

Белоусов В.В.

Иммунологические особенности оппортунистических пневмоний у пациентов с ВИЧ-инфекцией

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург

Belousov V.V.

Immunologic features of opportunistic pneumonia in patients with HIV infection

Резюме

Целью исследования является сравнительная оценка иммунограмм у ВИЧ-инфицированных пациентов со вторичными заболеваниями легких инфекционной природы, с целью выявления критериев этиологической диагностики и предикторов осложненного или тяжелого течения.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, СПИД, оппортунистические инфекции, иммунограмма

Summary

The aim of this study is a comparative evaluation immunograms in HIV-infected patients with secondary pulmonary diseases infectious nature, in order to identify criteria for the etiological diagnosis and predictors of severe or complicated course.

Keywords: HIV, AIDS, opportunistic infections, immunogram

Введение

Не смотря на успехи в области профилактики и лечения ВИЧ-инфекции, ассоциированные с ней заболевания, остаются актуальной проблемой здравоохранения. Увеличивается количество случаев впервые выявленной ВИЧ-инфекции. За 2015 год по России выявлено 93188 больных с ВИЧ-инфекцией, что на 3,5 % больше чем в аналогичном периоде 2014 года [1]. Увеличивается количество больных, обращающихся за амбулаторной и стационарной помощью. В структуре обращаемости за медицинской помощью отмечается преобладание поздних стадий ВИЧ-инфекции с тяжелым иммунодефицитом [2]. У иммунокомпromетированных лиц этиологический спектр бронхолегочных заболеваний шире, чем у иммунокомпетентных и включает возбудителей оппортунистических заболеваний. Ранняя диагностика таких заболеваний затруднена, так как в условиях иммунодефицита клинические проявления заболевания стерты и не специфичны. Трудности диагностики приводят к назначению менее эффективной эмпирической терапии, что увеличивает длительность госпитализации и летальность.

Особую сложность представляет этиологическая расшифровка вторичных пневмоний на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. В этиологическом спектре вторичных поражений легких присутствуют грибковые, бактериальные, микобактериальные и протозойные агенты, что в условиях отсутствия патогномоничных симптомов, низкой специфичности рентгенологической картины, делает раннюю этиологическую диагностику невозможной[3].

Факторами риска развития вторичных заболеваний легких, являются нарушения клеточного и гуморального иммунитета. Пневмоцистная пневмония может возникать при изолированном В- или Т-клеточном дефиците, а также у людей со смешанными иммунодефицитами [3]. Изменения функции В-клеток, которые происходят на фоне ВИЧ-инфекции, были широко документированы и включают гипергаммаглобулинемию, повышенную экспрессию маркеров активации В-клеток, повышенную восприимчивость к апоптозу и снижение ответа на антигенную стимуляцию. Однако дефект Т-клеточного иммунитета является наиболее важным предрасполагающим фактором пневмоний различной этиологии.

У людей с ВИЧ-инфекцией в ответ на пневмонию возникают количественные и качественные дефекты CD4+ Т-клеток [5]. Степень нарушения клеточного иммунитета является критическим фактором для прогнозирования функции легких и выживаемости [6]. Общепринято, что вероятность её развития оппортунистических инфекций возрастает при снижении количества CD4+ Т-лимфоцитов менее 200 клеток в 1 мкл. Роль CD8+ Т-лимфоцитов также важна, поскольку истощение этих клеток снижает повреждение легких у больных с низким уровнем CD4+ Т-лимфоцитов [7]. Таким образом, снижение числа Т-хелперов (CD4+ Т-лимфоцитов) и увеличение содержания цитотоксических клеток (Т-супрессоры или CD8+ Т-лимфоцитов) приводит к манифестации болезни [8]. Четко доказано, что восстановление функциональной активности CD4+ Т-лимфоцитов под воздействием

Таблица 1. Показатели иммунограммы в зависимости от этиологии заболевания легкого (n=78).

