

ИЗУЧЕНИЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ

Л. Пузырева, кандидат медицинских наук,
А. Сафонов, доктор медицинских наук
Омский государственный медицинский университет
E-mail: puzirevalv@mail.ru

Тромбоцитопения – известное осложнение, связанное с прогрессирующим инфекцией вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Изучены распространенность тромбоцитопении и связанные с ней изменения у ВИЧ-инфицированных пациентов в Омске, не получавших активную антиретровирусную терапию.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, тромбоцитопения, уровень CD4-лимфоцитов.

Заболелаемость ВИЧ-инфекцией в Омской области с 2012 по 2015 г. увеличилась на 197,2% [1, 2], что диктует необходимость продолжения изучения различных сторон патогенеза и клиники этой актуальной нозологии. Как известно, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), инфицируя некоторые клетки иммунной системы, разрушает или нарушает их функцию [3]. Нарастающий иммунодефицит у пациентов с ВИЧ-инфекцией способствует развитию различных так называемых оппортунистических заболеваний бактериальной, вирусной и другой этиологии, исход которых зависит от уровня CD4-лимфоцитов и проводимой антиретровирусной терапии (АРТ) [4–6].

Следует отметить, что при ВИЧ-инфекции, кроме уменьшения количества и снижения активности CD4-лимфоцитов, могут также повреждаться и другие клетки периферической крови. Цитопения проявляется анемией, нейтропенией, тромбоцитопенией и возникает у большинства пациентов со СПИДом [7, 8].

Известно, что различные цитопении регистрируются даже при отсутствии химиотерапевтического лечения и наличия оппортунистических заболеваний различной природы, что подтверждает непосредственную роль ВИЧ в индукции указанных гематологических нарушений [9].

Тромбоцитопения является распространенным гематологическим расстройством у ВИЧ-инфицированных пациентов, опасность которой проявляется возможностью возникновения кровотечения, превышающая аналогичный риск при проведении оперативного лечения [10]. Заболелаемость тромбоцитопенией регистрируется примерно у 40% ВИЧ-инфицированных и приблизительно у 10% из них это может быть первым признаком СПИДа [11]. Основными причинами тромбоцитопении являются их ускоренное разрушение антитромбоцитарными антителами и недостаточное образование тромбоцитов из инфицированных мегакариоцитов. Кроме того, на ранней стадии развития тромбоцитов ВИЧ может подавлять мегакариопоз на разных стадиях дифференцировки стволовых клеток CD34-предшественников, что может способствовать снижению уровня тромбоцитов в кровообращении. У ВИЧ-инфицированных регистрируется увеличение в сыроворотке

тромбопоэтина и значительное увеличение комплексов ТРО-с-MpI на поверхности тромбоцитов [12].

Коллективом авторов были протестированы пациенты с ВИЧ-инфекцией на наличие аутологичных и аллогенных антител к клеткам крови с использованием прямого и непрямого теста Кумбса. У 37,5% пациентов были обнаружены антитела IgG к тромбоцитам, циркулирующим в крови (обнаруженные методом иммуноферментного анализа) и связанные с тромбоцитами (обнаружено методом радиоиммунного анализа). Наличие перекрестных реакций между gp120 ВИЧ и тромбоцитами gp3a приводило к образованию антител к тромбоцитам и, следовательно, к уменьшению числа тромбоцитов [13].

Известно, что АРТ оказывает как положительное (повышение гемоглобина, тромбоцитов [14], так и отрицательное влияние на гематологические показатели крови (увеличение агрегации тромбоцитов) [15]. Имеются работы, описывающие положительный эффект введения пегилированного рекомбинантного фактора развития роста мегакариоцитов человека (PEG-гHu-MGDF) ВИЧ-инфицированным пациентам, что проявлялось увеличением количества тромбоцитов до нормальных уровней [12].

Таким образом, проведено значительное число разнообразных исследований по изучению тромбоцитопении у ВИЧ-инфицированных пациентов с различными объяснениями и выводами, что свидетельствует о необходимости дальнейших исследований в этой области.

Целью исследования было оценить распространенность тромбоцитопении у ВИЧ-инфицированных пациентов, не получавших лечение АРТ, определить зависимость между тромбоцитопенией и количеством клеток CD4-лимфоцитов у этих пациентов.

