит к индукции транскрипции TLR4-mRNA, повышенной чувствительности к ЛПС и утратой толерантности к ЛПС [53]. Соответственно, высокий уровень репликации ВИЧ будет способствовать ЛПС-индуцированной стимуляции моноцитов с активацией иммунной системы и прогрессированием ВИЧ-инфекции. Однако уровень экспрессии гена TLR4-mRNA генетически обусловлен и, соответственно, может иметь этнические и национальные различия [55].

Таким образом, несмотря на мощный иммунный ответ в острой фазе заболевания, результатом чего являются снижение «вирусной нагрузки» на организм и частичное восстановление количества CD4-клеток, иммунный ответ оказывается недостаточным для того, чтобы избавить организм от вируса и предотвратить формирование его резервуаров [56]. Развивающиеся оппортунистические инфекции традиционно считаются характерными для лиц с так называемыми иммунодефицитными состояниями. Тем более парадоксальными являются результаты исследований последних лет, свидетельствующие о том, что при ВИЧ-инфекции хроническая активация иммунной системы доминирует над ее ингибированием (депрессией) и, по-видимому, ответственна за прогрессирование заболевания. В связи с этим правильнее говорить не о синдроме приобретенного иммунодефицита, а о синдроме приобретенной иммунной дисфункции. Результатом персистирующей активации (по сути, хронического воспаления) является истощение иммунной системы с неизбежным (в отсутствие АРВТ) прогрессированием болезни. Несмотря на то, что у большинства пациентов комбинированная АРВТ ассоциируется с подавлением вирусной репликации и снижением СПИД-ассоциированной летальности [57], она не всегда приводит к купированию избыточного системного воспаления [50, 58]. При этом у 20% пациентов постоянное воспаление ассоциируется с отсутствием восстановления количества CD4-лимфоцитов, повышенным риском развития опухолей и заболеваний, не связанных с ВИЧ, особенно у пациентов, начавших терапию при уровне CD4-клеток менее 200 в 1 мкл [58, 59]. Основными причинами смерти людей с ВИЧ-инфекцией в регионах с доступной АРВТ на сегодняшний день являются опухоли, традиционно не ассоциируемые с ВИЧ-инфекцией (например, рак мочевого пузыря, печени, прямой кишки, лимфома Ходжкина) [60], а также заболевания, в основе которых лежит эндотелиальная дисфункция, которая также должна рассматриваться как исход хронического воспаления (кардиоваскулярные заболевания, ОНМК, ВИЧ-деменция) [45]. Фактически, это отражает структуру общей смертности населения в развитых странах с той лишь разницей, что на фоне ВИЧ-инфекции вышеуказанные события развиваются в сравнительно “молодых” возрастных группах.

