

П. А. Гончар, М. А. Улакина

ИЗМЕНЕНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВОГО ГОДА КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Научный руководитель: ассист. С. В. Ерёмин

Кафедра инфекционных болезней

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

***Резюме.** Широкие колебания гематологических показателей обусловлены влиянием на них разнообразных факторов: оппортунистические инфекции, побочное действие препаратов, аутоиммунные реакции, прямое и опосредованное действие ВИЧ. Клиническая стадия, пол, возраст, употребление наркотиков, исходный уровень CD4+T-лимфоцитов, ко-инфекция ХВГС не влияют на среднегодовую скорость прироста CD4+T-клеток.*

***Ключевые слова:** CD4+T-лимфоциты, предикторы, восстановление иммунитета*

***Resume.** Wide fluctuations in hematological parameters are due to the influence of various factors on them: opportunistic infections, side effects of drugs, autoimmune reactions, direct and indirect effects of HIV. Clinical stage, sex, age, drug use, baseline CD4+T-lymphocyte count, co-infection with HCV don't affect the average annual growth rate of CD4+T-cells.*

***Keywords:** CD4+T-lymphocyte, predictors, restoration of immunity*

Актуальность. В 2015 году, по данным ВОЗ, в мире насчитывалось более 36,7 млн людей, живущих с ВИЧ, и около 1,1 миллиона человек умерли от болезней, связанных с ВИЧ. С каждым годом эти цифры растут. Так в Республике Беларусь за 2016 год выявлен 2391 новый случай ВИЧ-инфекции (в 2015 г. – 2305 случаев), а показатель заболеваемости составил 25,2 на 100 тысяч населения (в 2015 г. – 24,3). В целом по состоянию на 1 января 2017 г. в РБ было зарегистрировано 22218 случаев ВИЧ-инфекции, количество людей, живущих с ВИЧ, составило 17260 человек. Поэтому важна не только профилактика и своевременное выявление ВИЧ-инфекции, но и качественное оказание помощи данной группе пациентов, грамотный подход к лечению

и ведению ВИЧ-инфицированных. При этом самым надежным прогностическим показателем является уровень CD4+Т-лимфоцитов, который в целом отражает состояние иммунитета пациента.

Цель: изучить динамику лабораторных показателей и установить связь между некоторыми факторами риска и изменением CD4+Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов в течении года после начала комбинированной антиретровирусной терапии (кАРТ).

Задачи:

1. Разработать медицинские карты амбулаторных пациентов, состоящих на диспансерном учёте в консультативно-диагностическом отделении УЗ «Минская городская клиническая инфекционная больница».
2. Проанализировать изменение лабораторных показателей у пациентов, получающих кАРТ в течении года.
3. Оценить влияние факторов риска на динамику CD4+-лимфоцитов за год у ВИЧ-инфицированных пациентов.
4. Изучить динамику CD4+-лимфоцитов за год у пациентов с ВИЧ-инфекцией и оценить влияние факторов риска на изменение CD4+-лимфоцитов за год терапии.
5. Составить выводы и дать практические рекомендации на основании полученных данных.

Материалы и методы. В ходе работы выборочно проведён ретроспективный анализ 59 медицинских карт амбулаторных пациентов в консультативно-диагностическом отделении УЗ «Минская ГКИБ». Для сбора данных был использован метод выкопировки. Критериями включения в исследование являлись следующие показатели: 1) достоверно установленный диагноз ВИЧ-инфекции (ИФА, ИБ); 2) длительность лечения не менее года; 3) положительной вирусологический ответ (неопределяемая вирусная нагрузка через год комбинированной АРТ). Для обработки полученных данных использовалась программа BioStat v5.0. Для анализа были использованы следующие статистические критерии: критерии Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка для проверки нормальности, t-критерий Стьюдента, Н-критерий Крускала-Уоллисса.

Результаты и их обсуждение. Исследуемая выборка состояла из 32 мужчин и 27 женщин. Средний возраст пациентов составил $38,1 \pm 8,6$ лет. Среди способов передачи на гетеросексуальные половые контакты пришлось 52,6% всех случаев, на потребителей инъекционных наркотиков – 27,1%, на MSM (мужчины, имеющие секс с мужчинами) – 20,3%. 42 пациента имели I стадию ВИЧ-инфекции до начала лечения, 8 пациентов – II стадию, 5 – III стадию и 4 пациента – IV стадию. Среднее время от установления диагноза до начала лечения составило 34,9 месяцев.

