

УДК 616.98:578.828-085.281.8-036.8-07:616.155.32

ЭРАДИКАЦИЯ ВИРУСА ГЕПАТИТА С У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НЕОТВЕТЧИКОВ СПОСОБСТВУЕТ ЧАСТИЧНОЙ НОРМАЛИЗАЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ, НО НЕ ПРИВОДИТ К БЫСТРОМУ ВОССТАНОВЛЕНИЮ ЧИСЛЕННОСТИ CD4⁺ Т-ЛИМФОЦИТОВ

© 2023 г. Е. В. Сайдакова^{1,*}, Л. Б. Королевская¹, Н. Г. Шмагель¹, В. В. Власова¹, К. Ю. Шардина¹, академик РАН В. А. Черешнев^{1,2}, К. В. Шмагель¹

Поступило 20.04.2023 г.

После доработки 25.06.2023 г.

Принято к публикации 27.06.2023 г.

У ВИЧ-позитивных лиц, принимающих антиретровирусную терапию, коинфицирование вирусом гепатита С (ВГС) увеличивает уровень системного воспаления, чем препятствует регенерации CD4⁺ Т-клеток. Целью настоящей работы было оценить эффект эрадикации ВГС на показатели системного воспаления и регенерацию CD4⁺ Т-клеток у пациентов, давших неэффективный ответ на антиретровирусную терапию: т.н. “иммунологических неответчиков” (ИН). Обследованы ИН, прошедшие курс противовирусных препаратов прямого действия для лечения гепатита С. В контрольные группы вошли ВИЧ/ВГС коинфицированные ИН и относительно здоровые добровольцы. Впервые установлено, что эрадикация ВГС не сопровождается полным подавлением системного воспаления, но приводит к улучшению состояния пула Т-клеток: соотношение CD4⁺/CD8⁺ Т-лимфоцитов крови ИН увеличивается и приближается к показателям здоровых лиц. По-видимому, восстановление иммунной системы у ИН, прошедших лечение от гепатита С, требует времени и может быть неполным.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, гепатит С, высокоактивная антиретровирусная терапия, иммунологический неответ, противовирусные препараты прямого действия, CD4⁺ Т-лимфоциты, CD8⁺ Т-лимфоциты, системное воспаление

DOI: 10.31857/S2686738923600243, **EDN:** OYAHWS

У ВИЧ-позитивных больных коинфицирование вирусом гепатита С (ВГС) является значимым фактором риска развития феномена иммунологического неответа на высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ) [1, 2]. У пациентов, получивших в литературе название “иммунологические неответчики” (ИН; от англ. “immunological non-responders”), успешное подавление вирусной нагрузки ВИЧ на фоне ВААРТ не сопровождается

существенным приростом численности периферических CD4⁺ Т-лимфоцитов, количество которых остается стабильно низким: менее 350 мкл крови [3]. Стойкий иммунодефицит увеличивает показатели заболеваемости и госпитализации у ИН, препятствует успешному ответу на вакцинацию, увеличивает риск преждевременной смерти [4].

Негативный эффект гепатита С на регенерацию CD4⁺ Т-лимфоцитов у приверженных ВААРТ ВИЧ-инфицированных больных реализуется через увеличение уровня хронической иммунной активации, в том числе развитие системного воспаления [5, 6]. Можно предположить, что эрадикация ВГС у ВИЧ-позитивных ИН будет приводить к снижению воспаления и, следовательно, способствовать успешной регенерации пула CD4⁺ Т-лимфоцитов.

Целью настоящей работы была оценка эффекта эрадикационной терапии гепатита С на показатели системного воспаления и результатив-

¹“Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук” — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, Пермь, Россия

²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия

*e-mail: radimira@list.ru

ность регенерации CD4⁺ Т-клеток у ВИЧ-инфицированных иммунологических неответчиков.

