

19. Amornwichee P., Teerarattkul A., Simonds R. J. et al. Preventing mother-to-child HIV transmission: the first year of Thailand's national program // J. A. M. A. – 2002. – Vol. 288, N 2. – P. 245–248.
20. Gisselquist D., Potteral J. J., Brody S. HIV transmission during paediatric health care in sub-Saharan Africa-risks and evidence // S. Afr. Med. J. – 2004. – Vol. 94, N 2. – P. 109–116.
21. Luo C. Strategies for prevention of Mother-to-child transmission of HIV // *Reprod. Hlth Matters*. – 2000. – Vol. 8, N 16. – P. 144–155.
22. UNAIDS. Bringing HIV Prevention to Scale: an Urgent Global Priority: Report of the Global HIV Prevention Working Group. – Geneva, 2007.
23. UNAIDS. Report on the Global AIDS Epidemic. – Geneva, 2008.

Поступила 25.01.12

Сведения об авторах:

Виноградова Татьяна Николаевна, канд. мед. наук, зам. руководителя по научно-организационной работе СПб ГУЗ Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями; **Рахманова Аза Гасановна**, д-р мед. наук, проф., зам. руководителя по научной работе СПб ГУЗ Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, зав. курсом ВИЧ-медицины каф. инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ВИЧ-медицины СПб ГМУ им. акад. И. П. Павлова, гл. инфекционист Комитета по здравоохранению СПб., засл. деят. науки РФ.

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.98:578.828.6]-092:612.017.1.064]-078.33

*Л. Н. Коричкина*¹, *Т. С. Виноградова*², *Е. Л. Тофило*³

ОСОБЕННОСТИ АУТОРОЗЕТКООБРАЗОВАНИЯ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

¹ГБОУ ВПО Тверская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития, 170100, Тверь, ул. Советская, 4; ²Тверской областной центр профилактики СПИДа и инфекционных заболеваний, 170024, Тверь, просп. 50 лет Октября, 2, корп. 2; ³ГОУ СПО Тверской медицинский колледж, 170003, Тверь, Санкт-Петербургское шоссе, 105, корп. 1

У 108 больных ВИЧ-инфекцией изучен феномен эндогенного ауторозеткообразования в периферической крови. Установлено, что общее число ауторозеток и ауторозеток с экзоцитарным лизисом у них существенно больше, чем у практически здоровых лиц. При этом наряду с нейтрофильными и моноцитарными ауторозетками в большом количестве отмечаются ауторозетки, образованные тромбоцитами. Под влиянием антиретровирусной терапии число тромбоцитарных ауторозеток уменьшается, увеличивается количество нейтрофильных и моноцитарных, появляются эозинофильные ауторозетки. Указанная динамика, по-видимому, отражает особенности межклеточных соотношений в крови у больных ВИЧ-инфекцией, свидетельствует о существенных нарушениях в иммунной системе и может служить показателем эффективности лечения.

Ключевые слова: ауторозеткообразование, ауторозетка, экзоцитарный лизис, ВИЧ-инфекция

*L. N. Korichkina*¹, *T. S. Vinogradova*², *E. L. Tofilo*³

FEATURES OF AUTOROSSETTE FORMATION IN PERIPHERAL BLOOD IN PATIENTS WITH HIV INFECTION

¹Federal State Budget-Financed Education Institution of Higher professional education "Tver State Medical Academy of Federal Agency in Public Health and Social Development, 4, Sovetskaya street, Tver 170000; ²Tver Regional AIDS Center, 2, Bldg. 2, "50th anniversary of October" Prospect, Tver 170024; ³State Education Institution secondary vocational education Tver Medical College 105, Bldg 1, St. Petersburg highway, Tver 170003

In 108 HIV-infected patients studied the phenomenon of endogenous autorosette formation in peripheral blood in the peripheral blood has been studied. The total number of autorosettes and autorosettes with exocytic lysis was established to be much greater than in healthy individuals. This, along with neutrophilic and monocytic autorosettes a large number of autorosettes formed by platelets has been observed. Under the influence of antiretroviral therapy the number of platelet autorosettes decreases, the number of neutrophils and monocyte-derived autorosettes rises, eosinophilic autorosettes appear. Such dynamics seems to reflect the features of intercellular relationships in the blood of patients with HIV infection/ that indicates significant disturbances in the immune system and can serve as an indicator of treatment efficacy.

