

Адрес: 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52.

E-mail: post_gem@mail.ru.

Воевода Михаил Иванович, академик РАН, д.м.н., профессор, директор НИИТПМ.

Адрес: 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1, НИИТПМ.

E-mail: mvovoda@ya.ru.

Маринкин Игорь Олегович, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ректор ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.

E-mail: rector@ngmu.ru.

Максимов Владимир Николаевич, докт. мед. наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-генетических методов исследования терапевтических заболеваний НИИТПМ.

Адрес: 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1, НИИТПМ.

E-mail: medik11@mail.ru.

Агеева Татьяна Августовна, докт. мед. наук, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.

E-mail: ageta@mail.ru.

Березина Ольга Валерьевна, канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52.

E-mail: ovbmail@ya.ru.

Колесникова Мария Александровна, аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.

E-mail: marija.com.ka@mail.ru.

УДК [616.155.3-007.1]+[616-053.2]

НЕЙТРОПЕНИЯ НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ: ЗНАЧЕНИЕ И МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ

И.Л. Давыдкин¹, Р.К. Хайретдинов¹, О.Е. Данилова¹, С.П. Кривова¹, Т.Ю. Степанова¹, О.В. Агафонова², Ю.О. Берман¹

¹ ФГБОУ ВО “Самарский государственный медицинский университет” Минздрава России

² ГБУЗ “Самарский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями”

E-mail: daji2006@rambler.ru

NEUTROPENIA IN PATIENTS WITH HIV INFECTION: IMPLICATIONS AND METHODS OF CORRECTION

I.L. Davydkin¹, R.K. Khairatdinov¹, O.E. Danilova¹, S.P. Krivova¹, T.Y. Stepanova¹, O.V. Agafonova², J.O. Berman¹

¹ Samara Medical University

² Samara Regional Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases

Нейтропения – частое осложнение инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Этиология нейтропении при данной патологии может быть самой различной. Это и повреждение клеток-предшественников миелопоэза вирусом иммунодефицита человека, и депрессия костномозгового кроветворения препаратами для лечения ВИЧ-инфекции и оппортунистических инфекций, вытеснение нормального кроветворения опухолевыми ВИЧ-ассоциированными клетками и ускоренный апоптоз зрелых нейтрофилов. Данные механизмы являются важным фактором развития оппортунистической инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов. Применение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов в комплексной терапии ВИЧ-инфекции дает возможность регулировать количество и функцию нейтрофилов, тем самым уменьшая риск вторичных инфекций. В статье приведен обзор литературы и собственные проспективные исследования.

Ключевые слова: нейтропения, ВИЧ-инфекция, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

Neutropenia is a common complication of infection caused by the human immunodeficiency virus (HIV). The etiology of neutropenia in this pathology can be quite different. This is the damage of precursor cells by human immunodeficiency virus (HIV), collapse of bone-marrow hemopoiesis caused by drugs for the HIV treatment and opportunistic infections, displacement of normal hematosis by tumorous HIV-associated cells and accelerated apoptosis of segmented neutrophils. These mechanisms are an important factor of developing opportunistic infection in HIV infected patients. Application of granulocytic colony-stimulating factors during complex therapy of HIV infection provides an opportunity to regulate the amount and the function of neutrophils, reducing the risk of consecutive infections. The article gives an overview of the literature and prospective studies of the author.

Key words: neutropenia, human immunodeficiency virus (HIV), granulocytic colony-stimulating factor (G-CSF).

Актуальность

Нейтропения – одно из часто встречающихся гематологических проявлений ВИЧ-инфекции. По данным литературы, синдром встречается при заражении ВИЧ в 10–20%, а в стадии СПИДа – у 55–75% пациентов. В настоящее время выявлены многие причины развития гранулоцитопений:

- нарушение костномозгового кроветворения, связанное с повреждением ВИЧ и оппортунистическими инфекциями клеток-предшественников миелопоэза, стромальных клеток костного мозга, вытеснение нормальных ростков кроветворения опухолевыми клетками ВИЧ-ассоциированных лимфом [4];
- применение средств для лечения ВИЧ и его осложнений, угнетающих миелопоэз, таких как зидовудин, ганцикловир, бисептол, противотуберкулезные препараты [5];
- дефицит витамина В12 и фолиевой кислоты, ведущий к нарушению созревания костномозговых клеток с развитием гемоцитопении [6];
- усиленный апоптоз, заметно ускоряющийся в нейтрофилах у больных с ВИЧ инфекцией, что связано с фрагментацией ДНК [7];
- нарушение цитокиновой регуляции гранулоцитопоэза [9].

