

Х.І. Возна

ДИСФУНКЦІЯ ЕНДОТЕЛІЮ ПРИ ВІЛ/НСV-КОІНФЕКЦІЇ

Буковинський державний медичний університет

Обстежено 47 хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД у вигляді моно- і коінфекції. В осіб із супутнім хронічним гепатитом С (ХГС) відзначається тенденція до істотного зменшення загальної кількості лейкоцитів, лімфоцитів і Т-хелперів.

Під впливом вірусу гепатиту С змінюється рівень досліджуваних маркерів ендотеліальної дисфункції: зростає – ендотеліну-1 та падає – оксиду азоту, причому порівняно з хворими на ВІЛ-інфекцію/СНІД, в яких супутньої патології не виявлено, ці зміни були статистично достовірними. При інших супутніх інфекційних недугах (герпетичній інфекції у фазі реактивації, рецидивних бактерійних інфекціях верхніх дихальних шляхів, уrogenітальному хламідіозі, кандидозі ротоглотки, інших ураженнях шкіри і слизових оболонок) фактори дисфункції ендотелію не зазнавали статистично достовірних змін.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція/СНІД, імунологічні показники, ендотелін-1, оксид азоту, ВІЛ/НСV-коінфекція.

За свою більш як 20-річну історію ВІЛ-інфекція призвела до тяжких соціально-економічних і демографічних наслідків для багатьох країн, створила загрозу особистій і громадській безпеці. Більша частина захворюваності припадає на країни, що розвиваються [1]. Її досі не знижуються, а подекуди значно зростають темпи розповсюдження ВІЛ-інфекції і смертність від СНІДу. За експертними оцінками, кількість ВІЛ-інфікованих у світі дорівнює не менше 35-40 млн [2, 3]. І у більшості пострадянських республік, починаючи з 90-х років збіглого століття, відзначається стійке зростання захворюваності.

Епідемією ВІЛ-інфекції/СНІДу охоплені всі адміністративні території України. Починаючи з 1995 р., відбувається надзвичайно швидке зростання чисельності ВІЛ-інфікованих. Наша країна перебуває в епіцентрі епідемії ВІЛ у Східній Європі: кількість зареєстрованих нових випадків ВІЛ-інфікування майже вдвічі перевищує відповідний показник для Західної і майже в 14 разів – Центральної Європи.

В Україні інфекційні й паразитарні хвороби, передусім СНІД і туберкульоз, в останні роки посіда-

ють друге місце у структурі смертності працездатної молоді, що викликає серйозне занепокоєння [4]. Щодня вірус імунодефіциту людини набувають 50 мешканців України [5].

Відомо, що у хворих на СНІД спостерігаються різноманітні порушення органів і систем, що у поєднанні з імунодефіцитом обумовлюють тяжкість перебігу та наслідки цього захворювання. Перебіг ВІЛ-інфекції на всіх клінічних стадіях – від безсимптомного вірусносійства до клінічно розгорненої стадії СНІДу – має характер системної патології [6]. Внаслідок цього у хворих спостерігаються суттєві системні порушення гомеостазу, що значною мірою негативно впливають на перебіг недуги.

Пацієнти і методи

З метою вивчення ендотеліальної дисфункції на фоні ВІЛ-інфікування обстежили 47 хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД. Серед зазначених пацієнтів було 23 (48,9 %) чоловіки і 24 (51,1 %) жінки віком від 19 до 42 років. Серед обстежених було 16 (34,1 %) хворих у I клінічній стадії, 14 (29,8 %) – у II, 12 (25,5 %) – у III, 5 (10,6 %) – в IV клінічній стадії. Усіх пацієнтів розділили на 2 групи: до першої увійшли 30 осіб з I і II клінічною стадією ВІЛ-інфекції, до другої – 17 хворих з III і IV стадією.

Діагноз ВІЛ-інфекції був встановлений на підставі епідеміологічного анамнезу, клінічних даних і підтверджений виявленням специфічних антитіл до ВІЛ у реакції імуноферментного аналізу (ІФА) і реакції імуноного блотингу.

