

4. Дисбактериозы кишечника: причины возникновения, диагностика, применение бактериальных биологических препаратов (пособие для врачей и студентов) / [Н.М. Грачева, Н.Д. Юшук, Р.П. Чуприна и др.]. – М., 2009. – 45 с.
5. Дисбактериоз кишечника: метод. реком. / [А.Л. Верткин, Ю.Я. Венгеров, А.А. Машарова и др.]. – М., 2008. – 33 с.
6. Mims C.A. The Pathogenesis of Infectious Diseases / C.A. Mims. – London, 2007. – 282 p.
7. Apperloo-Renkema H.Z. Host – microflora interaction in systemic lupus erythematosus (SLE) circulating antibodies to the indigenous bacteria of the intestinal tract / H.Z. Apperloo-Renkema, H. Bootsma, B.I. Mulder // Epidemiol. Infect. – 2005. – Vol. 114. – P. 133-141.
8. Лыкова Е.А. Микробиологические и иммунобиологические нарушения и обоснование применения пробиотиков при инфекционной патологии у детей : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / Е.А. Лыкова. – М., 2010. – 44 с.
9. Resident bacterial flora and immune system / [L. Biancone, I. Monteleone, G. Del Vecchio Blanco et al.] // Dig. Liver. Dis. – 2012. – Vol. 34, Suppl. 2. – P. 37-43.
10. Микробиологическая диагностика дисбактериозов: метод. рекомендации / [В.А. Знаменский, В.Н. Дегтяр, С.Н. Кузьминский и др.]. – Киев, 1986. – 27 с.
11. Грачёва Н.М. Применение бактериальных биологических препаратов в практике лечения больных кишечными инфекциями, диагностика и лечение дисбактериоза кишечника: метод. реком. / Н.М. Грачёва, Г.И. Гончаров, А.А. Аваков. – М., 1986. – 23 с.
12. Лабораторна діагностика та діагностичні критерії змішаних гострих кишкових інфекцій: метод. реком. / [Ю.Л. Волянський, С.А. Деркач, А.Й. Носатенко та ін.]. – Харків, 2000. – 52 с.
13. Барановский А.Ю. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника / А.Ю. Барановский, Э.А. Кондрашина. – М. : Медицина, 2001. – 209 с.
14. Клиническая гастроэнтерология / [Н.В. Харченко, Г.А. Анохина, Н.Д. Опанасюк и др.]: под ред. Н.В. Харченко. – Киев : Здоров'я, 2000. – 448 с.
15. Brenchley J. Bacterial translocation and T-cell dysfunction in HIV / J. Brenchley // 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention (July 22-25, 2007). – Sydney, 2007. – Abstract TUSY402.

QUANTITATIVE AND SPECIFIC DESCRIPTION OF COLON MICROFLORA FOR PATIENTS WITH HIV-INFECTION/AIDS

V.D. Moskalyuk, I.V. Balanyuk

SUMMARY. In 76 patients with HIV-infection/AIDS was found out the violation of microbiocenosis of colon which manifests by the deficit of obligate microflora, considerable changes its high-quality composition and the increase of number of conditionally esse pathogenic microorganisms. At all of the clinical stages of HIV-infection the frequency of development of dysbiosis of different degrees for certain is more high, than in healthy persons ($P < 0,05-0,001$). Set strong direct correlation of dysbiosis depth with progress HIV-infection which represent its clinical stages ($r=0,74...0,91$).

Key words: HIV-infection/AIDS, intestine dysbiosis.

Отримано 31.01.2013 р.

© Меленко С.Р., 2013
УДК 616.98-097:578.828.6-06:616.153.96

С.Р. Меленко

ВПЛИВ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ НА СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ ТА ПОКАЗНИКИ ГЕМОГРАМИ ХВОРИХ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ/СНІД

Буковинський державний медичний університет

Встановлено прогресування анемії у більшості хворих на ВІЛ-інфекцію з розвитком імунодефіциту, який проявляється значним зниженням загальної кількості Т-лімфоцитів, Т-хелперів, «активних» Т-клі-

тин і В-лімфоцитів, а також зростанням числа нульових і неповних Т-лімфоцитів. Визначено, що антиретровірусна терапія першого ряду дає змогу покращити окремі показники клітинного імунітету.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, клітинний і гуморальний імунітет, гемограма, антиретровірусна терапія.