Кроме снижения количества нейтрофилов отмечается и нарушение их функции: хемотаксиса и фагоцитоза с активацией перекисного окисления липидов. Эти изменения отмечаются уже в стадии инфицирования ВИЧ и усугубляются в стадии СПИД [8].

В ряде исследований показано, что нейтропения и нарушение функции гранулоцитов, связанные с ВИЧ-инфекцией, во многих случаях опосредованы изменениями регуляции цитокинов.

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) является главным гемопоэтическим фактором роста, регулирующим гранулоцитопоэз, и в настоящее время широко применяется в медицине при лечении нейтропений различной этиологии. Биологическое действие Г-КСФ опосредуется высоко специфическим клеточным рецептором, который формирует активные гомоолигомерные комплексы после связывания с лигандом. Также гранулоцитарный колониестимулирующий фактор является основным гемопоэтическим фактором роста, обеспечивающим пролиферацию, дифференцировку и терминальное созревание миелоидных предшественников нейтрофильных гранулоцитов, стимулирующим разнообразные функции зрелых нейтрофилов и увеличивающим продолжительность их жизни. Г-КСФ играет важную

роль в регуляции гранулоцитопоэза как в равновесном состоянии, так и в условиях его экстренной активации, например, при инфекционных процессах.

В исследованиях доказано, что у ВИЧ инфицированных пациентов уровень эндогенного Г-КСФ ниже, чем у здоровых людей [9]. У больных с IV стадией ВИЧ-инфекции, которые имеют низкое количество CD4 лимфоцитов [9], и у ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков [10] наблюдается особенно низкий уровень эндогенного Г-КСФ. В опытах со стромальными клетками костного мозга данных пациентов значительно снижается выделение клетками Г-КСФ в ответ на стимуляцию интерлейкином-6 [9].

В нескольких клинических протоколах показана положительная роль экзогенного Г-КСФ в лечении нейтропений у ВИЧ-инфицированных пациентов. В одном из них нейтропения была преодолена у 98% больных с гранулоцитами менее $1000 \times 10^6/\text{л}$ [11]. Другое 24-недельное исследование 258 пациентов с ВИЧ-инфекцией при количестве гранулоцитов $750\text{--}1000 \times 10^6/\text{л}$ доказало, что лечение филграстимом в терапевтической дозе привело к быстрому и устойчивому увеличению количества нейтрофилов до нормальных показателей, а также значительно снизило частоту вторичных инфекций [12].

До этих исследований применение для лечения ВИЧ-инфекции и ее осложнений препаратов, вызывающих депрессию кроветворения, в полной дозе не представлялось возможным. Это вызывало прогрессирование заболевания и летальные исходы. Назначение же этих препаратов на фоне введения филграстима в 80% случаев позволило добиться успехов в лечении пациентов с ВИЧ-инфекцией [3].

Лечение филграстимом позволило нормализовать не только количество нейтрофилов, но и их функциональную активность. Показатели фагоцитоза и хемотаксиса после введения филграстима ежедневно или через день в течение 8 дней нормализовались у всех 77 пациентов с ВИЧ-инфекцией на разных стадиях заболевания [2].

Необходимо отметить, что снижение количества нейтрофилов вызывает увеличение числа случаев бактериальных инфекций, что является важной причиной смертности у больных с ВИЧ-инфекцией [1]. Нейтропения – независимый фактор риска развития бактериемии у ВИЧ-инфицированных людей [12]. В проспективном наблюдательном исследовании Moore R. относительный риск бактериемии был 14,9 для больных ВИЧ-инфекцией с нейтрофилами менее $1000 \times 10^6/\text{л}$ по сравнению с нейтропенией ВИЧ-инфицированных пациентов группы контроля [12].

Терапия филграстимом улучшает выживаемость больных ВИЧ-инфекцией. На фоне терапии филграстимом 71

Таблица 1

Характеристика исследуемой группы пациентов

	Число пациентов	
	Абсолютное число	%
Пол		
Женский	27	29,7
Мужской	64	70,3
Возраст		
20–29 лет	32	25,1
30–39 лет	39	42,9
40–49 лет	12	13,2
50–59 лет	8	8,8
Стадия ВИЧ-инфекции		
3 стадия	41	38,1
4а стадия	20	22
4б стадия	25	25,5
4в стадия	5	5,4
Вирусная нагрузка, средний log копий/мл	± SD 3,2 ± 2,04	
Средний уровень CD4+лимфоцитов, клеток/мкл	(M±SD) 272±211,6	