Полученные в ходе исследования данные представлены ниже (таблица 1).

Таблица 1. Изменение гематологических показателей до и через год терапии кАРТ

Показатель	Средние значения до начала лечения (диапазон)	Средние значения после начала лечения (диапазон)	Средний прирост/убыль показателя (диапазон)	% пациентов с отклонением от нормы до лечения	% пациентов с отклонением от нормы
------------	---	--	---	---	------------------------------------

					после лечения
CD4+Т-лимфоциты	224,7 кл/мкл (3 - 782)	385,1 (55 - 893)	+ 158,7 (- 205 до 691)	94,9% (<500 кл/мкл)	72,9 %
Эритроциты	4,58 x 10 ¹² /л (2,64 - 5,92)	4,2 (2,89 - 5,8)	- 0,376 (- 1,75 до 1,88)	25,4% с цитопенией	50,8%
Гемоглобин	138 г/л (35 - 179)	142,95 (142,3 - 191)	+ 5,17 (- 110,7 до 118)	23,7% с анемией	17,6%
Лейкоциты	4,58 x 10 ⁹ /л (2,64 - 5,92)	5,41 (2 - 10,1)	- 0,59 (- 21,4 до 4,8)	16,9% с цитопенией	6,3%
Тромбоциты	4,58 x 10 ⁹ /л (2,64 - 5,92)	202,4 (23 - 350)	+ 26,47 (- 205,3 до 183)	15,3% с цитопенией	15,3%

Как видно из таблицы, у многих пациентов с ВИЧ-инфекцией до начала терапии характерно наличие цитопении. Механизмы, ответственные за цитопению, пока неясны и могут быть обусловлены оппортунистическими инфекциями, побочными действиями препаратов, аутоиммунными реакциями, прямым и опосредованным действием ВИЧ. Одним из потенциально важных механизмов является гематосупрессия, вызванная инфицированием и разрушением клеток-предшественников гемопоэза. Во-первых, ВИЧ может прямо блокировать кроветворные клетки-предшественники мегакариоцитов, эозинофилов и Т-лимфоцитов за счет индукции апоптоза и их разрушения. Во-вторых, ВИЧ может инфицировать стромальные клетки костного мозга и косвенно вызывать подавление пролиферации неинфицированных клеток-предшественников. В-третьих, ВИЧ-инфекция может нарушать обширную цитокиновую сеть, которая регулирует дифференцировку и пролиферацию гемопоэтических клеток. Соответственно, зная, что ВИЧ обуславливает подавление различных гемопоэтических ростков, можно предположить, что эффективная кАРТ и снижение вирусной нагрузки приводит к увеличению количества клеток крови (в том числе CD4+Т-лимфоцитов) за счет увеличения их производства из клеток-предшественниц в центральных кроветворных органах (костный мозг и тимус). Интересно заметить, что уровень эритроцитов наоборот снижался после начала эффективной антиретровирусной терапии, несмотря на устойчивое повышение уровня гемоглобина. Клиническое значение этой аномалии в настоящее время неясно. Однако использование эффективной антиретровирусной терапии (особенно зидовудина) может быть связано с дефектами в производстве эритроцитов из клеток-предшественников, приводящими к образованию менее крупных клеток. Таким образом, все линии гемопоэтических клеток, за исключением эритроцитов, имели быстрое и стойкое восстановление после начала эффективной антиретровирусной терапии.

Также в нашем исследовании мы хотели установить влияние на скорость прироста CD4+ клеток (скорость восстановления иммунитета) прежде всего тех факторов, которые легче всего оценить при первичном контакте с пациентом в амбулаторных условиях: 1) ко-инфекция ХВГС; 2) клиническая стадия ВИЧ-инфекции; 3) пол; 4) возраст; 5) потребление инъекционных наркотиков; 6) исходный уровень CD4+ клеток. Но в ходе обработки данных выяснилось, что у 8 из 59 исследованных пациентов через год после начала кАРТ определялась вирусная нагрузка, эти случаи были исключены из анализа влияния факторов на скорость восстановления иммунитета.