Перебіг ВІЛ-інфекції на всіх клінічних стадіях – від безсимптомного вірусноносійства до клінічно розгорненої стадії СНІДу – має характер системної патології [1-3].

У клінічній симптоматиці ВІЛ-інфекції часто виявляється геморагічний симптомокомплекс, що свідчить про наявність порушення функції судинної стінки. За даними А.В. Кравченко (2000), у 62,3 % пацієнтів на стадії СНІД безпосередньою причиною смерті є тромбгеморагічний синдром, на стадії безсимптомної ВІЛ-інфекції клінічні прояви геморагічного синдрому виявляються в 7,4 % пацієнтів [4].

Одним із важливих патогенетичних механізмів, що призводять до порушень у системі гемостазу, є зміни в імунній системі при ВІЛ-інфекції. Можна виділити декілька механізмів взаємодії системи імунітету і гемостазу у хворих на ВІЛ-інфекцію: а) виражена активація моноцитарно-макрофагальної ланки імунітету у хворих на ВІЛ-інфекцію відбувається в результаті стимуляції γ -інтерферону (γ -ІФН), що виробляється інфікованими Т-лімфоцитами [5, 6]; б) значне підвищення в крові рівня циклічного аденозинмонофосфату [7], що пригнічує синтез $CD4^+$ -лімфоцитами ІЛ-2, який знижує вироблення α -ІФН макрофагами і В-лімфоцитами, активність справжніх кілерів, фагоцитоз і реакцію вивільнення лізосомальних ферментів нейтрофілами, здатність тромбоцитів до агрегації [6, 8]; в) наявність у крові хворих на ВІЛ-інфекцію аутоантитіл класів IgG і IgM до білків, що зв'язують фосфоліпіди і зумовлюють подовження активованого протромбінового часу [6, 9]. Збільшення протромбінового часу, часу рекальцифікації та активованого протромбінового часу виявлено на всіх стадіях ВІЛ-інфекції [4].

Отже, зміни у системі імунітету можуть зумовлювати порушення у системі гемокоагуляції у ВІЛ-інфікованих.

Метою роботи було дослідити зміни імунологічних показників й показників гемограми у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД і провести їх медикаментозну корекцію.

Пацієнти і методи

Обстежено 127 хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД, які перебували на амбулаторному спостереженні протягом 2007-2011 рр. в обласному центрі профілактики та боротьби зі СНІДом м. Чернівці. Серед обстежених було

35 (27,6 %) хворих I клінічної стадії, 60 (47,2 %) – II, 22 (17,3 %) – III, 10 (7,9 %) – IV клінічної стадії.

Усі пацієнти були розділені на дві групи: I – 93 особи, які не отримували АРТ; II – 34 хворих, яким призначали АРТ першого ряду (зидовудин+ламівудин+ефавіренз). Зазначені пацієнти перебували на АРТ не менше 3 міс. 36 хворих, які лікувалися тільки симптоматично (АРТ не призначалася), і 16 осіб на фоні АРТ отримували антиагрегант дипіридамолом по 75 мг одноразово на ніч, 1 раз на 2 доби протягом 3 міс.

35 (37,6 %) представників групи, яка лікувалася тільки симптоматично, перебували у I клінічній стадії ВІЛ-інфекції/СНІДу, 39 (41,9 %) – у II, 13 (14,0 %) – у III і 6 (6,5 %) – у IV. Хворі з I і II клінічною стадією ВІЛ-інфекції/СНІДу були об'єднані в 1-у, а з III і IV – відповідно в 2-у досліджувані підгрупи.

21 (61,8 %) представник групи, лікованої за допомогою антиретровірусних препаратів, перебував у II клінічній стадії ВІЛ-інфекції/СНІДу, 9 (26,4 %) – у III і 4 (11,8 %) – у IV. Хворі з II клінічною стадією ВІЛ-інфекції/СНІДу склали 1-у, а з III і IV – 2-у підгрупи зазначеної групи.

Результати досліджень та їх обговорення

У хворих на ВІЛ-інфекцію були суттєві зміни основних показників крові, які залежали від стадії хвороби (табл. 1, 2).

