

УДК616.98:578.828ВІЛ:612.17:616.61-002-022.1

**ВИЗНАЧЕННЯ ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ТА ПОКАЗНИКІВ
ВІРУСНОГО НАВАНТАЖЕННЯ У ХВОРИХ НА ВІЛ ІНФЕКЦІЮ З
СУПУТНІМ ІНФІКУВАННЯМ ВІРУСОМ ЕПШТЕЙНА-БАРР**

**О.А. Кушнієрова, Л.Р. Шостакович-Корецька, О.О. Волікова, К.Ю. Литвин,
А.В. Дробков**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпропетровськ,
Україна

Резюме: Є данні, що наявність у ВІЛ-інфікованих хворих супутньої герпетичної інфекції посилює прояв вторинного імунодефіциту і сприяє прогресуванню ВІЛ-інфекції, епідеміологічні та експериментальні дані припускають взаємообтяжуючу етіопатогенетичну роль вірусів ВЕБ і ВІЛ у розвитку важких дисемінованих форм новоутворень у лімфовузлах. Аналіз наведених даних показав, що у ВІЛ інфікованих хворих з ко інфекцією ВЕБ та прогресією ВІЛ-інфекції відбувалася поступова елімінація Т-хелперної ланки клітинного імунітету з периферичної крові і зменшенням кількості імунокомпетентних клітин в ІV стадії. Результати аналізу показників вірусного навантаження ВІЛ у ВІЛ інфікованих хворих з конфекцією ВЕБ засвідчили прогресивне збільшення кількості копій в крові на пізніх стадіях захворювання.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, СНІД, СНІД індикаторні захворювання, герпесвірусна інфекція (ГВІ), вірус Епштейна-Барр (ЕБВ або EBV), ДНК ЕБВ, Т-хелпери, CD4клітини.

Актуальність. Особливе місце серед опортуністичних інфекцій у ВІЛ інфікованих займають герпесвірусні інфекції (ГВІ). При цьому у ВІЛ-інфікованих герпетична інфекція (ГІ) перебігає тяжче, призводячи до розвитку хронічної персистуючої активної інфекції . Показано, що наявність у ВІЛ-інфікованих хворих супутньої герпетичної інфекції посилює прояв вторинного імунодефіциту і сприяє прогресуванню ВІЛ-інфекції. У ряді робіт розвиток

ВЕБ-інфекції розцінюється як клінічний прояв реактивації латентної інфекції і зв'язується зі стійким або транзиторним пригніченням клітинного імунітету. Епідеміологічні та експериментальні дані припускають взаємообтяжуючу етіопатогенетичну роль вірусів ВЕБ і ВІЛ у розвитку важких дисемінованих форм новоутворень у лімфовузлах, а також ураження слизової оболонки рота волосатою лейкоплакією.

Мета дослідження: Визначити зміни імунологічних показників та показників вірусного навантаження у хворих на ВІЛ інфекцію з супутнім інфікуванням вірусом Епштейна-Барр.

Основна частина. Всього було обстежено 160 хворих на ВІЛ. Усі хворі знаходились під амбулаторним спостереженням та на стаціонарному лікуванні у КЗ «Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 21 ім проф. Є.Г.Попкової» ДОР, КЗ «Дніпропетровський обласний центр з профілактики та боротьби зі СНІД» та КЗ «Дніпропетровський міській центр з профілактики та боротьби зі СНІД».

