

Особенности цитопений у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Д.В. Барышникова¹, Л.В. Пузырева^{1,2}, А.В. Мордык¹

¹ Омский государственный медицинский университет

² Инфекционная клиническая больница № 1 имени Далматова Д.М., Омск

Features of cytopenia in patients with HIV infection

D. Baryshnikova¹, L. Puzyreva^{1,2}, A. Mordyk¹

¹ Omsk State Medical University

² Infectious diseases clinical hospital N 1 named after Dalmatov D.M., Omsk

© Коллектив авторов, 2019 г.

Резюме

В статье отображены результаты оценки зависимости угнетения кроветворения у пациентов с ВИЧ-инфекцией от их иммунного статуса, а также распространенность анемии, лейкопении, тромбоцитопении и их сочетания у данной группы больных. Целью исследования была оценка структуры цитопений и их связи с особенностями иммунного статуса у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Проводился ретроспективный анализ случаев сочетания ВИЧ-инфекции и угнетения кроветворения у пациентов, поступивших на лечение в БУЗОО «Инфекционная клиническая больница № 1 имени Далматова Д.М.», г. Омск. На основании полученных данных у пациентов со всеми видами угнетения кроветворения выявлена положительная корреляционная зависимость между количеством клеток крови (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты) и уровнем CD4⁺-клеток.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, иммунодефицит

Summary

The article presents the results of assessing the dependence of hematopoietic depression in patients with HIV infection on their immune status, as well as the prevalence of anemia, leukopenia, thrombocytopenia and their combination in this group of patients. The aim of the study was to assess the structure of cytopenia and their relationship with the peculiarities of immune status in patients with HIV infection. A retrospective analysis of cases of combination of HIV infection and hematopoietic depression was carried out in patients admitted for treatment in BUZOO "IKB No. 1 named after Dalmatov D.M.", Omsk. Based on the data obtained in patients with all types of hematopoietic depression, a positive correlation between the number of blood cells (erythrocytes, leukocytes, platelets) and the level of CD4⁺ cells was revealed.

Keywords: HIV infection, anemia, thrombocytopenia, leukopenia, immunodeficiency

Введение

С момента начала эпидемии ВИЧ-инфекцией заразились почти 60 млн человек во всем мире и около 30 млн умерли от заболеваний, ассоциированных с ВИЧ. В 1987 г. в России был зарегистрирован первый случай ВИЧ-инфекции; начиная с этого времени ежегодно происходит увеличение числа людей, инфицированных ВИЧ [1]. Первый подъем заболеваемости был

зафиксирован в 1989 г. и обусловлен передачей внутрибольничной ВИЧ-инфекции на юге России. С 1990 по 1995 г. рост числа ВИЧ-инфицированных был небольшим. Прогрессивное увеличение числа новых случаев заражения ВИЧ началось с 1996 г. В большей степени увеличение заболеваемости было связано с распространением вируса в популяции потребителей инъекционных наркотиков, с пиком прироста в 2001 г. [2]. В 2002–2004 гг. наблюдалось уменьшение количества

новых случаев ВИЧ-инфекции в стране, однако начиная с 2005 г. их количество ежегодно росло [2–5].

При ВИЧ-инфекции возникают многочисленные нарушения кроветворения. А. Moses и соавт. (1998) установили, что у 70–80% ВИЧ-инфицированных пациентов развивается анемия, более чем у 50% — лейкопения, у 40% — тромбоцитопения [6]. До внедрения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) лечение анемий, нейтропений и тромбоцитопений было основной проблемой. В настоящее время их появление обусловлено в основном поздним назначением ВААРТ у большого числа пациентов. На стадиях ВИЧ-инфекции, характеризуемых развитием вторичных заболеваний, тяжелых инфекционных осложнений, дисбаланс иммунной системы может приводить к развитию панцитопении [7]. По данным других авторов у больных, не получающих ВААРТ, частота анемии (уровень гемоглобина менее 100 г/л) составляет 11,9%, нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов менее 1300 кл./мл) — 4,3%, тромбоцитопении (количество тромбоцитов менее 120 тыс./мкл) — 7,2% [8].

