

УДК: 57.083.3:578.8:616.98:578.828HIV-052СЕРОЛОГИЧЕСКАЯ

ХАРАКТЕРИСТИКА ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ПЕГИВИРУСА 1 ТИПА (ВИРУСА ГЕПАТИТА G) У ЛЮДЕЙ, ЖИВУЩИХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Е.А. Базыкина¹, О.Е. Троценко¹, В.Б. Туркутюков², Л.А. Балахонцева¹¹ ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, г. Хабаровск, Россия;² ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Владивосток, Россия

Течение сочетанного инфицирования ВИЧ и человеческим пегивиром 1 типа (HPgV-1), ранее известным как вирус гепатита G, имеет более благоприятный прогноз по сравнению с ВИЧ-моно-инфекцией. У таких пациентов, как правило, регистрируется более низкая вирусная нагрузка ВИЧ, а продолжительность и качество их жизни более высоки в сравнении с ВИЧ-позитивными пациентами, у которых не выявлено инфицирование HPgV-1. Учитывая указанную особенность, особый интерес представляет исследование распространенности HPgV-1 среди людей, живущих с ВИЧ. В работе изучалась выявляемость антител к E2 гликопротеину HPgV-1 в сыворотке крови 295 ВИЧ-инфицированных пациентов. В качестве контрольной группы выступали 160 условно-здоровых лиц (с отсутствием в анамнезе данных о наличии ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В и С). Антитела к E2 гликопротеину HPgV-1 у ВИЧ-позитивных лиц были выявлены в 6,78% (95% ДИ: 3,91±9,65%), в контрольной группе - у 5,0% (95% ДИ: 1,62±8,38%), статистически значимой разницы между изучаемыми группами не выявлено (χ^2 Yates correction=0,3; p=0,58). Таким образом, распространенность серологических маркеров HPgV-1 инфекции в обеих анализируемых группах оказалась относительно низкой. Для более детального изучения распространенности HPgV-1 следует провести молекулярно-генетический анализ и выявить молекулярно-эпидемиологические особенности циркуляции данного вируса в Дальневосточном федеральном округе.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит, человеческий пегивир 1 типа (HPgV-1), иммуноферментный анализ

SEROLOGICAL CHARACTERISTICS OF HUMAN PEGIVIRUS TYPE 1 (HEPATITIS G VIRUS) IN PEOPLE LIVING WITH HIV-INFECTION

Е.А. Bazykina¹, O.E. Trotsenko¹, V.B. Turkutyukov², L.A. Balakhontseva¹¹FBIS Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing, Khabarovsk, Russia;²FSBEI HI Pacific state medical university of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Vladivostok, Russia

Course of HIV and human pegivirus type 1 (HPgV-1 previously known as hepatitis G virus) co-infection has a more favorable outcome compared with HIV mono-infection. Such patients often have a lower HIV viral load. Their life expectancy and quality of life are higher compared to HIV-positive patients without HPgV-1 co-infection. Regarding the observed data specific interest is drawn towards evaluating the prevalence of HPgV-1 markers among people living with HIV. The research investigated abundance of antibodies against HPgV-1 E2 glycoprotein in the blood serum of 295 HIV-infected patients. Control group included 160 apparently healthy people (with no indication on HBV and or HCV infection). Antibodies against HPgV-1 E2 glycoprotein were detected in 6.78% (95% CI: 3.91±9.65%) of the examined HIV-positive individuals. In the control group, the evaluated index equaled 5.0% (95% CI: 1.62±8.38%). No statistically significant differences were revealed between the two groups (χ^2 Yates correction=0.3; p=0.58). Thereby prevalence of serological markers of HPgV-1 infection in both analyzed groups was relatively low. In order to execute a more detailed research it is necessary to conduct molecular-genetic analysis and reveal molecular-epidemiological peculiarities of HPgV-1 circulation in the Far Eastern federal district.

