

## ХАРАКТЕРИСТИКА ІМУННОГО СТАТУСУ ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ХВОРИХ

Вищий державний навчальний заклад України  
«Буковинський державний медичний університет»,  
Уманський державний педагогічний університет імені Павла Тичини

*Анотація.* Встановили суттєві зміни показників клітинного імунітету у 35 хворих на ВІЛ-інфекцію, які залежали від стадії прогресування хвороби: лімфопенію, зниження кількості CD3- і CD4-клітин. А от вміст CD8-клітин достовірно зростав при II, III і IV клінічних стадіях недуги. Відповідно імунорегуляторний індекс в усіх хворих на ВІЛ-інфекцію був значно зниженим порівняно з нормою.

Виявили сильну зворотну кореляцію між рівнем ІЛ-8 і кількістю CD4-лімфоцитів ( $r=-0,73$ ,  $P<0,05$ ), значенням ІЛ-10 і кількістю CD4-лімфоцитів ( $r=-0,77$ ,  $P<0,05$ ), зворотну кореляцію середньої сили ( $r=-0,40$ ,  $P<0,05$ ) між вмістом ІЛ-17 і кількістю CD4-лімфоцитів, а також слабку пряму ( $r=0,07$ ,  $P<0,05$ ) – між значеннями ІЛ-12 та кількістю CD4-лімфоцитів.

Констатували зростання вмісту IgA при II і III клінічній стадії ВІЛ-інфекції, а також вищий рівень циркулюючих імунних комплексів при II-IV клінічних стадіях порівняно з нормою.

Зафіксували дисбаланс співвідношення сироваткових концентрацій ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-12 та ІЛ-17 у хворих з ВІЛ-інфекцією. Зокрема, значно зростав вміст прозапальних цитокінів ІЛ-8 та ІЛ-17, а також суттєво знижувався рівень прозапального ІЛ-12 у хворих з тяжким ступенем імуносупресії. Паралельно виявлене значне підвищення сироваткового рівня протизапального цитокіну ІЛ-10 на всіх стадіях ВІЛ-інфекції.

**Ключові слова:** ВІЛ-інфекція, клітинний та гуморальний імунітет,

*цитокіновий статус.*

За рейтинговою оцінкою UNODS Україна посідає 22 місце серед 123 країн світу за кількістю людей, що живуть з ВІЛ [3]. Щодня в Україні офіційно реєструються 52 нових випадки інфікування, а вісім людей помирають через СНІД [4].

Відомо, що завдяки багатьом імунологічним параметрам у таких хворих можна оцінити активність інфекційного процесу і прогнозувати подальший перебіг недуги. Проте, поряд з традиційною оцінкою клітинного імунітету при ВІЛ-інфекції, не менш важливу роль відіграють гуморальні фактори та цитокіни, значення яких різними дослідниками оцінюється по-різному.

**Мета роботи** – порівняти показники клітинного, гуморального імунітету та цитокінового статусу у хворих в різні періоди ВІЛ-інфекції та виявити ймовірний зв'язок між цими показниками.

#### **Пацієнти і методи**

Обстежено 35 хворих на ВІЛ-інфекцію, які перебували на амбулаторному спостереженні в обласному центрі профілактики та боротьби зі СНІДом м. Чернівці. Серед пацієнтів було 18 (51,4 %) чоловіків і 17 (48,6 %) жінок віком від 19 до 49 років. Середній вік становив  $(31,9 \pm 1,2)$  року. Серед зазначених осіб було 7 (20,0 %) хворих у I клінічній стадії, 15 (42,9 %) – у II, 7 (20,0 %) – у III, 6 (17,1 %) – у IV клінічній стадії.

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

При встановленні діагнозу брали до уваги клініко-епідеміологічні дані та 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). Розширений спектр імунологічних показників у хворих на ВІЛ-інфекцію був вивчений методом

проточної цитометрії.