В ходе исследования было выявлено, что из 51 пациента у 19 был хронический вирусный гепатит С. Для проверки гипотезы о влиянии ХВГС на скорость восстановления иммунитета все пациенты были разделены на 2 группы: с ХВГС (19) и без ХВГС (32). Для определения достоверности различия сравниваемы групп был использован t-критерий Стьюдента. Была сформулирована нулевая гипотеза: ХВГС не влияет на скорость прироста CD4+Т-лимфоцитов. Так как t-критерий оказался равен 0,07, то нулевая гипотеза принимается и различия между сравниваемыми группами признаются статистически незначимыми ($p < 0,01$). Таким образом можно сделать вывод о том, что наличие ХВГС не влияет на скорость восстановления иммунитета в течении года КАРТ. Подобным образом анализировалось влияние других факторов на скорость прироста CD4+Т-клеток.

Прирост CD4+Т-лимфоцитов у мужчин составил 144,3 кл/мкл, женщины же продемонстрировали большую скорость прироста CD4+Т-клеток – 188,2 кл/мкл. Но после проверки полученных данных t-критерием Стьюдента нам не удалось отклонить нулевую гипотезу ($t=0,92$; $p < 0,01$). Таким образом, пол не оказывает влияния на скорость восстановления иммунитета.

Была также проверена зависимость прироста CD4+Т-клеток от употребления наркотиков. В нашем исследовании наблюдался больший прирост Т-хелперов в группе пациентов, не употреблявших наркотики, - 174,7 кл/мкл, а в группе потребителей инъекционных наркотиков прирост составил 119,6 кл/мкл. Однако данные различия являются статистически не значимыми ($t=1,05$; $p < 0,01$).

Среднегодовой прирост количества CD4+Т-клеток у пациентов различных клинических стадий ВИЧ отражает столбиковая диаграмма ниже (рисунок 1).

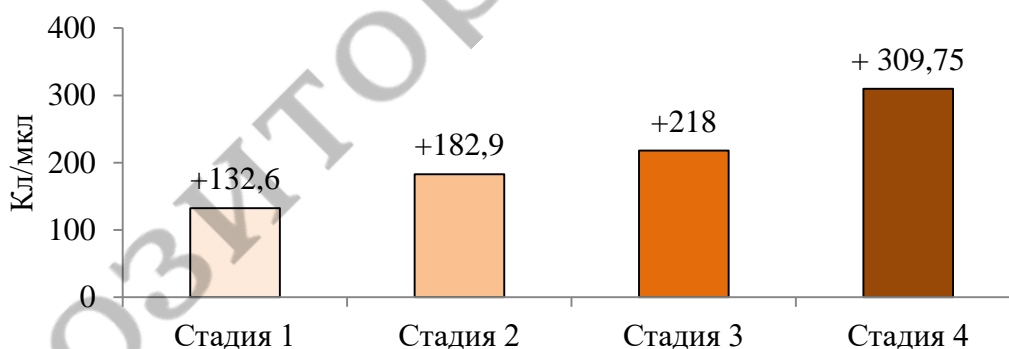


Рисунок 1 – Прирост количества CD4+Т-клеток у пациентов разных стадий ВИЧ- инфекции

Диаграмма показывает, что чем тяжелее стадия ВИЧ-инфекции, тем больше прирост CD4+Т-лимфоцитов. Однако, проверка достоверности различий сравниваемых групп с помощью H-критерия Крускала-Уолисса показала, что наблюдаемые различия статистически не значимы ($H=11,35$; $p < 0,01$).

Следующим фактором, влияние которого оценивалось, был возраст. Выборка пациентов была разделена на три группы: группа пациентов младше 35 (19 человек), группа от 36 до 40 лет (17) и группа старше 41 года (15) (рисунок 2).

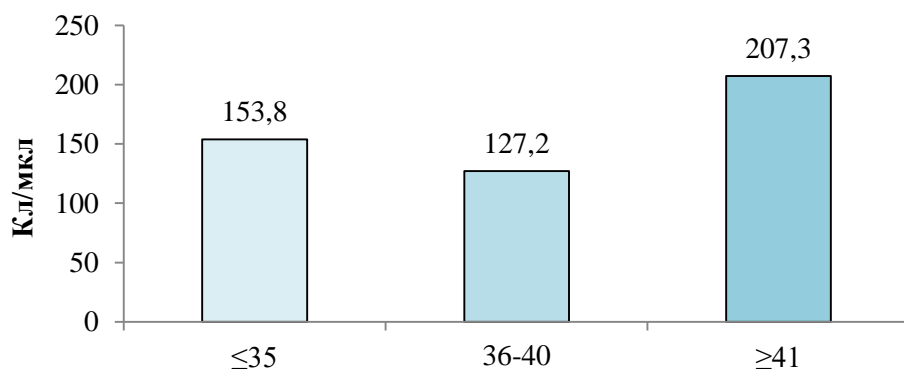


Рисунок 2 – Скорость прироста CD4+T-клеток и возраст

Наибольший прирост имеет место в группе старше 41 года, но и в этом случае наблюдаемы различия случайны ($H=1,1$; $p<0,01$).