При встановленні діагнозу брали до уваги результати лабораторних методів дослідження: серологічного та імунологічного (у т.ч. визначення вмісту CD4⁺-лімфоцитів). Рівень CD4⁺-лімфоцитів досліджували після зникнення симптомів супутнього гострого інфекційного захворювання (не менше як через 4 тижні). Досліджували 2 маркери ендотеліальної дисфункції – найбільш потужний вазоконстриктор ендотелін-1 та, певною мірою, його антагоніст – оксид азоту. Кількісне їх визначення в сироватці крові здійснювали за допомогою імуноферментного набору ЗАТ «БиоХимМак» (Росія).

Групу порівняння склали 30 здорових осіб, які за статтю й віком були цілком зіставні з представниками досліджуваних груп.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Всі пацієнти обстежені відповідно до наказу МОЗ України № 551 від 12.07.2010 р. «Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків» [7].

Результати досліджень та їх обговорення

Поряд зі змінами деяких імунологічних показників залежно від глибини імунодефіциту, простежується ще одна важлива особливість (табл. 1). Так, у хворих із супутнім ХГС у межах груп обстежуваних пацієнтів,

попри відсутність достовірної різниці, відзначається тенденція до істотного зменшення загальної кількості лейкоцитів, порівняно з ХГВ: ($4,79 \pm 0,38$) проти ($5,14 \pm 0,46$) Г/л у I досліджуваній групі та ($3,66 \pm 0,64$) проти ($4,22 \pm 0,85$) Г/л – у II ($p > 0,05$).

Очевидно, це можна пояснити тенденцією до зниження загальної кількості лейкоцитів у хворих на вірусні гепатити. Можливо, при ВІЛ-інфекції/СНІДі НСV додатково накладає свій відбиток у формування лейкопенії в цілому.

Таблиця 1

Деякі імунологічні показники у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД із супутніми недугами ($M \pm m$)

Показник	Група							
	Контроль-на (здорові особи), n=30	I (I і II клінічні стадії ВІЛ-інфекції), n=30			II (III і IV клінічні стадії ВІЛ-інфекції/СНІДу), n=17			
		Супутній ХГС, n=16	Хронічна НВV-інфекція, n=4	Супутньої патології не виявлено, n=10	Супутній ХГС, n=8	Хронічна НВV-інфекція, n=4	Супутньої патології не виявлено, n=5	
Лейкоцити, Г/л	$5,80 \pm 0,35$	$4,79 \pm 0,38$	$5,14 \pm 0,46$	$5,26 \pm 0,80$	$3,66 \pm 0,64$	$4,22 \pm 0,85$	$4,96 \pm 0,50$	
Лімфоцити, %	$32,85 \pm 1,70$	$31,87 \pm 2,54$	$30,22 \pm 3,29$	$29,60 \pm 3,79$	$24,40 \pm 1,55$	$26,32 \pm 2,30$	$28,20 \pm 3,30$	
Т-лімф.	абс.	2000-2850	$1689,2 \pm 147,6$	$1487,9 \pm 138,3$	$1552,1 \pm 231,5$	$1432,0 \pm 150,0$	$1396,5 \pm 192,3$	$1400,0 \pm 220,0$
	%	52-88	$75,19 \pm 1,29$	$74,56 \pm 2,27$	$75,33 \pm 3,16$	$71,05 \pm 1,75$	$73,44 \pm 1,45$	$78,50 \pm 3,50$
Т-хелп.	абс.	400-1600	$361,88 \pm 36,18$	$375,31 \pm 39,28$	$388,10 \pm 45,10$	$198,60 \pm 26,30$	$209,21 \pm 18,33$	$220,00 \pm 40,50$
	%	33-60	$21,96 \pm 1,32$	$26,11 \pm 1,72$	$28,64 \pm 2,42$	$15,50 \pm 1,50$	$16,11 \pm 1,64$	$19,10 \pm 4,00$