Контрольну групу склали 30 практично здорових людей, цілком зіставних за віковою категорією та статевим складом.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного комплексу STATISTICA 6.0 з використанням методу варіаційної статистики з визначенням достовірності за допомогою непараметричного методу Вілкоксона для незалежних сукупностей. Для порівняння двох незалежних груп використовували U критерій Манна-Уїтні. Розбіжності вважали статистично значущими при  $P < 0,05$  [5].

### **Результати досліджень та їх обговорення**

Виявлені суттєві зміни показників клітинного імунітету у хворих на ВІЛ-інфекцію, які залежали від стадії прогресування хвороби (табл. 1). Встановили тенденцію до лейкопенії, хоча достовірної різниці з показником здорових осіб не було ( $P > 0,05$ ). Абсолютний вміст лімфоцитів закономірно зменшувався з прогресуванням недуги, досягаючи достовірно нижчих значень у пацієнтів в III і IV клінічних стадіях –  $(0,83 \pm 0,48)$  і  $(0,47 \pm 0,31)$  Г/л відповідно при  $(2,68 \pm 0,45)$  Г/л у здорових людей ( $P < 0,05$ ).

Кількість CD3-клітин в 1 мкл крові також зазнавала статистично вагомого зниження:  $(1388,0 \pm 192,3)$  при II,  $(1078,6 \pm 343,1)$  при III і  $(1005,5 \pm 468,2)$  при IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції ( $P < 0,05$ ).

Вміст CD4-клітин, що відповідають за хелперну субпопуляцію лімфоцитів, також був достовірно зниженим порівняно з контрольною групою ( $P < 0,05$ ), причому з прогресуванням ВІЛ-інфекції їх рівень зазнавав пропорційно менших значень – різниця зі значенням при I клінічній стадії статистично вагома ( $P < 0,05$ ). Подібні результати отримані в інших дослідженнях [6, 7].

Відзначили також достовірну відмінність вмісту CD8-клітин у ВІЛ-інфікованих і здорових осіб, причому ця відмінність пов'язана з підвищенням рівня вказаної субпопуляції лімфоцитів: при II клінічній стадії – до  $(730,3 \pm 52,4)$  і при III – до  $(829,0 \pm 85,6)$  клітин/мкл (в усіх випадках  $P < 0,05$ , рис. 1).

Відповідно імунорегуляторний індекс CD4/CD8 в усіх хворих на ВІЛ-

інфекцію був значно зниженим порівняно з нормою:  $(1,71 \pm 0,26)$  при I,  $(0,57 \pm 0,15)$  при II,  $(0,38 \pm 0,20)$  при III і  $(0,20 \pm 0,11)$  при IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції ( $P < 0,05$ ). Важливо, що значення ІРІ при II-IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції були достовірно нижчими, ніж при I стадії недуги ( $P < 0,05$ , рис. 2). Це також не суперечить даним інших дослідників [6-8].

Кількість CD16-клітин не зазнавала статистично вагомих змін, хоча й демонструвала тенденцію до зниження з прогресуванням імунодефіциту.

Встановили, що показники ІЛ-8 та ІЛ-10 статистично суттєво зростали з прогресуванням імунодефіциту. Так, при I клінічній стадії ВІЛ-інфекції вміст ІЛ-8 становив  $(45,37 \pm 14,23)$  а при IV –  $(202,16 \pm 49,11)$  пг/мл, що достовірно перевищувало значення здорових осіб –  $(14,38 \pm 5,66)$  пг/мл (відповідно  $P < 0,05$  і  $P < 0,02$ ). Важливо, що при IV клінічній стадії недуги рівень цього інтерлейкіну суттєво перевищував значення відповідного показника при I стадії ( $P < 0,05$ ).

Динаміка ІЛ-10 зазнавала подібних змін, однак його рівень при III і IV клінічних стадіях (відповідно  $(3,965 \pm 0,934)$  і  $(6,408 \pm 1,418)$  пг/мл) статистично вагомо перевищував відповідне значення при I стадії недуги –  $(1,263 \pm 0,547)$  пг/мл ( $P < 0,05$ , табл. 1).

Значення ІЛ-17 характеризувалося тенденцією до зростання і тільки при термінальній стадії ВІЛ-інфекції воно досягало  $(1,927 \pm 0,520)$  пг/мл, що достовірно перевищувало нормальний рівень –  $(0,534 \pm 0,141)$  пг/мл ( $P < 0,05$ ).