Описано два основных механизма развития цитопений у больных ВИЧ-инфекцией. С одной стороны, это прямое цитопатическое воздействие вируса на гемопоэтические клетки-предшественники, приводящее к недостаточности зрелых клеток крови. В связи с этим частота выявления анемии, нейтропении и тромбоцитопении возрастает при прогрессировании ВИЧ-инфекции и снижении иммунитета [6]. Также значимым фактором риска развития различных нарушений продукции клеток крови является назначение некоторых лекарственных препаратов как для лечения ВИЧ-инфекции, так и при терапии оппортунистических инфекций [9].

В связи с вышеизложенным представляется целесообразным оценить структуру цитопений у больных ВИЧ-инфекцией и проследить их зависимость от нарушений иммунного статуса.

Цель исследования

Оценка структуры цитопений и их связи с особенностями иммунного статуса у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ случаев сочетания ВИЧ-инфекции и угнетения кроветворения по данным гемограмм у пациентов, поступивших на лечение в БУЗОО «ИКБ № 1 имени Далматова Д.М.», г. Омск. Критериями включения было наличие при госпитализации в развернутом анализе крови (с подсчетом уровня гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов) цитопении, выполнение за время госпи-

тализации иммунограммы с оценкой уровня CD4⁺-лимфоцитов и вирусной нагрузки. Статистический анализ проводился при помощи программы Statistika 12.0: рассчитывали показатели описательной статистики, корреляцию, достоверность различий в группах определяли с помощью критериев χ^2 и критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

В анализируемой группе пациентов (110 человек) со 2Б стадией ВИЧ-инфекции в исследование было включено 4 человека (4,0%), со 2В стадией — 9 человек (8,0%), с 3 стадией — 7 пациентов (6,0%), с 4А стадией — 40 человек (36,0%), с 4Б стадией — 41 человек (37,0%), с 4В стадией — 9 пациента (8,0%). 17 пациентов (18,3%) принимали антиретровирусную терапию. Из общего числа пациентов 81% (89) составили мужчины, 19% (21) — женщины. Возраст пациентов, вошедших в исследование, был различен: от 20 до 29 лет — 27 пациентов (24,6%), от 30 до 39 лет — 69 человек (62,7%), от 40 до 49 лет — 13 пациентов (11,8%), старше 50 лет — один пациент (0,9%). Продолжительность заболевания ВИЧ-инфекцией колебалась от 20 до 4 лет. 82 пациента (90,2%) ранее злоупотребляли сильнодействующими наркотическими веществами или же употребляли запрещенные препараты и вещества на момент госпитализации, 63 пациента (69,3%) чрезмерно употребляли алкоголь. У всех пациентов имелось угнетение хотя бы одного кроветворного ростка. Минимальный уровень CD4⁺-клеток составлял 6 кл./мкл, максимальный — 697 кл./мкл, медиана значений — 291 кл./мкл ($d=0,13884$, $p<0,05$).

При анализе гематологических нарушений у 8 пациентов (2,3%) из представленной группы отмечалось изолированное снижение только уровня эритроцитов с минимальным значением $1,76 \times 10^{12}/л$ и максимальным — $3,45 \times 10^{12}/л$. При уменьшении количества эритроцитов снижался и уровень гемоглобина, наименьшее его значение в гемограмме составляло 59 г/л. Между сниженным уровнем эритроцитов и количеством CD4⁺-клеток имеется слабая положительная корреляция (чем выше содержание CD4⁺-клеток, тем выше и уровень эритроцитов в гемограмме) (рис. 1).

Лейкопения была выявлена у 4 пациентов (3,6%) с ВИЧ-инфекцией, с наименьшим числом лейкоцитов $2,6 \times 10^9/л$, самый высокий показатель в анализе крови составлял $3,45 \times 10^9/л$. Между количеством лейкоцитов и количеством CD4⁺-клеток наблюдалась положительная корреляция (рис. 2).