Інша тенденція простежується в концентрації лімфоцитів і рівні загальних Т-лімфоцитів. Зокрема, у хворих I групи із супутнім ХГС рівень лімфоцитів становив ($31,87 \pm 2,54$) % – дещо вищий порівняно з особами, які мали ХГВ – ($30,22 \pm 3,29$) % ($p > 0,05$). Протилежна тенденція відзначається і в II групі хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД: ($24,40 \pm 1,55$) % при супутньому ХГС і ($26,32 \pm 2,30$) % при ХГВ ($p > 0,05$). Очевидно, НСV впливав і на Т-ланку лімфоцитів, оскільки при ХГС їх кількість і відносний склад дещо зростали: ($1689,2 \pm 147,6$) кл./л проти ($1487,9 \pm 138,3$) у I групі обстежуваних пацієнтів і ($1432,0 \pm 150,0$) проти ($1396,5 \pm 192,3$) кл./л – у II ($p > 0,05$).

При цьому абсолютний і відносний вміст Т-хелперів зазнавав тенденції до зміни іншої спрямованості. При I і II клінічній стадії ВІЛ-інфекції із супутнім ХГС їх абсолютний ($361,88 \pm 36,18$) кл./л і відносний ($21,96 \pm 1,32$) % вміст був дещо меншим, порівняно з особами, які мали ХГВ – відповідно ($375,31 \pm 39,28$) кл./л і ($26,11 \pm 1,72$) % ($p > 0,05$). Ця ж особливість простежується і в II підгрупі хворих: ($198,60 \pm 26,30$) кл./л або ($15,50 \pm 1,50$) % при супутньому ХГС проти ($209,21 \pm 18,33$) кл./л і ($16,11 \pm 1,64$) %

при ХГВ ($p > 0,05$). Проаналізовані показники імунограми осіб, в яких супутньої патології виявлено не було, порівняно з іншими підгрупами пацієнтів суттєво не відрізнялися (табл. 1).

Важливо, що й показники ендотеліальної дисфункції зазнавали певних змін під впливом захворювань, які супроводжували ВІЛ-інфекцію/СНІД. Так, попри відсутність достовірної різниці, варто звернути увагу на дещо вищий рівень ендотеліну-1 при супутньому ХГС – ($6,11 \pm 0,61$) проти $4,80$ і $5,16$ пмоль/л при ХГВ при I та ($8,09 \pm 0,81$) проти $6,12$ і $7,54$ пмоль/л при ХГВ при II клінічній стадії ВІЛ-інфекції (табл. 2).

Протилежною тенденцією характеризується рівень оксиду азоту – ($17,28 \pm 0,84$) мкмоль/л при I і ($14,24 \pm 1,11$) – при II стадії недуги. Ці показники у хворих із супутньою НВV-інфекцією коливалися в діапазоні ($18,70$ - $20,40$) і ($16,43$ - $17,18$) мкмоль/л відповідно (табл. 2).

Примітно, що за відсутності супутньої патології при I стадії ВІЛ-інфекції рівень ендотеліну-1 був достовірно нижчим – ($4,14 \pm 0,68$) пмоль/л, а оксиду азоту – суттєво вищим – ($23,59 \pm 1,26$) мкмоль/л, порівняно з хворими із супутнім ХГС ($p < 0,05$).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

Показники ендотеліальної функції у хворих на ВІЛ-інфекцію у I і II клінічних стадіях із супутніми недугами ($M \pm m$)

Клінічна стадія ВІЛ-інфекції	Ендотелін-1, пмоль/л				Оксид азоту, мкмоль/л			
	Здорові особи, n=30	Супутній ХГС	Супутній ХГВ	Супутньої патології не виявлено	Здорові особи, n=30	Супутній ХГС	Супутній ХГВ	Супутньої патології не виявлено
I (n=16)	3,35±0,12	6,11±0,61	4,80; 5,16	4,14±0,68*	19,40±0,68	17,28±0,84	18,70; 20,40	23,59±1,26*
II (n=14)		8,09±0,81	6,12; 7,54	5,05±0,87*		14,24±1,11	16,43; 17,18	17,63±1,24*
III (n=12)		9,08±0,87	7,55; 8,02	6,90±0,89*		10,53±1,23	11,20; 13,15	14,35±0,97*
IV (n=5)		11,19±0,93	7,42; 10,17	–		8,17±1,42	10,23; 11,86	–
Число хворих у межах відповідної клінічної стадії ВІЛ-інфекції		8, 8, 5, 3	2, 2, 2, 2	6, 4, 5, –		8, 8, 5, 3	2, 2, 2, 2	6, 4, 5, –