Key words: autorosette formation, autorosette, exocytic lysis, HIV-infected

Установлено, что под влиянием острых и при обострении хронических заболеваний, проводимой лекарственной терапии, при воздействии на организм различных токсичных веществ в периферической крови нарастает интенсивность ауторозеткообразования [2, 3]. При этом не только увеличивается число ауторозеток, но и изменяется их характер, в частности в них усиливается лизис эритроцитов. Следует

отметить, что наиболее часто ауторозетки в крови образуют нейтрофилы, реже – моноциты, еще реже эозинофилы и базофилы. Не исключено, что при ВИЧ-инфекции также имеется нарушение межклеточных взаимодействий в крови между лейкоцитами и аутологичными эритроцитами.

В настоящее время тяжесть ВИЧ-инфекции и стадия болезни в основном оцениваются по наличию и частоте возникновения различных клинических проявлений заболевания, появлению оппортунистической патологии. Известно, что в процессе болезни резко уменьшается количество клеток CD4, а высо-

Для корреспонденции: Коричкина Любовь Никитична, доцент каф. госпитальной терапии и профессиональных болезней ТГМА, e-mail:lnkor@yandex.ru

кий показатель числа копий РНК вируса считается наиболее ранним признаком прогрессирования заболевания и неблагоприятного прогноза [1, 7, 8]. При этом больные ВИЧ-инфекцией, как правило, получают достаточно интенсивную антиретровирусную терапию [5, 6].

В результате многочисленных исследований иммунного статуса у больных ВИЧ-инфекцией выявлено взаимодействие ВИЧ и иммунокомпетентных клеток, детально изучены рецепторный аппарат лимфоцитов, клеток моноцитомacroфагальной системы, а также влияние цитокинов на регуляторную функцию иммунной системы. Проведено исследование генетического профиля по ДНК-локусам, ассоциированным с индивидуальной восприимчивостью к ВИЧ/СПИДу [4]. Под воздействием специфической терапии у больных ВИЧ-инфекцией отмечено восстановление функциональной активности клеток иммунной системы при отсутствии восстановления числа клеток CD4 [9]. Однако при указанной патологии эндогенное ауторозеткообразование в периферической крови ранее не изучалось.

Поставлена цель – изучить интенсивность и характер эндогенного ауторозеткообразования в периферической крови у больных ВИЧ-инфекцией до и на фоне проводимой терапии.

Материалы и методы

В амбулаторных условиях обследовано 108 больных ВИЧ-инфекцией (63 мужчины, 45 женщин, средний возраст $31,4 \pm 7,0$ года). У 44 (40,7%) больных диагностирована стадия 3 заболевания, у 64 (59,3%) – 4 (клиническая классификация ВИЧ-инфекции, приказ Минздравсоцразвития РФ от 17.03.06 № 166).

Диагноз ВИЧ-инфекции верифицирован методом иммуноблоттинга. Мониторинг за эффективностью лечения проводили клинически, а также с использованием метода количественной полимеразной цепной реакции числа копий РНК вируса в 1 мл плазмы и оценки количества клеток CD4. У всех больных диагностирован гепатит С, в 53% случаев – туберкулез легких, туберкулезный плеврит или туберкулезный лимфаденит,

в 45% диагностированы кандидоз пищевода, трахеи, цитомегаловирусная и герпетическая инфекция органов, в 25% – дерматомикоз и другие менее значимые болезни. Больные получали показанную противовирусную (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ингибиторы протеазы) и другую лекарственную терапию. Начинали лечение при количестве клеток CD4 – 200 и ниже (рекомендации ФНМЦ СПИДа, 2006).