Снижение уровня тромбоцитов в периферической крови было выявлено у 55 больных (50%). Наибольшее количество тромбоцитов среди пациентов с тромбоцитопенией составляло $112 \times 10^9/л$, наименьшее — $9 \times 10^9/л$. Между количеством тромбоцитов и

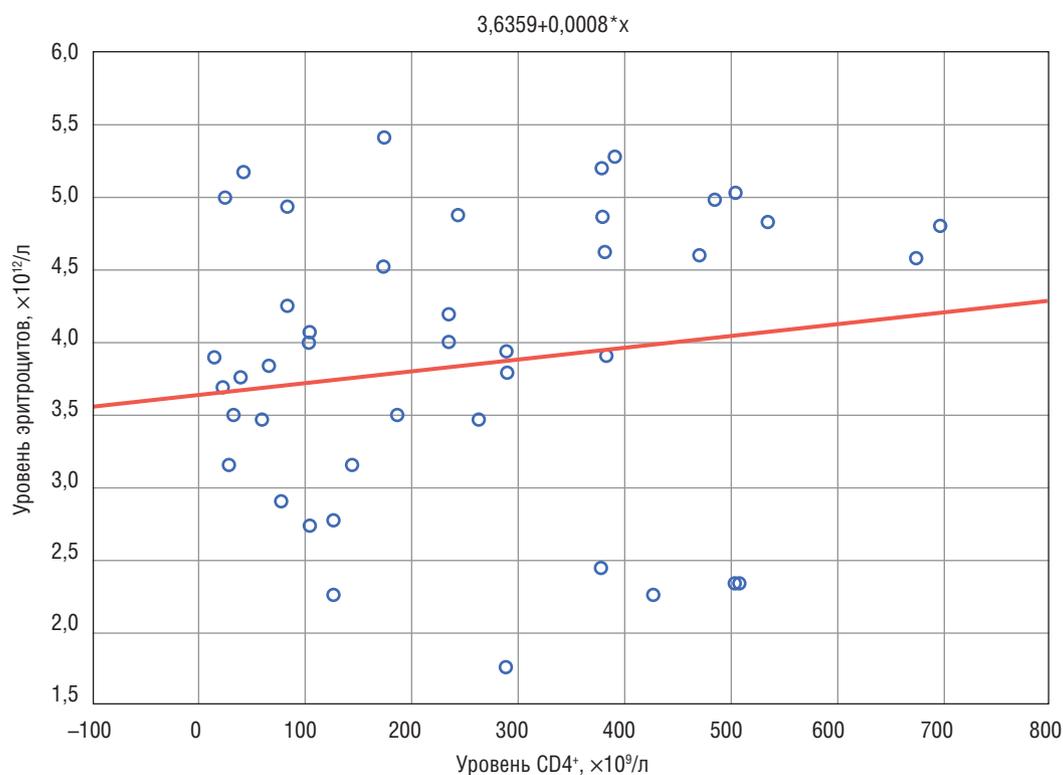


Рис. 1. Корреляция уровня эритроцитов и количества CD4⁺-клеток

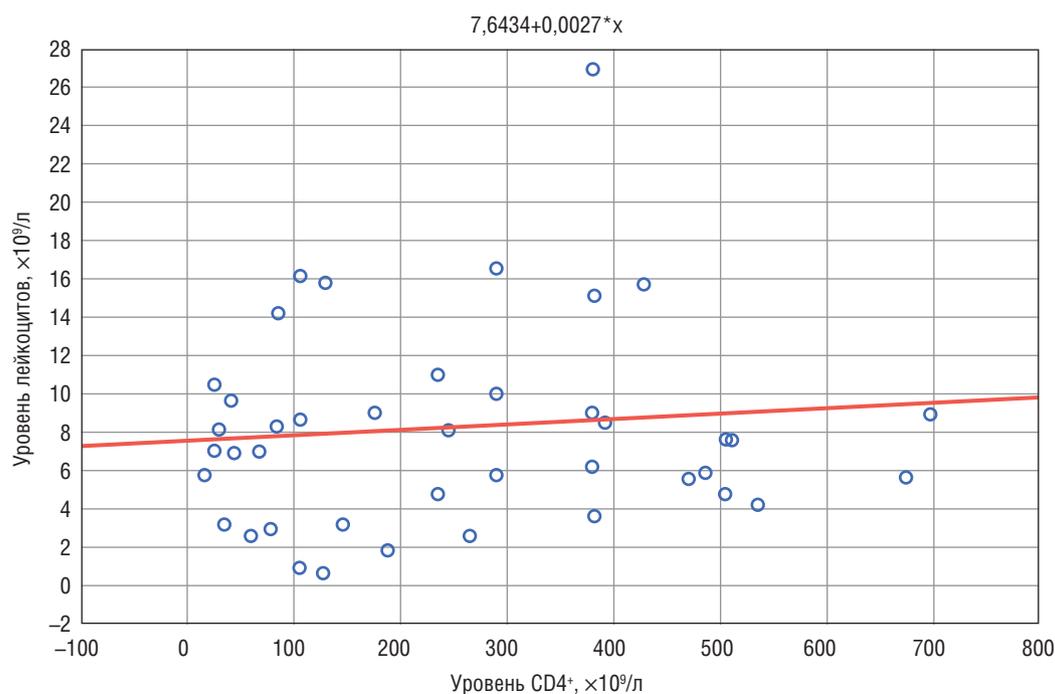


Рис. 2. Зависимость уровня эритроцитов от количества CD4⁺-клеток