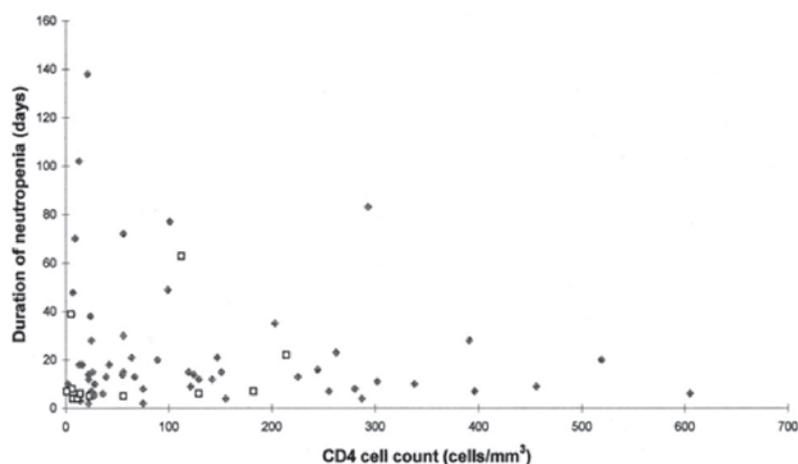


Рис. 1. Отношение между количеством CD4-лимфоцитов и продолжительностью нейтропении и инфекций у 91 ВИЧ-инфицированных пациентов (белый квадрат, эпизод осложняется инфекцией, ромб – без осложнений)

ВИЧ-инфицированный пациент с числом лимфоцитов CD4 < 50 × 10⁶/л имел значительно более длительную продолжительность жизни. Пациентам, получавшим филграстим, требовалось меньшее количество дней госпитализаций [2].

Цель исследования: оценить влияние степени нейтропении и уровня CD4-лимфоцитов на риск возникновения бактериальных инфекций для совершенствования лечебной тактики у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Материал и методы

На базе «Самарского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» в период с 2014 по 2015 гг. проведено проспективное исследование по изучению нейтропении у ВИЧ-инфицированных пациентов. В исследование были включены 91 пациент (табл. 1) в возрасте от 20 до 60 лет,

у которых впервые было зарегистрировано снижение абсолютного числа нейтрофилов менее 1000 × 10⁶/л.

Проведено комплексное исследование относительного риска возникновения бактериальных инфекций в зависимости от уровня нейтрофилов и CD4-лимфоцитов. В работе оценивали эффект от применения экзогенного Г-КСФ, учитывали количество и сроки госпитализаций.

Статистическая обработка включала применение оценки распределения по критериям Фишера, корреляционный анализ с расчетом относительного риска. Расчеты проводились с использованием стандартного пакета статистических программ Excel 10/10, SPSS 19.

Результаты

Средний возраст наблюдаемых пациентов составил 38 лет. Среди них 55% больных – курильщики, алкогольными напитками злоупотребляли 14,5%, наркотиками – 7% пациентов. На момент первого эпизода нейтропении 78 больных получали ВААРТ, в составе которой был зидовудин. Относительный риск бактериальных инфекций коррелировал со снижением количества нейтрофилов периферической крови. Относительный риск бактериальной инфекции был 2,33 для пациентов с абсолютным количеством нейтрофилов более 500 × 10⁶/л, но менее 1000 × 10⁶/л. Для пациентов, у которых число нейтрофилов было менее 500 × 10⁶/л относительный риск составил 7,92.

Риск госпитализации по поводу бактериальной инфекции и количество дней госпитализации в качестве показателя заболеваемости также значимо коррелировали с абсолютным количеством нейтрофилов. Нами отмечено, что при снижении абсолютного количества нейтрофилов менее 750 × 10⁶/л количество госпитализаций возрастает в 4,5 раза.

При содержании CD4-лимфоцитов менее 200 клеток/мм³ нейтропения выявлена у 84 из 91 пациентов, что составило 92,3%. Снижение количества CD4 клеток коррелировало с продолжительностью нейтропении и инфекционными осложнениями (рис. 1).

В нашем исследовании 58 пациентов с абсолютным количеством нейтрофилов 500–1000 × 10⁶/л получили терапию экзогенным Г-КСФ – филграстимом. Филграстим вводили 1–3 раза в неделю в течение 24 недель в терапевтической дозе для поддержания абсолютного количества нейтрофилов от 2000 до 10000 × 10⁶/л. Частота бактериальных инфекций в этой группе была на 31% меньше, чем в контрольной группе не получавших Г-КСФ (p < 0,01).