Продолжение исследований в данном направлении позволило бы разработать методы патогенетической терапии, которые при условии безусловного сочетания с АРВТ могут повысить эффективность терапевтических мероприятий при лечении больных ВИЧ-инфекцией и увеличить продолжительность жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ho D.D., Neumann A.U., Perelson A.S. et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995; 373: 123–126.
2. Mattapallil J.J., Douek D.C., Hill B et al. Massive infection and loss of memory CD4+ T cells in multiple tissues during acute SIV infection. *Nature* 2005; 434(7037): 1093–1097.
3. Picker L.J., Watkins D.I. HIV pathogenesis: the first cut is the deepest. *Nature Immunol.* 2005; 6: 430–432.
4. Sumpter B., Dunham R., Gordon S. et al. Correlates of preserved CD4(+) T cell homeostasis during natural, nonpathogenic simian immunodeficiency virus infection of sooty mangabeys: implications for AIDS pathogenesis. *J. Immunol.* 2007; 178: 1680–1691.
5. Ascher M.S., Sheppard H.W. AIDS as immune system activation: a model for pathogenesis. *Clin. Exp. Immunol.* 1988; 73: 165–167.
6. Grossman Z., Bentwich Z., Herverman R.B. From HIV infection to AIDS: are the manifestations of effective immune resistance misinterpreted? *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1993; 69: 123–135.
7. Giorgi J.V., Lyles R.H., Matud J.L. et al. Multicenter AIDS Cohort Study. Predictive value of immunologic and virologic markers after long or short duration of HIV-1 infection. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2002; 29: 346–355.
8. Hellerstein M.K., Hoh R.A., Hanley M.B. et al. Subpopulations of long-lived and short-lived T cells in advanced HIV-1 infection. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 956–966.
9. Deeks S.G., Kitchen C.M., Liu L. et al. Immune activation set point during early HIV infection predicts subsequent CD4+ T-cell changes independent of viral load. *Blood* 2004; 104: 942–947.
10. Hazenberg M.D., Otto S.A., van Benthem B.H. et al. Persistent immune activation in HIV-1 infection is associated with progression to AIDS. *AIDS* 2003; 17: 1881–1888.
11. Sadora D.L., Silvestri G. Immune activation and AIDS pathogenesis. *AIDS* 2008; 22(4): 439–446.
12. Rosenzweig M., DeMaria M.A., Harper D.M. et al. Increased rates of CD4(+) and CD8(+) T lymphocyte turnover in simian immunodeficiency virus-infected macaques. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; 95: 6388–6393.
13. Grossman Z., Meier-Schellersheim M., Paul W.E. et al. Pathogenesis of HIV infection: what the virus spares is as important as what it destroys. *Nature Med.* 2006; 12: 289–295.
14. Al-Sadi R., Boivin M., Ma T. Mechanism of cytokine modulation of epithelial tight junction barrier. *Front. Biosci.* 2009; 14: 2765–2778.
15. Бойчук С.В., Иванова А.В., Мустафин И.Г. и др. Различная чувствительность продуктивно инфицированных ВИЧ-1 и неинфицированных клеток к апоптозу. *Пат. физиол.* 2008; 4: 7–9.
16. Douek D.C., Picker L.J., Koup R.A. T cell dynamics in HIV-1 infection. *Annu. Rev. Immunol.* 2003; 21: 265–304.
17. Brenchley J.M., Price D.A., Schacker T.W. et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nature Med.* 2006; 12: 1365–1371.
18. Herbeuval J.P., Hardy A.W., Boasso A. et al. Regulation of TNF-related apoptosis-inducing ligand on primary CD4+ T cells by HIV-1: role of type I IFN-producing plasmacytoid dendritic cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005; 102: 13974–13979.
19. Beignon A.S., McKenna K., Skoberne M. et al. Endocytosis of HIV-1 activates plasmacytoid dendritic cells via Toll-like receptor-viral RNA interactions. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 3265–3275.
20. Badley A.D., Pilon A.A., Landay A., Lynch D.H. Mechanisms of HIV-associated lymphocyte apoptosis. *Blood* 2000; 96: 2951–2964.
21. Weiss L., Donkova-Petrini V., Caccavelli L. et al. Human immunodeficiency virus-driven expansion of CD4+CD25+ regulatory T cells, which suppress HIV-specific CD4 T-cell responses in HIV-infected patients. *Blood* 2004; 104: 3249–3256.
22. Brenchley J.M., Douek D.C. HIV infection and the gastrointestinal immune system. *Mucosal Immunol.* 2008; 1: 23–30.
23. McGowan I.M., Elliott J., Fuerst M. et al. Increased HIV-1 mucosal replication is associated with generalized mucosal cytokine activation. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2004; 37(2): 1228–1236.
24. 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; 77: 11708–11717.
25. Mehndru S., Poles M.A., Tenner-Racz K. et al. Lack of Mucosal Immune Reconstitution during Prolonged Treatment of Acute and Early HIV-1 Infection. *PLoS Med.* 2006; 3(12):e484.
26. Zhang L., Ramratnam B., Tenner-Racz K. et al. Quantifying residual HIV-1 replication in patients receiving combination antiretroviral therapy. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340(21): 1605–1613.
27. Mehndru S., Poles M.A., Tenner-Racz K. et al. Mechanisms of gastrointestinal CD4+ T-cell depletion during acute and early human immunodeficiency virus type 1 infection. *J. Virol.* 2007; 81(2): 599–612.
28. Schacker T.W., Reilly C., Beilman G.J. et al. Amount of lymphatic tissue fibrosis in HIV infection predicts magnitude of HHART-associated change in peripheral CD4 cell count. *AIDS* 2005; 19: 2169–2171.
29. Keele B.F., Giorgi E.E., Salazar-Gonzalez J.F. et al. Identification and characterization of transmitted and early founder virus envelopes in primary HIV-1 infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2008; 105: 7552–7557.
30. Mogensen T.H. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clin. Microbiol. Rev.* 2009; 22: 240–273.
31. 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; 200: 749–759.
32. Heil F., Hemmi H., Hochrein H. et al. Species-specific recognition of single-stranded RNA via toll-like receptor 7 and 8. *Science* 2004; 303: 1526–1529.
33. Medzhitov R., Janeway C. Innate Immunity. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 338–344.
34. Cassol E., Cassetta L., Rizzi C. et al. M1 and M2a polarization of human monocyte-derived macrophages inhibits HIV-1 replication by distinct mechanisms. *J. Immunol.* 2009; 182: 6237–6246.
35. Jean-Baptiste E. Cellular mechanisms in sepsis. *J. Intensive Care Med.* 2007; 22: 63–72.
36. Iwasaki A., Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science* 2010; 327: 291–295.
37. Meier A., Alter G., Frahm N. et al. MyD88-dependent immune activation mediated by human immunodeficiency virus type 1-encoded Toll-like receptor ligands. *J. Virol.* 2007; 81: 8180–8191.
38. Stacey A.R., Norris P.J., Qin L. et al. Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus type 1 infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections. *J. Virol.* 2009; 83: 3719–3733.
39. Cassol E., Malfroid S., Mahasha P. et al. Persistent microbial translocation and immune activation in HIV-1 – infected south Africans receiving combination antiretroviral therapy. *J. Infect. Dis.* 2010; 202 (5): 722–733.
40. Hunt P.W., Brenchley J., Sinclair E. et al. Relationship between T cell activation and CD4+ T cell count in HIV-seropositive individuals with undetectable plasma HIV RNA levels in the absence of therapy. *J. Infect. Dis.* 2008; 197:126–133.
41. Bafica A., Scanga C.A., Schito M. et al. Influence of coinfecting pathogens on HIV expression: evidence for a role of Toll-like receptors. *J. Immunol.* 2004; 172: 7229–7234.
42. Funderburg N., Luciano A.A., Jiang W. et al. Toll-like receptor ligands induce human T cell activation and death, a model for HIV pathogenesis. *PLoS ONE* 2008; 3:e1915.
43. Equils O., Faure E., Thomas L. et al. Bacterial lipopolysaccharide activates HIV long terminal repeat through Toll-like receptor 4. *J. Immunol.* 2001; 166: 2342–2347.
44. Bachelier F., Alami J., Arenzana-Seisdedos F., Virelizier J.L. HIV enhancer activity perpetuated by NF-kappa B induction on infection of monocytes. *Nature* 1991; 350: 709–712.
45. 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; 199: 1177–1185.
46. Nowroozizadeh S., Månsson F., da Silva Z. et al. Microbial Translocation Correlates with the Severity of Both HIV-1 and HIV-2 Infections. *J. Infect. Dis.* 2010; 201: 1150–1154.
47. Marchetti G., Cozzi-Lepri A., Bellistri G. et al. Role of microbial translocation and immune hyperactivation in disease progression of HIV+ patients with preserved CD4 count in the absence of HAART.