Key words: HIV-infection, viral hepatitis, human pegivirus type 1 (HPgV-1), enzyme-linked immunosorbent assay

Введение

HPgV-1 (Human pegivirus type 1 – человеческий пегивирус 1 типа, ранее называемый вирусом гепатита G) до недавнего времени считался гепатотропным вирусом, однако подтвердить его патогенность для клеток печени не удалось, несмотря на то, что его РНК зачастую обнаруживается в тканях печени в случае возникновения ко-инфекции с вирусом гепатита С (HCV) [3, 4]. Существуют научные труды, указывающие на отсутствие снижения вирусной нагрузки HPgV-1 после трансплантации печени. Наличие генетического материала HPgV-1 оказалось характерным для биоптатов селезенки, а также тканей лимфо-миелоидного комплекса, например, костного мозга, клеток-предшественников лимфопоэза, натуральных киллеров, В- и Т-лимфоцитов. [3].

В настоящее время в литературе отсутствуют сведения о значительной патогенности вируса HPgV-1, инфицирование которым не приводит к снижению активности иммунной системы человека. Вследствие возникновения инфекционного процесса происходит уменьшение числа хемокиновых рецепторов на мембранах иммунных клеток, что проявляется сниженной провоспалительной активностью иммунной системы. Некоторые ученые считают, что указанные изменения могут способствовать увеличению риска формирования неходжкинской лимфомы у лиц, инфицированных HPgV-1 [3, 4].

В случае возникновения сочетанного инфицирования ВИЧ и HPgV-1 зачастую происходит снижение темпов прогрессии ВИЧ-инфекции. Это связано с тем, что рецепторами для проникновения ВИЧ в клетки иммунной системы человека являются CXCR4 и CCR5, продукция которых снижается в связи с влиянием вирусного фосфопротеина NS5A HPgV-1 на активность транскрипции и трансляции генов клеток, ответственных за рецепторы [3, 4]. Более того, оболочечный белок E2 HPgV-1 связывается с фузионным гликопротеином ВИЧ (gp 41 или пептид слияния) и изменяет его конформационную структуру, тем самым уменьшая возможность ВИЧ проникать в таргетные CD4+ клетки [4]. Опубликованы исследования, свидетельствующие об увеличении уровней хемокина RANTES (Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed, and Secreted - хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т клетками при активации) в сыворотке крови человека вследствие возникновения инфекции HPgV-1. Данный хемокин известен своей способностью связываться с CCR5 рецепторами CD4 лимфоцитов, блокируя их, что в дальнейшем также препятствует проникновению ВИЧ в такую клетку [2, 3, 6, 7].

Вышеперечисленное взаимодействие HPgV-1 и ВИЧ может потенциально приводить к снижению клеток, которые ВИЧ может инфицировать [7, 9, 10]. Нередки случаи, когда у пациентов с сочетанным инфицированием ВИЧ – HPgV-1 при отсутствии терапии антиретровирусными препаратами регистрируется неопределяемая вирусная нагрузка при постановке ПЦР. Указанные данные обуславливают интерес изучения ко-инфекции ВИЧ и HPgV-1, в частности, распространенности серологических маркеров HPgV-1-инфекции у ВИЧ-позитивных пациентов.

Целью данного исследования стало определение распространенности антител к оболочечному белку E2 HPgV-1 среди ВИЧ-позитивных граждан, проживающих в Дальневосточном федеральном округе (ДФО).

Материалы и методы

Для проведения исследования были сформированы опытная и контрольная группы. В опытную были включены сыворотки крови 295 ВИЧ-позитивных граждан, контрольная группа состояла из 160 условно-здоровых лиц. Обе группы включали население, проживающее в Дальневосточном регионе России.

Обе группы были сопоставимы по полу и возрасту. Средний возраст основной группы составил 38,84 года (95% ДИ 37,70 - 39,99 лет), для контрольной соответственно - 39,74 года (95% ДИ 37,45 - 42,03 лет). Сравнительный анализ методом Манна-Уитни не показал значимой разницы в возрасте между изучаемыми группами ($Z_{adj}=1,77$; $p=0,08$). Метод Хи-квадрата не выявил различий между соотношением мужчин и женщин среди обследованных ($=0,8$; $p=0,37$): в обеих группах преобладали мужчины: 62,03% (95% ДИ 56,50 - 67,57%) - в основной и 66,25 % (95% ДИ 57,75 - 74,75%) - в контрольной группе соответственно.