Таблиця 1

Показники клітинного, гуморального імунітету та вміст окремих інтерлейкінів у хворих на ВІЛ-інфекцію (M±m)

Показник	Клінічна стадія				Здорові особи (n=30)
	I (n=7)	II (n=15)	III (n=7)	IV (n=6)	
Лейкоцити, Г/л	5,41±1,34	5,14±0,93	6,62±1,91	4,12±2,40	6,73±0,62
Лімфоцити, Г/л	2,08±0,80	1,44±0,42	0,83±0,48*	0,47±0,31*	2,68±0,45
CD3, клітин/мкл	1822,6±681,7	1388,0±192,3*	1078,6±343,1*	1005,5±468,2*	1993,6±188,9
CD4, клітин/мкл	1018,2±233,3	419,3±54,1*,**	317,7±52,6*,**	117,9±82,4*,**	1422,5±95,7
CD8, клітин/мкл	596,6±89,9	730,3±52,4*	829,0±85,6*	590,3±110,5	537,8±60,2
CD16, клітин/мкл	341,7±82,6	292,6±30,7	288,9±54,4	243,8±49,3	354,3±51,0
CD4/CD8	1,71±0,26*	0,57±0,15*,**	0,38±0,20*,**	0,20±0,11*,**	2,65±0,27
ІЛ-8, пг/мл	45,37±14,23*	76,02±19,21*	96,15±36,07*	202,16±49,11*,**	14,38±5,66
ІЛ-10, пг/мл	1,263±0,547*	2,363±0,408*	3,965±0,934*,**	6,408±1,418*,**	0,118±0,033
ІЛ-12, пг/мл	5,45±2,44	5,89±1,23	3,84±1,96	1,53±0,88*	7,85±2,13
ІЛ-17, пг/мл	0,725±0,364	1,348±0,516	0,820±0,315	1,927±0,520*	0,534±0,141
IgA, г/л	1,64±0,61	2,32±0,34*	2,64±0,47*	1,81±0,51	1,39±0,26
IgM, г/л	1,73±0,52	1,28±0,33	1,10±0,46	0,85±0,44	1,88±0,31
IgG, г/л	6,24±1,76	5,79±0,85	6,41±1,59	5,43±1,46	6,54±1,60

ЦК, опт. од.	68,6±12,7	118,9±25,3*	152,4±51,0*	191,2±68,6*	52,7±8,5
--------------	-----------	-------------	-------------	-------------	----------

Примітки:

1. \* – достовірна ( $P < 0,05-0,02$ ) різниця за критерієм Манна-Уїтні порівняно з показником у здорових осіб;
2. \*\* – достовірна ( $P < 0,05$ ) різниця за критерієм Манна-Уїтні порівняно з показником при I клінічній стадії.

