

*Семенова Наталия Сергеевна,
студентка 2 курса
Институт медицинского образования
Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого
Россия, г. Великий Новгород
e-mail: ns5348148@gmail.com*

*Шабанова Анна Витальевна,
студентка 2 курса
Институт медицинского образования
Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого
Россия, г. Великий Новгород*

*Научный руководитель: Нора Сергей Андреевич,
ассистент кафедры микробиологии, иммунологии и инфекционных
болезней
Институт медицинского образования
Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого
Россия, г. Великий Новгород*

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И АЛЛЕРГОЗЫ: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ КОМОРБИДНОСТИ НА ТЕРРИТОРИИ НОВГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

Аннотация: В работе представлен краткий литературный обзор научных работ, посвященных развитию ряда реакций гиперчувствительности у ВИЧ-инфицированных людей. Проведен ретроспективный анализ зарегистрированных на территории Новгородской области случаев ВИЧ-инфекции, сочетанной с аллергическими заболеваниями. Данные предоставлены ГОБУЗ «Новгородский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями «Хелпер». На основе данных лабораторных исследований рассмотрено влияние аллергозов на иммунный статус ВИЧ-инфицированных пациентов. Особое внимание уделено лекарственной гиперчувствительности, в том числе возникающей при приеме антиретровирусной терапии.

Ключевые слова: ВИЧ, аллергия, инфекция, иммунитет, лекарственная гиперчувствительность.

*Semenova Natalia Sergeevna,
2nd year student
Institute of Medical Education
Yaroslav the Wise Novgorod State University
Russia, Veliky Novgorod*

*Shabanova Anna Vitalievna,
2nd year student
Institute of Medical Education
Yaroslav the Wise Novgorod State University
Russia, Veliky Novgorod*

*Scientific adviser: Nora Sergey Andreevich,
Assistant of the Department of Microbiology, Immunology and Infectious
Diseases
Institute of Medical Education
Yaroslav the Wise Novgorod State University
Russia, Veliky Novgorod*

HIV-INFECTION AND ALLERGY: RETROSPECTIVE ANALYSIS OF COMORBIDITY IN THE NOVGOROD REGION

***Abstract:** In this article a brief review of scientific papers devoted to the development of a number of hypersensitivity reactions in HIV-infected patients was presented. A retrospective analysis of reported cases of HIV-infected combined with allergic diseases was conducted. Data provided by the «Novgorod Centre for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases «HELPER» in the Novgorod Region. Effects of allergies on the immune status of HIV-infected patients was considered based on laboratory data. Special attention was paid to drug hypersensitivity, including those developing from antiretroviral therapy.*

Keywords: HIV, allergy, infection, immunity, drug hypersensitivity.

Актуальность

Впервые ВИЧ-инфекция была диагностирована более 30 лет назад. Сейчас, по данным объединенной программы по ВИЧ/СПИД ЮНЭЙДС, в мире проживает более 38 миллионов людей, имеющих положительный ВИЧ-статус [1].

ВИЧ является причиной иммунологических альтераций, однако может приводить к развитию аллергических и других иммунологических заболеваний. Обнаруживается широкая распространенность аллергических ринитов и неинфекционных легочных осложнений среди ВИЧ-инфицированных. Нередки случаи и лекарственной аллергии, впервые описанной при реакции на антибиотик TMP/SMX (триметоприм/сульфаметоксазол) [2]. Сейчас реакции

лекарственной гиперчувствительности у ВИЧ-пациентов возникают на самые разные группы медикаментов, в том числе и на антиретровирусные препараты.

Важные аспекты патофизиологии ВИЧ-инфекции, связанные с клиникой, диагностикой и терапией, обязательно должны учитываться при лечении аллергических заболеваний. Понимание взаимодействия между ВИЧ и реакциями гиперчувствительности может способствовать формированию более эффективного и грамотного подхода к лечению ВИЧ-инфицированных.

Цели и задачи

Целью настоящего исследования являлось изучение проявлений аллергических заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов на территории Новгородской области.

Для достижения заявленной цели были поставлены следующие задачи:

1. Определить распространенность аллергических заболеваний среди ВИЧ-инфицированных пациентов, проживающих на территории Великого Новгорода и Новгородской области.