Лабораторная часть работы включала выявление антител к структурному оболочечному гликопротеину E2 ВГГ (HPgV-1), антител к HCV, вирусу гепатита D (HDV) и HBsAg, а также обнаружение HBsAg методом иммуноферментного анализа. Во всех случаях использовались коммерческие тест-системы производства «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия). Экспериментальная тест-система для выявления антител к белку E2 ВГГ (HPgV-1) использовалась нами исключительно в научных целях.

При наличии в пробах HBsAg, антител к HCV, вирусу гепатита D (HDV) или HBsAg проводилась постановка полимеразной цепной реакции (ПЦР) для соответствующего патогена, с использованием диагностических наборов производства «ИнтерЛабСервис»: "АмплиСенс® HCV-FL" и "АмплиСенс® HBV-FL" (г. Москва, Россия).

Вычислялись средние значения (М) и доверительный интервал (95% ДИ). Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием непараметрических методов – Хи-квадрата Пирсона, в том числе с поправкой Йейтса и двусторонним точным критерием Фишера при сравнении относительных величин и Манна-Уитни при сравнении количественных величин в программе Statistica 6.0. Нулевая гипотеза отвергалась при критическом значении $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Антитела к гликопротеину E2 HPGV-1 были выявлены у 20 из 295 обследованных ВИЧ-инфицированных, составив 6,78% (95% ДИ: 3,91±9,65%). Средний возраст ВИЧ-инфицированных пациентов с признаками текущей или перенесенной инфекции HPGV-1 составил 39,7 лет (95% ДИ 34,78 – 44,52 года).

Наличие антител к белку E2 HPGV-1 в контрольной группе выявлено у 8 из 160 лиц, т.е. у 5,0% (95% ДИ: 1,62±8,38%) и статистически значимо не отличалось от аналогичного значения, определенного в опытной группе (χ^2 Yates correction=0,3; p=0,58).

Среди ВИЧ-инфицированных пациентов антитела к HPGV-1 одновременно с РНК HCV и суммарными антителами к белкам HCV были определены в 5 случаях. Наличие признаков HBsAg-негативного вирусного гепатита В (наличие ДНК вируса в отсутствии HBsAg и в присутствии антител к HBsAg) выявлены в одной пробе с антителами к HPGV-1, а в двух из 20 из них – зарегистрировано наличие HBsAg. Серологические маркеры HDV-инфекции отсутствовали во всех изучаемых образцах ВИЧ-позитивных граждан. Среди лиц контрольной группы с наличием антител к гликопротеину E2 HPGV-1 (n=8) только в одном случае были выявлены антитела к белкам HCV, маркеры вирусных гепатитов В и D отсутствовали. Сравнительный анализ в опытной и контрольной группах пациентов с наличием антител к оболочечному белку HPGV-1 не показал статистически значимой разницы между частотой выявления у них как антител к HCV, так и маркеров HBV и HDV (p Fisher exact >0,05).

В целом, полученные значения для населения ДФО, как ВИЧ-позитивного, так и с отсутствием ВИЧ-инфекции, оказались ниже в сравнении с мировыми данными. Обширный метаанализ выявил, что распространенность антител к E2 гликопротеину HPGV-1 среди доноров крови и ее компонентов в среднем в мире оказалась равной 9% (95% ДИ, 7,2–11,4), претерпевая колебания по регионам от 1 до 20% [11]. Так, исследования, проведенные в США, показали, что выявляемость антител к гликопротеину E2 HPGV-1 составила 12-20% среди здоровых доноров крови [3], в Иране же лишь 1% обследованных доноров имели антитела к HPGV-1 [8].

Среди ВИЧ-инфицированных лиц эти цифры также варьируют в зависимости от региона мира и страны. Среди ВИЧ-позитивных граждан в Бразилии наличие серологических маркеров HPGV-1-инфекции составило 24% [5]. Среди жителей Саудовской Аравии распространенность антител к вирусу оказалась практически одинаковой как среди доноров крови и ее компонентов (4,3%), так и HBV-инфицированных лиц (4,1%) и ВИЧ-позитивных граждан (3,8%) [1].

Заключение

Наличие антител к белку E2 HPGV-1 выявлено практически у 7% лиц, живущих с ВИЧ, их средний возраст составил 39,7 лет (95% ДИ 34,78 – 44,52 года). Статистически значимой разницы между основной и контрольной группой обследованных не зарегистрировано (χ^2 Yates correction=0,3; p=0,58).