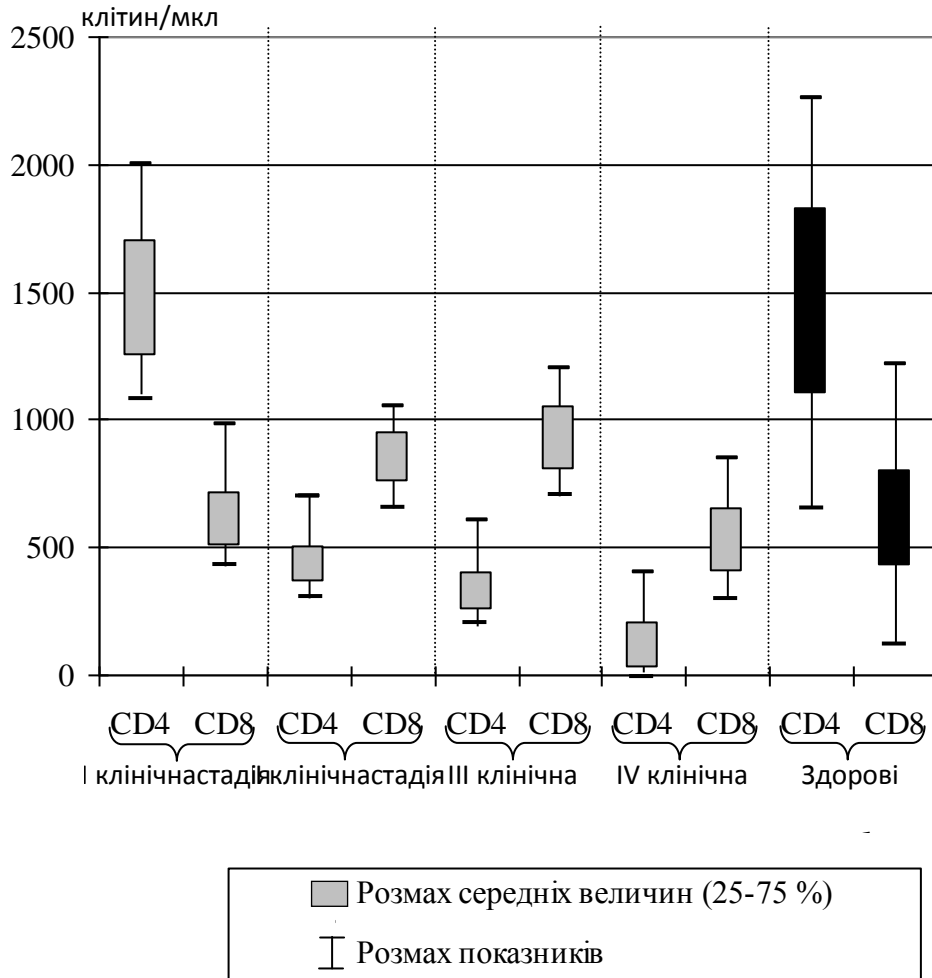


Рис. 1. Показники CD4- і CD8-кластерних клітин у хворих на ВІЛ-інфекцію.

Аналіз динаміки ІЛ-12 дозволив констатувати тенденцію до зниження цього показника при III і достовірну зміну при IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції –  $(1,53 \pm 0,88)$  при нормі  $(7,85 \pm 2,13)$  пг/мл ( $P < 0,05$ ).

При проведенні кореляційного аналізу між показниками клітинної ланки імунітету і вмістом цитокінів у сироватці крові хворих з ВІЛ-інфекцією була виявлена сильна зворотна кореляція ( $r = -0,73$ ,  $P < 0,05$ ) між рівнем ІЛ-8 і кількістю CD4-лімфоцитів, сильна зворотна кореляція ( $r = -0,77$ ,  $P < 0,05$ ) між значенням ІЛ-10 і кількістю CD4-лімфоцитів, зворотна кореляція середньої сили ( $r = -0,40$ ,  $P < 0,05$ ) між вмістом ІЛ-17 і кількістю CD4-лімфоцитів, а також слабка пряма ( $r = 0,07$ ,  $P < 0,05$ ) – між значеннями ІЛ-12 та кількістю CD4-лімфоцитів.

Таким чином, ми зафіксували дисбаланс співвідношення сироваткових концентрацій ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-12 та ІЛ-17 у хворих з ВІЛ-інфекцією. Зокрема, значне підвищення вмісту прозапальних цитокінів ІЛ-8 та ІЛ-17, а також значне зниження прозапального ІЛ-12 у хворих з тяжким ступенем імуносупресії. Паралельно виявлене значне підвищення сироваткового рівня протизапального цитокіну ІЛ-10, основними продуцентами якого є регуляторні Т-хелпери, на всіх стадіях ВІЛ-інфекції незалежно від ступеня імуносупресії.

Як відомо, у хворих на ВІЛ-інфекцію відмічається істотне зменшення субпопуляції Th17, в тому числі у лімфоїдних тканинах асоційованих зі слизовими оболонками (травного каналу, дихальних шляхів). Саме тут Th17 виконують дуже важливу функцію контролю локальної мікрофлори і пригнічення її транслокації (з кишечника) у внутрішнє середовище організму. Провідну роль при цьому відіграє локальна секреція ІЛ-17, який також підтримує активну проліферацію гастроінтестинальних ентероцитів, що є активним захисним механізмом [9].