мости при проверке статистических гипотез приняли равным 0.05.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все обследованные ВИЧ-позитивные больные более двух лет принимали ВААРТ. К категории ИН были отнесены пациенты, в крови которых на всем протяжении лечения численность периферических CD4⁺ Т-лимфоцитов оставалась стабильно низкой — менее 350/мкл. Основная группа обследованных лиц была представлена ВИЧ-позитивными ИН прежде инфицированными ВГС, но успешно прошедшими курс противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) для лечения гепатита С за 12 и более месяцев до начала исследования ($n = 15$). Контрольные группы составили ВИЧ/ВГС коинфицированные ИН, не принимавшие ПППД ($n = 15$), и относительно здоровые добровольцы без ВИЧ- и ВГС-инфекций ($n = 11$).

Периферическую кровь забирали натошак из локтевой вены в пробирки, содержащие этилендиаминтетрауксусную кислоту (Guangzhou Improve Medical Instruments Co, Китай). Численность CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов крови оценивали с использованием коммерческого набора Immunocytometry Systems (BDIS) Simultest (Becton Dickinson, США). Плазму крови отделяли центрифугированием. Уровни цитокинов в плазме оценивали с использованием набора Bio-Plex Pro™ Human Inflammation Panel 1, 37-Plex (Bio-Rad, США) на анализаторе MAGPIX (Luminex Corporation, США). Вирусную нагрузку ВИЧ и ВГС определяли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием коммерческих наборов АмплиСенс ВИЧ-Монитор-FRT (ООО «ИЛС», Россия) и ОТ-ГЕПАТОГЕН-С КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ (ДНК-Технология, Россия) соответственно. Терапию ПППД считали успешной при вирусной нагрузке ВГС менее 200 копий/мл (предел чувствительности тест-системы); ВААРТ — при вирусной нагрузке ВИЧ менее 250 копий/мл (предел чувствительности тест-системы).

Статистический анализ и визуализацию данных проводили с помощью языка программирования R (RStudio, Inc. Software, США). Количественные данные в тексте и таблицах представлены в виде медианы и 25–75 перцентилей; категориальные данные — в виде процентов. Для сравнения двух групп количественных данных использовали тест Манна–Уитни; нескольких групп — тест Краскела–Уоллиса; множественные сравнения между группами проводили с помощью критерия Данна. Для сравнения групп категориальных данных использовали точный критерий Фишера. Критический уровень значи-

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты трех клинических групп были сопоставимы по возрасту и полу (табл. 1). По сравнению с ВИЧ/ВГС коинфицированными больными ВИЧ-позитивные пациенты, прошедшие курс ПППД, характеризовались большей продолжительностью заболевания, и дольше получали ВААРТ.

Было показано, что эрадикация ВГС у ВИЧ-позитивных ИН ассоциирована со снижением уровня системного воспаления. Концентрации ряда провоспалительных цитокинов, таких как интерфероны III типа (интерлейкин-28А и интерлейкин-29), а также показателя активности фактора некроза опухоли — sTNF-R2 — статистически значительно снизились после курса ПППД и приблизились к показателям здоровых лиц (рис. 1). Известно, что интерфероны III типа обладают противовирусной активностью: способны напрямую подавлять репликацию и цитопатические эффекты ВГС [7, 8], а также увеличивать уровни экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости I класса и вирус-распознающих рецепторов TLR3 [9].

По-видимому, в условиях терапевтически контролируемой ВИЧ-инфекции после полного удаления ВГС из организма снижается необходимость в продукции этих цитокинов. Следует отметить, что интерфероны III типа способны ограничивать пролиферативную способность иммунных клеток: под их воздействием происходит арест клеточного цикла в фазе G1, индуцируется экспрессия регулятора клеточного цикла p21, дефосфорилируется белок ретинобластомы [10, 11]. Также интерфероны III типа негативно влияют на жизнеспособность клеток: увеличивают активность каспаз 3/7 и PARP, способствуют фрагментации ДНК, экспрессии TRAIL, CD95 и TNFSF10 [10–12]. Исходя из вышеизложенного, снижение уровня интерферонов III типа в кровотоке может стать позитивным фактором в регенерации иммунитета у ВИЧ-инфицированных ИН.