Для изучения ауторозеткообразования у всех больных проводили забор капиллярной крови по стандартной методике. В окрашенных мазках крови (по Романовскому–Гимзе) подсчитывали общее число лейкоцитов, лимфоцитов, количество ауторозеток и ауторозеток с лизисом, число розеткообразующих клеток (на 200 лейкоцитов с перерасчетом на 100). За ауторозетку принимали клеточную ассоциацию, состоящую из нейтрофила, моноцита, эозинофила и тромбоцитов с тремя и более плотно прикрепленными к их поверхности аутологичными эритроцитами (рис. 1, 2). Подсчитывали ауторозетки с лизисом эритроцитов (рис. 2).

Контрольную группу (КГ) составили 100 здоровых лиц (50 мужчин, 50 женщин, средний возраст $47,5 \pm 1,3$ года).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Microsoft Excel-2003 и Biostat. Данные представлены в виде M (средняя) $\pm SD$ (стандартное отклонение). В зависимости от нормальности распределения (критерий Шапиро–Уилка) при сравнении показателей использовали параметрические (t -критерий Стьюдента) и непараметрические (критерий Вилкоксона) методы. Связь показателей изучали при помощи корреляционного анализа по критерию Спирмена.

Результаты и обсуждение

У обследованных КГ в периферической крови содержание лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, СОЭ были в физиологических пределах. Ауторозетки (см. таблицу) регистрировались в единичных случаях, в половине (53%) из них наблюдался лизис эритроцитов.

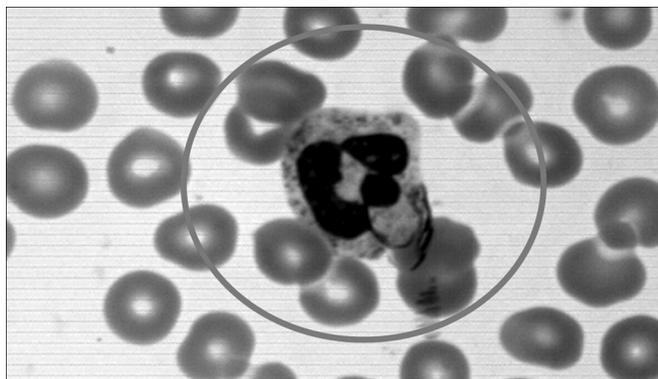


Рис. 1. Мазок периферической крови.

В центре видна нейтрофильная ауторозетка без лизиса. Окраска по Романовскому–Гимзе. Ув. 7×90 .

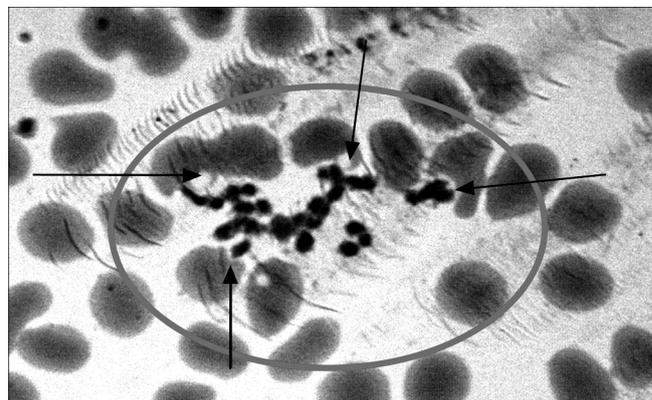


Рис. 2. Мазок периферической крови.

В центре видна тромбоцитарная ауторозетка с экзоцитарным лизисом эритроцитов (указан стрелкой). Окраска по Романовскому–Гимзе. Ув. 7×90 .

Преобладали ауторозетки, образованные нейтрофилами (81%), реже – моноцитами (19%).

