

ВИКОРИСТАННЯ β 2-МІКРОГЛОБУЛІНУ ТА НЕОПТЕРИНУ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

О.О. Волікова, Л.Р. Шостакович-Корецька, К.Ю. Литвин,
О.А. Кушнірова, Л.В. Крячкова, І.М. Маргітій

Резюме: *Нами була досліджена прогностична інформативність рівнів β 2-мікроглобуліну (β 2-MG) та неоптерину (N) в порівнянні з рівнем CD4+ Т-лімфоцитів хелперів (CD4+) при ВІЛ-інфекції у пацієнтів з різними клінічними стадіями. Виявлено, що ступінь та направленість змін рівня CD4+ пов'язані зворотнім кореляційним зв'язком середньої сили зі змінами рівня неоптерину та β 2-мікроглобуліну та можуть відображати ступінь імуносупресії у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією.*

Ключові слова: *ВІЛ-інфекція, неоптерин, β 2-мікроглобулін, CD4+ Т-лімфоцити хелпери (CD4⁺), прогностична інформативність.*

В теперішній час в Східній Європі зберігаються катастрофічно високими показники інфікування та летальності від ВІЛ-інфекції, у зв'язку з чим виникає необхідність пошуку рішень прогнозування даної інфекції, одним з можливих варіантів цього пошуку може стати визначення рівнів β 2-мікроглобуліну (β 2-MG) та неоптерину (N) в динаміці захворювання [5, с. 371–372; 6, с. 322–324].

β 2-мікроглобулін є компонентом молекул МНС класу I, які присутні у всіх ядерних клітинах (виключає еритроцити) [4, с. 1886]. В організмі людини білок β 2-мікроглобуліну кодується B2M геном. Відомо, що за відсутності МНС класу I, CD8 Т-клітини не можуть розвиватися. (CD8 Т-клітини є підмножина Т-клітин, що беруть участь у розвитку імунної відповіді.). За даними літератури, низькі рівні β 2-мікроглобуліну можуть вказувати на відсутність прогресування ВІЛ [3, с. 435–574].

Неоптерин відноситься до хімічної групи, відомої як птеридини, синтезується макрофагами людини при стимуляції цитокінів інтерфероном-гамма і вказує на прозапальний імунний статус. Неоптерин служить маркером активації клітинної імунної системи. Підвищені концентрації неоптерину демонструють наявність взаємодії між вірусом і імунною системою та є одним з кращих провісників несприятливого результату у хворих з ВІЛ-інфекцією, серцево-судинними захворюваннями та при різних типах раку [7, с. 13–22, 9, с. 15–17.].

Мета дослідження – вивчити прогностичну інформативність рівнів β 2-мікроглобуліну та неоптерину у порівнянні з рівнем CD4⁺ Т-лімфоцитів хелперів (CD4⁺) при ВІЛ-інфекції.

Матеріали і методи

В дослідженні прийняли участь 102 особи. Середній вік пацієнтів склав $38,2 \pm 0,67$ лет ($M \pm m$). Чоловіків було 52 (51,0%), жінок – 50 (49,0%). Більше було осіб віком від 30 до 40 років (58,8%) (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів залежно від статі та віку

Вікові групи	Стать				Всього	
	чоловіки		жінки			
	n	%	n	%	n	%
18–30 років	4	7,7	8	16,0	12	11,8
31–40 років	28	53,8	32	64,0	60	58,8
41–50 років	18	34,6	9	18,0	27	26,5
51–60 років	2	3,9	1	2,0	3	2,9
Всього	52	100	50	100	102	100

Термін інфікування та спостереження за обстежуваними склав в середньому, відповідно, $7,4 \pm 0,33$ та $5,7 \pm 0,27$ років [1, с. 116–123; 2, с. 215–240]. Пацієнти, в залежності від ВІЛ-статусу, були розподілені на 3 групи. I групу склали 32 пацієнти (31,4%) з I та II клінічними стадіями ВІЛ-інфекції, II групу – 26 (25,5%) пацієнтів з III клінічною стадією, III групу – 44 пацієнти (43,1%) з IV клінічною стадією (табл. 2). Контрольну групу склали 20 здорових донорів.