Кількість еритроцитів і рівень гемоглобіну засвідчили чітку тенденцію до зниження при III-IV клінічних стадіях недуги, що вказує на прогресування анемії разом із розвитком ВІЛ-інфекції. Кількість лейкоцитів периферичної крові коливалася від 0,8 до $10,6 \times 10^9$ /л. Найнижчою вона була при III – $(3,60 \pm 0,78) \times 10^9$ /л і IV клінічній стадії хвороби – $(2,26 \pm 0,89) \times 10^9$ /л ($p < 0,05$). Суттєвої різниці між лейкопенією при I, II і III стадіями не було. Нормальний показник кількості лейкоцитів відзначено лише у 13,6 % хворих з III, у 68,3 % – з II і в 77,1 % – з I клінічною стадією ВІЛ-інфекції. У жодного пацієнта в термінальній стадії недуги зазначеного нормоцитозу не спостерігали. Кількість паличкоядерних нейтрофільних лейкоцитів коливалася від 0,1 до 18 % і закономірно зменшувалася з прогресуванням недуги – до $(2,70 \pm 0,73)$ при III і до $(1,33 \pm 0,81)$ % при IV клінічній стадії ($p < 0,05$). Подібним чином при III і IV стадіях ВІЛ-інфекції критично падала й кількість лімфоцитів: відповідно до $(0,83 \pm 0,28)$ і $(0,45 \pm 0,31) \times 10^9$ /л ($p < 0,05$). ШОЕ різко перевищувала значення здорових людей і характеризувалася тенденцією до наростання в пізніших клінічних стадіях ВІЛ-інфекції.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Основні лабораторні показники у хворих на ВІЛ-інфекцію (межі коливання, $M \pm m$)

Показник	Здорові особи	Клінічна стадія хвороби			
		I (n=35)	II (n=60)	III (n=22)	IV (n=10)
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	3,90-5,00	4,12 \pm 0,33 3,88-4,60	3,46 \pm 0,28 2,85-3,95	3,33 \pm 0,35 2,80-3,88	3,48 \pm 0,26 2,90-3,85
Гемоглобін, г/л	120,0-150,0	125,7 \pm 6,3 95,3-135,5	110,2 \pm 7,0 92,0-124,2	103,8 \pm 8,2* 87,5-115,6	109,1 \pm 9,3 85,8-121,4
Лейкоцити, $\times 10^9/л$	5,0-8,0	5,25 \pm 0,50 2,3-9,2	4,38 \pm 0,75 2,1-10,6	3,60 \pm 0,78 1,5-6,0	2,26 \pm 0,89* 0,8-4,1
Паличкоядерні нейтрофіли, %	до 5	4,65 \pm 0,72 2-12	4,08 \pm 0,65 1-14	2,70 \pm 0,73 1-18	1,33 \pm 0,81*, ** 0,1-5,5
Лімфоцити, $\times 10^9/л$	1,2-3,6	1,85 \pm 0,38 1,2-2,9	1,17 \pm 0,33 0,9-2,5	0,83 \pm 0,28* 0,5-1,2	0,45 \pm 0,31* 0,1-0,9
ШОЕ, мм/год	4-10	27,8 \pm 4,6 6-36	31,4 \pm 6,8 12-44	36,5 \pm 6,4 13-52	33,9 \pm 5,8 22-46

Примітки: * – достовірна ($p < 0,05$) різниця порівняно з показником при I клінічній стадії, ** – порівняно з показником при II клінічній стадії.

Подібно до змін основних показників крові залежно від клінічної стадії недуги, відзначали значні їх зміни залежно від кількості CD4⁺-лімфоцитів (табл. 2).

Встановили, що паралельно зі зниженням кількості CD4⁺-лімфоцитів прогресувала й анемія (зменшувалася кількість еритроцитів та рівень гемоглобіну), причому значення цих показників були достовірно нижчими ($p < 0,05$) у хворих, коли абсолютна кількість CD4⁺-лімфоцитів не досягла 200 в 1 мкл.

Динаміка кількості лейкоцитів, лімфоцитів, вмісту паличкоядерних нейтрофілів нагадувала таку при аналізі лабораторних показників залежно від клінічної стадії ВІЛ-інфекції. Так, при зниженні абсолютної кількості CD4⁺-лімфоцитів менше 200 й, особливо, менше 50 в 1 мкл крові розвивалася лейко-, нейтропенія й загальна лімфопенія ($p < 0,05$ порівняно з показником осіб з кількістю CD4⁺-лімфоцитів понад 500 в 1 мкл). Динаміка ШОЕ демонструвала таку ж тенденцію до зростання паралельно з прогресуванням ВІЛ-інфекції (табл. 2).