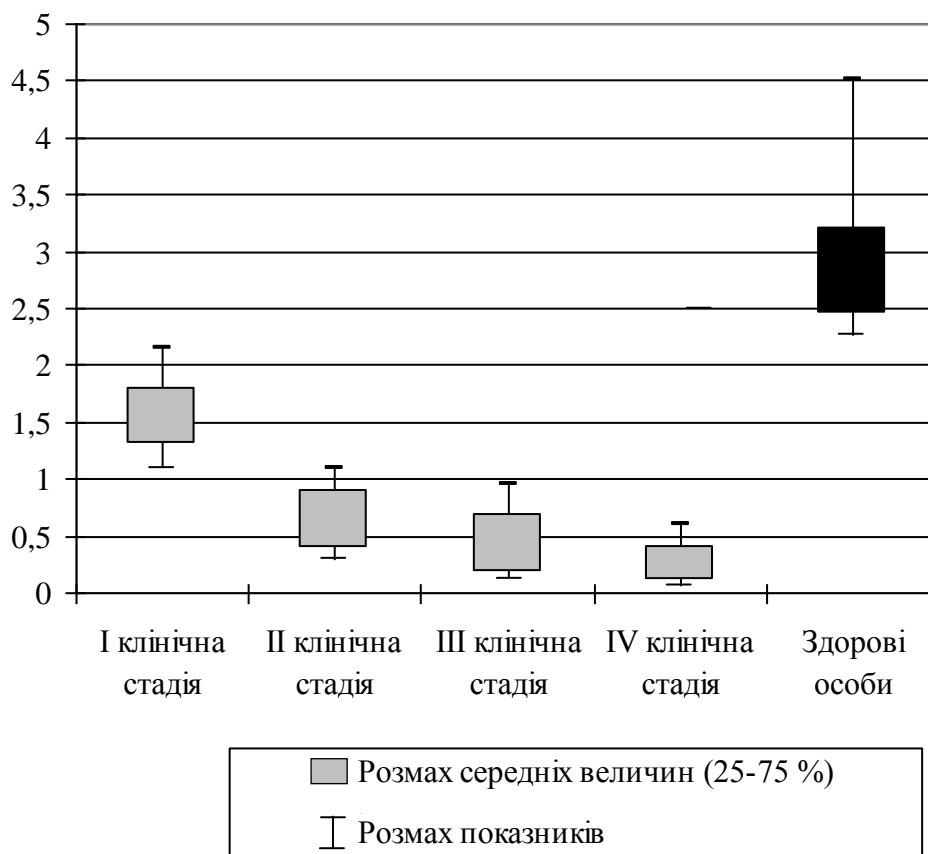


Рис. 2. Показники імунорегуляторного індексу у хворих на ВІЛ-інфекцію.

Пригнічення функції Th17, за рахунок їх ушкодження ВІЛ, призводить до порушення цілісності епітелію слизових оболонок і транслокації мікроорганізмів та їх токсинів безпосередньо у кров з подальшим системним розповсюдженням. Як результат – має місце системна імунна активація, яка призводить до вибуху реплікації ВІЛ у Т-хелперах з подальшим різким зниженням кількості CD4-лімфоцитів і прогресуванням захворювання. При цьому у хворих можуть розвиватися різні опортуністичні інфекції, зокрема бактерійні і грибкові, при яких Th17 відіграють важливу захисну роль. Відповідно має місце підвищення продукції низки цитокінів Th17, зокрема ІЛ-17, вже не тільки локально на слизових оболонках, а також підвищується концентрація у сироватці крові.