CD4⁺-клеток также отмечалась положительная корреляция (рис. 3).

В полученных группах у пациентов с анемией или тромбоцитопенией диагностировались различ-

ные стадии ВИЧ-инфекции: 2, 3 и 4 стадии. В группе с лейкопенией все пациенты имели 4 стадию заболевания. Из всех пациентов с изолированным угнетением кроветворения одной линии наименьший уровень

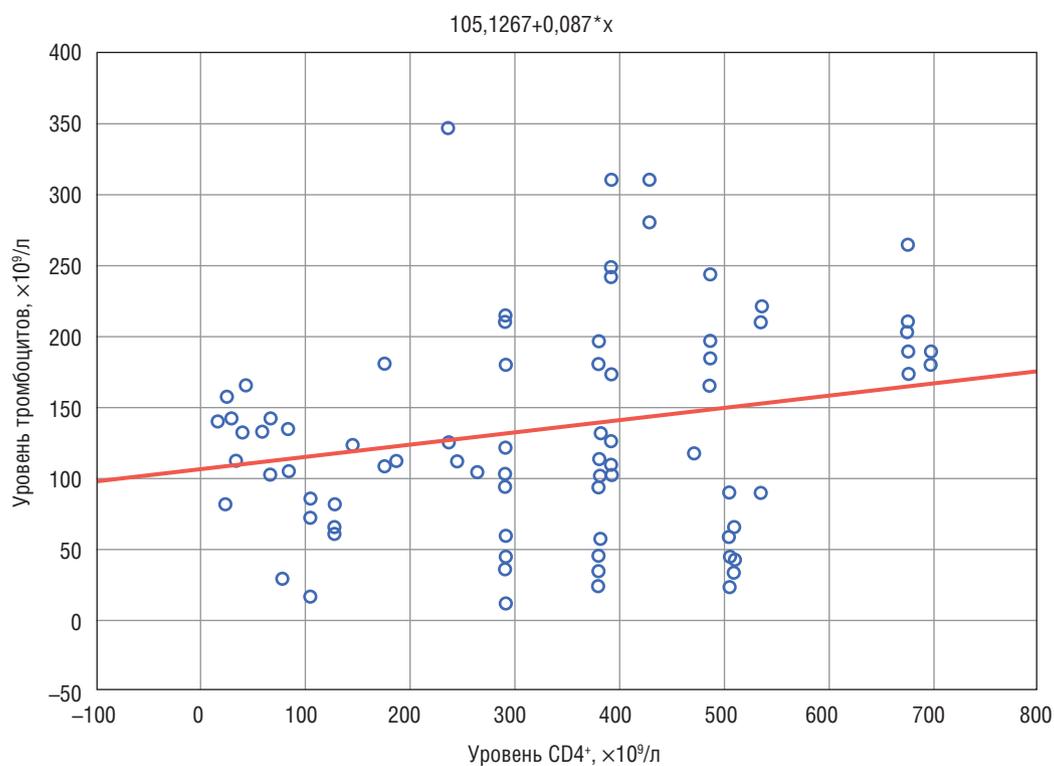


Рис. 3. Корреляция уровня тромбоцитов и количества CD4⁺-клеток

CD4⁺-лимфоцитов составил 15 кл./мкл у пациента с тромбоцитопенией.