У больных ВИЧ-инфекцией до лечения (см. таблицу) по отношению к лицам КГ число ауторозеток (абс.) было больше в 26 раз, с лизисом – в 43,7 раза, нейтрофильных и моноцитарных – в 6 раз (все $p = 0,001$). Доля ауторозеток с лизисом составила 88,5% ($p = 0,001$). В большом количестве регистрировались тромбоцитарные ауторозетки (76,5%) и значительно реже – нейтрофильные (18,8%; $p = 0,001$) и моноцитарные (4,7%; $p = 0,06$), хотя количество последних как в абсолютных, так и в относительных величинах (на 100 клеток) было значительно больше, чем в КГ. По сравнению с КГ при ВИЧ-инфекции общепринятые показатели крови не изменились, кроме снижения количества эритроцитов ($3,9 \cdot 10^9/\text{л}$ против $4,6 \cdot 10^9/\text{л}$ в КГ; $p = 0,001$) и повышения СОЭ (10,7 мм/ч против 7 мм/ч в КГ; $p = 0,001$).

Наиболее высокий уровень ауторозеткообразования в крови был выявлен у больных при осложнении заболевания туберкулезом легких и дерматомикозом. В этих случаях количество ауторозеток достигало 27–30,4 (на 100 л.) и преимущественно отмечались тромбоцитарные ауторозетки (75–85%), в них наблюдался экзоцитарный лизис эритроцитов.

На фоне проводимой лекарственной терапии наблюдалось значительное улучшение состояния больных. При этом уменьшилось как общее число ауторозеток и ауторозеток с лизисом эритроцитов (в 1,4 раза; $p = 0,001$), так и число тромбоцитарных ауторозеток (в 2 раза; $p = 0,001$). Напротив, увеличилось

количество нейтрофильных ауторозеток (в 1,5 раза; $p = 0,001$) и число моноцитарных (в 1,38 раза; $p = 0,017$). После курса лекарственной терапии обнаружены ауторозетки, образованные эозинофилами (0,6% от общего числа ауторозеток), что было нами выявлено и при другой патологии [3].

У больных ВИЧ-инфекцией была обнаружена прямая корреляционная связь между числом ауторозеток и количеством лейкоцитов ($r = 0,98$), показателем СОЭ ($r = 0,36$), числом тромбоцитов ($r = 0,42$). При этом наблюдалась слабая отрицательная корреляционная связь между числом ауторозеток и количеством лимфоцитов ($r = -0,26$), концентрацией гемоглобина ($r = -0,22$) и очень слабая корреляция выявлена с числом эритроцитов ($r = -0,04$). Кроме того, между числом ауторозеток и количеством копий РНК вируса отмечена статистически значимая прямая корреляционная связь ($r = 0,43$), а между числом тромбоцитов и количеством копий РНК вируса – отрицательная ($r = -0,54$).

Полученные результаты показали, что у практически здоровых людей в периферической крови регистрируются единичные ауторозетки, преобладают нейтрофильные и реже наблюдаются моноцитарные ауторозетки. Физиологический смысл ауторозеткообразования, по-видимому, кроется в стремлении удалить из периферической крови патологически измененные (старые) эритроциты через экзоцитарный лизис последних лейкоцитами. Отмечено, что у больных ВИЧ-инфекцией существенно возрастает количество ауторозеток в крови, впервые в большом числе выявляются

тромбоцитарные ауторозетки при резком уменьшении нейтрофильных и моноцитарных ауторозеток. Не исключено, что это является особенностью межклеточных соотношений при ВИЧ-инфекции. Следует отметить, что наибольшее количество ауторозеток, в частности тромбоцитарных, выявлено у больных с вторичной инфекцией, что, по-видимому, отражает особую тяжесть этих пациентов. Кроме того, изменение соотношения числа нейтрофильных, моноцитарных и тромбоцитарных ауторозеток в сравнении с таковым у обследованных в КГ, возможно, свидетельствует о нарушении межклеточных соотношений в крови и системе иммунитета при ВИЧ-инфекции.

