

Е. В. Роман, Д. М. Бородин

МОДЕЛЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВИРУСА ГЕПАТИТА С И ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Научные руководители: д-р мед. наук, проф. Э. А. Доценко,

Кафедра пропедевтики внутренних болезней,

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Резюме. В статье представлена модель взаимодействия вируса гепатита С с иммунной системой ВИЧ-инфицированных, отражающую тенденцию изменения уровня CD4-хелперов.

Ключевые слова: вирус гепатита С, ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, CD4-хелпер.

Resume. The article presents a model for the interaction of the hepatitis C virus with the immune system of HIV-infected people, reflecting the tendency of changes in the level of CD4-helpers.

Keywords: hepatitis C virus, HIV infection, antiretroviral therapy, CD4 helper.

Актуальность. Распространенность вирусного гепатита С (ВГС) среди ВИЧ-инфицированных пациентов варьирует от 33 до 59%, что обусловлено общими путями передачи данных вирусов. Такой высокий уровень ко-инфекции создает предпосылки для изучения взаимодействия перечисленных вирусов с иммунной системой человека.

Цель: построить модель взаимодействия ВГС с иммунной системой ВИЧ-инфицированных, отражающую тенденцию изменения уровня CD4-хелперов, для уточнения дифференцированного подхода к лечению пациентов с моно-ВИЧ-инфекцией и ко-инфекцией ВИЧ и ВГС.

Задачи:

1. Построить модель взаимодействия ВГС с иммунной системой у ВИЧ-положительных пациентов и произвести сравнение с состоянием иммунной системы пациентов, не имеющих ВГС, но также ВИЧ-инфицированных.

2. Изучить эффективность антиретровирусной терапии у пациентов с моно-инфекцией ВИЧ и ко-инфекцией ВИЧ и ВГС.

Материал и методы. Проведя обзор литературы на данную тематику, мы столкнулись со следующими данными.

В статье “The influence of human immunodeficiency virus co-infection with hepatitis C virus and hepatitis B virus on the efficacy of high active anti-retroviral therapy” [1], где были взяты 3 выборки из пациентов с моно-инфекцией ВИЧ; ко-инфекцией ВИЧ, вирусом гепатит С, вирусом гепатита В; ко-инфекцией ВИЧ и ВГС, авторы указывают, что разницы роста уровня CD4-клеток на фоне антиретровирусной терапии между группами нет. В группе пациентов с моно-инфекцией ВИЧ уровень CD4 до терапии составлял (197 ± 127) кл/мкл, после- (382 ± 74) кл/мкл. У пациентов с ко-инфекцией ВИЧ и ВГС: до терапии (213 ± 143) кл/мкл, после- (378 ± 76) кл/мкл.

Авторы другой статьи, где выборка была представлена населением Нигерии “The role of triple infection with hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus (HIV) type-1 on CD4⁺ lymphocyte levels in the highly HIV infected population of North-Central Nigeria” [2] указывают, что ко-инфекция ВИЧ и вируса гепатита С или В снижает уровень CD4-клеток по сравнению с пациентами с моно-инфекцией ВИЧ.

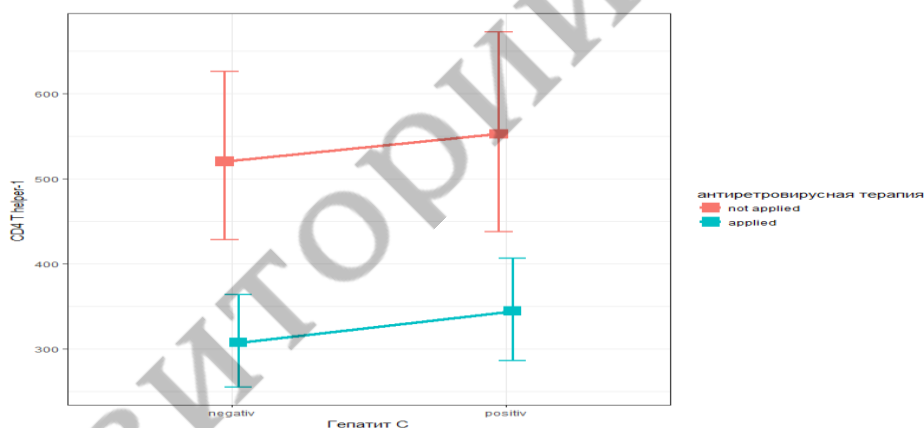
Нами было проведено собственное исследование о влиянии ко-инфекции ВИЧ и ВГС на уровень CD4-клеток на фоне антиретровирусной терапии: ретроспективно анализировались медицинские карты 88-ми пациентов УЗ “Городская клиническая инфекционная больница” в г. Минске, имеющих диагноз ВИЧ-инфекции. Структура пациентов представлена в таблице 1. Средний возраст пациентов составил 38 лет (медиана возраста: 1979 г.р. [1974.55, 1983.45]).