Сочетанное инфицирование ВИЧ-HCV зафиксировано у 5 пациентов из 20 ВИЧ-инфицированных лиц с детектируемым уровнем антител к HPGV-1. Среди последних в 1 случае обнаружен HBsAg-негативный вирусный гепатит В и в 2 случаях – HBsAg-позитивный ВГВ. Серологических маркеров HDV-инфекции у них не выявлено.

Таким образом, выявляемость антител к гликопротеину E2 HPGV-1, как правило свидетельствующая о паст-инфекции HPGV-1, оказалась невысокой в обеих группах наблюдения. Для более полного изучения распространенности ВИЧ-HPGV-1 ко-инфекции целесообразно проведение молекулярно-генетического анализа для выявления РНК вируса HPGV-1 и дальнейшего филогенетического анализа с целью изучения закономерностей распространения возбудителя в Дальневосточном федеральном округе.

Благодарности: авторы выражают благодарность компании АО «Вектор-Бест» за безвозмездное предоставление экспериментальной тест-системы для определения антител к гликопротеину E2 HPGV-1.

Литература:

1. Alhethel A., El-Hazmi M.M. Hepatitis G virus in Saudi blood donors and chronic hepatitis B and C patients // J Infect Dev Ctries. – 2014. – № 8 (1). – P. 110-115.
2. Berzsényi M.D., Bowden D.S., Kelly H.A., Watson K.M., Mijch A.M., Hammond R.A., Crowe S.M., Roberts S.K. Reduction in hepatitis C-related liver disease associated with GB virus C in human immunodeficiency virus coinfection // Gastroenterology. – 2007. – № 133 (6). – P. 1821-1830.
3. Chivero E.T., Stapleton J.T. Tropism of human pegivirus (formerly known as GB virus C/hepatitis G virus) and host immunomodulation: insights into a highly successful viral infection // J Gen Virol. – 2015. – № 96 (Pt 7). – P. 1521-1532.
4. Giret M.T., Kallas E.G. GBV-C: state of the art and future prospects // Curr HIV/AIDS Rep. – 2012. – № 9(1). – P.26-33.
5. Giret MT, Miraglia JL, Sucupira MC, Nishiya A, Levi JE, Diaz RS, Sabino EC, Kallas EG. Prevalence, incidence density, and genotype distribution of GB virus C infection in a cohort of recently HIV-1-infected subjects in Sao Paulo, Brazil // PLoS One. – 2011. – №6(4): e18407. doi: 10.1371/journal.pone.0018407.
6. Mohr E.L., Stapleton J.T. GB virus type C interactions with HIV: the role of envelope glycoproteins // J Viral Hepat. – 2009. – № 16 (11). – P. 757-768.

7. Piroth L., Carrat F., Larrat S., Goderel I., Martha B., Payan C., Lunel-Fabiani F., Bani-Sadr F., Perronne C., Cacoub P., Pol S., Morand P. Prevalence and impact of GBV-C, SEN-V and HBV occult infections in HIV-HCV co-infected patients on HCV therapy // J Hepatol. – 2008. – № 49(6). – P. 892-898.
8. Ramezani A, Gachkar L, Eslamifar A, Khoshbaten M, Jalilvand S, Adibi L, Salimi V, Hamkar R. Detection of hepatitis G virus envelope protein E2 antibody in blood donors // Int J Infect Dis. – 2008. – № 12(1). –P. 57-61. doi: 10.1016/j.ijid.2007.04.010.
9. Sahni H., Kirkwood K, Kyriakides T.C., Stapleton J., Brown S.T., Holodniy M. GBV-C viremia and clinical events in advanced HIV infection // J Med Virol. – 2014. – № 86 (3). – P. 426-432.
10. Wu H., Padhi A., Xu J., Gong X., Tien P. Intra-host diversity and emergence of unique GBV-C viral lineages in HIV infected subjects in central China // PLoS One. – 2012. – № 7 (11). – P. 1-11.
11. Yang N, Dai R, Zhang X. Global prevalence of human pegivirus-1 in healthy volunteer blood donors: a systematic review and meta-analysis. Vox Sang. – 2019. – P. 1-13. doi: 10.1111/vox.12876.

Сведения об ответственном авторе:

Базыкина Елена Анатольевна – научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии, e-mail: adm@hniem.ru