

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ ИММУНОДЕФИЦИТА

Буторов Е.В.

Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, г. Сургут, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра

Резюме. Проведен сравнительный анализ динамики ряда иммунофизиологических показателей ВИЧ-инфицированных больных, проживающих на территории Западно-Сибирского региона Российской Федерации. Исследование выполнено с использованием лабораторных, эпидемиологических и клинических данных за временной промежуток с 1999 по 2009 гг. Сформированы две группы наблюдения, отличающиеся по темпу прогрессирования иммунодефицита, с учетом возраста, длительности инфицирования ВИЧ, клинической стадии ВИЧ-инфекции, стажа употребления наркотических препаратов, длительностью проживания больных в условиях Северного региона, наличия сопутствующих заболеваний, периода проведения иммунологического и гематологического исследования. Установлена достоверная прямая корреляционная связь между количеством CD4-, CD8-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных и уровнем общего белка и альбумина. Изучение гематологических показателей в связи с темпами прогрессирования иммунодефицита представляет практический интерес с позиций комплексной оценки состояния здоровья больных ВИЧ-инфекцией и клинко-иммунологического прогноза развития заболевания.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, CD4-, CD8-лимфоциты, общий белок

Butorov E.V.

HEMATOLOGICAL PARAMETERS OF HIV-INFECTED PATIENTS IN PROGRESSING IMMUNE DEFICIENCY

Abstract. A comparative analysis of some immunophysiological and hematological parameters was performed in a group of HIV-infected patients living in a region of Western Siberia (Russia). The study was performed using laboratory, epidemiological and clinical data, within a time period of 1999 through 2009. The HIV-infected persons were classified in two study groups that differed in rates of immunodeficiency progression, with respect to age, duration of HIV-infection, clinical stage of HIV-infection, duration of drug addiction, living terms in the Northern Region, concomitant diseases, as well as timing of immunological and hematological examinations.

A significant direct correlation has been revealed between the numbers of CD4-, CD8- lymphocytes, and the levels of total protein and albumin in HIV-infected patients. The study of hematological parameters, as related to progression of immune deficiency, is of mutual medical interest, with respect to general assessment of the patients' health, like as for clinical and immunological prognosis in HIV infection. (*Med. Immunol.*, 2011, vol. 13, N 1, pp 73-78)

Keywords: HIV infection, CD4-, CD8-lymphocytes, total protein

Адрес для переписки:

Буторов Евгений Владимирович
628412, г. Сургут, Тюменская обл., а/я 500.
Тел./факс: 8 (3462) 25-47-32.
E-mail: butorov888@gmail.com

Введение

При определении стадии и клинко-иммунологического прогноза развития ВИЧ-инфекции используется комплекс данных эпидемиологического анамнеза, клинического осмотра

и результатов лабораторных исследований состояния иммунной системы ВИЧ-инфицированных [7]. Наличие и последовательность появления клинических проявлений, определяющих стадию заболевания, могут служить лишь примерным критерием прогнозирования темпов развития ВИЧ-инфекции, в связи с индивидуальной для каждого больного вариативностью.

Динамика иммунологических показателей Т-клеточного звена иммунной системы ВИЧ-инфицированных – количества CD4-, CD8-лимфоцитов и их соотношения, позволяет судить о глубине развившегося иммунодефицита у больных [2].

Несмотря на обширный спектр научных исследований, до настоящего времени не определены патогенетические механизмы, инициирующие прогрессирование иммунного дисбаланса и приводящие в конечном итоге к развитию СПИДа. Очевидно, что экстремальные факторы Северного региона, абиотического и антропогенного характера, формируют как функциональную напряженность иммунной системы при ВИЧ-инфекции, усугубляя имеющиеся патологические изменения, так и оказывают влияние на интенсивность процессов обмена веществ [1, 2, 3, 4, 8].

Изучение динамики иммунологических и гематологических показателей ВИЧ-инфицированных лиц Северного региона, в связи с темпами прогрессирования иммунодефицита, представляет практический интерес с позиций комплексного подхода в оценке состояния здоровья больных, оптимизации региональных стандартов диспансерного наблюдения и клинко-иммунологического прогноза при ВИЧ-инфекции [3, 5, 6].

Материалы и методы

Сравнение иммунофизиологических показателей ВИЧ-инфицированных больных в связи количеством CD4- и CD8-лимфоцитов выполнено в 4 этапа, с использованием эпидемиологических, клинических и лабораторных данных за временной промежуток с 1999 по 2009 гг.