Таблица 1. Структура ВИЧ-инфицированных пациентов, принимавших участие в исследовании.

	Не принимавшие АРТ	Принимавшие АРТ
Отсутствует ко-инфекция ВГС	16	36
Ко-инфекция ВГС	18	52

Для установления достоверности отличий между группами пациентов использовался статистический метод дисперсионного анализа. Для статистической обработки полученных результатов был использован язык программирования R, а также библиотеки Plotly, ggplot2.

Результаты и их обсуждение. Для визуализации данных использовали графики boxplot, под каждым таким графиком представлен вывод модели.



"CD4 T helper-1"

```

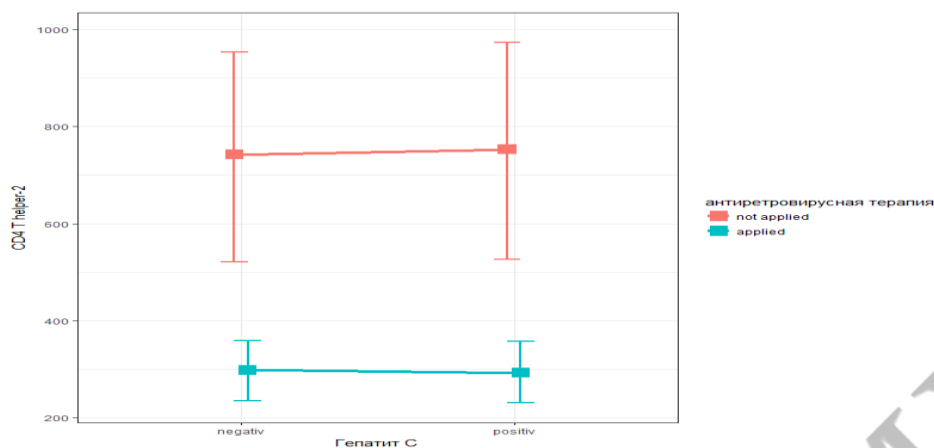
Df Sum Sq Mean Sq F value Pr(>F)
`Гепатит С`          1 19088 19088 0.447 0.505
`антиретровирусная терапия`      1 990174 990174 23.176 4.54e-06 ***
`Гепатит С`:`антиретровирусная терапия` 1 114 114 0.003 0.959

```

Рисунок 1 – Уровень CD4-хелперов и вывод статистической модели у наблюдаемых пациентов во время первого измерения (6 месяцев от начала АРТ).

На рисунке 1 видно, что при первом измерении уровень CD4-клеток у ВИЧ-инфицированных пациентов с ко-инфекцией ВГС и без ко-инфекции статически не отличается, независимо от факта назначения АРТ.