- February 16–19, 2010; San Francisco, abstract 333.
48. Brabers N.A., Nottet H.S. Role of the pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-1beta in HIV-associated dementia. *Eur. J. Clin. Invest.* 2006; 36: 447–458.
 49. Ancuta P., Kamat A., Kunstman K.J. et al. Microbial translocation is associated with increased monocyte activation and dementia in AIDS patients. *PLoS ONE* 2008; 3(6): e2516. doi:10.1371/journal.pone.0002516.
 50. 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; 199: 1177–1185.
 51. Troseid M., Nowak P., Nystom J. et al. Elevated plasma levels of lipopolysaccharide and high mobility group box-1 protein are associated with high viral load in HIV-1 infection: reduction by 2-year antiretroviral therapy. *AIDS* 2010; 24(11): 1733–1737.
 52. Redd A.D., Eaton K.P., Kong X. et al. C-reactive protein levels increase during HIV-1 disease progression in Rakai, Uganda, despite the absence of microbial translocation. *J. AIDS* 2010; 54(5): 556–559.
 53. Lester R.T., Yao X.D., Ball T.B., et al. HIV-1 RNA dysregulates the natural TLR response to subclinical endotoxemia in Kenyan female sex-workers. *PLoS One* 2009; 4:e5644.
 54. Biswas S.K., Lopez-Collazo E. Endotoxin tolerance: new mechanisms, molecules and clinical significance. *Trends Immunol* 2009; 30: 475–487.
 55. Ragnarsdóttir B., Jönsson K., Urbano A. Toll-like receptor 4 promoter polymorphisms: common TLR4 variants may protect against severe urinary tract infection. *PLoS ONE* 2010; 5(5): e10734.
 56. Warrilow D., Stenzel D., Harrich D. Isolated HIV-1 core is active for reverse transcription. *Retrovirology* 2007; 4: 77.
 57. McCutchan J.A., Wu J.W., Robertson K. et al. HIV suppression by HAART preserves cognitive function in advanced, immune-reconstituted AIDS patients. *AIDS* 2007; 21(9): 1109–1117.
 58. Deeks S.G. Immune dysfunction, inflammation, and accelerated aging in patients on antiretroviral therapy. *Top. HIV Med.* 2009; 17: 118–123.
 59. Baker J.V., Peng G., Rapkin J., et al. CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection. *AIDS* 2008; 22: 841–848.
 60. Clifford G.M., Franceschi S. Cancer risk in HIV-infected persons: influence of CD4+ count. *Future Oncol.* 2009; 5: 669–678.