Можно полагать, что ауторозеткообразование при этом заболевании имеет свои особенности. Не исключено, что тромбоциты начинают выполнять функцию лейкоцитов и удаляют из крови измененные эритроциты путем экзоцитарного лизиса. Все это отражает, видимо, серьезные сдвиги в иммунном статусе больного ВИЧ-инфекцией, свидетельствует о произошедших значительных

Характер и число ауторозеток ($\cdot 10^9/\text{л}$ на 100 лейкоцитов) в периферической крови у больных ВИЧ-инфекцией на фоне проводимой противовирусной и антибактериальной терапии ($M \pm SD$)

Ауторозетки	КГ ($n = 100$)	Больные ВИЧ-инфекцией ($n = 108$)	
		до лечения ($n = 31$)	на фоне лечения ($n = 98$)
Общее число, абс.:	$0,036 \pm 1,7$	$0,94 \pm 0,43^*$	$0,68 \pm 0,31^{*\#}$
на 100 л.	$0,75 \pm 0,21$	$19,1 \pm 3,7^*$	$14,0 \pm 6,3^{*\#}$
С лизисом, абс.:	$0,019 \pm 3,1$	$0,83 \pm 0,32^*$	$0,59 \pm 0,23^{*\#}$
на 100 л.	$0,39 \pm 1,1$	$16,9 \pm 4,31^*$	$12,0 \pm 5,4^{*\#}$
% от числа АР	53	88,5	85,7
Нейтрофильные, абс.:	$0,03 \pm 0,01$	$0,18 \pm 0,07^*$	$0,26 \pm 0,01^{*\#}$
на 100 л.	$0,6 \pm 0,1$	$3,6 \pm 1,7^*$	$5,3 \pm 2,0^{*\#}$
% от числа АР		18,8	37,9
Эозинофильные, абс.:	–	–	$0,003 \pm 0,001$
на 100 л.			$0,07 \pm 0,03$
% от числа АР			0,6
Моноцитарные, абс.:	$0,007 \pm 0,002$	$0,044 \pm 0,01^*$	$0,06 \pm 0,021^{*\#}$
на 100 л.	$0,15 \pm 0,02$	$0,9 \pm 0,2^*$	$1,25 \pm 0,2^{*\#}$
% от числа АР	19	4,7	9,0
Тромбоцитарные, абс.:	–	$0,72 \pm 0,31$	$0,36 \pm 0,15^{*\#}$
на 100 л.		$14,6 \pm 2,9$	$7,4 \pm 3,3^{*\#}$
% от числа АР		76,5	52,8

Примечание. * – статистически значимое различие между КГ и больными ВИЧ-инфекцией до и на фоне лечения; # – статистически значимое различие между больными ВИЧ-инфекции до и на фоне лечения; л. – лейкоциты, АР – ауторозетки.

нарушениях в функциональном состоянии клеток периферической крови, что существенно изменяет межклеточные взаимодействия и соотношение числа ауторозеток, образованных нейтрофилами, моноцитами и тромбоцитами в системе гемодинамики. Представленные коэффициенты корреляционной связи свидетельствуют, что частота ауторозеткообразования тесно связана с увеличением общего числа лейкоцитов, уменьшением количества клеток CD4 и повышением числа копий РНК вируса. Под воздействием лекарственной терапии число ауторозеток в крови у больных отчетливо снижается, вероятно, отражая благоприятные сдвиги в состоянии организма. При этом наблюдается существенное уменьшение числа тромбоцитарных ауторозеток при нарастании количества нейтрофильных и моноцитарных и снижении общего числа ауторозеток с лизисом эритроцитов. Все это можно рассматривать как дополнительный признак эффективности лекарственной терапии.