| Показатели | Бактериальная пневмония n=36 | Пневмоцистная пневмония n=18 | Туберкулез легких n=24 | P |
|---------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------|---------------|
| Лейкоциты 10 ⁹ /л | 5,4±1,4 | 5,24±0,63 | 8,3±2,7 | |
| Лимфоциты 10 ⁹ /л | 0,74±0,13 | 1,1±0,07 | 0,89±0,18 | |
| Моноциты 10 ⁹ /л | 0,15±0,02 | 0,32±0,05 | 0,28±0,06 | |
| Гранулоциты 10 ⁹ /л | 4,5±1,35 | 4,5±0,27 | 7,14±2,2 | |
| IgA, г/л | 3,2±0,45 | 5±0,67 | 3,73±0,7 | p<0,05;p<0,05 |
| IgM, г/л | 3,9±0,01 | 2,77±0,14 | 2,55±0,34 | p<0,05;p<0,05 |
| IgG, г/л | 26,4±3,0 | 30,12±3,18 | 20,61±3,11 | p<0,05;p<0,05 |
| ЦИК, ЕД | 218±39,4 | 143±12,7 | 122±23, | p<0,05;p<0,05 |
| В-лимфоциты, 10 ⁹ /л | 0,07±0,019 | 0,13±0,03 | 0,06±0,007 | |
| Т-лимфоциты, 10 ⁹ /л | 0,63±0,09 | 0,85±0,16 | 0,7±0,09 | |
| Т-хелперы, 10 ⁹ /л | 0,1±0,025 | 0,1±0,02 | 0,1±0,02 | |
| Т-цитотокс, 10 ⁹ /л | 0,48±0,1 | 0,68±0,13 | 0,46±0,06 | |
| HLA-DR+ CD3+, % | 16,9±4,5 | 7,26±1,44 | 16,43±3,72 | p<0,05;p<0,05 |
| NK-клетки, % | 0,05±0,02 | 0,07±0,01 | 0,09±0,01 | |
| TNK, % | 9,15±3,68 | 1,99±0,19 | 5,1±1,21 | p<0,05;p<0,05 |
| HCT спонт., % | 10,83±2,15 | 10±1,97 | 13,83±2,21 | |
| HCT стим., % | 12,5±2,29 | 15±0,73 | 16,33±2,1 | |
| Бак. Акт. % | 41,26±5,13 | 38,12±2,3 | 32,85±3,3 | |
| Фаг-оз моно. 10 ⁹ /л | 63,56±13,03 | 78,15±1,97 | 78,4±4,1 | |
| Фаг-ознейтр. 10 ⁹ /л | 85,78±3,58 | 91,84±1,16 | 86,13±3,3 | |

антиретровирусной терапии оказывает положительное влияние на снижение риска развития заболевания [9]. В то время как восстановление CD8+ Т-лимфоцитов может привести к выраженному нарушению функции легких в результате интенсивного CD8+ Т-клеточного воспалительного ответа [10]. Другие данные, такие как длительная нейтропения, нарушение активности макрофагов, ингибция (подавление) или нейтрализация TNF-α ответа и других факторов также считаются важными [9]

Данные по изучению характера функционирования иммунной системы при пневмониях различной этиологии и тяжести течения на фоне ВИЧ-инфекции весьма скудны и противоречивы. В связи с этим, большой интерес представляет комплексное изучение иммунологических показателей при внебольничных пневмониях различной этиологии и тяжести течения.

Цель исследования - изучение основных закономерностей изменения иммунного статуса у ВИЧ-инфицированных пациентов в стадии 4-5 по классификации В.И.Покровского со вторичными заболеваниями легких.

Материалы и методы

Нами было обследовано 78 пациентов. Критериями включения в исследование были:

1. Наличие ВИЧ-инфекции с выраженным иммунодефицитом (CD4<200);
2. Наличие клинических или рентгенологических данных легочной патологии;
3. Согласие пациентов на участие в исследовании.

Всем пациентам, помимо стандартного протокола обследования, включающего общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, рентгенографию легких, ЭКГ, посевы мокроты на микрофлору и на микобактерии, посевы крови на стерильность, назначалось исследование иммунного статуса. В зависимости от окон-

чательного диагноза все пациенты разделены на 3 группы (табл. 1)

Окончательный диагноз устанавливался на основании клинико-эпидемиологической картины и ее изменения в динамике, лабораторных показателях, эффективности этиотропной терапии. Этиологическая верификация диагноза проводилась следующими методами: посев и микроскопия мокроты, ПЦР мокроты на *Pneumocystis jirovecii*, ПЦР мокроты на *Mycobacterium tuberculosis*, в диагностически сложных случаях выполнялась компьютерная томография легких.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Статистика 6.0. Определялось процентное выражение ряда данных (%), средняя арифметическая (M), средняя ошибка средней арифметической (ш). Для приведения распределения иммунологических показателей к нормальному использовалась log10-трансформация.