Второе измерение проводилось через полгода от предыдущего (год от начала АРТ) (рисунок 2):



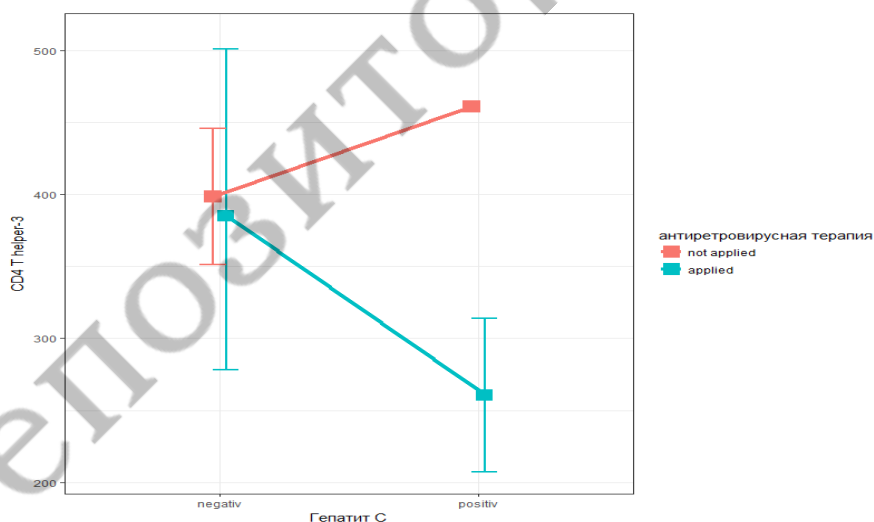
"CD4 T helper-2"

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
`Гепатит С`	1	2731	2731	0.051	0.822
`антиретровирусная терапия`	1	2268049	2268049	42.183	5.55e-09 ***
`Гепатит С`:`антиретровирусная терапия`	1	743	743	0.014	0.907

Рисунок 2 – Уровень CD4-хелперов и вывод статистической модели у наблюдаемых пациентов во время второго измерения (год от начала АРТ).

Из рисунка 2 следует, что при втором измерении уровень CD4-клеток у ВИЧ-инфицированных пациентов с ко-инфекцией ВГС и без ко-инфекции статически не отличается, независимо от факта назначения АРТ, аналогично первому измерению, представленному на рисунке 1.

На рисунке 3 представлены данные, полученные во время третьего измерения (1.5 года от начала АРТ):

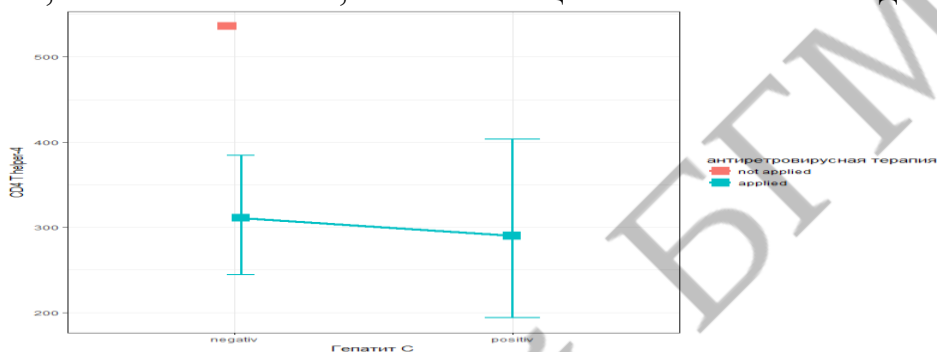


"CD4 T helper-3"

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
`Гепатит С`	1	211743	211743	3.899	0.0533 .
`антиретровирусная терапия`	1	16882	16882	0.311	0.5794
`Гепатит С`:`антиретровирусная терапия`	1	22249	22249	0.410	0.5248

Рисунок 3 – Уровень CD4-хелперов и вывод статистической модели у наблюдаемых пациентов во время второго измерения (год от начала АРТ).

По данным визуализации третьего измерения уровня CD4-клеток (рис 3.) (1.5 года от начала АРТ), видно, что этот уровень между группами пациентов, получающих АРТ разный, а у пациентов без ВГС он значительно выше, чем у пациентов с ко-инфекцией. Однако, если обратиться к данным статистической модели, то станет понятным, что различия между группами на уровне статистической тенденции $p=0.0533$. Количество пациентов в группах, не принимающих АРТ, уменьшалось из-за того, что они стали принимать АРТ, таким образом, их дальнейшие показатели не могли учитываться, а также из-за того, что часть пациентов вышла из-под наблюдения.