Таблиця 2

Основні показники крові хворих залежно від абсолютної кількості CD4⁺-лімфоцитів в 1 мкл ($M \pm m$)

Показник крові	Абсолютна кількість CD4			
	вище 500 (n=42)	від 499 до 200 (n=53)	від 199 до 50 (n=24)	менше 50 (n=8)
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	4,06 \pm 0,26	3,49 \pm 0,27	3,37 \pm 0,23*	3,51 \pm 0,20
Гемоглобін, г/л	128,8 \pm 7,2	111,2 \pm 8,0	104,5 \pm 4,7*	106,9 \pm 6,7*
Лейкоцити, $\times 10^9/л$	5,30 \pm 0,60	4,25 \pm 0,84	3,45 \pm 0,68*	2,35 \pm 0,87*
Паличкоядерні нейтрофіли, %	4,59 \pm 0,69**	4,05 \pm 0,72**	2,76 \pm 0,78	1,39 \pm 0,83*, **
Лімфоцити, $\times 10^9/л$	1,83 \pm 0,42	1,20 \pm 0,36	0,81 \pm 0,33	0,47 \pm 0,38*
ШОЕ, мм/год	26,4 \pm 5,7	32,2 \pm 6,2	36,4 \pm 3,7	35,3 \pm 5,3

Примітки: * – достовірна ($p < 0,05$) різниця порівняно з показником осіб з кількістю CD4⁺-лімфоцитів понад 500 в 1 мкл, ** – з показником осіб з кількістю CD4⁺-лімфоцитів менше 50 в 1 мкл.

Стан клітинного і гуморального імунітету вивчали в динаміці у 34 хворих на ВІЛ-інфекцію (21 особа перебувала у II, 9 – у III і 4 – у IV клінічній стадії). У зв'язку з обмеженою кількістю пацієнтів і відсутністю суттєвих відмінностей в імунологічних показниках хворих у III і IV стадіях ми об'єднали їх у межах зазначених груп.

У період до початку АРТ виявлено значні зміни показників імунограми практично в усіх пацієнтів (табл. 3).

Загальна кількість Т-лімфоцитів і Т-хелперів була знижена ($p < 0,05-0,01$), а от рівень Т-супресорів знижувався несуттєво ($p > 0,05$). Відзначено затримку і порушення в диференціюванні лімфо-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

цитів. Частота виявлення нульових і неповних Т-клітин у хворих на ВІЛ-інфекцію до початку АРТ була підвищена відповідно від (40,00±2,10) і (19,00±2,30) % при II клінічній стадії недуги до

(49,95±2,30) і (22,67±1,66) % при III-IV стадії, що суттєво перевищувало значення здорових осіб (p<0,01-0,05).

Таблиця 3

Динаміка показників імунного статусу хворих на ВІЛ-інфекцію (M±m)

Показник	Контроль (здорові особи, n=40)	Клінічна стадія хвороби			
		II (n=21)		III-IV (n=13)	
		до початку АРТ	через 3 міс. АРТ	до початку АРТ	через 3 міс. АРТ
Лімфоцити, %					
0	20,40±1,60	40,00±2,10*	24,54±2,73**	49,95±2,30*	26,70±2,70*. **
T загальні	53,70±1,40	45,20±3,75*	47,93±2,47*	41,97±3,92*	46,34±3,15*
T неповні	13,10±1,10	19,00±2,30*	16,33±2,27	22,67±1,66*	18,46±2,28*
T «активні»	24,30±0,50	17,11±1,33*	20,52±1,75*. **	14,51±2,62*	18,87±2,18*
T-хелпери	39,10±2,40	26,55±2,40*	29,33±3,72*	21,89±1,43*	26,38±4,16*
T-супресори	14,60±0,80	12,90±1,80	13,33±1,36	11,15±1,68	12,90±1,13
D	2,20±0,20	1,53±0,42	1,50±0,52	1,90±0,93	2,08±0,80
B	12,80±1,20	7,10±1,60*	8,62±1,34*	6,34±1,67*	7,70±1,73*
IgA, г/л	1,05±0,05	0,68±0,21	0,99±0,27	0,66±0,23	0,75±0,18
IgM, г/л	2,24±0,06	3,14±0,40*	3,28±0,44*	3,84±0,49*	3,03±0,38*
IgG, г/л	3,36±0,13	4,54±0,48*	3,56±0,74	4,67±0,55*	4,16±0,58
ЦІК, од.	56,3±2,1	118,0±26,6*	68,2±21,4	152,3±40,1*	72,5±33,5
Лізоцим, мг/л	3,25±0,78	2,19±0,51	2,26±0,39	2,55±0,71	2,38±0,96

Примітки: * – достовірність відносно показників у здорових осіб (p<0,05-0,001); ** – відносно даних у період до початку АРТ; ЦІК – циркулюючі імунні комплекси.