Лабораторная методика определения параметров клеточного иммунитета у ВИЧ-позитивных лиц проводилась на лазерном проточном цитометре COULTER EPICS® XL по стандартной методике, с количественным определением субпопуляций CD3-, CD4-, CD8-лимфоцитов в реакции непрямой иммунофлюоресценции с по-

мощью моноклональных антител. Исследование количественных показателей периферической крови проводилось на гематологическом анализаторе HC 5710 «DANAM» и биохимическом анализаторе SABA 18 «Cormey Livia».

Темпы прогрессирования иммунодефицита у больных оценивались на основании количества CD4-лимфоцитов на момент начала исследования в 1999 г. и по прошествии пятилетнего, девятилетнего и десятилетнего периода наблюдения от момента инфицирования ВИЧ. В группы сравнения отбирались лица по методу «уровневых пар», с учетом возраста, длительности инфицирования ВИЧ, клинической стадии ВИЧ-инфекции, стажа употребления наркотических препаратов, длительностью проживания больных в условиях Северного региона, наличия сопутствующих заболеваний, периода проведения иммунологического и гематологического исследования.

Первая группа: 200 лиц мужского пола, инфицированных ВИЧ не позднее 1999 г., с уровнем CD4-лимфоцитов – менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ в 1 мм^3 крови на момент сравнения гематологических параметров в 2005 г. (в дальнейшем, ВИЧ-инфицированные с относительно низким уровнем CD4-лимфоцитов в 2005, 2008 и 2009 гг., в сравнении с лицами второй группы).

Вторая группа (сравнения): 200 лиц мужского пола, инфицированных ВИЧ не позднее 1999 г., с уровнем CD4-лимфоцитов – более $0,5 \times 10^9/\text{л}$ в 1 мм^3 крови на момент сравнения гематологических параметров в 2005 г. (в дальнейшем, ВИЧ-инфицированные с относительно устойчивым уровнем CD4-лимфоцитов в 2005, 2008 и 2009 гг., в сравнении с лицами 1 группы).

Общее $n = 760$ (первый этап), $n = 400$ (второй этап), $n = 266$ (третий этап), $n = 90$ (четвертый этап).

Полученные данные обрабатывались общепринятыми методами статистической обработки цифрового материала, с определением средних арифметических значений (M), среднеквадратических отклонений (σ), стандартной ошибки средних величин (m), достоверности различия (по Стьюденту) и определении достоверности связи (коэффициент парной корреляции r). Достоверными считали данные при уровне значимости не менее 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

С целью анализа динамики параметров иммунного статуса ВИЧ-инфицированных с 1999

по 2009 г., сформированы две группы наблюдения, отличающиеся по темпу прогрессирования иммунодефицита. Оценка ряда иммунологических и гематологических показателей проведена через пять, девять и десять лет от момента вероятного инфицирования лиц вирусом иммунодефицита человека.

Установлено, что ВИЧ-инфицированные из групп наблюдения являются потребителями инъекционных наркотиков, либо указывают на факт употребления. На момент начала исследования в 1999 г. у всех больных диагностирована 3 «субклиническая» стадия ВИЧ-инфекции. На последующих этапах исследования, у наблюдаемых произошли характерные при ВИЧ-инфекции изменения клинико-иммунологических параметров: снижение уровня CD4, усугубление дисбаланса клеточных субпопуляций лимфоцитов, прогрессирование заболевания по клиническим симптомам в стадию СПИДа.

У 40,0 % больных к 2009 г. из обеих групп наблюдения, на основании стабильного снижения иммунологических показателей, выставлена стадия 4 «вторичных проявлений», у остальной части наблюдаемых количество CD4-, CD8-лимфоцитов оставалось в пределах показателей, соответствующих 3 «субклинической» стадии ВИЧ-инфекции. В 2005, 2008 и 2009 гг. часть ВИЧ-инфицированных исключена из категории участвующих в исследованиях по объективным причинам: смерть, применение ВААРТ (высокоактивная антиретровирусная терапия), иные причины неявики.

Средневзвешенные значения CD4-, CD8-лимфоцитов в 1999 г. у сравниваемых лиц из 1 и 2 групп находились на одном уровне и со-

ставляли $0,824 \times 10^9/\text{л}$ и $1,120 \times 10^9/\text{л}$, соответственно. К 2005 г. разница иммунологических показателей в наблюдаемых группах достигла достоверно значимой разницы по уровням CD4-, CD8-лимфоцитов и осталась константной в последующие 2008 и 2009 гг. (табл. 1, рис. 1).