Показники гуморального імунітету, зокрема рівні IgM та IgG, у ВІЛ-інфікованих не відрізняються від значень у здорових осіб, тоді як вміст IgA при

II і III клінічній стадії ВІЛ-інфекції (відповідно  $(2,32 \pm 0,34)$  і  $(2,64 \pm 0,47)$  г/л) суттєво перевищував значення контрольної групи ( $P < 0,05$ ). Також виявили вищий рівень циркулюючих імунних комплексів при II-IV клінічних стадіях (відповідно  $(118,9 \pm 25,3)$ ,  $(152,4 \pm 51,0)$  і  $(191,2 \pm 68,6)$  од.) порівняно з контрольною групою ( $P < 0,05$ ). Отже, отримані дані свідчать про залучення до інфекційного процесу CD4-клітин – кластерів, що є мішенями для вірусу імунодефіциту людини [6, 10]. Підвищення рівня секреторного IgA свідчить про імунну відповідь на рівні місцевого, локального протиінфекційного захисту, проте його напруженість для того, щоб локалізувати збудника або елімінувати його з організму, недостатня.

Аналізуючи рівень ЦК, встановили, що цей показник у хворих у II, III і IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції суттєво перевищує значення контрольної групи ( $P < 0,05$ , табл. 1). Причому максимальне значення рівня ЦК склало аж 530 опт. од. (рис. 3).

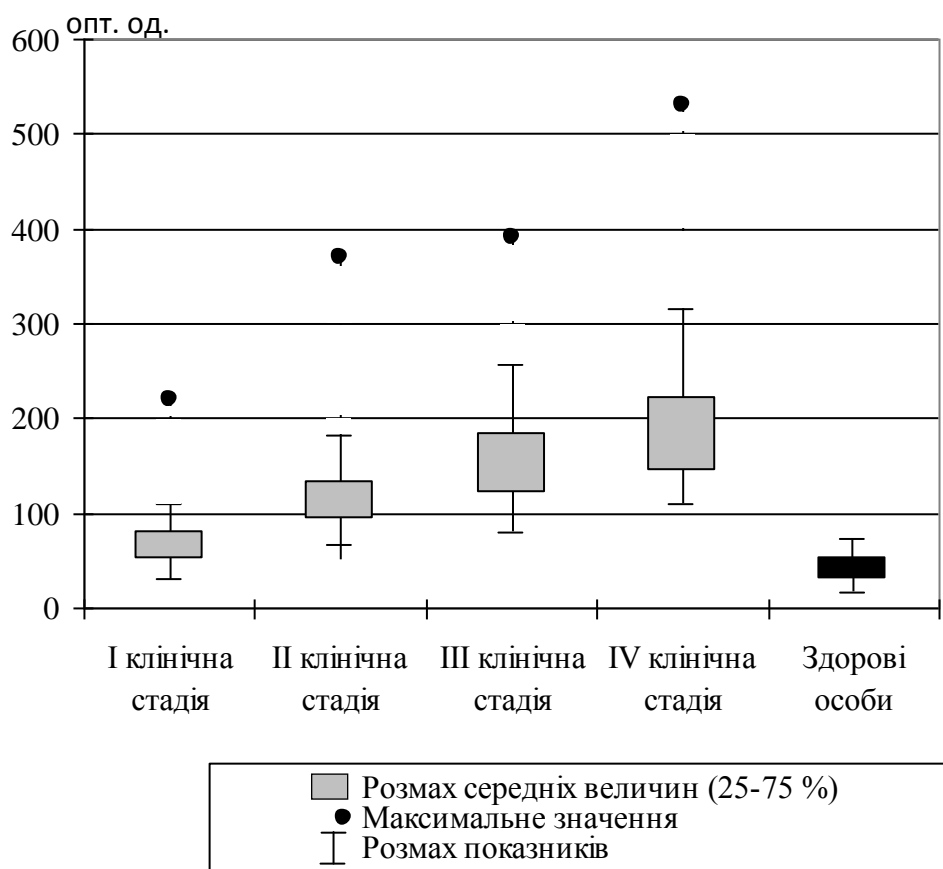


Рис. 3. Циркулюючі імунні комплекси у хворих на ВІЛ-інфекцію.

Накопичення ЦК в організмі ВІЛ-інфікованих свідчить про порушення функції всіх ланок імунної відповіді: недостатність фагоцитарної функції клітин, що беруть участь в поглинанні ЦК, надмірне попадання в кров вірусних антигенів, недостатню активність системи комплементу й інші фактори.