Однак знизився рівень субпопуляції загальних, «активних» Т-клітин (p<0,05) й особливо – Т-хелперів і В-клітин (p<0,01), що свідчить про зміну функціональної активності лімфоцитів. Важливо, що з прогресуванням недуги поглиблення дефіциту Т-хелперів і В-лімфоцитів наростало. Так, при II клінічній стадії ВІЛ-інфекції рівень Т-хелперів становив (26,55±2,40) %, а при III-IV – (21,89±1,43) % (p<0,05). Число D-клітин суттєво не відрізнялось від значення у здорових осіб.

Імунорегуляторний індекс (IPI) становив при II клінічній стадії ВІЛ-інфекції 0,74±0,13, а при III-IV стадії – 0,32±0,11, що суттєво не досягало значень у здорових осіб (1,5-2,2) (p<0,01).

Через 3 міс. АРТ першого ряду рівень нульових Т-лімфоцитів практично нормалізувався в усіх хворих, а Т «активних» – тільки у пацієнтів, що перебували в II клінічній стадії ВІЛ-інфекції. Усі інші досліджувані показники демонстрували тільки тенденцію до наближення до значень здорових осіб, усе ж ще достовірно відрізняючись від них (p<0,05).

Середні показники IPI мали таку ж тенденцію до підвищення. Так, у пацієнтів з II клінічною стадією недуги IPI становив 0,83±0,16, а з III-IV стадіями – 0,40±0,15 (порівняно з нормою p<0,01).

Через 3 міс. АРТ кількість В-клітин лише незначно зросла, так і не наблизившись до показників здорових осіб (p<0,05) (мал. 1).

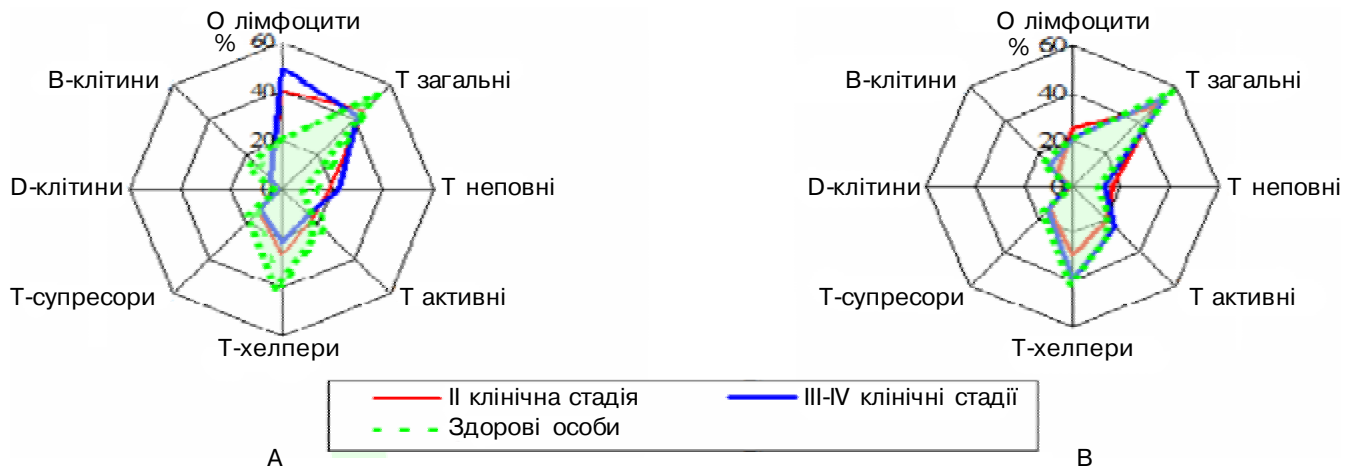
Значних змін рівня IgA не виявлено, вміст IgM і IgG був помірно підвищеним, причому через 3 міс. етіотропного лікування рівень IgM залишався практично таким же, а IgG усе ж статистично суттєво знижувався (p<0,05). Важливо, що до початку лікування вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) значно перевищував рівень їх у здорових осіб (p<0,01-0,001). У результаті терапії середня концентрація їх знижувалась, наближаючись до нормальних значень. Вміст лізоциму мав тенденцію до зменшення, однак статистично достовірних змін цей параметр не зазнавав.