При проведении корреляционного анализа между уровнем вирусной нагрузки и количеством форменных элементов крови установлены следующие закономерности: чем выше уровень вирусной нагрузки, тем меньше количество лейкоцитов (сильная отрицательная корреляция, критерий Спирмена $-0,034$; $p < 0,05$); количество эритроцитов и тромбоцитов значимо снижается только при вирусной нагрузке более 100 тыс. (корреляция между этими параметрами слабая отрицательная, критерий Спирмена $-0,427$; $p < 0,05$; критерий Спирмена $-0,581$; $p < 0,05$ для уровня эритроцитов и тромбоцитов соответственно).

Одновременное снижение уровня тромбоцитов и эритроцитов в анализе периферической крови отмечалось у 21 пациента (19,9%). Наименьшее количество эритроцитов в этой группе составляло $1,76 \times 10^{12}/л$, а наибольшее — $3,4 \times 10^{12}/л$. В развернутом анализе крови зафиксировано снижение гемоглобина до 50 г/л, максимальное значение этого показателя составило 120 г/л. Уровень тромбоцитов критически снижался до $7 \times 10^9/л$, самый высокий зарегистрированный показатель в данной группе $123 \times 10^9/л$. У всех пациентов с данными изменениями была установлена 4А, 4Б или 4В стадия ВИЧ-инфекции, по данным полученных иммунограмм количество CD4⁺-клеток составило от 697 до 29 кл./мкл.

Двухростковая цитопения в виде снижения уровня эритроцитов и лейкоцитов встречалась достаточно редко и была выявлена у 9 человек (8,2%). При таком виде гематологических нарушений минимальный уровень эритроцитов составлял $1,8 \times 10^{12}/л$ с гемоглобином 60 г/л, максимальное значение показателя было равно $3,15 \times 10^{12}/л$, наибольший уровень гемоглобина — 91 г/л. Наименьшее значение уровня лейкоцитов в исследуемых гемограммах составило $0,73 \times 10^9/л$, а наибольшее — $3,68 \times 10^9/л$. Все больные также имели 4 (А, Б и В) стадии заболевания с уровнем CD4⁺-клеток от 67 до 675 кл./мкл.

Нарушение продукции костным мозгом лейкоцитов и тромбоцитов было выявлено у 13 человек (11,8%) с ВИЧ. Наибольшее количество лейкоцитов составило $3,5 \times 10^9/л$, наименьшее — $0,6 \times 10^9/л$, а уровень тромбоцитов в этой группе колебался от 5 до $112 \times 10^9/л$. Среди этих пациентов у 3 человек установлена 2В стадия ВИЧ-инфекции, у 10 — 4А, 4Б и 4В стадии. Анализ иммунограмм выявил, что уровень CD4⁺-клеток доходил до 690 кл./мкл, а минимальное значение данного показателя было равно 3 кл./мкл.

Выводы

У пациентов с ВИЧ-инфекцией, включенных в исследование, наиболее часто встречаемым изолированным проявлением угнетения кроветворения яв-

лялась тромбоцитопения (у 50% пациентов), а среди двухлинейных цитопений — сочетанное снижение уровня тромбоцитов и эритроцитов (19,9%). Самой редкой формой гематологических нарушений была изолированная лейкопения (3,6%). Все пациенты с двухлинейными цитопениями имели стадию вторичных заболеваний — 4 стадию ВИЧ-инфекции (4А, 4Б, 4В). При анализе иммунограмм установлено, что количество CD4⁺-клеток значительно снижено у пациентов с двухлинейными депрессиями кроветворения. Минимальное количество CD4⁺-клеток выявлено у пациентов

с тромбоцитопенией и лейкопенией (3 кл/мкл). У пациентов со всеми видами угнетения кроветворения выявлена положительная корреляционная зависимость между количеством клеток крови (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты) и уровнем CD4⁺-клеток, что подтверждает уже имеющиеся данные о зависимости гематологических нарушений от активности ВИЧ. При оценке влияния уровня вирусной нагрузки на изменения в гемограмме обнаружена сильная отрицательная корреляционная зависимость между снижением уровня лейкоцитов и количеством копий РНК ВИЧ.