Проведен ретроспективный анализ 100 стационарных карт (форма 003у) больных, получавших лечение в БУЗОО «Инфекционная клиническая больница №1 им. Д.М. Далматова» в период с 2009 по 2014 г. Критериями включения в исследование были: подтвержденный диагноз ВИЧ-инфекции, возраст от 18 до 45 лет, отсутствие АРТ. Критерии исключения: возраст моложе 18 и старше 45 лет, прием АРТ, ложноположительный результат на ВИЧ, злокачественные новообразования, терапия интерфероном, химиотерапия. Тромбоцитопению определяли при снижении количества клеток $<150 \cdot 10^9/\text{л}$ [11].

Пациенты были в возрасте 18–45 лет (средний возраст $25,7 \pm 5,1$ года). Женщины составили 38,0% обследованных. Большинство (84,0%) участников исследования были городскими жителями.

Большинство (90,0%) пациентов официально не работали, а более половины (55,0%) имели судимость. Характерным было наличие различных вредных привычек (88,0%), среди которых значительную долю (76,0%) составила наркомания.

Основным путем заражения было парентеральное употребление наркотических и сильнодействующих средств (76,0%), в меньшей степени – беспорядочные половые связи (23,0%).

Для обработки информации и анализа данных использовали статистическое программное обеспечение Statistica 6 [16]. Применяли методы описательной статистики (минимум, максимум, среднее и стандартное отклонение). Для выявления статистических связей между тромбоцитопенией и уровнями CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузки пациентов проведен корреляционный анализ с определением коэффи-

циента ранговой корреляции Спирмена. Сила корреляционной связи оценивалась следующим образом: при r от 0 до -0,25 и до 0,25 – как слабая; при r от 0,26 до 0,5 (от -0,26 до -0,5) – как умеренная; при r от 0,51 до 0,75 (от -0,51 до -0,75) – как средняя; при r от 0,76 до 1,0 – как сильная (как положительная, так и отрицательная). Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ВИЧ-инфекция в наблюдаемой группе пациентов была зарегистрирована в период с 1999 по 2014 г., тогда как большинство пациентов (76,0%) узнали о своем статусе в период с 2004 по 2012 гг. Несмотря на то, что на момент госпитализации все пациенты были осведомлены о своем ВИЧ-положительном статусе, регулярно посещали Центр профилактики и борьбы со СПИДом только 16,0% больных. Длительность ВИЧ-инфекции составила от 1,2 до 7,2 года.

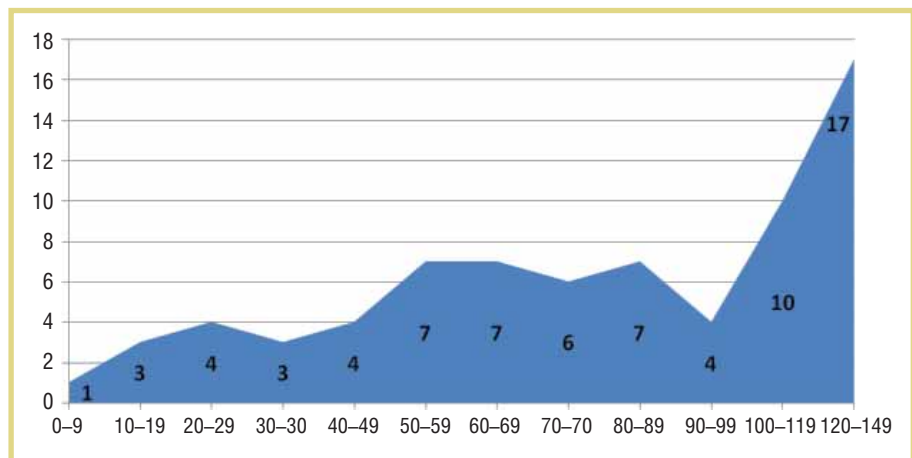


Рис. 1. Характеристика распределения уровня тромбоцитов среди пациентов с ВИЧ-инфекцией (n=73); абс.