Таблиця 2

Характеристика груп дослідження

Показники	Групи по стадіям ВІЛ-інфекції			всі обстежені пацієнти
	I та II клінічні стадії	III клінічна стадія	IV клінічна стадія	
Кількість, n (%)	32 (31,4)	26 (25,5)	44 (43,1)	102 (100)
Стать ч/ж, n (%)	10/22 31,3/68,8	12/14 46,1/53,9	30/14 68,2/31,8	52/50 51/49
Вік, роки				
Ліміт	24–49	27–53	29–58	24–58
$M \pm m$	$34,7 \pm 0,67$	$39,3 \pm 1,4$	$40,0 \pm 1,0$	$38,2 \pm 0,67$
95% ДІ	32,5–36,8	36,5–42,2	38,0–41,9	36,8–39,5
Термін інфікування				
Ліміт	3,5–14	3–12	3–18	3–18
$M \pm m$	$7,0 \pm 0,56$	$6,8 \pm 0,54$	$8,1 \pm 0,56$	$7,4 \pm 0,33$
95% ДІ	5,9–8,1	5,7–7,9	7,0–9,2	6,8–8,1
Тривалість спостережень				
Ліміт	2–11	2–13	2–13	2–13
$M \pm m$	$5,2 \pm 0,39$	$5,5 \pm 0,5$	$6,1 \pm 0,47$	$5,7 \pm 0,27$
95% ДІ	4,4–6,0	4,4–6,5	5,2–7,0	5,1–6,2

Рівень β_2 -мікроглобуліну та неоптерину визначався у пацієнтів з різними клінічними стадіями ВІЛ-інфекції. Паралельно визначали вміст $CD4^+$ Т-лімфоцитів хелперів.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного продукту STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA) та Excel-2010.

Результати дослідження та їх обговорення

У здорових донорів рівень β_2 -мікроглобуліну коливався від 0,1 до 1,2 мкг/мл та склав в середньому ($0,9 \pm 0,14$) мкг/мл при 95% довірчому інтервалі (ДІ) 0,56–1,2. Рівень неоптерину у здорових донорів визначався в межах від 0,98 до 5,22 нмоль/л та склав в середньому ($3,1 \pm 0,36$) мкг/мл при 95% ДІ 2,28–3,87 [1, с. 76–112; 2, с. 100–121]. У обстежених здорових осіб рівень β_2 -МГ та N не виходили за рамки референтних значень, встановлених виробниками тест-систем, що надає можливості їх використання для подальшого порівняльного аналізу.

Рівень β_2 -мікроглобуліну та неоптерину у здорових осіб та ВІЛ-інфікованих пацієнтів з різними клінічними стадіями ВІЛ-інфекції представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

Рівень β_2 -мікроглобуліну та неоптерину у здорових осіб та ВІЛ-інфікованих пацієнтів з різними клінічними стадіями ВІЛ-інфекції (n – кількість спостережень, Me – медіана та інтерквартильний розмах 25–75%)

Показник	N нмоль/л				β_2 -МГ мкг/мл			
	Me=3,0 (25–75% 2,1–3,73)				Me=1,0 (25–75% 0,9–1,1)			
Контрольна група (n=20)								
Групи по стадіях	I та II	III	IV	Всього	I та II	III	IV	Всього
Результати	n=32 36,5^{*/**} (19,0–43,0)	n=26 51,0[*] (36,5–64,0)	n=44 56,0[*] (48,0–66,0)	n=102 48,0[*] (37,0–63,0)	n=32 8,0^{*/**} (6,0–9,0)	n=26 9,0[*] (8,0–9,5)	n=44 9,0[*] (8,2–9,6)	n=102 9,0[*] (7,2–9,5)

Примітка. * – вірогідність розбіжності з контрольною групою $p < 0,05$ за критерієм Колмогорова-Смирнова;

** – $p < 0,05$ при порівнянні показників з різними клінічними стадіями

Чітка тенденція наростання рівня $\beta 2$ -MG зі збільшенням тяжкості захворювання простежується при аналізі середніх арифметичних: так у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією в I та II клінічних стадіях цей показник складав $(7,6 \pm 0,33)$ мкг/мл, в III та IV клінічних стадіях – $(8,9 \pm 0,30)$ мкг/мл та $(9,1 \pm 0,24)$ мкг/мл відповідно. Визначені достовірні розбіжності між рівнем $\beta 2$ -MG у пацієнтів з I та IV клінічними стадіями ($p < 0,05$) (табл. 3).