2. Определить взаимосвязь между ВИЧ-инфекцией и аллергией и её влияние на вирусную нагрузку, иммунный статус и течение заболевания.

Материалы и методы

Исследованы данные ГОБУЗ «Новгородский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями «Хелпер» (далее – Центр).

Проведен ретроспективный анализ данных пациентов Центра, проживающих на территории Новгородской области. Учтена информация об отягощенном аллергоанамнезе, полученная со слов пациентов и по результатам осмотра врача-аллерголога. Дополнительными параметрами анализа являлись данные лабораторных исследований: молекулярно-биологического исследования плазмы крови на количественное содержание РНК вируса иммунодефицита человека типа-1 (HIV-1) методом ПЦР; оценка иммунного статуса (показатели абсолютного и относительного содержания лимфоцитов, Т-хелперов с фенотипом CD3+CD4+, Т-цитотоксических клеток с фенотипом CD3+CD8+, иммунорегуляторный индекс CD4/CD8).

Вводная часть

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) – объединенное название для группы РНК-содержащих вирусов семейства ретровирусов, по генетическим характеристикам подразделяющихся на два типа: ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

Несмотря на то, что первый зарегистрированный случай ВИЧ инфицирования датируется 1981 г., данные эпидемиологического и филогенетического анализа свидетельствуют о том, что человеческая популяция стала подвержена ВИЧ еще в 1920-1940 гг. [3]. На данный момент в мире проживает более 38 миллионов ВИЧ-инфицированных людей, из которых более миллиона являются гражданами РФ [1].

Мишенями ВИЧ являются CD4+ лимфоциты (Т-хелперы) – одни из важнейших клеток иммунной системы человека. Пораженные Т-хелперы элиминируются из крови ВИЧ-инфицированного несколькими путями. При снижении числа CD4+ клеток $<300/\mu\text{l}$ иммунный ответ организма ослабевает настолько, что человек становится подвержен оппортунистическим инфекциям и неопластическим процессам [3].

Гипериммуноглобулинемия E – повышение уровня IgE сверх 2000 МЕ/мл – ассоциирована с такими состояниями, как аллергические заболевания, глистные инвазии, первичные иммунодефициты, а также СПИД. [4] При ВИЧ повышение IgE связывают с нарушением Т-клеточной регуляции, оппортунистическими заболеваниями, возрастанием аллергических манифестаций. Повышение уровня IgE не является постоянным диагностическим признаком на ранних стадиях ВИЧ-инфекции. Тем не менее, в исследовании [5] среди группы испытуемых обнаруживается стойкое повышение уровня IgE на ранних стадиях инфекции, вызываемой ВИЧ-1. Дополнительными исследованиями подтверждается, что данное повышение не вызвано атопическими заболеваниями. Нарушение синтеза IgE при ВИЧ может объясняться изменениями в цитокиновом профиле Th1 и Th2 (IFN- γ и IL-4 соответственно) по мере прогрессирования заболевания [6].

Известны случаи таких аллергических заболеваний среди людей, живущих с ВИЧ, как ринит, астма, кожные высыпания, характерные для атопической экземы, лекарственная гиперчувствительность, дерматит. Существует мнение, что атопия при ВИЧ-инфекции является следствием генетической предрасположенности и действия факторов окружающей среды. Помимо этого, гиперреактивный ответ на экзоаллергены подвергается модификациям, ассоциированным с Th-2-опосредованным иммунным ответом. Обнаружена явная зависимость между числом CD8⁺ лимфоцитов и видимостью симптомов аллергических заболеваний, в патофизиологии которых CD8⁺ клетки играют существенную роль, в том числе и в контексте ВИЧ-инфекции [6].

Лекарственная гиперчувствительность у ВИЧ-инфицированных людей встречается в 100 раз чаще, чем у ВИЧ-негативных. Первым зарегистрированным случаем лекарственной гиперчувствительности у ВИЧ-пациента была реакция на сочетание антибиотиков SMX-TMP (сульфаметоксазол/триметапим) для профилактики пневмоцистной пневмонии. Сообщается, что реакция гиперчувствительности на SMX-TMP у ВИЧ-инфицированных возникает в 60% случаев, и только в 5% случаев у ВИЧ-негативных. [7] Существенно возросли случаи лекарственной аллергии у ВИЧ-инфицированных с момента введения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ, также АРВТ) в 1990х гг. [8].