Для вирішення поставленої мети було проведено подальше обстеження пацієнтів у яких мали місце клінічні та молекулярно-генетичні ознаки ВЕБ інфекції. При визначенні імунного статусу вивчались наступні показники: CD4+ лімфоцити в абсолютних та відсоткових показниках, CD 45+та CD 3+ лімфоцити в абсолютних показниках, коефіцієнт (співвідношення) CD 3+/ CD 45+ в абсолютних та відсоткових показниках. Для статистичного аналізу даних використовували пакет програм Statistica v.6.1® [Реброва]. Основні статистичні характеристики включали: кількість спостережень (n), середню арифметичну (M), стандартну похибку середньої (m), 95% довірчий інтервал (95% ДІ), коефіцієнт варіації (С, %), медіану (Me), інтерквартильний розмах (25-75 %), відносні показники (абс., %), рівень статистичної значимості (p). Перевірка відповідності розподілу показників нормальному закону проводилась за критерієм Колмогорова-Смирнова. Враховуючи невелику чисельність вибірок, застосовували методи непараметричної статистики: множинне порівняння

середніх показників проводили за однофакторним дисперсійним аналізом Крускала-Уолліса (H) з попарним співставленням за критерієм Манна-Уїтні (U), відносних показників – за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2). Статистично значимим вважалось значення $p < 0,05$.

До основної групи увійшли 54 ВІЛ-інфікованих хворих з супутнім інфікуванням ВЕБ у віці від 26 до 57 років (середній вік $38,0 \pm 1,0$ років), в тому числі 31 (57,4%) чоловік і 23 (42,6%) жінки. Всі хворі основної групи були розділені на 3 групи за стадією ВІЛ-інфекції: I-II стадія – 8 хворих, III стадія – 35 хворих, IV стадія – 11 хворих. Контрольну групу склали 30 ВІЛ інфікованих осіб, зіставлених з основною групою за віком і статтю ($p > 0,05$ при усіх порівняннях). При поглибленому аналізі історій хвороб, амбулаторних карт та анамнезу встановлено, що в переважній більшості обстежених ($n=50$, 96,2 %) тривалість інфікування не перевищувала 10 років (табл.1).

Таблиця 1. Розподіл хворих основної групи за тривалістю інфікування ВІЛ

Тривалість	абс	%
1-4 років	40	74,1
5-10 років	12	22,2
Більше 10 років	2	3,7

При оцінюванні основних кількісних показників стану клітинних факторів імунітету у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та супутнім інфікуванням ВЕБ в різних стадіях хвороби виявлено наступні закономірності. Аналіз імунологічних показників показав тенденції до зниження середньої кількості CD3-лімфоцитів у крові хворих основної групи порівняно з контрольною групою ($1208,9 \pm 118,6$ кл/мкл проти $1400,4 \pm 54,8$ кл/мкл; $p > 0,05$) та їх значну варіабельність у хворих з ВІЛ-інфекцією (коефіцієнти варіації становили 70,7% проти 21,1%; $p < 0,001$ за критерієм Фішера). Найбільш виражені зміни відзначено у субпопуляції лімфоцитарної ланки імунітету (табл. 2). Середня кількість CD4 Т- лімфоцитів у крові хворих з ВІЛ була нижче норми в 4,3 рази – $210,7 \pm 22,2$ кл/мкл проти $900,2 \pm 36,5$ кл/мкл ($p < 0,001$). Відносний рівень цих

клітин в крові хворих основної групи був знижений втричі – $14,1 \pm 1,1$ % проти $42,1 \pm 0,73$ % ($p < 0,001$). Прогресування ВІЛ-інфекції призводило до суттєвого зменшення вмісту Т-хелперних клітин – з $24,0 \pm 2,9$ % на I-II стадії до $9,2 \pm 0,9$ % на IV стадії хвороби ($p < 0,001$). Відповідні коефіцієнти кореляції дорівнюють $r = -0,32$; $p < 0,05$ для абсолютної кількості CD4 Т- лімфоцитів і $r = -0,48$; $p < 0,001$ для відносного рівня цих клітин у крові.