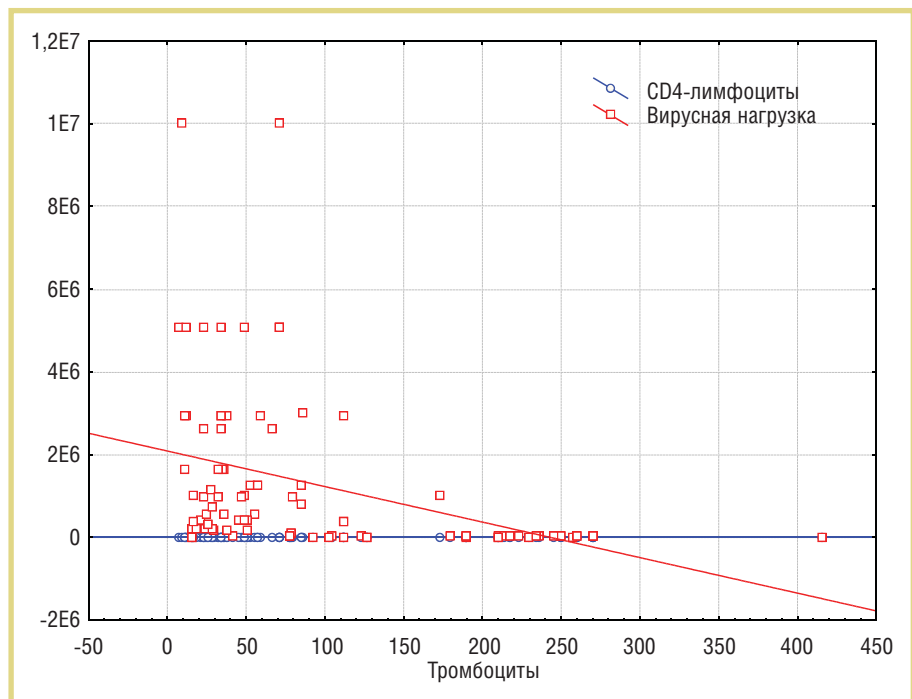


Рис. 2. График рассеивания уровня вирусной нагрузки и количества CD4-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных в зависимости от тромбоцитов

На стационарное лечение пациенты поступили в связи с ухудшением самочувствия и появлением жалоб на головную боль (30,0%), головокружение (27,0%), тошноту (20,0%), рвоту (7,0%), повышение температуры тела (83,0%), кашель (32,0%), отеки на ногах (25,0%), одышку при физической нагрузке (46,0%). При объективном осмотре у 53,0% пациентов состояние было расценено как тяжелое, у остальных – как средней степени тяжести. В зависимости от динамики и тяжести заболевания у 62,0% больных проводилась интенсивная терапия в отделении реанимации.

Общая распространенность тромбоцитопении достигла 73 (73,0%) случаев. В дальнейшем описание результатов будет касаться только этой группы. Уровень тромбоцитов у участников исследования (n=73) был в пределах от $7 \cdot 10^9/л$ до $127 \cdot 10^9/л$ (среднее значение – $50,90 \pm 4,17 \cdot 10^9/л$). Среднее число CD4-лимфоцитов было $242,14 \pm 22,19$ клеток/мкл. Вирусная нагрузка в среднем составила $1\ 645\ 566 \pm 249\ 600$ (от минимального 575 до 10 000 121) копий РНК ВИЧ/мл.

У наблюдаемых пациентов с ВИЧ-инфекцией в соответствии с классификацией В.И. Покровского (2001) [17] были установлены следующие клинико-патогенетические варианты заболевания: стадия ПБ – у 4 (5,5%) обследованных, ПВ – у 6 (8,8%), IVA – у 22 (30,1%), IVB – у 17 (23,3%), IVB – у 24 (32,9%) пациентов. Тяжелая степень тромбоцитопении (тромбоцитов $< 50 \cdot 10^9/л$) выявлена у 28,8% больных с ВИЧ-инфекцией (рис. 1). В данной группе летальный исход наблюдался у 4 пациентов в связи с развитием желудочно-кишечных кровотечений.

В результате корреляционного анализа Спирмена выявлена умеренная отрицательная связь между уровнем тромбоцитов и вирусной нагрузкой ($r = -0,599643$; $p = 0,000$) и умеренная положительная – между уровнем тромбоцитов и CD4-лимфоцитов ($r = 0,35562$; $p = 0,000$) (рис. 2).

Таким образом, при снижении уровня CD4-лимфоцитов и увеличении вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных пациентов повышается риск развития тромбоцитопении. Эта проблема особенно значима в условиях ограниченных терапевтических возможностей. Врачебному персоналу, осуществляющему наблюдение и лечение ВИЧ-инфицированных, необходимо контролировать уровень тромбоцитов и своевременно проводить коррекцию терапевтических мероприятий.