К препаратам, наиболее часто вызывающим реакции гиперчувствительности у ВИЧ-пациентов, относятся: SMX-TMP, пенициллины, противотуберкулезные, антиретровирусные, нестероидные противовоспалительные средства и антиконвульсанты [7].

Вполне возможно, что причинами развития лекарственной аллергии при ВИЧ-инфекции является нарушение регуляции Т- и В- лимфоцитов иммунной системы, а также изменения в лекарственном метаболизме, окислительный стресс, цитокиновый профиль, гиперреактивация иммунной системы и генетические факторы. Существует мнение, что реакции лекарственной гиперчувствительности при ВИЧ-инфекции нельзя отнести ни к одному типу

реакций по классификации Джелла и Кумбса (by Gell and Coombs classification) [7].

Наиболее общей манифестацией лекарственной гиперчувствительности являются кожные реакции, регистрирующиеся у ВИЧ-позитивных в 100 раз чаще, чем среди всей популяции; в 1000 раз чаще у ВИЧ-пациентов обнаруживаются синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (SJS/TEN). Чаще всего аллергическая реакция обнаруживается через 1-6 недель после начала приема препаратов [8].

Существует 6 групп препаратов ВААРТ: нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NRTIs), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NNRTIs), ингибиторы протеазы (PIs), ингибиторы интегразы (INSTIs), CCR5-ингибиторы (ингибиторы рецепторов) и ингибиторы слияния (FIs) [9].

В группе NRTIs наибольшую опасность представляет абакавир, вызывающий реакции гиперчувствительности в 2,3-9% случаев; тенофовир аллергенен в 5-7%. Наиболее частые проявления: кожные аллергические реакции, включая фотоаллергический контактный дерматит, макулопапулезные и лихеноидные высыпания [10, 11].

Представители группы NNRTIs, невирапин и эфавиренз, вызывают аллергию в 15-23% и 6% случаев соответственно. NNRTIs, помимо кожных проявлений, в 0,3-10% случаев вызывают SJS/TEN, а также являются гепатотоксичными [8, 10].

Прием ингибиторов протеазы в 3-8% случаев становится причиной кожных аллергических реакций. Наиболее опасен препарат фосампренавир. Ингибиторы интегразы (долутегравир) вызывают синдром лекарственной гиперчувствительности и лекарственные поражения печени. Ингибиторы слияния (энфувиртид) могут вызывать различные кожные проявления аллергической реакции. Определенная доля случаев лекарственной гиперчувствительности представлена реакциями на устойчивые сочетания препаратов АРВТ [10, 8].

Помимо ВААРТ, реакции лекарственной гиперчувствительности у ВИЧ-инфицированных вызывают антибактериальные (SMX-TMP, дапсон) – 10,9%; противогрибковые (флуконазол); антимикобактериальные (рифампицин, изониазид, пиразинамид, этамбутол) препараты, также наиболее часто вызывающие кожные проявления [10, 7].

Ретроспективный анализ

Для первичного отбора было рассмотрено 1020 зарегистрированных случаев ВИЧ-инфицирования среди жителей Великого Новгорода и Новгородской области. Сведения об отягощенном аллергоанамнезе указаны в 105 случаях из 1020. Таким образом, можно сделать вывод о том, что аллергические заболевания среди ВИЧ-позитивных пациентов встречаются в 10% случаев. В анализе учитывались этиология аллергического заболевания, вирусная нагрузка (ВН: копий РНК/мл плазмы) и данные иммунного статуса пациентов (показатели уровней CD3+CD4+, CD3+CD8+ лимфоцитов, индекса CD4/CD8, общего числа лимфоцитов). В соответствии с показателем ВН были выделены две группы пациентов: со значением ВН менее 250 копий/мл (порог аналитической чувствительности тест-системы), а также с ВН более 250 копий/мл.

