

Д.Г. Живиця

## ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ ВИЗНАЧЕННЯ АНТИТІЛ ДО ЗБУДНИКІВ ОПОРТУНІСТИЧНИХ ІНФЕКЦІЙ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ ІМУНОДЕФІЦИТУ ТА СТАДІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ

Запорізька медична академія післядипломної освіти

Вивчено залежність титрів антитіл до збудників опортуністичних інфекцій від різних факторів. У хворих на ВІЛ-інфекцію відмічається великий відсоток інфікування *CMV* і *EBV* (93 та 98 % відповідно) й *Toxoplasma gondii* (58 %), і у більшості пацієнтів ці інфекції мають латентний перебіг. Доведено, що середньгеометричні титри антитіл у хворих на ВІЛ-інфекцію не залежать від статі, віку, ступеня імуносупресії та стадії захворювання. У хворих на СНІД з клінічними проявами опортуністичних інфекцій, спричинених *CMV*, *EBV* та *Toxoplasma gondii*, серологічні тести на визначення антитіл (як *IgM*, так і *IgG*) не відрізняються від загальної групи ВІЛ-інфікованих та не мають змін в динаміці захворювання.

**Ключові слова:** ВІЛ-інфекція, антитіла, опортуністичні інфекції

Проблема ВІЛ-інфекції залишається актуальною для охорони здоров'я і громадськості практично всіх країнах світу [1]. За останні 5 років кількість випадків ВІЛ-інфекції в Україні зросла в 20 разів. Зараз в Україні офіційно зареєстровано більше 140 тис. ВІЛ-інфікованих, однак, за даними деяких фахівців, їх число насправді досягає 500 тис. осіб [2].

Характерна ознака ВІЛ-інфекції – тяжкий імунodefіцит, обумовлений прогресуючим зниженням числа CD4-лімфоцитів і їхньою функціональною недостатністю. Добре відомо, що зниження числа CD4-лімфоцитів при ВІЛ-інфекції підвищує ризик опортуністичних інфекцій, злоякісних новоутворень та інших захворювань, які віднесено до діагностичних критеріїв СНІДу [1].

Опортуністичні інфекції – пізні ускладнення ВІЛ-інфекції – у більшості випадків розвиваються при числі CD4-лімфоцитів менше 200 клітин/мкл. Вони є головною причиною клінічних проявів і смерті при ВІЛ-інфекції [1]. Серед опортуністичних захворю-

вань значний відсоток складають герпетичні інфекції, зокрема цитомегаловірусна (*CMV*-інфекція) [3] та Епштейна-Барр-вірусна (*EBV*-інфекція), а також токсоплазмоз [4]. У всіх ВІЛ-інфікованих проводиться скринінг на наявність збудників вищезгаданих інфекцій шляхом визначення титрів специфічних імуноглобулінів. Серологічне обстеження проводиться також за наявності клінічних ознак захворювань (наприклад, токсоплазменого енцефаліту чи цитомегаловірусного хоріоретиніту).

Відомо, що HIV не інфікує В-лімфоцити, однак функція цих клітин при ВІЛ-інфекції помітно страждає через пряму дію вірусного білка gp120, порушення балансу цитокінів, зниження стимуляції В-лімфоцитів Т-хелперами [5]. Як наслідок, на пізніх стадіях хвороби у частини хворих, за даними деяких авторів, виникає гіпо- $\gamma$ -глобулінемія.

Набагато частіше відбувається неспецифічна поліклональна активація В-лімфоцитів, що призводить до гіпер- $\gamma$ -глобулінемії. Дослідження В-лімфоцитів *in vitro* показали, що при ВІЛ-інфекції підвищується спонтанна секреція імуноглобулінів і їх проліферація, але при цьому знижуються секреція та проліферація специфічних імуноглобулінів у відповідь на відомі антигени і специфічні для В-лімфоцитів мітогени. До гіпер- $\gamma$ -глобулінемії також призводять підвищені рівні ІЛ-10 та ІЛ-15 [6, 7].

Тому, не зважаючи на переважно підвищений рівень  $\gamma$ -глобулінів, у ВІЛ-інфікованих є функціональна гіпо- $\gamma$ -глобулінемія, оскільки в них знижений синтез специфічних антитіл при первинній і вторинній імунній відповіді. Знижено гуморальну відповідь як на Т-залежні, так і на Т-незалежні антигени [8]. За даними окремих дослідників [9, 10], при прогресуванні імунodefіциту відбувається також зниження числа В-лімфоцитів (переважно з фенотипом CD23/CD62L – В-лімфоцитів, що відповідають на антиген).