При дослідженні неоптерину середні значення склали $(36,5 \pm 0,22)$ нмоль/л у пацієнтів I групи, $(51,0 \pm 0,33)$ нмоль/л у пацієнтів II групи та $56,2$ нмоль/л – в III групі дослідження. Таким чином, у пацієнтів II та III груп при тяжких проявах захворювання визначався вищий рівень неоптерину, ніж у пацієнтів I групи з I та II клінічними стадіями ВІЛ-інфекції ($p < 0,05$) (табл. 3).

Встановлено, що протягом дослідження з 32 пацієнтів з I та II клінічними стадіями ВІЛ-інфекції в 46,9% було збільшення рівня $CD4^+$ Т лімфоцитів хелперів, у 18,8% – їх зниження, у решти – рівень $CD4^+$ значно не змінювався. З 26 пацієнтів з III клінічною стадією ВІЛ-інфекції та з 44 – з IV клінічною стадією було збільшення рівнів $CD4^+$ у 61,5% та у 52,3% пацієнтів відповідно, зниження рівнів $CD4^+$ Т лімфоцитів хелперів спостерігалось у 15,4% та 27,3% відповідно, майже в кожного п'ятого – без змін.

Динаміка рівнів $CD4^+$ Т лімфоцитів хелперів у пацієнтів з різними клінічними стадіями ВІЛ-інфекції наведена в таблиці 4.

Таблиця 4

Динаміка рівнів $CD4^+$ Т лімфоцитів хелперів у пацієнтів з різними клінічними стадіями ВІЛ-інфекції ($M \pm m$)

Показники Групи	$CD4^+$ (клітин/мкл)			
	1 обстеження	2 обстеження	3 обстеження	% змін (2/3) до 1-го обстеження
I та II стадії ВІЛ-інфекції	$396,4^* \pm 34,61$	$465,2 \pm 34,61$	$501,4^* \pm 26,01$	+17,4/+26,5
III стадія ВІЛ-інфекції	$261,9^* \pm 26,19$	$334,3 \pm 23,61$	$361,9^* \pm 26,69$	+27,7/+38,2
IV стадія ВІЛ-інфекції	$197,9 \pm 29,17$	$178,1 \pm 20,19$	$206,2 \pm 17,46$	-10,0/+4,2
Всі обстежені	$276,5^* \pm 19,69$	$308,0 \pm 18,84$	$338,5^* \pm 18,02$	+11,4/+22,4

У пацієнтів з I та II клінічними стадіями ВІЛ-інфекції середній рівень $CD4^+$ в період обстеження склав $(465,2 \pm 34,61)$ клітин/мкл. У пацієнтів з III та IV клінічними стадіями рівень $CD4^+$ склав відповідно: $(334,3 \pm 23,61)$ клітин/мкл та $(308,0 \pm 18,84)$ клітин/мкл.

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів визначена спрямованість залежності змін рівнів як неоптерину та β 2-мікроглобуліну від змін рівня $CD4^+$ Т-лімфоцитів хелперів (рис. 1).