Достоверность разницы количества CD4- и CD8-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных мужчин 1 и 2 группы в 2005 г. составила по критерию Стьюдента (t) – 23,5 и 5,4 соответственно при $p < 0,001$ (***). К 2008 г. тенденция в разнице уровня CD4- и CD8-лимфоцитов в сравниваемых группах сохранилась с достоверностью (t) – 10,1 и 2,4 при $p < 0,001$ (***), и $p < 0,05$ (*). В 2009 г. достоверное различие установлено в отношении только Т-хелперов, $t = 5,6$, с вероятностью p не менее 99,9% (***).

Одним из важнейших иммунологических критериев оценки прогрессирования заболевания, вызываемого ВИЧ, является соотношение CD4⁺/CD8⁺. Полученные средневзвешенные значения CD4⁺/CD8⁺ указывают на достаточно высокую вероятность прогрессирования иммунодефицита и ускорения темпов развития терминальной стадии заболевания для ВИЧ-позитивных лиц с константно низким уровнем CD4-лимфоцитов (1 группа).

Разница средневзвешенных значений CD4⁺/CD8⁺ в 2005 г. у наблюдаемых больных подтверждается критерием достоверности, $t = 14,2$, с вероятностью p не менее 99,9% (*), в 2008 и 2009 гг. $t = 7,9$ и 3,5 соответственно, $p < 0,001$ (***), (табл. 1).

Статистическая обработка данных позволила определить наличие тесной корреляционной связи между уровнем CD4-лимфоцитов и рядом

ТАБЛИЦА 1. СРЕДНЕВЗВЕШЕННЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ (CD4-, CD8-ЛИМФОЦИТОВ, CD4⁺/CD8⁺) У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ В 2005, 2008 И 2009 ГГ.

Показатели	ВИЧ-инфицированные с относительно низким уровнем CD4-лимфоцитов (1 группа)			ВИЧ-инфицированные с относительно устойчивым уровнем CD4-лимфоцитов (2 группа – контрольная)		
	2005 г.	2008 г.	2009 г.	2005 г.	2008 г.	2009 г.
CD4-лимфоциты ($1,0 \times 10^9/\text{л}$)	0,332 ***	0,316***	0,321***	0,840 ***	0,707***	0,660***
CD8-лимфоциты ($1,0 \times 10^9/\text{л}$)	0,925 ***	1,204*	1,251	1,210 ***	1,383*	1,457
ИРИ	0,40 ***	0,27***	0,31***	0,77 ***	0,55***	0,53***

Примечание. * – p не менее 95,0%; ** – p не менее 99,0%; *** – p не менее 99,9%.