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою дослідження стало вивчення залежності титрів антитіл до збудників опортуністичних інфекцій від ступеня імунodefіциту, що може мати різну діагностичну цінність їх визначення у хворих з ВІЛ-інфекцією на ранніх і пізніх стадіях захворювання.

### Пацієнти і методи

Під спостереженням було 246 хворих на ВІЛ-інфекцію, які перебувають на обліку в Запорізькому обласному СНІД-центрі. Середній вік хворих склав 33 роки (від 23 до 57). Чоловіків було вдвічі більше (164), ніж жінок (82). Серед обстежених у 19 пацієнтів діагностовано I клінічну стадію ВІЛ-інфекції, у 30 – II, у 124 – III, у 73 пацієнтів – IV клінічну стадію (відповідно до класифікації ВОЗ, 2006). Середній строк перебування на диспансерному обліку з моменту виявлення ВІЛ-інфекції склав 7 років (від 1 до 13 років). Серед обстежених хворих 66 % склали споживачі ін'єкційних наркотиків.

Визначення серологічних маркерів опортуністичних інфекцій (анти-CMV-IgM, анти-CMV-IgG, анти-EBV-IgM, анти-EBV-IgG (VCA), анти-TOX-IgM, анти-TOX-IgG) проводилося за допомогою тест-систем виробництва «DiaSorin» (Італія) та «Діапроф-Мед» (Україна). У кожного хворого маркери визначалися в динаміці, через 2-24-48 тижнів.

Обсяг імунологічного обстеження включав визначення абсолютного і відносного рівнів Т-лімфоцитів (CD3+), Т-хелперів (CD4+), Т-кілерів (CD8+), імунорегуляторного індексу (CD4+/CD8+) за допомогою моноклональних антитіл на проточному цитофлуориметрі EPICS XL.

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням комп'ютерної програми STATISTICA 6.0. Дані представлені у вигляді  $M \pm SD$ , де  $M$  – середнє арифметичне,  $SD$  – стандартне відхилення. Для порівняння незалежних груп використовувався *Mann-Whitney U test*. Розбіжності вважалися статистично значимими при  $p < 0,05$ .

### Результати досліджень та їх обговорення

Серед обстежених хворих інфікування цитомегаловірусом було виявлене в більшості випадків (анти-CMV-IgG – 93 %). Титри анти-CMV-IgG коливалися від 11 до 150 DU. Анти-CMV-IgM були зафіксовані лише в 11 пацієнтів (4 %), у тому числі у двох з генералізованою CMV-інфекцією. Середньгеометричні титри анти-CMV-IgG у хворих з наявністю та відсутністю анти-CMV-IgM суттєво не відрізнялися. Також середньгеометричні титри анти-CMV-IgG не залежали від статі, віку, ступеня імунodefіциту (табл. 1), стадії захворювання

(табл. 2) та не мали змін в динаміці обстеження.

У 3 ВІЛ-інфікованих (двоє з яких померли) було діагностовано генералізовану цитомегаловірусну інфекцію, з наявністю хоріоретиніту та мєнінгоенцефаліту. Діагноз підтверджено виділенням з ліквору CMV-DNA та характерною офтальмоскопічною картиною (наявність зон некрозу сітківки білого кольору з набряком, геморагіями оточуючої тканини та інфільтрацією стінок судин), а у двох хворих – патоморфологічним дослідженням. Середньгеометричні титри анти-CMV-IgG не відрізнялися від загальної групи ВІЛ-інфікованих і не мали змін в динаміці захворювання.

Серологічні маркери EBV-інфекції (антитіла класу IgG) були виявлені у 98 % ВІЛ-інфікованих. У всіх обстежених ВІЛ-інфікованих не було анти-EBV-IgM. Титри анти-EBV-IgG коливалися від 18 до 200 АО і не мали змін в динаміці захворювання. Середньгеометричні титри анти-EBV-IgG не залежали від статі, віку, ступеня імунodefіциту (табл. 1), стадії захворювання (табл. 2). У двох хворих, які померли внаслідок розвитку лімфоми головного мозку (що було підтверджено при патоморфологічному дослідженні), титри анти-EBV-IgG не відрізнялися від загальної групи пацієнтів (130-170 АО), анти-EBV-IgM у них також не було.