Примітка (тут і в табл. 3). * – достовірна різниця порівняно з особами, хворими на ХГС, у межах відповідної клінічної стадії ВІЛ-інфекції ($p < 0,05$).

Така ж динаміка була притаманна і для хворих у II клінічній стадії. За наявності супутнього ХГС рівень ендотеліну-1 виявився достовірно вищим, а оксиду азоту – суттєво нижчим, ніж в осіб без діагностованих супутніх недуг, становлячи ($8,09 \pm 0,81$) проти ($5,05 \pm 0,87$) пмоль/л та ($14,24 \pm 1,11$) проти ($17,63 \pm 1,24$) мкмоль/л відповідно ($p < 0,05$, табл. 2).

Зазначена закономірність була ще яскравішою при III клінічній стадії ВІЛ-інфекції. Зокрема, рівень ендотеліну-1 при ВІЛ-НСV-коінфекції був максимально високим – ($9,08 \pm 0,87$) пмоль/л, а оксиду азоту – найнижчим – ($10,53 \pm 1,23$) мкмоль/л, статистично вагомо відрізняючись від показників у тих ВІЛ-інфікованих, у кого супутньої патології не було виявлено – ($6,90 \pm 0,89$) пмоль/л і ($14,35 \pm 0,97$) мкмоль/л відповідно (табл. 3, $p < 0,05$).

Оцінити обговорювану закономірність при IV клінічній стадії імунodefіциту не вдалося через відсутність таких хворих на СНІД, у кого не було б супутньої інфекційної патології. Однак можна стверджувати, що тільки при супутньому ХГС у таких осіб рівень ендотеліну максимально високий – ($11,19 \pm 0,93$) пмоль/л, а оксиду азоту – найнижчий – ($8,17 \pm 1,42$) мкмоль/л.

Важливо, що при інших супутніх недугах (герпетичній інфекції у фазі реактивації, рецидивних бактерійних інфекціях верхніх дихальних шляхів, уrogenітальному хламідіозі, кандидозі ротоглотки, інших ураженнях шкіри і слизових оболонок тощо) фактори дисфункції ендотелію не зазнавали статистично достовірних змін.

Отже, збільшення концентрації ендотеліну-1 та зниження рівня оксиду азоту у крові хворих, ймовірно, спричинене ВІЛ-індукованим ураженням судин-

ної стінки, вказує на розвиток ендотеліальної дисфункції у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД. Пошкодження ендотеліального моношару гіпотетично може бути результатом реалізації патогенетичних ланок ВІЛ-інфекції, які включають проходження вірусних часток через ендотеліальний бар'єр та взаємодію імункомпетентних клітин із судинною стінкою. Ще однією причиною порушення структурної цілісності внутрішньої вистилки судин в обстежених пацієнтів може бути дія антиендотеліальних антитіл, які часто виявляються у крові хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД [8].

Відомо, що й НCV та НВV є одними з патогенетичних факторів, які також сприяють дисфункції ендотелію. Виявлений в обстежених хворих факт зміни рівня зазначених маркерів ендотеліальної дисфункції, ймовірно, пов'язаний з тим, що кожен з вірусів (ВІЛ, НВV і НCV) накладає свій відбиток на дисбаланс між продукцією вазодилатуючих, ангіопротекторних, антипроліферативних факторів, з одного боку, а також вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних факторів – з другого боку, і супроводжується підвищенням тону судинної стінки, прискоренням агрегації тромбоцитів і процесів пристінкового тромбоутворення [9]. Важливо, що інші супутні інфекційні недуги (герпетична інфекція у фазі реактивації, рецидивні бактерійні інфекції верхніх дихальних шляхів, уrogenітальний хламідіоз, кандидоз ротоглотки, інші ураження шкіри і слизових оболонок тощо) значно меншою мірою модифікують ступінь дисфункції ендотелію.

