

## ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ СПИДА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Снигирева Е.А.

Научный руководитель - д.м.н., профессор Сергеев А.Г.  
Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии УГМА

Эпидемия СПИДа, начавшаяся более 20 лет назад, стала самой опустошительной напастью современности. В XXI веке ВИЧ- инфекция постепенно займет лидирующее положение среди причин смерти, особенно людей молодого возраста.[1]. В России первый ВИЧ - инфицированный был выявлен в 1987г., а на конец 2000г. общее число ВИЧ - инфицированных в России, только по официальной статистике, составило около 72 тыс. человек. В настоящее время эпидемия в России прошла первую, начальную стадию: вступила во вторую, «концентрированную», когда будет высокая инфицированность групп риска и рост в целом среди населения; а затем наступит третья, заключительная стадия – «генерализованная» эпидемия. По оценке объединенной программы ООН по ВИЧ/СПИД и ВОЗ, с 1981 по 2007 г от болезни, связанных с ВИЧ- инфекцией и СПИД умерли 25 миллионов человек. Сейчас в мире более 40 миллионов человек (0,66% населения Земли) инфицированы вирусом иммунодефицита человека. Эпидемия ВИЧ/СПИД стала одним из главных препятствий для социально- экономического развития в развивающихся странах.

ВИЧ/СПИД- стадийно протекающая и прогрессирующая болезнь, в патогенезе которой выделяют периоды: инкубационный, продромальный, латентный, преСПИД и терминальная стадия — СПИД. Прогноз почти в 100% случаев неблагоприятный.

Однако существует гетерогенность течения ВИЧ- инфекции: в длительности латентного периода, во времени наступления стадий преСПИД, СПИД. При злокачественном течении латентного периода требуется от 1 года до 5 лет («прогрессоры»), при доброкачественном течении («непрогрессоры») - до 20 лет. Гетерогенность течения ВИЧ- инфекции можно связать со многими факторами: с преморбидным фоном инфицированных, исходным состоянием иммунной системы, проводимой антиретровирусной терапией, возрастом, полом, наличием сопутствующих заболеваний и др. По данным литературы [2,3,4], течение ВИЧ- инфекции также определяется вариантами некоторых генов человека, от которых зависит репликация ВИЧ (Табл.1). Варианты генов человека, или гены резистентности к СПИД ( ГРС ), способны как предотвращать прогрессию СПИД, так и ускорять ее.

Таблица 1

Гены, связанные с резистентностью к СПИД [4,5,6,7,8,9]

Ген	Аллель	Модус	Эффект	Механизм действия
CCR5	Δ32	Рецессивная	Предотвращает инфекцию	Нокаут экспрессии CCR5
	Δ32	Доминантная	Предотвращает лимфому	Снижение числа доступных CCR5
CCR5	P1	Рецессивная	Ускоряет развитие СПИДа	Увеличивает экспрессию CCR5
CCR2	I64	Доминантная	Замедляет развитие СПИДа	Взаимодействуя с CXCR4, снижает их число
HLA	A, B, C	Гомозиготные	Ускоряет развитие СПИДа	Сужает диапазон распознавания для HLA-I
	B27	Кодоминантная	Замедляет развитие СПИДа	Замедляет развитие способности ВИЧ ускользать от иммунной системы
	B57	Кодоминантная	Замедляет развитие СПИДа	Замедляет развитие способности ВИЧ ускользать от иммунной системы

Механизмы действия некоторых генов, определяющих резистентность к СПИД достаточно хорошо изучены.

Белок CD4+ действует подобно причалу, к которому ВИЧ-1 присоединяется одним из белков своей поверхностной мембраны. Затем в контакт с ВИЧ вступает большой, имеющий семь трансмембранных доменов, рецепторный белок CCR5. Взаимодействие CCR5 и ВИЧ вызывает изменение формы вирусного белка gp41, который в результате этого проникает в клеточную мембрану. Затем вирусная частица сливается с мембраной и инфицирует клетку. Медиана срока до коллапса CD4-положительных клеток, который знаменует собой появление симптомов СПИДа, равна 10 годам. У большинства ВИЧ - инфицированных происходит мутационное изменение белка env (смена тропизма с R5 на X4), вызывающее сдвиг его предпочтения от CCR5 к CXCR4, что обычно совпадает с истощением CD4-положительных клеток. Хемокиновые лиганды, специфичные для CCR5 и CXCR4, обуславливают физический блок инфицирования через CCR5 и CXCR4.

После публикаций о первом ГРС - варианте, CCR5Δ32, который эффективно блокирует ВИЧ-1 инфекцию у гомозиготных индивидов, было установлено существование еще 13 ГРС. Их эффекты различаются в нескольких отношениях, будучи доминантными, кодоминантными или рецессивными и действуя и проявляясь на разных стадиях ВИЧ – инфекции.