Вместе с тем мы показали, что эрадикация ВГС у ВИЧ-позитивных субъектов не сопровождается полным подавлением системного воспаления (табл. 2). Так, снижение концентрации части провоспалительных цитокинов и маркеров воспаления было статистически незначимым (интерферон-α2, интерферон-β, sCD163) или вовсе отсутствовало (интерферон-γ, интерлейкин-8). Полученные данные согласуются с результатами исследований ВИЧ/ВГС коинфицированных лиц, отвечающих на ВААРТ приростом численности CD4⁺ Т-клеток [13]: как и до терапии, через 12 мес после приема ПППД уровни многих провос-

Таблица 1. Клинические характеристики обследованных лиц

Характеристики	Иммунологические неответчики на ВААРТ		Контроль
	*ВГС–ПППД ⁺	ВГС ⁺ ПППД [–]	
	1	2	
Количество обследованных (<i>n</i>)	15	12	11
Возраст (лет)	42 (40–43)	41 (34–41)	42 (35–45)
Мужчины (%)	86.6	66.6	63.6
Длительность ВИЧ-инфекции (лет)	15.0 (10.0–20.5) $P_{1-2} < 0.05$	8.0 (6.5–10.0)	–
Продолжительность ВААРТ (лет)	6.0 (5.0–11.0) $P_{1-2} < 0.01$	3.0 (2.0–4.7)	–
Вирусная нагрузка ВИЧ (копий/мл)	<250	<250	–
Численность CD4 ⁺ Т-лимфоцитов (клеток/мкл)	308 (208–346) $P_{1-3} < 0.001$	201 (189–291) $P_{2-3} < 0.001$	804 (694–866)
Численность CD8 ⁺ Т-лимфоцитов (клеток/мкл)	652 (475–731)	809 (566–975)	734 (482–838)
Срок после завершения курса ПППД (мес)	21.5 (20.0–27.3)	–	–

* – Пациенты, прежде коинфицированные ВИЧ и ВГС, но прошедшие курс лечения от гепатита С. Данные представлены в виде медиан и 25–75 перцентилей. Группы количественных данных сравнивали с помощью теста Краскела–Уоллиса; для множественных сравнений использовали критерий Данна. Группы категориальных данных сравнивали с помощью точного критерия Фишера. ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ВГС – вирус гепатита С; ВААРТ – высокоактивная антиретровирусная терапия; ПППД – препараты прямого противовирусного действия.

Таблица 2. Показатели системного воспаления в плазме крови ВИЧ-инфицированных и здоровых лиц

Характеристики	Иммунологические неответчики на ВААРТ		Контроль
	*ВГС–ПППД ⁺	ВГС ⁺ ПППД [–]	
	1	2	
Интерферон-α2, пг/мл	54.4 (50.0–63.3) $P_{1-3} < 0.05$	63.3 (54.4–72.4) $P_{2-3} < 0.01$	38.8 (36.6–52.2)
Интерферон-β, пг/мл	24.4 (22.8–32.8) $P_{1-3} < 0.001$	33.0 (26.3–44.3) $P_{2-3} < 0.001$	17.1 (14.4–18.3)
Интерферон-γ, пг/мл	48.6 (41.5–55.4) $P_{1-3} < 0.05$	49.1 (41.5–59.3) $P_{2-3} < 0.05$	31.7 (25.3–43.9)
sCD163, нг/мл	3.9 (3.3–6.0) $P_{1-3} < 0.05$	5.0 (4.0–7.0) $P_{2-3} < 0.01$	2.8 (2.4–3.9)
Интерлейкин-8, пг/мл	13.9 (5.9–13.9) $P_{1-3} < 0.001$	13.9 (9.1–18.0) $P_{2-3} < 0.001$	1.6 (1.2–1.9)

* – Пациенты, прежде коинфицированные ВИЧ и ВГС, но прошедшие курс лечения от гепатита С. Данные представлены в виде медиан и 25–75 перцентилей. Группы количественных данных сравнивали с помощью теста Краскела–Уоллиса; для множественных сравнений использовали критерий Данна. ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ВГС – вирус гепатита С; ПППД – препараты прямого противовирусного действия.