Для оценки статистической значимости различий между сопоставляемыми средними величинами использовался критерий Стьюдента (t). Различия считались достоверными при X = 2 - 2.5 (p<0,05), высоко достоверными при t > 2.5 (p < 0,01) и недостоверными при t < 2 (p > 0,05).

Сравнительная оценка статистических данных проводилась с помощью непараметрических методов: критерия % и точного метода Фишера.

Результаты и обсуждение

В исследовании приняло 78 пациента поступивших в инфекционный стационар ГКБ№40 в период с 2012-2015 гг. с диагнозом В-20 Пневмония?. После установления окончательного диагноза все пациенты разделены на 3 группы в зависимости от этиологии вторичных поражений легких: бактериальные пневмонии, пневмоцистная пневмония, микобактериозы.

Таблица 2. Показатели иммунограммы в зависимости от исхода заболевания (n=78)

| Показатели | Летальные n=14 | Улучшение n=64 |
|------------------------|----------------|----------------|
| Лейкоциты 10^9 /л | 6,61±1,99 | 5,65±1,17 |
| Лимфоциты 10^9 /л | 0,65±0,17 | 0,91±0,16 |
| Моноциты 10^9 /л | 0,31±0,09 | 0,25±0,04 |
| Гранулоциты 10^9 /л | 6,92±1,59 | 4,46±1,1 |
| IgA, г/л | 4,04±0,71 | 4,11±0,59 |
| IgM, г/л | 2,5±0,4 | 2,79±0,39 |
| IgG, г/л | 19,44±3,11 | 25,67±3,43 |
| ЦИК, ЕД | 117,5±33,4 | 160,34,7 |
| В-лимфоциты, 10^9 /л | 0,21±0,05 | 0,09±0,02 |
| Т-лимфоциты, 10^9 /л | 0,39±0,1 | 0,7±0,13 |
| Т-хелперы, 10^9 /л | 0,1±0,03 | 0,09±0,01 |
| Т-цитотокс, 10^9 /л | 0,26±0,05 | 0,54±0,12 |
| HLA-DR+ CD3+, % | 5,57±1,7 | 12,84±3,43 |
| NK-клетки, % | 0,09±0,03 | 0,08±0,02 |
| TNK, % | 5,18±1,51 | 4,94±2,01 |
| НСТ спонт., % | 14,33±3,52 | 10,54±2,12 |
| НСТ стим., % | 20,5±4,41 | 13,58±2,41 |
| Бак. Акт. % | 30,9±1,9 | 37,68±3,81 |
| Фаг-оз моно. 10^9 /л | 75,26±6,67 | 77,44±6,52 |
| Фаг-ознейтр. 10^9 /л | 85,91±2,13 | 88,67±2,76 |

1 группа – пациенты с бактериальными пневмониями (n=36). Средний возраст 27±1,1, в основном мужчины (66%). Летальность в этой группе составила 6 человек (16%)

2 группа – пациенты с пневмоцистной пневмонией (n=18). Средний возраст 28±2,2, в основном мужчины (70%). Летальность в этой группе составила 2 человека (11%)

3 группа – пациенты с туберкулезным поражением легких (n=24). Средний возраст 30,1±1,75. Преобладали мужчины 55%. Летальность в этой группе составила 6 (25%).

Данные иммунограмм представлены в таблицах 1. Анализ данных позволяет сделать вывод, что гиперпродукция иммуноглобулинов характерна для всех оппортунистических инфекций и является одним из проявлений иммунопатологического действия ВИЧ-инфекции. Общими для всех ВИЧ-инфицированных в стадии 4-5 по классификации В.И. Покровского будут изменения в иммунограмме связанные с признаками клеточного опустошения (уменьшение количества Т- и В- лимфоцитов), уменьшением активности фагоцитоза как спонтанного, так и стимулированного, а также снижением бактерицидной активности сыворотки.

При туберкулезе уровень иммуноглобулинов (IgA=3,73±0,7, IgM=2,05±0,4, IgG=20,61±3,11) достоверно ниже, чем советующий показатель при пневмоцистной пневмонии (ПП) (IgA=5±0,67, IgM=2,55±0,34, IgG=30,12±3,18) и бактериальных инфекций (IgA=5,12±0,18, IgM=2,77±0,14, IgG=29,55±0,5) (p<0.01; p<0.05). Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) достоверно выше в группе больных с пневмонией (ЦИК=218±39,4) чем в группе больных пневмоцистной пневмонией и туберкулезом (ЦИК=143±12,7 и ЦИК=122±23, соответственно). Активированные Т-лимфоциты (HLA-DR+ CD3+) достоверно выше в группах больных с пневмонией (16,9±4,5) и при тубер-

кулезе легких (16,43±3,72), что может быть использовано для дифференциальной диагностики этих состояний от пневмоцистной пневмонии. Фактор некроза опухоли (TNK) достоверно выше в группе больных с септической пневмонией (9,15±3,68), обгоняя по этому показателю больных туберкулезом (5,10±1,21).