Висновки

1. У III-IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції/СНІДу у більшості хворих спостерігається чітка тенденція до зниження кількості еритроцитів і рівня гемоглобіну, що вказує на прогресування анемії разом із розвитком ВІЛ-інфекції.

2. Імунологічні показники засвідчують розвиток імунодефіциту, який проявляється значним зниженням загальної кількості Т-лімфоцитів, Т-хелперів, «активних» Т-клітин і В-лімфоцитів, а

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 1. Показники клітинного імунітету при ВІЛ-інфекції до початку АРТ (А) і через 3 міс. АРТ (Б).

також зростанням числа нульових і неповних Т-лімфоцитів. Вказані зміни стосуються не тільки хворих, які перебували у III-IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції/СНІДу, але й осіб з початковими проявами і навіть латентним перебігом ВІЛ-інфекції.

3. Сучасна антиретровірусна терапія першого ряду вже через 3 міс. спроможна покращити окремі показники клітинного імунітету, однак базові показники – рівень Т-хелперів та імунорегуляторний індекс – демонструють лише тенденцію наближення до значень здорових осіб, усе ще достовірно відрізняючись від них ($p < 0,01$).

Література

1. Изучение эффективности полидана в комбинации с тимазидом при терапии ВИЧ-инфекции / М.Н. Папуашвили, Б.В. Пинегин, М.Ю. Щелканов, Г.Р. Мацевич // Иммунология. – 2003. – № 3. – С. 132-140.
2. Norris Ph.J. Cellular immune response to human immunodeficiency virus / Ph.J. Norris, E.S. Rosenberg // AIDS. – 2001. – V. 15, Suppl. 2. – P. 16-21.
3. Pantaleo G. Retroviral Immunology: Immune response and Restoration / G. Pantaleo, B. Walker – Totova: New Jersey, 2001. – 234 p.
4. Кравченко А.В. Патогенетические механизмы нарушения системы гемостаза у больных ВИЧ-инфекцией / А.В. Кравченко, В.В. Малеев, А.М. Полякова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – № 3. – С. 45-49.
5. Нікольський І.С. Патогенез та імунотерапія ВІЛ-інфекції / І.С. Нікольський, В.Д. Юрченко, В.В. Нікольська // Сучасні інфекції. – 2004. – № 4. – С. 52-59.
6. Domingues A. Hemostasis in HIV / A. Domingues, G. Gamallo, R. Garsia // J. Clin. Pathology. – 2008. – V. 47, N 11. – P. 999-1003.

7. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular-disorders / [D.B. Cines, E.S. Pollak, C.A. Buck et al.] // Blood. – 2008. – V. 91, N 10. – P. 3527-3561.

8. Жерносеков Д.Д. Роль адгезивних білків у процесі нормального і патологічного тромбоутворення / Д.Д. Жерносеков // Лаб. діагн. – 2007. – Т. 40, № 2. – С. 72-76.

9. AIDS / [Bettaieb A., Oksenhendler E., Duendari N. et al.] // AIDS. – 2008. – V. 103, N 1. – P. 19-23.

INFLUENCE OF ANTIRETROVIRAL THERAPY ON THE IMMUNE SYSTEM AND HEMOGRAM INDICATORS AT PATIENTS WITH HIV/AIDS

S.R. Melenko

SUMMARY. It was set the progression of anemia at most patients with HIV-infection with the development of immunodeficiency which manifests a decrease in the total number of T-lymphocytes, T-helpers, "active" T-cells and B-lymphocytes and increased number zero and incomplete T-lymphocytes. It was determined that antiretroviral therapy of the first line scheme gives the possibility to improve the certain parameters of cellular immunity.

Key words: HIV infection, cellular and humoral immunity, hemogram, antiretroviral therapy.

Отримано 12.02.2013 р.