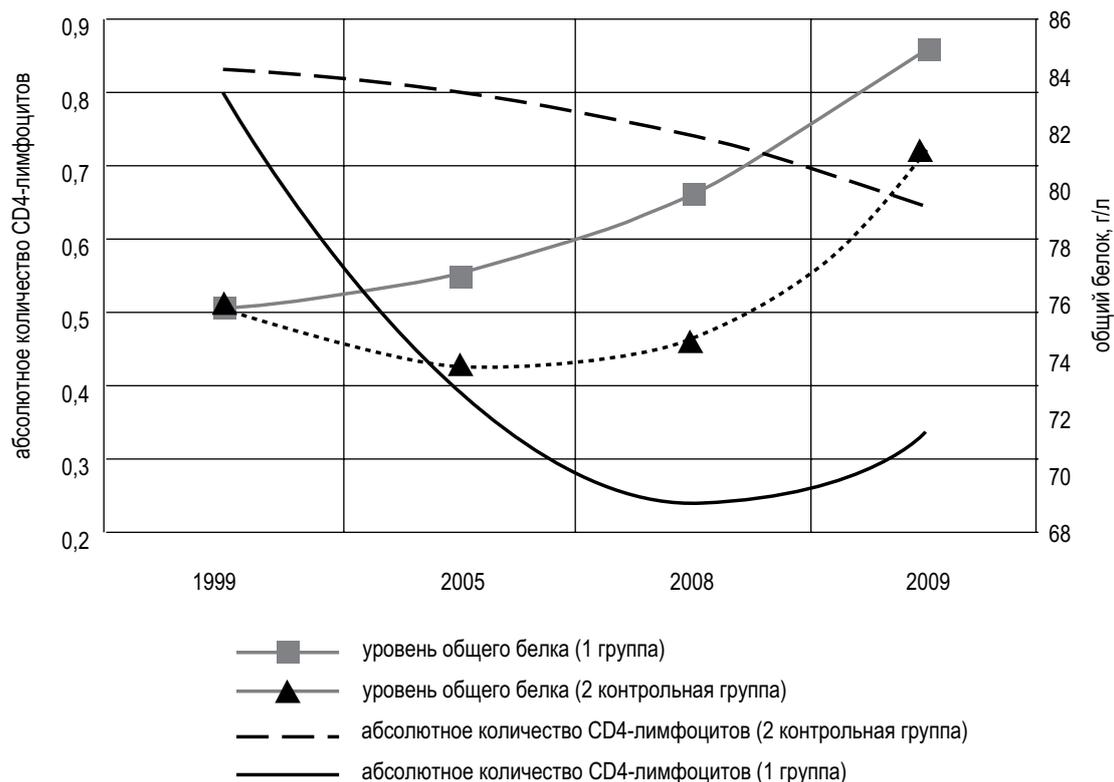


Рисунок 1. Динамика средневзвешенных значений CD4-лимфоцитов и уровня общего белка крови у ВИЧ-инфицированных мужчин 1 и 2 групп сравнения на момент исследования в 1999, 2005, 2008 и 2009 гг.

клинических и биохимических показателей крови ВИЧ-инфицированных больных. Для ВИЧ-инфицированных мужчин с относительно устойчивым уровнем CD4-лимфоцитов (группа 2) характерно достоверное увеличение уровня общего белка и альбуминов, а также более выраженный лейко-, эритро- и тромбоцитоз, относительно сравниваемых показателей у больных из группы 1 (табл. 2).

Достоверность отличий (t) уровня лейкоцитов у лиц 1 и 2 групп составила 8,6; 4,5; 4,7 соответственно в 2005, 2008 и 2009 гг. при $p < 0,001$. Выявленная разница числа эритроцитов подтверждается значениями критерия Стьюдента, $t = 2,5$ и $2,3$ при $p < 0,05$ (только в 2005 и 2008 г.). Абсолютное количество тромбоцитов достоверно отличается при сравнении данных 2005 и 2009 гг., $t = 2,3$ и $2,3$ при $p < 0,05$.

Особый интерес вызывает выявленный в ходе исследования факт разницы некоторых показателей белкового обмена в связи с прогрессирующим иммунодефицитом (рис. 1). Зафиксированы достоверные отличия уровня общего белка и альбумина у ВИЧ-инфицированных 1 и 2 групп наблюдения в 2005 г.: $t = 5,42$ и $2,22$ при $p < 0,001$

и $p < 0,05$ соответственно. В 2008 и 2009 гг. критерий достоверности по общему белку составил 6,3 и 5,42 при $p < 0,001$; по альбумину $t = 2,1$ при $p < 0,05$ в 2009 г. и $t = 2,3$ при $p < 0,05$ в 2008 г.

В связи с тем, что априори количество CD4-лимфоцитов коррелирует по принципу обратной связи с количеством копий РНК ВИЧ, то и более высоким показателям белкового обмена у больных ВИЧ-инфекцией, с большой долей вероятности, сопутствует высокая степень вирусемии.

Тесная обратная корреляционная связь содержания общего белка и количества CD4-лимфоцитов подтверждена коэффициентом корреляции двух линий регрессии $r = -0,221$ при $t = -4,52$, с вероятностью $p < 0,001$ (общее $n = 400$); и коэффициентом линейной регрессии и корреляции $r = -0,220$ при $t = -3,90$, с вероятностью $p < 0,001$.

Соответственно, зафиксировано наличие тесной обратной корреляционной связи уровня общего белка и соотношения $CD4^+/CD8^+$ $r = -0,158$ при $t = -3,19$, с вероятностью $p < 0,01$ (общее $n = 400$).

Достоверность выявленных различий сравниваемых гематологических показателей у наблю-

ТАБЛИЦА 2. СРЕДНЕВЗВЕШЕННЫЕ ЗНАЧЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ИЗ СРАВНИВАЕМЫХ ГРУПП В 2005, 2008 И 2009 гг.