Обсуждение и выводы

Нейтропения у ВИЧ-инфицированных встречается часто. При умеренном снижении числа нейтрофилов у пациентов с ВИЧ-инфекцией без клинических признаков инфекции возможно продолжение лечения только антиретровирусной терапией.

Тяжелая нейтропения, особенно на фоне продвинутой стадии ВИЧ-инфекции, по данным литературы [1] и результатам нашего исследования, является независимым фактором риска развития фатальных вторичных инфекций. Этиология нейтропений на фоне ВИЧ-инфекции является многофакторной. Это и прямое цитотоксичное влияние ВИЧ [3], и результат осложнения вторичных инфекций и злокачественных новообразований [2], а также результат влияния зидовудина и ряда препаратов, используемых для лечения оппортунистических инфекций [7]. Нами показано, что в большинстве случаев нейтропения у пациентов связана с существенным снижением уровня CD4-лимфоцитов.

Важным условием лечения ВИЧ-инфекции с развившейся нейтропенией должно быть устранение таких факторов, как злоупотребление алкоголем и наркотическое воздействие.

Своевременное распознавание механизмов возникновения нейтропении имеет решающее значение для обеспечения специфического лечения. Снижение количества нейтрофилов не позволяет использовать антиретровирусную терапию и терапию сопутствующих заболеваний у данной группы больных в полной дозе.

Раннее добавление филграстима у пациентов с уровнем нейтрофилов менее $1000 \times 10^6/\text{л}$ на фоне ВИЧ инфекции в нашем исследовании показало статистическую значимость в уменьшении количества бактериальных инфекций и ассоциировано с меньшей тяжестью их осложнений, а также длительностью лихорадки. Это позволило продолжить антиретровирусную терапию и достичь достоверного снижения вирусной нагрузки у 47 пациентов.

Включение в лечение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора стимулирует созревание нейтрофилов, снижает заболеваемость бактериальными инфекциями, а также позволяет лечить пациентов с ВИЧ-инфекцией противовирусными препаратами в полной дозе, тем самым продлевая жизнь больных и улучшая ее качество.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при написании статьи.

Литература

1. Gilks C.F., Brindle R.J., Otieno L.S. et al. Life-threatening bacteremia in HIV-1-seropositive adults admitted to a hospital in Nairobi, Kenya // *Lancet*. – 1990. – Vol. 336. – P. 545.
2. Grutzmeier S., Gerstoft J., Hansen B. et al. Filgrastim (G-CSF) use is associated with prolonged survival in AIDS patients with neutropenia and CD4 cells $<50 \times 10^6/\text{L}$ [abstract We.A.3094] // Program and abstracts of the 11th International Conference on AIDS, 7–12 July, Vancouver. – 1996.
3. Hermans P., Rozenbaum W., Jou A. et al. Filgrastim to treat neutropenia and support myelosuppressive medication dosing

in HIV infection // *AIDS*. – 2006. – Vol. 10. – P. 1627–33.

4. Castella A., Crosson T.S., Mildvan D. et al. The bone marrow in AIDS: a histologic, hematologic, and microbiologic study // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2005. – Vol. 84. – P. 425–32.
5. Pluda J.M., Mitsuya H., Yarchoan R. Hematologic effects of AIDS therapies // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* – 2011. – Vol. 5. – P. 229–48.
6. Rule S.A., Hooker M., Costello C. et al. Serum vitamin B12 and transcobalamin levels in early HIV disease // *Am. J. Hematology*. – 2004. – Vol. 47. – P. 167–71.
7. Pitrak D.L., Tsai H.C., Mullane K.M. et al. Accelerated neutrophil apoptosis in the acquired immunodeficiency syndrome // *J. Clin. Invest.* – 2015. – Vol. 98. – P. 2714–9.
8. Pitrak D.L., Bak P.M., DeMarais P. et al. Depressed neutrophil superoxide production in human immunodeficiency virus infection // *J. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 167. – P. 1406.
9. Hober D., Ajana E., Petit M.C. et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and tumor necrosis factor alpha in patients with human immunodeficiency virus (HIV) type I infection // *Microbiol. Immunol.* – 1993. – Vol. 37. – P. 785–92.
10. Herold M., Meise U., Gunther V. et al. Serum concentrations of circulating endogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in HIV-1-seropositive injecting drug users // *Presse Med.* – 2000. – Vol. 23. – P. 1854–8.
11. Moore R.D., Keruly J., Chaisson R.E. Neutropenia and bacterial infection in acquired immunodeficiency syndrome // *Arch. Intern. Med.* – 2015. – P. 155.
12. Buhles W.C.Jr., Mastre B.J., Tinker A.J. et al. Ganciclovir treatment of life- or sight-threatening cytomegalovirus infection: experience in 314 immunocompromised patients // *Rev. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 10, Suppl. 3. – S495–506.

