

УДК 616.98+578.828:612.017+612.014.3

## ЗАЛЕЖНІСТЬ ФУНКЦІОНАЛЬНО–МЕТАБОЛІЧНОГО СТАНУ ФАГОЦИТІВ І АКТИВНОСТІ КОМПЛЕМЕНТУ ВІД СТУПЕНЯ ІМУНОДЕФІЦИТУ У ХВОРИХ НА ВІЛ–ІНФЕКЦІЮ

Д. Г. Живиця

Запорізька державна медична академія післядипломної освіти МОЗ України

## DEPENDENCE OF A FUNCTIONALLY–METABOLIC STATE OF PHAGOCYTES AND A COMPLEMENT ACTIVITY FROM THE IMMUNE DEFICIENCY DEGREE IN THE PATIENTS, SUFFERING HIV–INFECTION

D. G. Zhyvytsa

### РЕФЕРАТ

Проаналізовані деякі показники неспецифічної ланки імунітету у 60 ВІЛ–інфікованих пацієнтів з різним вмістом CD4–лімфоцитів. У ВІЛ–інфікованих, незалежно від вмісту CD4–лімфоцитів, виявлене підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів. За вмісту CD4–лімфоцитів менше 200 клітин в 1 мкл активність комплементу (СН50) підвищується, бактеріцидна активність фагоцитів (за даними НСТ–тесту) знижується. Ці зміни зумовлюють неефективне внутрішньоклітинне руйнування, збільшення персистенції збудників у фагоцитах і їх подальшу дисемінацію в організмі хворих.

**Ключові слова:** імунітет; фагоцитоз; комплемент; ВІЛ–інфекція.

### SUMMARY

Some indices of nonspecific immunity were analyzed in 60 HIV–infected patients with various content of CD4–lymphocytes. In a HIV–infected persons, not depending on the CD4–lymphocytes content, the raising of the circulating immune complexes level was revealed. When the CD4–lymphocytes content is less than 200 cells in 1  $\mu$ l the complement (СН50) activity is raising, bactericidal activity of phagocytes (in accordance with the НСТ–test data) is lowering. These changes cause no effective intracellular elimination, enhancement of persistence of causative agents in phagocytes and their further dissemination in organism of the patients.

**Key words:** immunity; phagocytosis; complement; HIV–infection.

В Україні відзначають найбільшу у Європі і країнах СНД частоту виявлення ВІЛ–інфекції – 1% у дорослого населення (віком від 15 до 49 років), а також найбільші темпи поширення цієї інфекції [1, 2].

Характерна ознака ВІЛ–інфекції – тяжкий імунodefіцитний стан, зумовлений прогресуючим зменшенням кількості Т–хелперів та їх функціональною недостатністю. Клітинна і гуморальна імунна відповідь на ВІЛ спрямована як на білки зовнішньої оболонки вірусу, так і на інші вірусні білки, синтезовані в заражених клітинах. Клоні специфічних до вірусу CD4–лімфоцитів при ВІЛ–інфекції виснажуються в першу чергу, оскільки під час імунної відповіді на ВІЛ саме вони контактують з зараженими антигенпрезентуючими клітинами. Таким чином, уже на ранніх стадіях ВІЛ–інфекції знищуються переважно ті клони CD4–лімфоцитів, які необхідні для формування ефективної імунної відповіді на вірус [1].

СНІД–індикаторні захворювання, що визначають стадію СНІДу при ВІЛ–інфекції, виникають у пацієнтів частіше всього за вмісту Т–хелперів менше 200 в 1 мкл. Таким хворим показане проведення високоактивної антиретровірусної терапії та профілактики найбільш поширених опортуністичних інфекцій (зокрема, пневмоцистозу) [1, 3, 4]. Проте, деякі прояви СНІДу (наприклад, саркому Капоші, неврологічні розлади) не можна пояснити лише недостатністю CD4–лімфоцитів, оскільки іноді вони виникають до вираженого імунodefіциту [5]. Близько 80% хворих на СНІД вмирають від опортуністичних інфекцій, в основному бактеріальних [3, 6].

Незважаючи на численні дослідження, присвячені вивченню патогенетичної ролі імунної відповіді на ВІЛ, невідомо, які імунні механізми спричиняють уповільнення прогресування ВІЛ–інфекції, а які, навпаки, сприяють ураженню клітин і тканин організму, і як за показниками імунітету прогнозувати прогресування ВІЛ–інфекції у конкретного хворого.

Більшість імунних досліджень у хворих за ВІЛ-інфекції присвячені вивченню специфічної ланки імунітету [3, 5, 6]. В той же час, природний імунітет відіграє важливу роль у цих хворих, як на початкових стадіях інфекції, так і у подальшому, якщо брати до уваги виражений деструктивний вплив ВІЛ на систему CD4-лімфоцитів.