палительных цитокинов, а также доля активированных Т-лимфоцитов в крови пациентов превосходили аналогичные показатели здоровых лиц.

Примечательно, что согласно данным литературы у ВГС моноинфицированных больных лечение

гепатита С также не приводит к восстановлению показателей иммунной активации до уровней, отмечаемых у здоровых людей, что, по-видимому, связано с повреждением печени. Так, у лиц, прошедших лечение от гепатита С, многие параметры,

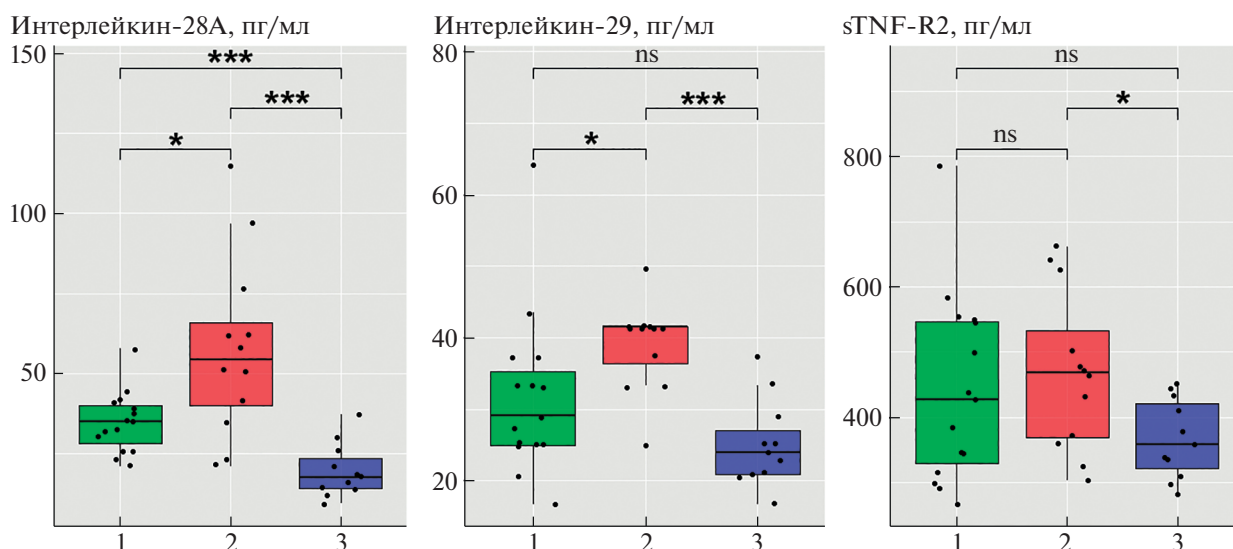


Рис. 1. Концентрации маркеров системного воспаления в плазме крови ВИЧ-инфицированных и здоровых людей. Группы: 1 – ВИЧ-инфицированные иммунологические неответчики, принимавшие ПППД для лечения гепатита С; 2 – ВИЧ-инфицированные иммунологические неответчики, коинфицированные ВГС; 3 – относительно здоровые добровольцы без ВИЧ- и ВГС-инфекций. * – $p < 0.05$; *** – $p < 0.001$; ns – статистически незначимо (критерий Краскела–Уоллиса с последующим тестом по Данну (ANOVA)). Данные представлены в виде индивидуальных значений, медиан, 25–75 перцентилей. Вертикальные отрезки отмечают совокупность “невыпадающих” значений. ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ВГС – вирус гепатита С; ПППД – препараты прямого противовирусного действия.

свидетельствующие о продолжающемся воспалительном процессе, остаются повышенными через 9 мес после окончания приема ПППД [14]. Однако у моноинфицированных гепатитом С субъектов, в отличие от ВИЧ/ВГС коинфицированных пациентов, эрадикация ВГС все же приводит к снижению концентрации маркера активации макрофагов sCD163 [15] и индуцируемого интерфероном цитокина IP-10 [16], уменьшению экспрессии интерферон-стимулированных генов в клетках печени и периферической крови [17]. Очевидно, что продолжительное течение как ВИЧ-инфекции, так и гепатита С истощает ресурсы иммунной системы и повреждает печень. Накопленные нарушения у ВИЧ-позитивных лиц, прошедших курс ПППД, поддерживают воспалительный процесс, показатели которого остаются повышенными даже через два года после эрадикации ВГС.