Список литературы

1. Пасечник О.А., Блох А.И., Мордык А.В., Арьян А.Р., Ситникова С.В., Иванова О.Г. Качество жизни больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом. Медицинский альманах 2017; 4 (49): 129–131. [Pasechnik O.A., Blokh A.I., Mordyk A.V., Aryan A.R., Sitnikova S.V., Ivanova O.G. Kachestvo zhizni bol'nyh VICH-assotsirovannym tuberkulezom. Medicinskij al'manah 2017; 4 (49): 129–131. (In Russ.)].
2. Довгополук Е.С., Пузырева Л.В., Сафонов А.Д., Мордык А.В., Тюменцев А.Т., Левахина Л.И., Калачева Г.А. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Сибирском федеральном округе в 2014 году. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии 2016; (2): 37–41. [Dovgopolyuk E.S., Puzyreva L.V., Safonov A.D., Mordyk A.V., Tyumencev A.T., Levahina L.I., Kalacheva G.A. Epidemicheskaya situatsiya po VICH-infekcii v Sibirskom federal'nom okruge v 2014 godu. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii 2016; (2): 37–41 (In Russ.)].
3. Леонов И.В., Пузырева, Л.В., Мордык А.В., Ситникова С.В., Антропова В.В., Хлебцова Н.В., Русанова Н.Н., Десенко А.С. Полиорганное специфическое поражение на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Забайкальский медицинский вестник 2017 (4): 111–117. [Leonov I.V., Puzyreva, L.V., Mordyk A.V., Sitnikova S.V., Antropova V.V., Hlebova N.V., Rusanova N.N., Desenko A.S. Poliorgannoe specificheskoe porazhenie na pozdnykh stadiyakh VICH-infekcii. Zabajkal'skij medicinskij vestnik 2017; (4): 111–117 (In Russ.)].
4. Покровский В.В., ред. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013: 608 [Pokrovskiy V.V., red. HIV infection and AIDS. Natsional'noe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media; 2013: 608 (In Russ.)].
5. Пузырева Л.В., Мордык А.В., Татаринцева М.П., Руднева С.Н. Вклад ВИЧ-инфекции в развитие эпидемической ситуации по туберкулезу на территории региона Западной Сибири. Дальневосточный медицинский журнал 2017; (4): 36–40. [Puzyreva L.V., Mordyk A.V., Tatarinceva M.P., Rudneva S.N. Vklad VICH-infekcii v razvitie epidemicheskoy situatsii po tuberkulezu na territorii regiona Zapadnoj Sibiri. Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal 2017; (4): 36–40 (In Russ.)].
6. Moses A.V., Williams S., Heneveld M.L. Human immunodeficiency virus infection of bone marrow endothelium reduces induction of stromal hematopoietic growth factors. Blood 1996; 87 (3): 919–925.
7. Хоффман К., Рокштро Ю.К. Лечение ВИЧ-инфекции. 2011. М.: Р. Валент; 2012: 80–152. [Hoffman K., Rockstroh Yu.K. Treatment of HIV infection 2011 Moscow: R. Valent; 2012: 80–152 (In Russ.)].
8. Барлетт Дж., Галлант Дж., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. М.: Р. Валент; 2012: 189–211. [Bartlett J., Gallant J., Pham P. Clinical aspects of HIV infection. Moscow: R. Valent; 2012: 189–211 (In Russ.)].
9. Harris R.J., Sterne J.A., Abgrall S. Prognostic importance of anaemia in HIV type-1-infected patients starting antiretroviral therapy: collaborative analysis of prospective cohort studies. Antivir. Ther. 2008; 13 (8): 959–967.

Поступила в редакцию 18.10.2019 г.

Сведения об авторах:

Мордык Анна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней Омского государственного медицинского университета; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: amordik@mail.ru; ORCID 0000-0001-6196-7256;

Пузырева Лариса Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней Омского государственного медицинского университета; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; Инфекционная клиническая больница № 1 имени Далматова Д.М.; 644010, Омск, ул. Лазо, д. 2; ORCID 0000-0003-0495-3645;

Барышникова Дарья Владимировна — аспирант кафедры фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней Омского государственного медицинского университета; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: dashenkabar@mail.ru; ORCID 0000-0001-8016-1039.