Метою дослідження є оцінка деяких показників природного імунітету у хворих на ВІЛ-інфекцію залежно від вмісту CD4-лімфоцитів.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежені 58 хворих, які з приводу ВІЛ-інфекції перебували на обліку в Запорізькому обласному СНІД-центрі. Вік хворих від 23 до 47 років, у середньому 35 років. Жінок було 13, чоловіків — 49. У 30 пацієнтів діагностовано ВІЛ-інфекцію III клінічної стадії, у 28 — IV клінічної стадії (відповідно до класифікації ВООЗ, 2006). Тривалість перебування на диспансерному обліку з моменту виявлення ВІЛ-інфекції від 1 до 11 років, у середньому 5 років. Ін'єкційні наркотики застосовували 87% пацієнтів.

Найбільш поширеною опортуністичною інфекцією був туберкульоз — у 25 пацієнтів, переважно позалегеневі форми: туберкульоз лімфатичних вузлів — у 8, туберкульозний плеврит — у 5, міліарний туберкульоз — у 3. Туберкульоз легень виявлений у 8 хворих (вогнищевий — у 5, інфільтративний — у 3). Іншими СНІД-індикаторними захворюваннями були: криптококовий менінгіт — у 3 пацієнтів, пневмоцистоз — у 2, саркома Капоши — в 1, генералізована цитомегаловірусна інфекція — в 1. За ВІЛ-інфекції III клінічної стадії негоспітальна пневмонія діагностована у 5 хворих, цироз печінки — у 5, психічні розлади та порушення поведінки внаслідок вживання алкоголю чи сурогатів опію — у 5, токсична енцефалопатія — у 6.

Залежно від вмісту CD4-лімфоцитів хворі розподілені на дві групи: у 30 хворих (1-ша група) вміст CD4-лімфоцитів 200 і більше в 1 мкл, у 28 (2-га група) — 199 і менше в 1 мкл.

Імунологічне обстеження включало визначення абсолютної і відносної кількості Т-лімфоцитів (CD3+), Т-хелперів (CD4+), Т-кілерів (CD8+), індексу імунореактивності (CD4+/CD8+) з використанням моноклональних антитіл за допомогою проточного цитофлуориметра Coulter® Epics® XL (Beckman Coulter, Франція); з показників природного імунітету визначали активність комплементу (СН50), бактерицидну активність фагоцитів (за даними НСТ-тесту), цитохімічний індекс (ЦІ), фагоцитарний індекс (ФІ), фагоцитарну активність (ФА), індекс завершення фагоцитозу (ІЗФ), а також вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) [7]. Статистична обробка отриманих даних проведена з використанням комп'ютерної

програми Statistica 6.0. Для перевірки відповідності досліджуваних ознак нормальному розподілу використовували критерій Shapiro — Wilk і Колмогорова — Смірнова. Більшість ознак не мали нормального розподілу, тому дані представлені у вигляді Me (LQ—UQ), де Me — медіана, LQ — нижній кuartіль, UQ — верхній кuartіль. Для порівняння застосовували непараметричні методи аналізу: ранговий дисперсійний аналіз Краскела — Уоліса і медіанний тест, U критерій Мана — Уїтні. Розбіжності вважали значущими при  $P < 0,05$ .

В групу порівняння включені 18 ВІЛ-негативних практично здорових осіб віком від 22 до 45 років, у яких проведено імунологічне дослідження.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Показники природного імунітету у хворих на ВІЛ-інфекцію залежно від вмісту CD4-лімфоцитів представлені у таблиці.

При порівнянні показників природного імунітету у хворих на ВІЛ-інфекцію і здорових осіб відзначено достовірне ( $P < 0,05$ ) збільшення у 2,5 разу вмісту ЦІК.

У хворих 2-ї групи була достовірно більшою активність комплементу (СН50) та знижена бактерицидна активність фагоцитів (НСТ-тест, ЦІ). Інші показники фагоцитозу не різнилися від таких у групі порівняння за різного вмісту CD4-лімфоцитів.

У 38 (43%) обстежених хворих основною опортуністичною інфекцією був туберкульоз. З усіх хворих на ВІЛ-асоційований туберкульоз у 52% виявлене зменшення абсолютної кількості CD4-лімфоцитів менше 200 в 1 мкл (у середньому — 207 в 1 мкл, в групі порівняння — 1067 в 1 мкл). Відносна кількість CD4-лімфоцитів становила 13% (в нормі — 47%), індекс імунореактивності — 0,21 (в групі порівняння — 1,7).

Отримані дані підтверджують наявність у більшості хворих значно вираженого імунодефіцитного стану, який спричинив виникнення позалегеневих форм туберкульозу у 72% пацієнтів.

Підвищення рівня ЦІК свідчило про інтенсивне антигенне навантаження у хворих як внаслідок впливу збудників опортуністичних інфекцій, що характерно для пацієнтів за низького рівня CD4-лімфоцитів, так і умовно патогенних, активація яких відбувається на тлі вторинного імунодефіцитного стану. У пацієнтів за низького рівня CD4-лімфоцитів (менше 200 в 1 мкл) це зумовлює підвищення активності системи комплементу як захисного механізму при більшості інфекційних захворювань.