Таблиця 2. Імунологічні показники ВІЛ-інфікованих хворих з супутнім інфікуванням ВЕБ на різних стадіях захворювання, $M \pm m$

Імунологічні показники	Основна група (n=54)	Стадія ВІЛ-інфекції			Множинне порівняння 3-х груп (p_H)
		I-II (n=8)	III (n=35)	IV (n=11)	
CD3+ лімфоцити, кл/мкл	$1208,9 \pm 118,6$	$985,0 \pm 134,3$	$1279,6 \pm 171,7$	$1147,9 \pm 170,5$	0,608
CD4+ лімфоцити, кл/ мкл	$210,7 \pm 22,2$	$320,1 \pm 52,8$	$203,2 \pm 27,8^*$	$149,2 \pm 20,9^*$	0,050
CD4+ лімфоцити, %	$14,1 \pm 1,1$	$24,0 \pm 2,9$	$13,3 \pm 1,2^*$	$9,2 \pm 0,9^* \#$	0,0009
CD45+лімфоцити, кл/мкл	$1546,8 \pm 139,5$	$1301,9 \pm 173,2$	$1623,4 \pm 199,0$	$1457,6 \pm 189,0$	0,692
CD3+/CD45+, %	$75,7 \pm 1,3$	$73,6 \pm 3,9$	$76,1 \pm 1,5$	$76,0 \pm 3,5$	0,895

Примітка. * – $p < 0,05$ в порівнянні з I-II стадією ВІЛ; # – $p < 0,05$ в порівнянні з III стадією ВІЛ; p_H – за критерієм Крускала-Уолліса.

Результати аналізу показників вірусного навантаження ВІЛ у хворих основної групи засвідчили прогресивне збільшення кількості копій в мл крові на пізніх стадіях захворювання (табл. 3, рис. 1). Коефіцієнт кореляції показника зі стадією становить $r = 0,28$; $p < 0,05$. Водночас, достовірних відмінностей в

рівнях вірусного навантаження ВЕБ на різних стадіях захворювання не відзначено ($p > 0,05$ при усіх порівняннях).

Таблиця 3. Показники вірусного навантаження ВІЛ-інфікованих хворих з супутнім інфікуванням ВЕБ на різних стадіях захворювання, Ме (25-75%)

Вірусне навантаження	Основна група (n=54)	Стадія ВІЛ-інфекції			p _H
		I-II (n=8)	III (n=35)	IV (n=11)	
ВІЛ, коп./мл	54954 (15610-177451)	12248 (1764-46733)	54954* (41960-228077)	114412* (32944-171686)	0,041
log ₁₀ ВІЛ, коп./мл	4,74 (4,19-5,25)	4,09 (3,25-4,67)	4,74* (4,62-5,36)	5,03* (4,52-5,23)	
ВЕБ, коп./мл	427,5 (125-1335)	196 (149-362,5)	471 (124-1564)	502 (18-1503)	0,404
log ₁₀ ВЕБ, коп./мл	2,63 (2,10-3,13)	2,29 (2,17-2,55)	2,67 (2,09-3,19)	2,70 (1,26-3,18)	

Примітка. * – $p < 0,05$ в порівнянні з I-II стадією ВІЛ; p_H – за критерієм Крускала-Уолліса.