Для анализ показатели иммунограмм с целью выявления критериев тяжести или осложнённого течения (таблица 2) мы разделили всех пациентов на 2 группы в зависимости от исхода госпитализации. Группа пациентов у которых лечение закончилось улучшением и выпиской (n=64). И пациенты с летальным исходом 14 человек (22%).

Статистическая обработка иммунологических показателей достоверных отличий в 2-х группах не выявило. В обеих группах выявлялись изменения в иммунограммах свойственные для течения поздних стадий ВИЧ-инфекции. Гиперпродукция иммуноглобулинов, клеточное опустошение (уменьшение количества Т- и В- лимфоцитов), уменьшением активности фагоцитоза как спонтанного, так и стимулированного, а также снижением бактерицидной активности сыворотки.

Выводы

1. Основные изменения иммунограмм у ВИЧ-инфицированных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции характеризуются гиперпродукцией иммуноглобулинов, клеточным опустошением (уменьшение количества Т- и В- лимфоцитов), уменьшением активности фагоцитоза как спонтанного, так и стимулированного, а также снижением бактерицидной активности сыворотки.

2. Совокупное использование уровня гиперпродукции иммуноглобулинов, ЦИКов, уровня активированных Т-лимфоцитов, уровня ФНО и степени бактерицидной активности сыворотки крови может помочь в дифференциальной диагностике поражений легких у ВИЧ-инфицированных.

3. Статистически значимых иммунологических критериев тяжести или неблагоприятного прогноза в настоящем исследовании не выявлено. ■

Белосов Виталий Витальевич, 620146 г. Екатеринбург, ул. Грамова 30-216, тел. 892215907474, vitalb@icloud.com

Литература:

1. Васильева Т.Е. Легочная патология у больных ВИЧ-инфекцией/Литвинова Н.Г., Шахгильдян В.И. и соавт // *Терапевтический архив*, 2007. — №11. — с. 31-35.
2. Назар О.В. Иммунологические аспекты внегоспитальной пневмонии/Андреанова И.В., Тутамир А.И., Кузнецова И.В. // *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология*. — 2008. — №5/2.
3. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение./., Ермак Т.Н., Беляева В.В., Юрин О.Г. // М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 488 с.
4. Azzam Z. Impaired compliment-mediated phagocytosis by HIV type-1 infected human monocyte-derived macrophages involves a cAMP-dependent mechanism./ Kedzierska K., Leensyah E. et al. // *AIDS Res Hum Retroviruses*. — 2006. — Vol. 22. — P. 619-629.
5. Butt AA. The association of serum lactated dehydrogenase level with selected opportunistic infection and HIV progression. / Michaels S, Kissinger P. // *Int J Infect Dis* 2002; 6: 178-81
6. Eagan R. Lung fluid immunoglobulin from HIV-infected subjects has impaired opsonic function against pneumococci./ Twigg H.L., French N. et al. // *Clin. Inf. Dis*. — 2007. — Vol. 44. — P. 1632-1638.
7. Ермак Т. Н. Оппортунистические (вторичные) заболевания у больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации : структура, клиническая диагностика, лечение. Ч. 1. Туберкулез. Пневмоцистная пневмония / Т. Н. Ермак // *Фарматека*. — 2010. — № 4. — С. 54–56.
8. Ермак Т Н. Лечение пневмоцистной пневмонии при ВИЧ-инфекции / Т. Н. Ермак // *Фарматека*. — 2003. — № 13. — С. 17–21.
9. Carmona Eva M. Update on the Diagnosis and Treatment of Pneumocystis Pneumonia / M. Eva Carmona [et al.] // *Ther. Adv. Resp. Dis*. — 2011. — Vol. 5, N 1. — P. 41–59.
10. Laurence Huang An Official ATS Workshop Summary : Recent Advances and Future Directions in Pneumocystis Pneumonia (PCP) / Laurence Huang [et al.] // *Proceedings of the American Thoracic Society*. — 2006. — Vol.3. — P. 655–664.