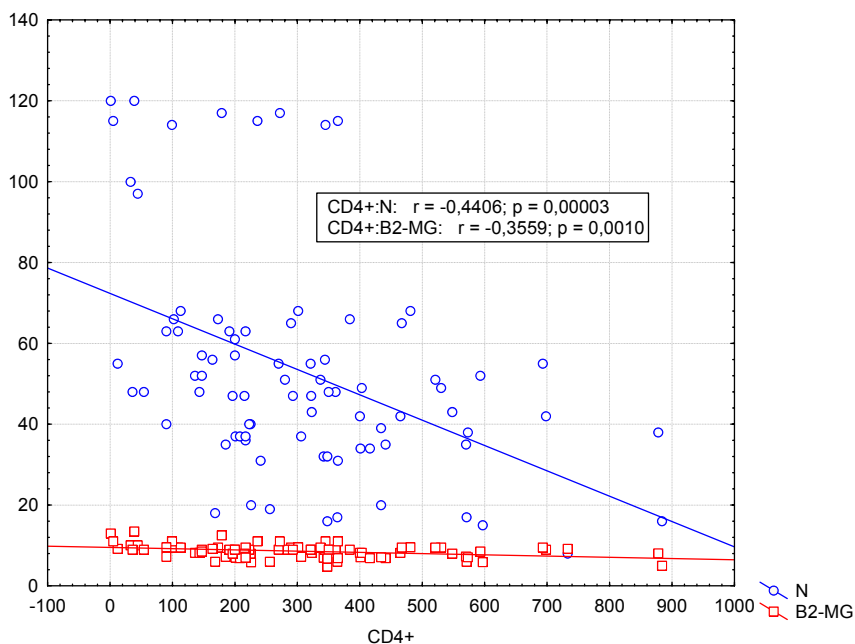


Рис. 1. Залежність зміни рівня неоптерину та β 2-мікроглобуліну від варіабельності $CD4^+$ Т-лімфоцитів хелперів.

Розрахунки парціальних коефіцієнтів кореляції показали, що ступінь і спрямованість змін рівня $CD4^+$ пов'язані зворотнім (збільшення N і β 2-MG веде до зниження $CD4^+$) кореляційним зв'язком середньої сили із змінами рівня неоптерину ($r=-0,44$, $p<0,001$) [1, с. 305–318; 2, с. 283–297] та β 2-мікроглобуліну ($r=-0,36$, $p=0,001$) (рис. 1).

За даними літератури [8, с. 277–283], концентрація неоптерину збільшується в сироватці крові та сечі протягом першого тижня інфікування ВІЛ та у подальшому протягом всього періоду хвороби. Враховуючи існуючі відомості про те, що зміни в концентрації неоптерину та β 2-мікроглобуліну передують зниженню показника $CD4^+$ Т-лімфоцитів хелперів і розвитку клінічного захворювання, отримані нами результати можуть бути використані для прогнозування подальшого розвитку ВІЛ-інфекції.

Висновки

Отримані дані свідчать про те, що рівень неоптерину і $\beta 2$ -мікроглобуліну пов'язані зворотнім кореляційним зв'язком з рівнем $CD4^+$ Т лімфоцитів хелперів та відповідає клінічним стадіям хвороби і ступеню імуносупресії, що дає підставу використовувати ці показники у подальшому для визначення прогнозу перебігу ВІЛ-інфекції.

Література

1. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К. : Морион, 2001. – 408 с.
2. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
3. Prognostic value of serum beta 2-microglobulin in HIV infection / P. Domingo, E. Martinez, C. Martinez, M. Fuster, M. Cortes, MA. Sambeat, J. Ris, J. Cadafalch // Lancet. 1992 Aug 8;340 (8815):371–2.
4. (1 November 1987). «The human beta 2-microglobulin gene. Primary structure and definition of the transcriptional unit» / D. Güssow, R. Rein, I. Ginjaar, F. Hochstenbach, G. Seemann, A. Kottman, HL. Ploegh // J. Immunol. 139 (9): 3132–8. PMID 3312414.
5. Hoffmann C. HIV-medicine 2006 / С. Hoffmann, J.K. Rockstroh, B.S. Kamps (Eds) // Flying Publisher, Paris, 2006. – 826 p.
6. Kramer A. Markers of risk in HIV-1 / A. Kramer, R.J. Biggar, J.J. Goedert // N. Engl. J. Med. – 1990. – 322(26):1886.
7. Neopterin as a marker for immune system activation / C. Murr [et al.] // Curr Drug Metabol 2002;3:175–187.
8. Elevated neopterin and beta 2-microglobulin levels in blood and cerebrospinal fluid occur early in HIV-1 infection / AB. Sonnerborg, LV von Stedingk, LO Hansson, OO. Strannegard // AIDS. 1989 May;3 (5):277–83.
9. Neopterin, a prognostic marker in human malignancies / R. Sucher [et al.] // Cancer Lett 2010;287:13–22.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ $\beta 2$ -МИКРОГЛОБУЛИНА И НЕОПТЕРИНА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