"CD4 T helper-4"

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
`Гепатит С`	1	9171	9171	0.228	0.636
`антиретровирусная терапия`	1	48497	48497	1.207	0.279

Рисунок 4 – Уровень CD4-хелперов и вывод статистической модели у наблюдаемых пациентов во время четвертого измерения (2 года от начала АРТ).

При четвёртом измерении уровня CD4 клеток у обеих групп пациентов, АРТ (2 года от начала АРТ), видно, что уровень CD4 клеток статистически не отличается между группами и среднее значение находится на уровне 307.8 кл/мкл.

Для отображения динамики наших наблюдений у пациентов, получающих АРТ, изобразили уровень CD4-клеток на одном графике (включены наблюдения, которые проводились каждые полгода от момента назначения АРТ) (рисунки 5,6):



Рисунок 5 – Динамика изменения уровня CD4-клеток у пациентов, получавших АРТ, неинфицированных ВГС.

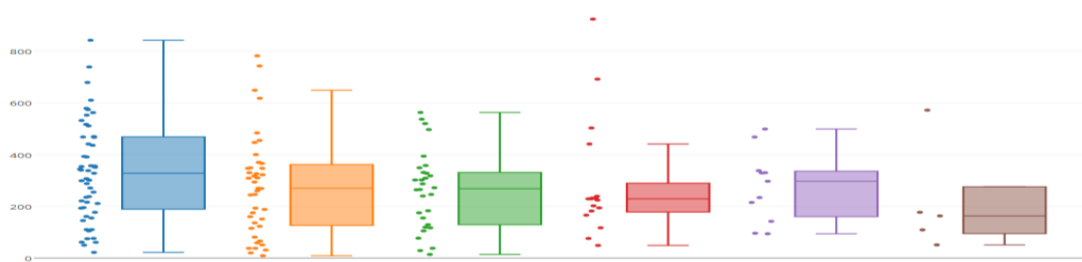


Рисунок 6 – Динамика изменения уровня CD4-клеток у пациентов, получавших АРТ, инфицированных ВГС.

Сравнив оба изображения можно убедиться, что средние значения уровня CD4 клеток у обеих групп пациентов на фоне АРТ достоверно не отличаются.

Выводы:

1 Построили модель взаимодействия ВГС с иммунной системой у ВИЧ-положительных пациентов и произвели сравнение с состоянием иммунной системы пациентов, не имеющих ВГС, но также ВИЧ-инфицированных.

2 Замечен феномен взаимоотношения при наличии двух инфекций одновременно, что сказывается на состоянии иммунной системы: при наличии ВГС уровень CD4-хелперов через 1,5 года от момента начала антиретровирусной терапии снижается по сравнению с ВИЧ-инфицированными пациентами без ВГС на уровне статистической тенденции ($p=0.0533$), при этом статически значимых отличий между группами в другие периоды наблюдения (полгода, год, два года) выявлено не было. Взаимодействия факторов носительства гепатита С и проведения антиретровирусной терапии выявлено не было. ВГС у ВИЧ-инфицированных пациентов как фактор, ускоряющий снижение уровня CD4-хелперов, не является значимым и рассматриваться не должен.

E. V. Roman, D. M. Borodin

MODEL OF INTERACTION OF VIRUS HEPATITIS C AND IMMUNE SYSTEM IN PATIENTS WITH HIV INFECTION

Tutors: professor E. A. Dotsenko,

*Department of propaedeutics of internal diseases,
Belarusian State Medical University, Minsk*

Литература

1. The influence of human immunodeficiency virus co-infection with hepatitis C virus and hepatitis B virus on the efficacy of high active anti-retroviral therapy / Li XF, Kan QC, He Y, Yu ZJ, Li ZQ, Liang HX. // Zhonghua Nei Ke Za Zhi. – 2010 Nov;49(11):951-4.
2. The role of triple infection with hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus (HIV) type-1 on CD4+ lymphocyte levels in the highly HIV infected population of North-Central Nigeria / Forbi JC, Gabadi S, Alabi R, Iperepolu HO, Pam CR, Entonu PE, Agwale SM. // Mem Inst Oswaldo Cruz. – 2007 Jun;102(4):535-7.