Інфікування *Toxoplasma gondii* було зафіксоване у половини обстежених за наявністю анти-TOX-IgG (58 %), при цьому у всіх хворих був негативний тест на анти-TOX-IgM. Титри анти-TOX-IgG коливалися від 15 до 640 МО/мл і не мали змін в динаміці захворювання. Середньгеометричні титри анти-TOX-IgG не залежали від статі, віку, ступеня імунodefіциту (табл. 1), стадії захворювання (табл. 2). У 5 хворих з підтвердженим діагнозом токсоплазменого енцефаліту (за даними магнітно-резонансної томографії головного мозку та позитивної динаміки при специфічному лікуванні піриметаміном) титри анти-TOX-IgG не відрізнялися від загальної групи і коливалися у діапазоні 140-350 МО/мл.

Отримані результати свідчать про значний відсоток інфікування CMV, EBV та *Toxoplasma gondii* хворих на ВІЛ-інфекцію та підтверджують великий ризик розвитку маніфестних форм даних інфекцій на стадії СНІДу. Більшість хворих інфікується на ранніх етапах свого життя, ще до розвитку значного імунodefіциту, пов'язаного з ВІЛ-інфекцією, і в них переважає латентна інфекція.

Кореляційний аналіз за методом Спірмена між показниками клітинної ланки специфічно-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

го імунітету та титрами антитіл у обстежених хворих достовірної кореляції не виявив. При порівнянні середньгеометричних титрів антитіл у хворих на ВІЛ-інфекцію залежно від ступеня

імуносупресії (табл. 1) значимих відмінностей виявлено не було. Також середньгеометричні титри антитіл не залежали від стадії захворювання (табл. 2).

Таблиця 1

Середньгеометричні титри антитіл у ВІЛ-інфікованих залежно від ступеня імуносупресії (M±SD)

Маркер	Рівень CD4-лімфоцитів	
	>200/мкл (n=106)	<200/мкл (n=140)
анти-CMV-IgG, DU	76±35	71±37
анти-EBV-IgG, АО	118±52	129±46
анти-TOX-IgG, МО/мл	145±100	144±115

Таблиця 2

Середньгеометричні титри антитіл у ВІЛ-інфікованих залежно від клінічної стадії (M±SD)

Маркер	I стадія (n=19)	II стадія (n=30)	III стадія (n=124)	IV стадія (n=73)
анти-CMV-IgG, DU	75±35	80±32	79±39	81±33
анти-EBV-IgG, АО	128±43	138±49	143±54	143±52
анти-TOX-IgG, МЕ/мл	120±96	97±84	101±91	104±95

Таким чином, визначення абсолютних показників титрів антитіл до збудників опортуністичних інфекцій не може використовуватися для підтвердження діагнозу СНІД-індикаторних уражень у ВІЛ-інфікованих і свідчить лише про інфікування тими чи іншими збудниками конкретного пацієнта. На фоні імунодефіциту не відмічається динаміки титрів антитіл у хворих з розгорнутою картиною опортуністичних захворювань, оскільки знижений синтез специфічних антитіл при первинній і вторинній імунній відповіді, що підтверджує наявність функціональної гіпо-γ-глобулінемії у ВІЛ-інфікованих.

### Висновки

1. У хворих на ВІЛ-інфекцію відмічається великий відсоток інфікування CMV та EBV (93 та 98 % відповідно) та *Toxoplasma gondii* (58 %), і у більшості пацієнтів ці інфекції мають латентний перебіг.

2. Середньгеометричні показники титрів антитіл до збудників досліджених опортуністичних інфекцій у хворих на ВІЛ-інфекцію не залежать від статі, віку, ступеня імуносупресії та стадії захворювання.

3. У хворих на СНІД з клінічними проявами опортуністичних інфекцій, спричинених CMV, EBV та *Toxoplasma gondii*, серологічні тести на визначення антитіл (як IgM, так і IgG) не відрізняються від загальної групи ВІЛ-інфікованих та не мають змін в динаміці захворювання.

4. Абсолютні значення титрів антитіл до збудників опортуністичних інфекцій не можуть використовуватися для підтвердження діагнозу СНІД-індикаторних уражень і свідчать лише про інфікування тими чи іншими збудниками конкретного пацієнта.