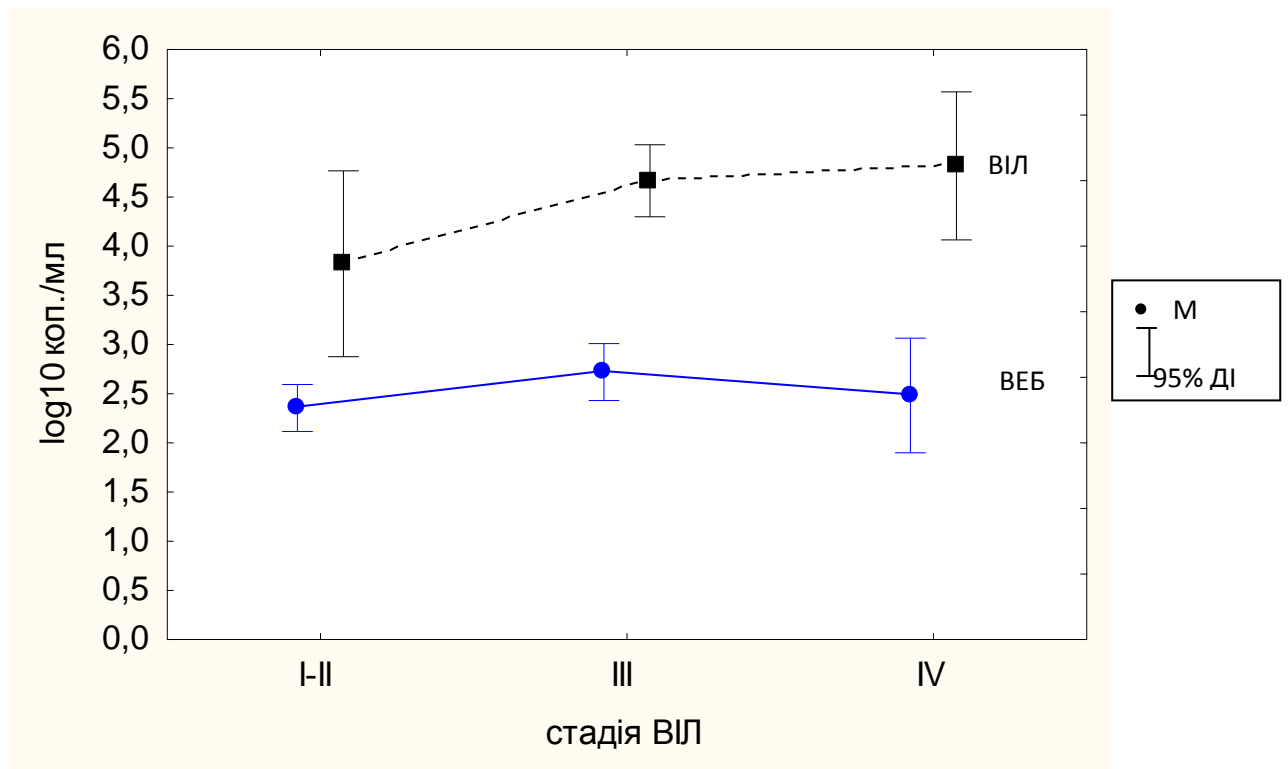


Рис. 1. Зміни показників вірусного навантаження ВІЛ і ВЕБ на різних стадіях захворювання.

Висновки:

1. Аналіз наведених даних показав тенденцію до зниження середньої кількості CD3 - лімфоцитів у крові ВІЛ інфікованих хворих з конфекцією ВЕБ порівняно з ВІЛ інфікованими хворими без супутнього інфікування ВЕБ (1208,9±118,6 кл/мкл проти 1400,4±54,8 кл/мкл; $p > 0,05$) та їх значну варіабельність у хворих з ВІЛ-інфекцією (коефіцієнти варіації становили 70,7% проти 21,1%; $p < 0,001$ за критерієм Фішера). Найбільш виражені зміни відзначено у субпопуляції лімфоцитарної ланки імунітету.

2. Відносний рівень CD4 Т- лімфоцитів в крові ВІЛ інфікованих хворих з конфекцією ВЕБ був знижений втричі – 14,1±1,1 % проти 42,1±0,73 % ($p < 0,001$). Прогресування ВІЛ-інфекції призводило до суттєвого зменшення вмісту Т-хелперних клітин – з 24,0±2,9 % на I-II стадії до 9,2±0,9 % на IV стадії хвороби ($p < 0,001$). Відповідні коефіцієнти кореляції дорівнюють $r = -0,32$; $p < 0,05$

для абсолютної кількості CD4 Т-лімфоцитів і $r=-0,48$; $p<0,001$ для відносного рівня цих клітин у крові.

3. Результати аналізу показників вірусного навантаження ВІЛ у ВІЛ інфікованих хворих з конфекцією ВЕБ засвідчили прогресивне збільшення кількості копій в мл крові на пізніх стадіях захворювання (табл. 5, рис. 1). Коефіцієнт кореляції показника зі стадією становить $r=0,28$; $p<0,05$.