Таким чином, виявлені зміни зазначених показників можна використати як критерій оцінки ступеня тяжкості, перебігу і прогнозу захворювання.

## **Висновки**

1. У ВІЛ-інфікованих розвивається дисбаланс співвідношення сироваткових концентрацій ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-12 та ІЛ-17. Зокрема, значно зростає вміст прозапальних цитокінів ІЛ-8 та ІЛ-17, а також суттєво знижується рівень прозапального ІЛ-12 у хворих з тяжким ступенем імуносупресії. Паралельно виявлене значне підвищення сироваткового рівня протизапального цитокіну ІЛ-10 на всіх стадіях ВІЛ-інфекції.

2. У хворих на ВІЛ-інфекцію суттєво змінюються показники клітинного імунітету, які залежать від стадії прогресування хвороби: лімфопенія, зниження кількості CD3- і CD4-клітин. А от вміст CD8-клітин достовірно зростає при II, III і IV клінічних стадіях недуги. Відповідно імунорегуляторний індекс в усіх хворих на ВІЛ-інфекцію значно знижується порівняно з нормою.

3. За умов інфікування ВІЛом зростають вміст IgA при II і III клінічній стадії імунодефіциту, а також рівень циркулюючих імунних комплексів при II-IV клінічних стадіях порівняно з нормою.

4. Виявили сильну зворотну кореляцію між рівнем ІЛ-8 і кількістю CD4-лімфоцитів ( $r=-0,73$ ,  $P<0,05$ ), значенням ІЛ-10 і кількістю CD4-лімфоцитів ( $r=-0,77$ ,  $P<0,05$ ), зворотну кореляцію середньої сили ( $r=-0,40$ ,  $P<0,05$ ) між вмістом ІЛ-17 і кількістю CD4-лімфоцитів, а також слабку пряму ( $r=0,07$ ,  $P<0,05$ ) – між значеннями ІЛ-12 та кількістю CD4-лімфоцитів.

## **Література**

1. Щербінська А. М. Медичні аспекти проблеми ВІЛ / СНІД в Україні / А.

М. Щербінська // Мистецтво лікування. – 2006. – № 2. – С. 26-30.

2. Москалюк В. Д. Аналіз особливостей перебігу ВІЛ-інфекції / СНІДу в Чернівецькій області / В. Д. Москалюк, Х. І. Возна // Буковинський медичний вісник. – 2013. – № 2 (66). – С. 196-199.

3. Україна посідає 22 місце у світі за кількістю ВІЛ-інфікованих громадян [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://news.finance.ua/ua/~1/0/all/2013/11/27/313768>.

4. Молодь – найбільш вразлива до ВІЛ група населення. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [www.unfra.org.ua/news/210.html](http://www.unfra.org.ua/news/210.html)

5. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – Киев: МОРИОН, 2000. – 320 с.

6. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение. Подобр. ред. В. В. Покровского (2-е изд., испр. и доп.) / В. В. Покровский, Т. Н. Ермак, В. В. Беляева, О. Г. Юрин. – М.: ГЭОТАР Медицина, 2003. – 488 с.

7. Меленко С. Р. Клінічна характеристика ВІЛ-інфекції/СНІДу на Буковині / С. Р. Меленко, В. Д. Москалюк // Сучасні інфекції. – 2010. – № 3. – С. 35-39.

8. Азовцева О. В. Клинико-патогенетическое и прогностическое значение изменений иммунного статуса и антиоксидантной системы у больных герпес- и ВИЧ-инфекцией: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.10 – инфекционные болезни / О. В. Азовцева. – Великий Новгород, 2005. – 20 с.

9. Brenchley J. M. Differential Th17 CD4 T-cell depletion in pathogenic and nonpathogenic lentiviral infections / J. M. Brenchley, M. Paiardini, K. S. Knox // Blood. – 2008. – Vol. 112. – P. 2826-2835.

10. Рахманова А. Г. ВИЧ-инфекция. Клиника и лечение / А. Г. Рахманова. – СПб, 2000. – 367 с.