Показатели	Группы сравнения	ВИЧ-инфицированные с относительно низким уровнем CD4-лимфоцитов (1 группа)			ВИЧ-инфицированные с относительно устойчивым уровнем CD4-лимфоцитов (2 группа – контрольная)		
		2005	2008	2009	2005	2008	2009
Лейкоциты ($1,0 \times 10^9/\text{л}$)		4,76***	5,51***	5,08***	6,33***	6,63***	6,77***
Эритроциты ($1,0 \times 10^{12}/\text{л}$)		4,53*	4,61*	4,77	4,37*	4,78*	4,71
Тромбоциты ($1,0 \times 10^9/\text{л}$)		234*	206	179*	249*	210	205*
Общий белок (г/л)		77,2***	79,8***	84,9***	74,1***	74,7***	81,4***
Альбумины (г/л)		41,3 *	39,4 *	41,1*	40,2*	37,1*	35,7*
Холестерин (ммоль/л)		3,85	3,81	3,64	3,79	3,73	3,71
Мочевина (ммоль/л)		4,28	4,40	4,52	4,30	3,67	4,89
Билирубин (мкмоль/л)		12,6	9,10	10,60	12,8	10,1	9,79
Глюкоза (ммоль/л)		4,28	4,60	4,59	4,14	4,90	5,01
Креатинин (мкмоль/л)		88,79	73,5	66,9	86,48	95,7	94,9

Примечание. * – p не менее 95,0%; ** – p не менее 99,0%; *** – p не менее 99,9%.

даемых больных с относительно низким уровнем CD4-лимфоцитов (1 группа) и в группе сравнения (2 группа) доказывает следующее парадоксальное утверждение: с увеличением количества общего белка возрастает вероятность усугубления степени иммунодефицита и темпов прогрессирования ВИЧ-инфекции, что проявляется снижением количества CD4-, CD8-лимфоцитов и негативными изменениями соотношения CD4⁺/CD8⁺.

Несомненно, что помимо изучения иммунологического статуса, количественный динамический анализ гематологических показателей ВИЧ-инфицированных лиц в связи с темпами прогрессирования иммунодефицита является перспективной возможностью определенной корректировки ряда позиций патогенеза ВИЧ-инфекции и представляет практический интерес в комплексной оценке состояния здоровья больных и клинико-иммунологическом прогнозе заболевания.

Заключение

В ходе исследования установлена достоверная обратная корреляционная связь между абсо-

лютным количеством CD4-, CD8-лимфоцитов, значением соотношения CD4⁺/CD8⁺ у больных с ВИЧ-инфекцией и уровнем общего белка и альбумина. Для группы ВИЧ-инфицированных с относительно устойчивым на протяжении 10 лет наблюдения абсолютным количеством CD4-лимфоцитов характерен достоверно более низкий уровень общего белка и альбумина, а также более выраженный лейко-, эритро- и тромбоцитоз, относительно сравниваемых показателей у ВИЧ-инфицированных лиц из группы с более низким уровнем CD4-лимфоцитов.

Список литературы

1. Амбалов Ю.М. // Материалы 8-го съезда эпидемиологов. – М., 2002. – Т. 3. – С. 92-93.
2. Бергер О.В. Анализ лабораторных показателей иммунной системы у больных спонтанной формой ВИЧ и аллергическими заболеваниями // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Челябинск, 2002.
3. Бышевский А.Ш., Галян С.Л., Терсенов О.А. Биохимические сдвиги и их оценка в диагностике патологических состояний. – М., 2002.

4. Ефимова О.С., Слободенюк А.В., Чистякова А.Ю. // Материалы Международного научного симпозиума «Югра-гео». — Ханты-Мансийск, 2003. — С. 113-115.

5. Кравченко А.В., Серебровская А.В., Шахгильдян В.И. Эпидемиология и инфекционные болезни. — 1999. — Т. 3. — С. 50-54.

6. Пастушенков В.Л. Метаболические механизмы патогенеза вторичного иммунодефицитного состояния при ВИЧ-инфекции и биохими-

ческие подходы к диагностике и коррекции // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 1997.

7. Покровский В.В. Клинические рекомендации // ВИЧ-инфекция и СПИД. — М., 2006.

8. Савин В.А. и др. // Международный симпозиум «Медицина и охрана здоровья»: Тезисы докладов. — Тюмень, 2001. — С. 61.

поступила в редакцию 08.07.2010

отправлена на доработку 28.08.2010

принята к печати 12.10.2010