Аллергические заболевания представлены различной этиологией: пыльцевая (6 случаев – 5,7%); бытовая (6 случаев – 5,7%); пищевая (20 случаев – 19%); химическая (2 случая – 1,9%); лекарственные (62 случая – 59%); идиопатические (7 случаев – 6,7%) аллергии. Наиболее часто регистрировались кожные проявления (дерматит, крапивница, папулезная сыпь, токсидермия), помимо которых у больных также встречаются риноконъюнктивиты и бронхиальная астма. На некоторые лекарственные препараты обнаруживаются тяжелые аллергические реакции: ангионевротический отек (прием Но-шпа), удушье (инъекции сульфата магния, прием ламивудина, эфавиренза), потеря сознания (инъекции новокаина).

Среди 20 случаев пищевой аллергии у 4 ВИЧ-пациентов ВН составляет более 250 копий/мл. Отмечается снижение CD4+, увеличение CD8+, снижается

индекс CD4/CD8. В группе с вирусной нагрузкой менее 250 копий\мл CD4+ снижены или в норме, CD8+ увеличивается, снижается индекс CD4/CD8. В 9 случаях из 20 наблюдается лимфоцитоз.

У ВИЧ-инфицированных, сообщавших о пыльцевой аллергии, наблюдается лимфоцитоз, снижение CD4+, CD8+ в норме или повышены, индекс снижен или в норме.

При реакциях гиперчувствительности на бытовые аллергены наблюдается снижение индекса CD4/CD8, увеличение CD8+, CD4+ в пределах нормы или снижены.

В случаях идиопатической аллергии наблюдается лимфоцитоз, снижение уровней CD4+ и CD8+ - лимфоцитов, уменьшение индекса CD4/CD8.

Наиболее распространена среди ВИЧ-инфицированных лекарственная аллергия, встречающаяся среди группы испытуемых в 59% случаев, среди которых: аллергии на антибиотики (45%), антигистаминные препараты (4,8%), анальгетики, антипиретики, местные анестетики (50%), АРВТ (8%). ВН определяется в 12 из 62 случаев. У данных пациентов снижен уровень CD4+, повышен CD8+, снижен индекс CD4/CD8. У пациентов с неопределяемой ВН отмечается лимфоцитоз, уменьшение уровня CD4+, увеличение CD8+, снижение индекса CD4/CD8.

Среди препаратов АРВТ реакции гиперчувствительности вызывали группы NRTIs (ламивудин, абакавир, никавир, гептавир); NNRTIs (эфавиренз, невирапин); PIs (Калетра). Во всех случаях наблюдается лимфоцитоз, уменьшение уровня CD4+, увеличение CD8+, снижение индекса CD4/CD8.

Таким образом, наиболее распространенной формой аллергии среди ВИЧ-позитивных пациентов является лекарственная аллергия, регистрируемая в 59% случаев. Практически все случаи повышенной ВН ассоциированы с лекарственной аллергией. Касательно показателей иммунного статуса наблюдается четкая тенденция к снижению уровня CD4+ - лимфоцитов, повышению CD8+ - лимфоцитов, уменьшению индекса CD4/CD8, во многих случаях обнаруживается лимфоцитоз.

Результаты и обсуждения

В процессе ретроспективного анализа данных получены следующие результаты:

1. Распространенность аллергозов среди ВИЧ-инфицированных составляет 10%. Наиболее частой формой аллергии является лекарственная аллергия, регистрируемая в 59% случаев.

2. Обнаруживаются характерные изменения иммунологических показателей среди группы испытуемых: снижение уровня CD4+ - лимфоцитов, повышение CD8+ - лимфоцитов, уменьшение индекса CD4/CD8, во многих случаях обнаруживается лимфоцитоз.

3. Наиболее часто лекарственную аллергию вызывают антибиотики (45% случаев). В 8% случаев регистрируется реакция гиперчувствительности на АРВТ, реакции вызваны препаратами группы NRTIs, NNRTIs, PIs.

Вывод

Изучение аллергических реакций у ВИЧ-инфицированных имеет важное клиническое значение. Распространение знаний о механизмах развития аллергии в сочетании с ВИЧ-инфекцией может способствовать усовершенствованию существующих методов диагностики и схем лечения. Эффективная терапия должна строиться с учетом особенностей иммунологических показателей: снижения уровня CD4+-лимфоцитов, повышения CD8+-лимфоцитов, лимфоцитоза. Знание перекрестных реакций поможет избежать реакций гиперчувствительности при приеме препаратов АРВТ пациентом с ВИЧ.