Важно указать, что, несмотря на частичное снижение уровня системного воспаления, большинство обследованных нами ВИЧ-инфицированных больных, прошедших курс ПППД, не смогли преодолеть состояние иммунологического неответа: только у двух субъектов число $CD4^+$ Т-клеток поднялось выше порогового значения 350/мкл. Тем не менее использование ПППД для лечения гепатита С оказало положительное влияние на состояние пула Т-лимфоцитов у ИН, а именно привело к статистически значимому увеличению показателя соотношения $CD4^+/CD8^+$

Т-клеток (рис. 2). Это было обусловлено как ростом содержания $CD4^+$ Т-лимфоцитов, так и снижением количества $CD8^+$ Т-клеток в крови прошедших анти-ВГС терапию ВИЧ-позитивных ИН. Ранее было установлено, что экспансия $CD8^+$ Т-лимфоцитов при ВИЧ/ВГС коинфекции связана с системным воспалением [6]. Поэтому сокращение числа периферических $CD8^+$ Т-клеток может рассматриваться как благоприятный показатель. В свою очередь увеличение числа $CD4^+$ Т-лимфоцитов в крови больных, по-видимому, связано не с формированием новых Т-клеток в тимусе или посредством гомеостатической пролиферации, но с перераспределением клеток из печени и лимфатических узлов в периферическую кровь. Об этом свидетельствует тот факт, что лечение ВГС-инфекции сопровождается увеличением доли $CD4^+$ Т-клеток, экспрессирующих CXCR3 (рецептор для IP-10) [18].

Необходимо отметить, что согласно данным литературы у ВИЧ/ВГС коинфицированных больных обусловленная ПППД эрадикация ВГС не влияет на численность $CD4^+$ Т-клеток [19, 20] или соотношение $CD4^+/CD8^+$ Т-лимфоцитов [19]. Данные исследования были проведены без учета эффективности иммунологического ответа пациентов на ВААРТ. Эффект курса ПППД для лечения ВГС на пул Т-лимфоцитов ВИЧ-инфицированных ИН был исследован нами впервые.

Соотношение количества
CD4⁺/CD8⁺ Т-клеток

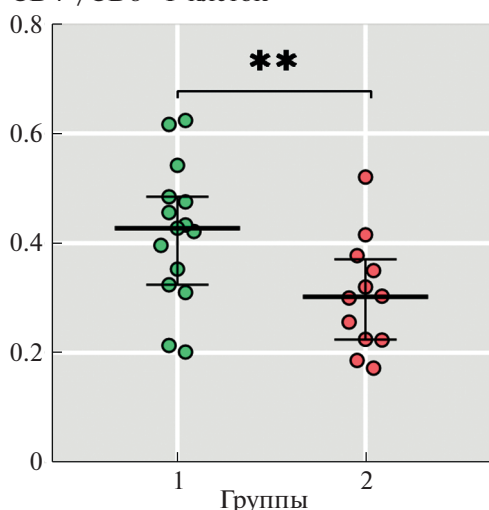


Рис. 2. Соотношение количества CD4⁺/CD8⁺ Т-лимфоцитов в периферической крови ВИЧ-инфицированных иммунологических неответчиков, принимавших и не принимавших ПППД для лечения гепатита С. Группы: 1 – ВИЧ-инфицированные иммунологические неответчики, принимавшие ПППД; 2 – ВИЧ-инфицированные иммунологические неответчики, коинфицированные ВГС. ** – $p < 0.01$ (критерий Манна–Уитни). Данные представлены в виде индивидуальных значений, медиан, 25–75 перцентилей. ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ВГС – вирус гепатита С; ПППД – противовирусные препараты прямого действия.