Пригнічення функціонально-метаболического стану фагоцитів та їх бактерицидної активності, виявлене у пацієнтів за тяжкого імунодефіцитного стану, свідчить про супутнє порушення функції мікрофагів і макрофагів і виснаження їх функціональних ре-

## Показники природного імунітету у хворих на ВІЛ-інфекцію залежно від вмісту CD4-лімфоцитів

Показник	Величина показника в групах		
	порівняння (n=18)	1-й (n=30)	2-й (n=28)
ЦК, од.	5,8 (5,2–6,8)	11,4 (7,5–15,9)*	13,0 (6,8–18,4)*
СН50, %	51 (48–64)	68 (51–80)	72 (60–87)*
НСТ-тест, %	51 (31–65)	52 (31–64)	41 (31–50)*
ЦІ, од.	1,04 (0,55–1,36)	1,01 (0,52–1,4)	0,51 (0,41–1,1)*
ФА, %	90 (90–93)	95 (85–97)	93 (88–97)
ФІ, од.	7,8 (7,1–8,9)	8,7 (6,6–9,6)	8,5 (6,6–9,6)
ІЗФ, од.	0,90 (0,85–0,95)	0,96 (0,9–1,0)	0,9 (0,8–0,98)

Примітка. \* – різниця показників достовірна у порівнянні з такими в обстежених групи порівняння ( $P < 0,05$ ).

зривів, спричинене ВІЛ. Це зумовлює неефективність відповіді імунної системи на інфекцію, за якої саме функція макрофагів є провідною. Значний вплив на ці процеси справляють дисбаланс цитокінів, порушення продукції  $\gamma$ -інтерферону CD4-лімфоцитами, порушення секреції хемокінів [8, 9]. Неефективність внутрішньоклітинного руйнування зумовлює збільшення персистенції збудників у фагоцитах, підтримує незавершений фагоцитоз, сприяє їх подальшій дисемінації і спричиняє тяжкі системні ураження. У хворих при мікобактеріозі це проявляється прогресуванням туберкульозного ураження, виникненням позалегенових форм туберкульозу, досить часто зумовлює смерть пацієнтів.

## ВИСНОВКИ

1. У хворих на ВІЛ-інфекцію, незалежно від вмісту CD4-лімфоцитів, виявляють підвищення рівня ЦК.

2. За тяжкого імунодефіцитного стану (кількість CD4-лімфоцитів менше 200 в 1 мкл) відбувається пригнічення функціонально-метаболического стану фагоцитів, їх бактерицидної активності на тлі підвищення активності системи комплементу.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Запорожан В. М. ВІЛ-інфекція і СНІД / В. М. Запорожан, М. Л. Аряев. – К.: Здоров'я, 2004. – 635 с.
2. Гордиенко С. М. США–Україна: современные усилия в борьбе с распространением ВИЧ/СПИДа / С. М. Гордиенко // Здоров'я України. – 2005. – № 11–12. – С. 32.
3. Clinical epidemiology group of the french hospital database on HIV. Maintaining antiretroviral therapy reduces the risk of AIDS-defining events in patients with uncontrolled viral replication and profound immunodeficiency / I. Kousignian, S. Abgrall, S. Grabar [et al.] // Clin. Inf. Dis. – 2008. – Vol. 46. – P. 296 – 304.
4. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study / J. A. C. Sterne, M. A. Hernan, B. Ledergerber [et al.] // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 378 – 384.
5. Effect of baseline- and treatment- related factors on immunologic recovery after initiation of antiretroviral therapy in HIV-1 positive subjects: results from ACTG384 / R. T. Gandhi, J. Spritzler, E. Chan [et al.] // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2006. – Vol. 42. – P. 426 – 434.
6. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995–2005 / N. Lohse, A. B. Hansen, G. Pedersen [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2007. – Vol. 146. – P. 87 – 95.
7. Унифицированные иммунологические методы обследования больных на стационарном и амбулаторном этапах лечения: метод. рекомендации. – К., 1988. – 62 с.
8. Mycobacterium tuberculosis upregulates coreceptors CCR5 and CXCR4 while HIV modulates CD14 favoring concurrent infection / A. G. Rosas-Taraco, A. Y. Arce-Mendoza, G. Caballero-Olin, M. C. Salinas-Carmona // AIDS. Res. Hum. Retrovir. – 2006. – Vol. 22. – P. 45 – 51.
9. Impaired IFN- $\gamma$ -secreting capacity in mycobacterial antigen-specific CD4 T cells during chronic HIV-1 infection despite longterm HAART / R. Sutherland, H. Yang, T. J. Scriba [et al.] // AIDS. – 2006. – Vol. 20. – P. 821 – 829.