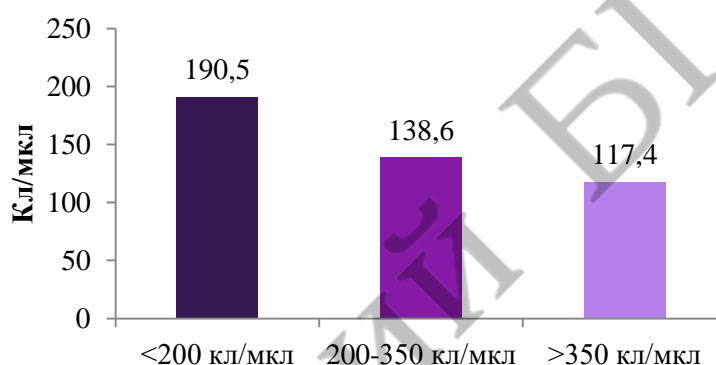


Рисунок 3 – Прирост CD4+-лимфоцитов в зависимости от их изначального уровня

Также мы проанализировали влияние изначального, до начала лечения, уровня CD4+T-клеток (рисунок 3). Видно, что чем меньше уровень клеток до начала лечения, тем больше их прирост через год кАРТ. Но статистический анализ показывает, что мы вправе принять нулевую гипотезу ($H=9,2$; $p<0,01$), а это значит, что исходный уровень клеток не оказывает влияния на скорость восстановления иммунитета.

Выводы:

1 Более чем в 90% наблюдений до начала лечения отмечалось снижение CD4+T-лимфоцитов <500 кл/мкл.

2 Средний прирост CD4+T-клеток за год кАРТ составил 158,7 кл/мкл.

3 Все линии гемопоэтических клеток, за исключением эритроцитов, имели быстрое и стойкое восстановление после начала эффективной антиретровирусной терапии.

4 Статистически выявлено, что такие факторы как клиническая стадия ВИЧ, пол, возраст, употребление наркотиков, исходный уровень CD4+T-лимфоцитов, ко-инфекция ХВГС не влияют на среднегодовую скорость прироста CD4+T-клеток.

5 Перед назначением комбинированной АРТ врачу не стоит ориентироваться на клиническую стадию ВИЧ, пол, возраст, употребление наркотиков, исходный уровень CD4+T-лимфоцитов, ко-инфекцию ХВГС, как на предикторы скорости восстановления иммунитета. При наличии либо отсутствии данных факторов может иметь

место как среднегодовой прирост, так и убыль CD4+Т-клеток. Таким образом, отсутствует необходимость в выделении особых групп диспансерного учёта по данным факторам.

P. A. Gonchar, M. A. Ulakina

**CHANGES IN LABORATORY PARAMETERS DURING THE FIRST YEAR
OF COMBINATION ANTIRETROVIRAL THERAPY
IN PATIENS WITH HIV-INFECTION**

Tutors: assistant S. V. Eremin

*Department of Infectious diseases,
Belarusian State Medical University, Minsk*

Литература

1. Бартлетт, Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. 2012 / Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, П. Фам. – М.: Р.Валент, 2012. – стр. 528.
2. Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study / A. Mocroft, A. N. Phillips [et al.] // Lancet. – 2007. – Vol. 370. – P. 407–413.
3. Reversal of Human Immunodeficiency Virus Type 1-associated hematosuppression by Effective Antiretroviral Therapy / Susan S. Huang, Jason D. Barbour [et al.] // CID. – 2000. – Vol. 30. – P. 504–510.
4. Moses, A The Influence of Human Immunodeficiency Virus-1 on hematopoiesis / A/ Moses, J. Nelson, G. C. Bagby Jr. // Blood. – 1998. – Vol. 91. – P. 1479-1495.