В лимфоидных клетках гомозигот, устойчивых к инфекции вариантом R5 ВИЧ, отсутствует корцептор, необходимый для проникновения ВИЧ в них. Гетерозиготы экспрессируют меньше половины CCR5-рецепторов, что замедляет репликацию и распространение ВИЧ в организме. Главным лигандом CCR5 является пептид RANTES. У лиц, не заразившихся при контакте с ВИЧ, или у ВИЧ-инфицированных с замедленным развитием СПИДа отмечены повышенные уровни RANTES в крови. Снижение продукции RANTES приводит к быстрому развитию СПИДа, по-видимому, из-за «обнажения» CCR5, которое способствует репликации и распространению ВИЧ.

Интересен тот факт, что распределение в популяциях риска мутации гена CCR5 имеет четко выраженный этнический и расовый характер. Наиболее чувствительными к ВИЧ являются азиатские и негроидные этнические группы. По данным различных авторов, у кавказцев гомозиготные лица в популяции могут составлять 1% при 10-20% гетерозиготных [10]. Этот ген встречается у 20% людей белой расы. У афроамериканцев в популяции до 6% гетерозигот, у испанцев до 7%, у азиатов менее 1%. Среди африканцев, тайландцев, японцев и корейцев практически не встречаются даже гетерозиготы по делеции в гене CCR5.

Вариант v641 гена CCR2 обуславливает замедление прогрессии СПИДа непрямым образом. Он ограничивает у ВИЧ-инфицированных переход от CCR5 к CXCR4, который является поворотным пунктом в коллапсе популяции CD4+лимфоцитов и предшествует развитию оппортунистических болезней СПИДа.

Хорошо известна важная роль HLA в выявлении и презентации пептидов инфекционных агентов Т-клеткам. Среди генов класса I HLA (A, B и C) и класса II HLA (DR, DQ и DP) у разных индивидов наблюдается значительная вариация аллелей, что обеспечивает широкий спектр вариантов распознавания вирусных агентов, которые действовали или не действовали в прошлом. При гомозиготности ВИЧ-инфицированного по одному или большему числу из генов HLA класса I СПИД развивается гораздо быстрее, чем при гетерозиготности по HLA-A, HLA-B и HLA-C. В целом же, гены иммунного ответа представляют богатую почву для поисков важных ГРС.

Способность мутационных вариантов генов CD4-, CCR5-, CXCR4-рецепторов и их лигандов задерживать развитие ВИЧ-инфекции внушает надежду на то, что синтетические соединения, которые препятствуют действию этих рецепторов и лигандов, могут оказаться подходящими ингибиторами взаимодействия между вирусом и клетками. Хотя ВИЧ-1 может эволюционировать к резистентности к терапевтическим факторам из генетической рестрикции вариантов CCR5, CCL5, CXCL12 и других ГРС следует, что ингибиторы поступления ВИЧ в клетки могут быть эффективными в лечении.

Таким образом, существует много теоретических и практических оснований для идентификации и изучения влияния ГРС на течение ВИЧ-инфекции. Учитывая, что существует как генетическая резистентность, так и предрасположенность к прогрессии СПИД и учитывая относительно большое количество генетических вариантов, рационально использовать интегральный индекс генетической предрасположенности (ИГП). ИГП необходим для оценки влияния большей части известных генетических изменений на течение ВИЧ-инфекции. В клинических исследованиях ИГП можно использовать для введения поправок на генетический «шум» на основе ГРС – генотипа каждого индивида.

#### **Выводы**

1. Определение индекса генетической предрасположенности позволит оценить риск развития СПИДа у ВИЧ-инфицированных людей, спрогнозировать течение ВИЧ-инфекции.

2. ИГП целесообразно использовать при принятии решения о вынашивании беременности в случае, если беременная женщина ВИЧ-инфицирована.

3. ИГП необходимо учитывать при назначении антиретровирусной терапии: при установлении доброкачественного течения ВИЧ-инфекции возможно применение щадящих режимов терапии или назначение антиретровирусных препаратов в более поздние сроки от начала инфицирования. Определение злокачественного течения инфекции требует более раннего начала терапии и большего количества препаратов.