**О.А. Воликова, Л.Р. Шостакович-Корецкая, Е.Ю. Литвин,
Е.А. Кушнерова, Л.В. Крячкова, И.Н. Маргитич**

Резюме: *Нами была исследована прогностическая информативность уровней $\beta 2$ -микроглобулина ($\beta 2$ -MG) и неоптерина (N) в сравнении с уровнем $CD4^+$ Т-лимфоцитов хелперов ($CD4^+$) при ВИЧ-инфекции у пациентов с разными клиническими стадиями. Выявлено, что степень и направленность изменений уровня $CD4^+$ связаны обратной корреляционной связью средней силы с изменениями уровня неоптерина и $\beta 2$ -микроглобулина и могут отражать степень иммуносупрессии у пациентов с ВИЧ-инфекцией.*

Ключевые слова: *ВИЧ-инфекция, неоптерин, $\beta 2$ -микроглобулин, $CD4^+$ Т-лимфоциты хелперы ($CD4^+$), прогностическая информативность.*

B2-MICROGLOBULIN AND NEOPTERIN USE THE PROGNOSIS OF THE HIV INFECTION

**O.A. Volikova, L.R. Shostakovich-Koretskaya, K.YU. Litvin,
E.A. Kushnerova, L.V. Kryachkova, I.N. Margitich**

Summary: *We investigated the prognostic informativeness levels β 2-microglobulin (β 2-MG) and neopterin (N) in comparison with the level of $CD4^+$ T-helper lymphocytes ($CD4^+$) in HIV patients with different clinical stages. Revealed that the degree and direction of changes in the level of $CD4^+$ associated inverse correlation of medium strength with changes in the level of neopterin and β 2-microglobulin, and may reflect the degree of immunosuppression in patients with HIV infection.*

Key words: *HIV infection, neopterin, β 2-microglobulin, $CD4^+$ T-helper lymphocytes ($CD4^+$), prognostic informativeness.*

УДК 616.9

ОПЫТ ТЕСТИРОВАНИЯ ДОНОРСКОЙ КРОВИ НА МАРКЕРЫ ВИРУСНЫХ ГЕМОТРАНСМИССИВНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ЗАПОРОЖСКОЙ ОБЛАСТИ

**А.Ф. Воробьев, Р.А. Знаменская, Л.В. Басанская, Е.В. Зеленухина,
И.Н. Ежова, Т.Ф. Таранцова, Л.С. Акчурина**

Резюме: *представлены результаты тестирования донорской крови иммуносерологическими методами и производственных пулов плазмы методом полимеразной цепной реакции.*

Ключевые слова: *вирусная безопасность, скрининг донорской крови, маркеры вирусных гемотрансмиссивных инфекций, метод иммуноферментного анализа (ИФА), метод иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА), полимеразная цепная реакция (ПЦР), производственный пул плазмы, выявляемость, верификация, динамика.*

Согласно литературным источникам более 20 инфекционных агентов вирусной, бактериальной и паразитарной природы могут передаваться через кровь. Наиболее значимыми возбудителями гемотрансмиссивных инфекций являются вирусы иммунодефицита человека, гепатитов В и С.

По данным МОЗ Украины, с 1987 по 2013 год в стране официально зарегистрировано 25 случаев инфицирования вирусом иммунодефицита при переливании компонентов крови. Официальная статистика об инфицировании реципиентов возбудителями парентеральных вирусных гепатитов отсутствует.

В основе мероприятий, направленных на профилактику посттрансфузионных инфекционных осложнений, лежит учение об эпидемическом