Висновки

1. У хворих на ВІЛ-інфекцію із супутнім ХГС відзначається тенденція до зменшення загальної кількості лейкоцитів, лімфоцитів і Т-хелперів.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

2. Під впливом вірусу гепатиту С змінюється рівень досліджуваних маркерів ендотеліальної дисфункції: зростає рівень ендотеліну-1 та падає – оксиду азоту, причому порівняно з хворими на ВІЛ-інфекцію/СНІД, в яких супутньої патології не виявляли, ці зміни були статистично достовірними.

3. При інших супутніх інфекційних недугах (герпетичній інфекції у фазі реактивації, рецидивних бактерійних інфекціях верхніх дихальних шляхів, уrogenітальному хламідіозі, кандидозі ротоглотки, інших ураженнях шкіри і слизових оболонок) фактори функції ендотелію не зазнавали статистично достовірних змін.

Література

1. Змушко Е.И. ВІС-інфекція (руководство для врачей) / Е.И. Змушко, Е.С. Белозеров. – СПб: Питер, 2000. – 320 с.
2. ВІЛ-інфекція в Україні: кількість заражень серед жінок зростає найшвидше. – 01.10.2010: <http://www.dw-world.de/dw/article/0,,6064080,00.html?maca=ukr-rss-ukrnet-ukr-all-3816-xml>
3. Комітет з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та іншим соціально небезпечним хворобам. Захворювання на ВІЛ/СНІД: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/ms_statdisease/
4. Оперативна інформація міністерства охорони здоров'я України про захворювання на ВІЛ/СНІД протягом 1987 – 1 березня 2014 р. : http://www.moz.gov.ua/ua/portal/ms_statdisease/
5. Україна – лідер в Європі за темпами прогресування ВІЛ-СНІДу // Перший український інформаційний. – 1.12.2010. – <http://5.ua/newsline/184/0/70586/>
6. Norris Ph.J. Cellular immune response to human immunodeficiency virus / Ph.J. Norris, E.S. Rosenberg // AIDS. – 2011. – V. 15, Suppl. 2. – P. S16-S21.
7. Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків. – Затверджено наказом МОЗ України № 551 від 12.07.2010 р.: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=11177>
8. Петрищев Н.Н. Физиология и патофизиология эндотелия / Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов // Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. – СПб: Изд-во СПбГМУ, 2003. – С. 4-38.
9. Influence of HIV infection and hepatitis C on endothelial function / [A. Solages, D. Thornton, P. Ray et al.] // Conf. Retrovir. Opportunistic Infect. – 2004, Feb 8-11 ; 11 : (abstract N 730).

ENDOTHELIAL DISFUNCTION AT HIV/HCV-COINFECTION

Kh.I. Vozna

SUMMARY. By inspection of 47 patients with HIV-infection/AIDS in a kind mono- and coinfection set the following. For persons with concomitant chronic hepatitis C within the limits of inspected patients groups a tendency is marked to the substantial diminishing of leucocytes, lymphocytes and T-helpers general amount.

Under act of hepatitis C virus the level of endothelial dysfunction probed markers changes a similar rank: the level of endothelin-1 grows and falls – to the nitrogen oxide, thus by comparison to patients with HIV-infection/AIDS, which it was not found out concomitant pathology in, these changes had been statistically reliable.

At other concomitant infectious diseases (to the herpetic infection in the reactivation phase, recurrent bacillosiss of overhead respiratory tracts, urogenital chlamidiosis, oral candidosis, other defeats of skin and mucus shells) the factors of endothelial dysfunction did not test reliable changes statistically.

Key words: HIV/AIDS, immunological indexes, endothelin-1, nitrogen oxide, HIV/HCV-coinfection.

Отримано 8.08.2014 р.