4. Учитывая, что в настоящее время вопросы о распространенности ГРС среди жителей России малоизучены, является перспективным и экономически обоснованным определение частоты встречаемости ГРС на популяционном уровне, а так же в группе ВИЧ-инфицированных пациентов среди жителей Свердловской области.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Покровский В.В. Эпидемиология и профилактика ВИЧ – инфекции и СПИД. – М.: Медицина, 1996. -246с.
2. Fauci, A.C. HIV and AIDS: looking ahead. *Nature Med.* 9, 887- 843 (2003).
3. O'Brien, S.J. & Moore, J. The effect of genetic variation in chemokines and their receptors on HIV transmission and progression to AIDS. *Immunol. Rev.* 177, 99-111(2000).
4. Carrington, M. & O'Brien, S.J. The Influence of HLA Genotype on AIDS. *Ann. Rev. Med.* 54, 535- 551 (2003).
5. Dean, M. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CKR5 structural gene. *Science* 273, 1856-1862(1996)/
6. Moore, C.B. Evidence of HIV- 1 adaptation to HLA- restricted immune response at a population level. *Science* 283? 1748-1752 (1999)/
7. O'Brien, S.J., Gao, X. & Carrington, M. HLA and AIDS: A cautionary tale. *Trends Mol. Med* 7, 379-381 (2002).
8. Hilgartner, M, W. Hemophilia Growth and Development Study – Design, Methods, and Entry Data. *Am. J. Ped. Hematol. Oncol.* 15, 208-218 (1993).

9. Bream, J.H. CCR5 promoter alleles distinguished by specific DNA binding factors. *Science* 284, 223a (1999).
10. McNicholl J.M. Smith, D.K... Qari, S.H. & Hodge, T. Host genes and HIV: The role of the chemokine receptor gene CCR5 and its allele (D32 CCR5) Emerging. *Infect. Dis.* 3, 261-271(1997).

## АНАЛИЗ СТРОЕНИЯ ЛИЦЕВОГО СКЕЛЕТА У ПАЦИЕНТОВ С МЕЗИАЛЬНЫМ ПРИКУСОМ

Стяжкин Н.В.

Руководитель к.м.н. Мягкова Н.В.  
Кафедра стоматологии детского возраста и ортодонтии УГМА.

**Введение:** Мезиальная окклюзия является одной из самых сложных челюстно-лицевых аномалий. Несмотря на успехи современной ортодонтии, её диагностика и лечение остается трудной задачей. Это связано с тем, что формирование аномалии может происходить на различном уровне – зубов, зубных рядов и челюстей. Кроме того, мезиальная окклюзия всегда находит свое отражение на профиле мягких тканей лица пациента. Всем известно, что в современном обществе повысились требования к эстетике не только зубов, но и эстетике лица. W.R. Proffit указывает, что 5 % населения чувствуют себя инвалидами из-за челюстно-лицевых деформаций [4]. Неровные или неправильно смыкающиеся зубы, изменение профиля мягких тканей лица могут вызвать серьезные психосоциальные проблемы. Если все это постоянно оказывает негативное влияние на взаимоотношения с окружающими, проблема уже далеко не тривиальна [3].

**Цель исследования** - выявить особенности строения лицевого скелета у пациентов со скелетным мезиальным прикусом.

### Материалы и методы исследования

Для создания аналитической базы данных были отобраны 24 телерентгенограммы головы в боковой проекции пациентов со скелетным мезиальным прикусом в возрасте от 18 до 39 лет (Рис.1). В ходе исследования мы определяли угловые и линейный параметры костных структур по методике Jarabak. Анализ мягких тканей лица производился по методике G.W. Amett.

**Результаты исследования и их обсуждение:**

В таблице №1 отображены параметры, которые мы определяли в ходе исследования. Данные параметры можно разделить на три группы: краниометрия, то есть оценка положения и наклона челюстей в пространстве черепа. Гнатометрия - изучение размеров челюстей, соотношение их друг с другом, положение зубов относительно базисов челюстей. И третья группа – профилометрия - изучение профиля мягких тканей.

Таблица 1

Параметры определяемые на телерентгенограмме

Краниометрия	Значение	Норма	Профилометрия	Значение	Норма
Угол SNA	80,8°	82±2°	Носогубный угол	119°	105±10°
Угол SNB	84,4°	80±2°	Угол выпуклости лица	173°	168±5°
Угол ANB	-4°	2±2°			
Гнатометрия			Протрузия верхней губы	6,7	3±2,5 мм
A-Co	92,5 мм				
Gp-Co	133,1 мм				
Угол NSL\ML	33,1°	32±5°	Протрузия нижней губы	4 мм	1,5±2,5 мм
Угол NSL\NL	5,5°	7±2°	Индекс передней высоты лица	43/57%	47/53%
Базальный угол	27,8°	25±3°	Толщина верхней губы	13,8 мм	13±2 мм
Sp-Me	75,6 мм		Толщина нижней губы	14,6 мм	14±2 мм
Угол ILs\NL	113,8°	115±5°	Высота верхней губы	21,3 мм	23±3 мм
Угол ILi\ML	86°	95±5°	Высота нижней губы	53 мм	48±3 мм
Угол ILs\Li	128,9°	125±5°	Толщина подбородка	13,2 мм	12±2 мм
Экспозиция резцов	-0,5 мм	3±1 мм	Толщина подподбородка	11,2 мм	7±2 мм