Поступила 16.03.12

Сведения об авторах:

Мустафин Ильшат Ганеевич, доктор мед. наук, проф., зав. каф. биохимии Казанского государственного медицинского университета; **Анохин Владимир Алексеевич**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. детских инфекций Казанского государственного медицинского университета.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.24-002-053.1-036.1-085

Т.А. Ковтун, А.В. Тутельян, С.В. Шабалина

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПНЕВМОНИЙ У ДЕТЕЙ И ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а

В обзорной статье представлены современные данные об эпидемиологии, этиологии, клинической картине пневмоний у детей. Затронуты вопросы современной антибактериальной и симптоматической терапии, а также освещены особенности иммунологической коррекции данной инфекционной патологии в детском возрасте.

Ключевые слова: пневмонии, дети, терапия

T. D. Kovtun, S. V. Shabalina, A. V. Tutelyan.

THE COURSE OF PNEUMONIA IN CHILDREN AND PRINCIPLES OF THERAPY.

Federal Budget Institution of Science "Central Research Institute of Epidemiology" of The Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare, 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123

In a review article current data on the epidemiology, etiology, clinical picture of pneumonia in children are presented. The issues of the modern antibiotic and symptomatic therapy have been considered, and the features of immunological correction of this infectious disease in childhood also have been highlighted.

Key words: pneumonia, children, therapy

Пневмония относится к числу наиболее распространенных инфекционных заболеваний человека [1]. Ежегодно в мире регистрируется около 155 млн случаев заболевания пневмонией у детей. Данная патология является важнейшей отдельно взятой причиной смертности детей во всем мире. Ежегодно она уносит жизни примерно 1,4 млн детей в возрасте до пяти лет [2].

Заболеваемость внебольничной пневмонией в Европе колеблется от 2 до 15 случаев на 1000 человек в год [1, 3]. В России, согласно исследованиям, проведенным с должным рентгенологическим контролем, заболеваемость составляет 4–17 случаев на 1000 детей в возрасте 1 мес – 15 лет. Однако при более широких критериях определения пневмоний уровень заболеваемости оказывается на порядок выше [4–6].

Согласно принятой в России классификации, пневмония

определяется как острое инфекционное заболевание легочной паренхимы, диагностируемое по синдрому дыхательных расстройств и/или физикальным данным при наличии очаговых или инфильтративных изменений на рентгенограмме. Наличие рентгенологических признаков поражения легочной паренхимы, по мнению ВОЗ, является золотым стандартом диагностики, поскольку позволяет исключить из круга заболеваний, определяемых как пневмония, вирусные поражения нижних дыхательных путей, не требующие антибактериального лечения [7–13].

Наиболее важным классификационным признаком пневмонии является место ее возникновения. Внебольничные пневмонии возникают у ребенка в обычных условиях его жизни, внутрибольничные – через 72 ч пребывания в стационаре или в течение 72 ч после выписки оттуда. Отдельно выделяют пневмонии новорожденных, к внутриутробным относят пневмонии, развившиеся в первые 72 ч жизни ребенка. Различают также пневмонии, ассоциированные с искусственной вентиляцией легких: ранние – первые 72 ч и

Для корреспонденции: Ковтун Татьяна Анатольевна, аспирант ЦНИИ эпидемиологии, e-mail: aibolit-ya@rambler.ru