Таким образом, отмечено, что межклеточные соотношения в периферической крови у больных ВИЧ-инфекцией в целом отражают тяжесть заболевания и изменяются под влиянием проводимой лекарственной терапии. При этом можно полагать, что появление большого количества тромбоцитарных ауторозеток в крови при резком уменьшении нейтрофильных и моноцитарных ауторозеток указывает на существенные нарушения в иммунной системе больных ВИЧ-инфекцией, и возможно, является косвенным отражением иммунодефицита. Не исключено, что осуществление тромбоцитами экзоцитарного лизиса эритроцитов свидетельствует о функциональной недостаточности нейтрофилов и моноцитов у больных ВИЧ-инфекцией. Отчетливое уменьшение количества тромбоцитарных и увеличение нейтрофильных и моноцитарных ауторозеток в крови на фоне лечения являются, по-видимому, результатом проводимой антиретровирусной терапии. Такая динамика межклеточных соотношений в крови может служить дополнительным показателем эффективности лечения у больных ВИЧ-инфекцией. В этом направлении необходимы дальнейшие исследования.

Выводы

1. У практически здоровых лиц в периферической крови выявляются единичные нейтрофильные и моноцитарные ауторозетки. В 53% из них наблюдается экзоцитарный лизис эритроцитов.

2. У больных ВИЧ-инфекцией в периферической крови в большом количестве регистрируются тромбоцитарные ауторозетки при снижении числа нейтрофильных и моноцитарных ауторозеток и общем увеличении количества ауторозеток с лизисом эритроцитов.

3. Под влиянием терапии в крови у больных ВИЧ-инфекцией значительно уменьшается число тромбоцитарных ауторозеток, увеличивается количество нейтрофильных и моноцитарных ауторозеток, впервые появляются ауторозетки, образованные эозинофилами.

ЛИТЕРАТУРА

1. ВИЧ-инфекция и СПИД / Под ред. В. В. Покровского. – 2-е изд. – М., 2010.
2. Волков В. С., Коричкина Л. Н. О феномене эндогенного ауторозеткообразования в крови и его роль в патогенезе токсической анемии // Медицина труда и пром. экол. – 2006. – № 11. – С. 58–60.
3. Коричкина Л. Н., Волков В. С. Изменения межклеточных соотношений в периферической крови у кардиологических больных под влиянием лекарственной терапии // Рационал. фармакогер. в кардиол. – 2009. – № 1. – С. 69–72.
4. Коффици И. А., Хаитов Р. М., Алексеев Л. П. и др. Генетический полиморфизм человека и устойчивость к ВИЧ/СПИДу. Популяционный аспект // Иммунология. – 2009. – № 4. – С. 196–200.
5. Кравченко А. В., Голохвастова Е. Л., Виноградова Е. Н., Волова Л. Ю. Высокоактивная антиретровирусная терапия у больных ВИЧ-инфекцией, с множественной резистентностью ВИЧ к антиретровирусным препаратам // Эпидемиол. и инфекц. бол. – 2010. – № 3. – С. 51–56.
6. Мошкович Г. Ф., Минаева С. В., Варлова Л. В. и др. Эффективность антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции // Эпидемиол. и инфекц. бол. – 2010. – № 3. – С. 31–35.
7. Покровский В. В. ВИЧ/СПИД в России: ситуация и прогноз // Эпидемиол. и инфекц. бол. – 2008. – № 3. – С. 4–7.
8. Ситдыкова Ю. Р., Серебровская Л. В., Кравченко А. В. Мониторинг иммунного статуса при ВИЧ-инфекции: дополнительные маркеры и их клиническое значение // Эпидемиол. и инфекц. бол. – 2008. – № 3. – С. 60–65.
9. Черноусов А. Д., Петрова Т. В., Пичугина Л. В. и др. Посттерапевтическая клеточная латентность ВИЧ у пациента с исходной развернутой картиной СПИДа // Иммунология. – 2007. – № 6. – С. 324–327.

Поступила 02.02.12

Сведения об авторах:

Виноградова Татьяна Сергеевна, врач-инфекционист Тверского областного центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями; **Тофило Елена Леонидовна**, биолог-лаборант, преподаватель высшей категории ГОУ СПО Тверской медицинский колледж.