Таким образом, эрадикация ВГС противовирусными препаратами прямого действия у ВИЧ-позитивных иммунологических неответчиков частично снижает уровень системного воспаления, однако его показатели остаются повышенными по сравнению с таковыми у лиц без ВИЧ- и ВГС-инфекций. На этом фоне у ВИЧ-позитивных иммунологических неответчиков происходит лишь незначительный прирост абсолютного количества CD4⁺ Т-лимфоцитов в периферической крови. По-видимому, восстановление иммунной системы у ВИЧ-инфицированных иммунологических неответчиков, прошедших лечение от гепатита С, требует времени и может быть неполным.

БЛАГОДАРНОСТИ

В работе было использовано оборудование ЦКП «Исследования материалов и вещества» ПФИЦ УрО РАН.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках государственного задания (№ 121112500044-9); поддержана РФФИ и Перм-

ским краем в рамках научного проекта № 20-415-596002.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

План работы одобрен этическим комитетом Пермского краевого центра по борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (рег. № комитета IRB00008964). От каждого участника получено информированное согласие.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chew K.W., Bhattacharya D. Virologic and immunologic aspects of HIV-hepatitis C virus coinfection // *AIDS*. 2016. V. 30. № 16. P. 2395–2404.
2. van Santen D.K., van der Helm J.J., Touloumi G., et al. Effect of incident hepatitis C infection on CD4⁺ cell count and HIV RNA trajectories based on a multinational HIV seroconversion cohort // *AIDS*. 2019. V. 33. № 2. P. 327–337.
3. Rb-Silva R., Goios A., Kelly C., et al. Definition of Immunological Nonresponse to Antiretroviral Therapy: A Systematic Review // *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019. V. 82. № 5. P. 452–461.
4. Yang X., Su B., Zhang X., et al. Incomplete immune reconstitution in HIV/AIDS patients on antiretroviral therapy: Challenges of immunological non-responders // *J Leukoc Biol*. 2020. V. 107. № 4. P. 597–612.
5. Robinson M.W., Harmon C., O'Farrelly C. Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis // *Cell Mol Immunol*. 2016. V. 13. № 3. P. 267–76.
6. Saidakova E.V., Shmagel K.V., Korolevskaya L.B., et al. (CD8⁺) T cell expansion in HIV/HCV coinfection is associated with systemic inflammation // *Dokl Biol Sci*. 2017. V. 474. № 1. P. 126–128.
7. Marcello T., Grakoui A., Barba-Spaeth G., et al. Interferons alpha and lambda inhibit hepatitis C virus replication with distinct signal transduction and gene regulation kinetics // *Gastroenterology*. 2006. V. 131. № 6. P. 1887–1898.
8. Pagliaccetti N.E., Eduardo R., Kleinstein S.H., et al. Interleukin-29 functions cooperatively with interferon to induce antiviral gene expression and inhibit hepatitis C virus replication // *J Biol Chem*. 2008. V. 283. № 44. P. 30079–30089.
9. Witte K., Gruetz G., Volk H.D., et al. Despite IFN-lambda receptor expression, blood immune cells, but not keratinocytes or melanocytes, have an impaired response to type III interferons: implications for therapeutic applications of these cytokines // *Genes Immun*. 2009. V. 10. № 8. P. 702–714.
10. Li Q., Kawamura K., Ma G., et al. Interferon-lambda induces G1 phase arrest or apoptosis in oesophageal carcinoma cells and produces anti-tumour effects in