### Література

1. Барлет Д., Галант Д. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. – ММНІV, 2007. – 557 с.
2. ВІЛ-інфекція/СНІД: проблеми етіології, епідеміології та діагностики / Ред.: В.П. Семиноженко. — К.: Поліграф-Експрес, 2004. — 160 с.
3. Cytomegalovirus polymerase chain reaction profiles in individuals with advanced HIV infection: relationship to CMV disease / Nokta M.A., Holland F., De Gruttola V. et al. // J. Infect. Dis. – 2002. – V. 185. – P. 1717-1722.
4. Toxoplasmic encephalitis in HIV-infected persons: risk factors and trends / Jones J.L., Hanson D.L., Chu S.Y. et al. // AIDS. – 1996. – V. 10. – P. 1393-1399.
5. Chirmule N., Oyaizu N., Kalyanaraman V.S. Inhibition of normal B-cell function by human immunodeficiency virus envelope glycoprotein, gp120 // Blood. – 1992. – V. 79, N 5. – P. 1245-1254.
6. Kacani L., Stoiber H., Dierich M. Role of IL-15 in HIV-1-associated hypergammaglobulinaemia // Clin. Exper. Immunol. – 1997. – V. 108, N 1. – P. 14-18.
7. Possible role of interleukin-10 (IL-10) and CD40 ligand expression in the pathogenesis of hypergammaglobulinemia

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

in human immunodeficiency virus infection: modulation of IL-10 and Ig production after intravenous Is infusion / Muller F., Aukrust P., Nordoy I., Froland S. // Blood. – 1998. – V. 92. – P. 10-15.

8. Maintaining antiretroviral therapy reduces the risk of AIDS-defining events in patients with uncontrolled viral replication and profound immunodeficiency / Kousignian I., Abgrall S., Grabar S., Mahamat A. et al. // Clin. Infect. Dis. – 2008. – V. 46. – P. 296-304.

9. Moir S., Malaspina A., Ogwaro K.M. HIV-1 induces phenotypic and functional perturbations of B cells in chronically infected individuals // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2001. – V. 98, N 18. – P. 10362-10367.

10. HIV disease in children is associated with a selective decrease in CD23 and CD62L B cells / Rodriguez C., Thomas J.K., O'Rourke S. et al. // Clin. Immunol. Immunopath. – 1996. – V. 81. – P. 191-199.

### DIAGNOSTIC IMPORTANCE OF DETERMINING ANTIBODIES TO OPPORTUNISTIC INFECTIONS AGENTS IN HIV-INFECTED PATIENTS IN DEPENDENCE ON DISEASE STAGE AND LEVEL OF IMMUNODEFICIENCY

D.H. Zhyvytsia

*SUMMARY. We studied the dependence of antiserum capacities to originators of opportunistic infections in patients with HIV-infection on sex, age, degree of immunodeficiency and disease stages. It is shown that in patients with HIV-infection the big percent of infectioning with CMV and EBV (93 % and 98 % accordingly) and Toxoplasma gondii (58 %) becomes perceptible, and in the majority of patients these infections have a latent course. In AIDS-patients with clinical signs of opportunistic infections caused by CMV, EBV and Toxoplasma gondii, serum tests for definition of antibodies (both IgM, and IgG) do not differ from the general group of HIV-infected patients and have no changes in dynamics of disease.*

**Key words:** HIV-infection, antibodies, opportunistic infections.

© Меленко С.Р., 2009

УДК 616.98-097:578.828.6-06:616.153.96-085.281.8

**С.Р. Меленко**

## ВПЛИВ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ НА КРІОГЛОБУЛІНЕМІЮ ПРИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

Буковинський державний медичний університет

*Встановлено, що при I клінічній стадії ВІЛ-інфекції майже у половини пацієнтів виявляються кріоглобуліни (КГ), більша частина з яких є моно- і поліклоновими (2-й тип). З прогресуванням ВІЛ-інфекції феномен кріопреципітації стає більш характерним. Однак з розвитком синдрому виснаження на фоні ВІЛ-інфекції (IV клінічна стадія) кріоглобулінемічна кріопатія діагностується значно рідше – тільки в одних хворих.*

*Стандартна антиретровірусна терапія (АРТ) першого ряду й, особливо, її поєднання з додатковим застосуванням антиагреганту дипіридамолу дає змо-*

*гу дещо зменшити відсоток хворих з феноменом кріопреципітації. У хворих на СНІД з кріоглобулінемією (КГЕ) 3-го типу застосування антиретровірусних препаратів і дипіридамолу не ефективно та супроводжується частим приєднанням СНІД-асоційованих інфекцій.*

**Ключові слова:** ВІЛ-інфекція, кріоглобулінемія, антиретровірусна терапія.

За свою більш як 20-річну історію ВІЛ-інфекція набула масового поширення в усьому світі, призвела до тяжких соціально-економічних і де-