4. Таким чином, у ВІЛ інфікованих хворих з конфекцією ВЕБ та прогресією ВІЛ-інфекції відбувалася поступова елімінація Т-хелперної ланки клітинного імунітету з периферичної крові і зменшенням кількості імунокомпетентних клітин в ІV стадії.

Література

1. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
2. Epstein-Barr virus / Thorley-Lawson D. A., Austen K. F., Frank M. M., Atkinson J. P., Cantor H. // Sampter's immunologic diseases,- 6th ed., vol. 2.- New York: Williams and Wilkins, 2001.- P. 970–985.
3. Kawa K. Epstein-Barr virus-associated diseases in humans // Int. J. Hematol. – 2000. – № 2. – P. 108–117.

4. **Е.А. Кушнерова, Л.Р. Шостакович-Корецкая,**

О.А. Воликова, Е.Ю. Литвин, А.В. Дробков

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины»,

г. Днепропетровск, Украина

Резюме. *Есть данные, что наличие у ВИЧ-инфицированных больных сопутствующей герпетической инфекции усиливает проявление вторичного иммунодефицита и способствует прогрессированию ВИЧ-инфекции. Эпидемиологические и экспериментальные данные предполагают взаимоотношающую этиопатогенетическую роль вирусов ВЭБ и ВИЧ в*

развитии тяжелых диссеминированных форм новообразований в лимфоузлах. Анализ приведенных данных показал, что у ВИЧ инфицированных больных с коинфекцией ВЭБ и прогрессией ВИЧ-инфекции происходила постепенная элиминация Т-хелперного звена клеточного иммунитета из периферической крови и уменьшением количества иммунокомпетентных клеток в IV стадии. Результаты анализа показателей вирусной нагрузки ВИЧ у ВИЧ инфицированных больных с коинфекцией ВЭБ показали прогрессивное увеличение количества копий в крови на поздних стадиях заболевания.

Ключевые слова: *ВИЧ-инфекция, СПИД, СПИД индикаторные заболевания, герпесвирусная инфекция (ГВИ), вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ или EBV), ДНК ВЭБ, Т-хелперы, CD4 клетки.*

DETECTION OF IMMUNOLOGICAL INDEXES AND LEVELS OF VIRAL LOAD IN PATIENTS WITH HIV INFECTION WITH COINFECTION OF EPSTEIN-BARR VIRUS

E.A. Kushnerova, L.R. Shostakovich-Koretskaya, O.A. Volikova, K.Y. Lytvyn, A.V. Drobkov

SE «Dnepropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine»,
Dnepropetrovsk, Ukraine

Summary: *There is evidence that the presence of HIV-infected patients with concomitant herpetic infection enhances the manifestation of secondary immunodeficiency and contributes to the progression of HIV, epidemiological and experimental data suggest worsening of both infections in etiopathogenic role of EBV virus and HIV in the development of severe forms of disseminated tumors in the lymph nodes. Analysis of the data showed that in HIV-infected patients with EBV coinfection and progression of HIV infection there was a gradual elimination of T-helper cell immunity level of peripheral blood and a decrease in the number of immune cells in the IV stage. Results of the analysis of indicators of HIV viral load in*

HIV-infected patients confected with EBV showed a progressive increase in the number of copies in the blood in the later stages of the disease.

Keywords: *HIV, AIDS, AIDS indicator diseases, herpes virus infections (HVI), Epstein-Barr virus (EBV), EBV DNA, T-helper cells, CD4.*

Кушнерова О.А. Визначення імунологічних показників та показників вірусного навантаження у хворих на ВІЛ інфекцію з супутнім інфікуванням вірусом Епштейн-Барр / [О.А. Кушнерова, Л.Р. Шостакович-Корецька, О.О. Волікова та інші] // Проблеми військової охорони здоров'я: Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. – Вип. № 44. – Т. 2. – К., 2015. – С.215-220.