- combination with anti-cancer agents // *Eur J Cancer*. 2010. V. 46. № 1. P. 180–190.
11. Sato A., Ohtsuki M., Hata M., et al. Antitumor activity of IFN- λ in murine tumor models // *J Immunol*. 2006. V. 176. № 12. P. 7686–7694.
 12. Zitzmann K., Brand S., Baehs S., et al. Novel interferon- λ s induce antiproliferative effects in neuroendocrine tumor cells // *Biochem Biophys Res Commun*. 2006. V. 344. № 4. P. 1334–1341.
 13. Zuccala P., Latronico T., Marocco R., et al. Longitudinal Assessment of Multiple Immunological and Inflammatory Parameters during Successful DAA Therapy in HCV Monoinfected and HIV/HCV Coinfected Subjects // *Int J Mol Sci*. 2022. V. 23. № 19. P. 1193–1213.
 14. Hengst J., Falk C.S., Schlaphoff V., et al. Direct-Acting Antiviral-Induced Hepatitis C Virus Clearance Does Not Completely Restore the Altered Cytokine and Chemokine Milieu in Patients With Chronic Hepatitis C // *J Infect Dis*. 2016. V. 214. № 12. P. 1965–1974.
 15. Lund L.T., Brockner S.C., Kazankov K., et al. Rapid and persistent decline in soluble CD163 with successful direct-acting antiviral therapy and associations with chronic hepatitis C histology // *Scand J Gastroenterol*. 2018. V. 53. № 8. P. 986–993.
 16. Serti E., Chepa-Lotrea X., Kim Y.J., et al. Successful Interferon-Free Therapy of Chronic Hepatitis C Virus Infection Normalizes Natural Killer Cell Function // *Gastroenterology*. 2015. V. 149. № 1. P. 190–200.
 17. Meissner E.G., Wu D., Osinusi A., et al. Endogenous intrahepatic IFNs and association with IFN-free HCV treatment outcome // *J Clin Invest*. 2014. V. 124. № 8. P. 3352–3363.
 18. Meissner E.G., Kohli A., Higgins J., et al. Rapid changes in peripheral lymphocyte concentrations during interferon-free treatment of chronic hepatitis C virus infection // *Hepatol Commun*. 2017. V. 1. № 7. P. 586–594.
 19. Marino A., Zafarana G., Ceccarelli M., et al. Immunological and Clinical Impact of DAA-Mediated HCV Eradication in a Cohort of HIV/HCV Coinfected Patients: Monocentric Italian Experience // *Diagnostics (Basel)*. 2021. V. 11. № 12. P. 2336–2350.
 20. Bandera A., Lorenzini P., Taramasso L., et al. The impact of DAA-mediated HCV eradication on CD4(+) and CD8(+) T lymphocyte trajectories in HIV/HCV coinfecting patients: Data from the ICONA Foundation Cohort // *J Viral Hepat*. 2021. V. 28. № 5. P. 779–786.

IN HIV-INFECTED IMMUNOLOGICAL NON-RESPONDERS, HEPATITIS C VIRUS ERADICATION CONTRIBUTES TO INCOMPLETE NORMALIZATION OF SYSTEMIC INFLAMMATION INDEXES, BUT DOES NOT LEAD TO RAPID CD4⁺ T-CELL COUNT RECOVERY

E. V. Saidakova^{a, #}, L. B. Korolevskaya^a, N. G. Shmagel^a, V. V. Vlasova^a,
K. Yu. Shardina^a, V. A. Chereshev^{a, b}, and K. V. Shmagel^a

^aPerm Federal Research Center Ural Branch Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation

^bInstitute of Immunology and Physiology, Ural Branch of Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

[#]e-mail: radimira@list.ru

In HIV-positive individuals taking antiretroviral therapy, coinfection with hepatitis C virus (HCV) increases the systemic inflammation, which interferes with the CD4⁺ T-cells regeneration. This study evaluated the effect of HCV eradication on systemic inflammation and CD4⁺ T-cell regeneration in patients who gave poor response to antiretroviral therapy, the so-called “immunological non-responders” (INRs). HIV-infected patients who received a course of direct-acting antiviral drugs for treating hepatitis C were examined. The control groups included HIV/HCV-coinfecting individuals and relatively healthy volunteers. It has been established for the first time that HCV eradication is not accompanied by a complete suppression of systemic inflammation, but improves the T-cell pool composition: in INRs, the blood CD4⁺/CD8⁺ T-lymphocyte ratio increases and approaches those of healthy individuals. Apparently, in INRs treated for hepatitis C, the immune system recovery takes time and may be incomplete.

Keywords: HIV Infections, Hepatitis C, Antiretroviral Therapy, Highly Active, Immunological non-response, Direct-acting antivirals, CD4-Positive T-Lymphocytes, CD8-Positive T-Lymphocytes, Systemic inflammation