Наиболее распространенной формой аллергии среди ВИЧ-инфицированных пациентов является лекарственная аллергия, что подтверждается данными ретроспективного анализа. С ней же связаны наиболее тяжелые проявления аллергических реакций, что говорит о важности исследований в данной области.

Список литературы:

1. Статистические данные объединенной программы ООН по ВИЧ/СПИД ЮНЭЙДС. [Электронный ресурс] // Режим доступа: URL: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet.html> (дата обращения: 02.05.2021 г.)
2. Carr A, Cooper DA, Penny R. Allergic manifestations of human immunodeficiency virus (HIV) infection. *J Clin Immunol.* 1991 Mar;11(2):55-64. doi: 10.1007/BF00917741. PMID: 1676034. [Электронный ресурс] // Режим доступа: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1676034.html> (дата обращения: 04.05.2021)
3. German Advisory Committee Blood (Arbeitskreis Blut), Subgroup 'Assessment of Pathogens Transmissible by Blood'. *Human Immunodeficiency Virus (HIV). Transfus Med Hemother.* 2016;43(3):203-222. doi:10.1159/000445852. [Электронный ресурс] // Режим доступа: URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199712113372403.html> (дата обращения: 04.05.2021)
4. Acar M, Sutcu M, Umur O, Akturk H, Torun SH, Tamay Z, Salman N, Somer A. Acquired Immune Deficiency Syndrome in Differential Diagnosis of Hyper-IgE-Immunoglobulinemia: Pediatric Case Report. *J Trop Pediatr.* 2017 Feb;63(1):82-84. doi: 10.1093/tropej/fmw053. Epub 2016 Aug 10. PMID: 27516418. [Электронный ресурс] // Режим доступа: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27516418.html> (дата обращения: 05.05.2021)
5. Shor-Posner G, Miguez-Burbano MJ, Lu Y, Feaster D, Fletcher M, Sauberlich H, Baum MK. Elevated IgE level in relationship to nutritional status and immune parameters in early human immunodeficiency virus-1 disease. *J Allergy Clin Immunol.* 1995 Apr;95(4):886-92. doi: 10.1016/s0091-6749(95)70133-8. PMID: 7722170. [Электронный ресурс] // Режим доступа: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7722170.html> (дата обращения: 05.05.2021)
6. Linhar, L.S., Traebert, J., Galato, D. et al. Allergic diseases in subjects under 18 years living with HIV. *All Asth Clin Immun* 10, 35 (2014). [Электронный ресурс] // Режим доступа: URL: <https://doi.org/10.1186/1710-1492-10-35.html> (дата обращения 06.05.2021)

7. Minhajat R, Djaharuddin I, Halim R, Benyamin AF, Bakri S (2017) Drugs Hypersensitivity Reaction in Patient with Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection. J Allergy Ther 8: 252. doi:10.4172/2155-6121.1000252. [Электронный ресурс] // Режим доступа: URL: <https://www.researchgate.net/publication/316103569.html> (дата обращения: 07.05.2021)

8. M.J. Sousa, S. Cadinha, M. Mota, T. Teixeira, D. Malheiro, J.P. Moreira Silva. Hypersensitivity to antiretroviral drugs. Eur Ann Allergy Clin immunol. VoL 50, N 6, 277-280, 2018. Doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.42. [Электронный ресурс] // Режим доступа: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29384113.html> (дата обращения: 07.05.2021)

9. Julie S. Eggleton, Shivaraj Nagalli. Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. [Электронный ресурс] // Режим доступа: URL: <https://www.semanticscholar.org/paper.html> (дата обращения: 07.05.2021)

10. Jonny Petera, Phuti Choshia, Rannakoe J. Lehloenya. Drug hypersensitivity in HIV infection. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2019 August; 19(4): 272–282. doi:10.1097/ACI.0000000000000545. [Электронный ресурс] // Режим доступа: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31145192.html> (дата обращения: 07.05.2021)

11. Deborah King, Sarah Tomkins, Anele Waters, Philippa J. Easterbrook et al. Intracellular cytokines may model immunoregulation of abacavir hypersensitivity in HIV-infected subjects. Journal of Allergy and Clinical Immunology. Elsevier. May 2005. [Электронный ресурс] // Режим доступа: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15867870.html> (дата обращения: 07.05.2021)