Поступила 11.11.2016

Сведения об авторах

Давыдкин Игорь Леонидович, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии Самарского государственного медицинского университета.

Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89.

E-mail: dagi2006@rambler.ru.

Хайретдинов Раис Кэрдусович, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии Самарского государственного медицинского университета.

Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89.

E-mail: doctorrais@mail.ru.

Данилова Олеся Евгеньевна, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии Самарского государственного медицинского университета, заведующая гематологическим отделением № 2 клиник Самарского государственного медицинского университета.

Адрес: 443079, г. Самара, проспект Карла Маркса, 165Б.

E-mail: dani29051978@yandex.ru.

Кривова Светлана Петровна, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии Самарского государственного медицинского университета.

Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89.

E-mail: spkrsamara@mail.ru.

Степанова Татьяна Юрьевна, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии Самарского государственного медицинского университета.

Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89.

E-mail: tatiana.stepanova-med@mail.ru.

Агафонова Ольга Вячеславовна, канд. мед. наук, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ

“Самарский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями”.

Адрес: 443029, г. Самара, ул. Ново-Садовая, 178 а.

E-mail: zamminamur@gmail.com.

Берман Юлия Олеговна, врач-гематолог отделения гематологии № 1 клиник Самарского государственного медицинского университета.

Адрес: 443079, г. Самара, проспект Карла Маркса, 165Б.

E-mail: berman.yuliya@mail.ru.

УДК 616.155.392.2-036.12:616.15.015.1-074

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СЫВОРОТОЧНОЙ ТИМИДИНКИНАЗЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ

Т.П. Загоскина¹, Е.Н. Зотина², В.И. Шардаков², М.Г. Крюкова²

¹ ФГБОУ ВО “Кировский государственный медицинский университет” Минздрава России

² ФГБУН “Кировский НИИ гематологии и переливания крови” ФМБА России

E-mail: zagoskina@blood.kirov.ru

CLINICAL SIGNIFICANCE OF SERUM THYMIDINE KINASE IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

T.P. Zagoskina¹, E.N. Zotina², V.I. Shardakov², M.G. Kryukova²

¹ Kirov State Medical University

² Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion

Изучено содержание тимидинкиназы в сыворотке крови у 229 больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) в зависимости от особенностей клинического течения заболевания. Установлено, что у больных ХЛЛ концентрация тимидинкиназы коррелирует со стадией заболевания, индолентным или прогрессирующим вариантом течения опухолевого процесса, периодом ремиссии и рецидивом. Определение концентрации тимидинкиназы в сыворотке крови у больных в момент постановки диагноза дает дополнительную информацию для прогнозирования выживаемости, свободной от лечения, ответа на терапию и общей выживаемости больных ХЛЛ.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, сывороточная тимидинкиназа, прогноз, выживаемость.

The content of serum thymidine kinase in 229 patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL), depending on the clinical course of the disease was studied. It was found that patients with CLL thymidine kinase has such a concentration which correlates with disease stage, indolent or progressive variants of the tumor process, a period of remission and relapse. Determination of thymidine kinase concentrations in patients' serum at diagnosis provides an additional information for the prediction of survival, free from treatment, treatment response and overall survival of patients with CLL.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, serum thymidine kinase, prognosis, survival.

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) является наиболее распространенным лейкозом у взрослых и характеризуется выраженной клинической гетерогенностью. В одних случаях заболевание протекает индолентно, и больные длительное время не нуждаются в терапии, тогда как в других болезнь быстро прогрессирует на ранней стадии. Продолжительность жизни пациентов варьирует от нескольких месяцев до двух десятков и более лет [1, 2]. В связи с этим в последние годы большое внимание уделяется изучению возможных факторов риска эволюции опухолей, которые можно было бы использовать в реаль-

ной клинической практике при прогнозировании заболевания и назначать терапию, адаптированную конкретному больному.

Известно, что особенности течения онкогематологических заболеваний во многом зависят от пролиферативной активности опухолевых клеток. Вследствие этого показатели пролиферации вызывают большой интерес в качестве факторов прогноза неоплазий. Патогенез ХЛЛ сложен и окончательно не изучен. Значительная роль в нем отводится аспектам взаимодействия лимфоидных элементов, отражающих их пролиферацию, выживание