Литература

1. Калачева Г.А., Тюменцев А.Т., Довгополюк Е.С. и др. Аналитический обзор эпидемии ВИЧ-инфекции в Сибирском федеральном округе в 2014 г. / Омск, 2015; с. 4-7.

2. Мордык А.В., Пузырева Л.В., Ситникова С.В. и др. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Омской области с 1996 по 2013 гг. // Медицинский альманах. – 2014; 32 (2): 62–4.
3. Levy J. HIV pathogenesis, 25 years of progress and persistent challenges // AIDS. – 2009; 23: 147–60.
4. Пузырева Л.В., Сафонов А.Д., Русанова Н.Н. и др. Летальность от туберкулезного менингита в Омской области за период с 2009 по 2014 годы // Забайкальский мед. вестник. – 2015; 4: 63–6.
5. Мордык А.В., Ситникова С.В., Пузырева Л.В. Опыт применения противотуберкулезной и антиретровирусной терапии у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией // Журн. инфектол. – 2014; 6 (3): 51–5.
6. Мордык А.В., Ситникова С.В., Пузырева Л.В. и др. Оценка характера туберкулезного процесса на исход стационарного этапа лечения пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции // Мед. вестн. Северного Кавказа. – 2015; 10 (3): 207–11.
7. Zon L., Arkin C., Groopman J. Haematologic manifestations of the human immune deficiency virus (HIV) // J. Haematol. – 1987; 66: 251–6.
8. Moses A., Nelson J., Bagby G. The influence of human immunodeficiency virus-1 on hematopoiesis // Blood. – 1998; 91: 1479–95.
9. Alexaki A., Wigdahl B. HIV-1 infection of bone marrow hematopoietic progenitor cells and their role in trafficking and viral dissemination // PLoS Pathog. – 2008; 4: 210–5.
10. Шиффман Ф.Д. Патофизиология крови. Пер с англ. / М., СПб: Издательство БИНОМ – Невский диалект, 2000; 448 с.
11. Хайретдинов Р.К., Давыдкин И.Л., Куртов И.В. и др. Тромбоцитопения при ВИЧ-инфекции // Вестн. РУДН. Серия: Медицина. – 2010; 3: 129–32.
12. Sundell I., Koka P. Thrombocytopenia in HIV infection: impairment of platelet formation and loss correlates with increased c-Mpl and ligand thrombopoietin expression // Curr. HIV Res. – 2006; 4 (1): 107–16.
13. Kravchenko A., Poliakova A., Khasbekova S. et al. Autoantibodies to the thrombocytes and erythrocytes in HIV-infected patients // Zh. Microbiol. Epidemiol. Immunobiol. – 1999; 1: 78–80.
14. Kibaru E., Nduati R., Wamalwa D. et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on hematological indices among HIV-1 infected children at Kenyatta National Hospital-Kenya: retrospective study // AIDS Res. Ther. – 2015; 12: 26. DOI: 10.1186/s12981-015-0069-4.
15. Rezer J., Souza V., Thorstenberg M. et al. Effect of antiretroviral therapy in thromboregulation through the hydrolysis of adenine nucleotides in platelets of HIV patients // Biomed. Pharmacother. – 2016; 79: 321–8. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.02.008.
16. Гудинова Ж.В. Дружелюбная статистика: анализ и прогнозирование здоровья в популяционных исследованиях: обучающие технологии, пошаговые инструкции [Электронный ресурс] / Омск: Омская государственная медицинская академия, 2007. – 1 эл.-опт. диск (CD-ROM).
17. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД. Клинические рекомендации / М., 2010; 186 с.

INVESTIGATION OF THROMBOCYTOPENIA IN THE HIV-INFECTED

L. Puzyreva, Candidate of Medical Sciences; *A. Safonov*, MD
Omsk State Medical Academy

Thrombocytopenia is a known complication associated with HIV infection progression. The prevalence of thrombocytopenia and associated changes in HIV-infected patients in Omsk, who did not receive active antiretroviral therapy, was investigated.

Key words: HIV infection, antiretroviral therapy, thrombocytopenia, CD4 lymphocyte count.