

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Серебровская Л.В.¹, Иванова Л.А.¹, Селимова Л.М.², Калнина Л.Б.², Носик Д.Н.²

ИЗУЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВРОЖДЁННОГО И ПРИОБРЕТЁННОГО КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

¹ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, Россия;

²Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава РФ, 123098, Москва, Россия

Предпринята попытка выявить дополнительные лабораторные маркёры белой крови для предварительной оценки течения ВИЧ-инфекции, которые не требуют использования сложного оборудования и дорогостоящих реактивов. Изучены изменения основных показателей иммунокомпетентных клеток периферической крови ВИЧ-инфицированных пациентов в процессе инфекции, получающих и не получающих антиретровирусную терапию (АРТ). Определяли показатели лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов, Т-лимфоцитов, CD₄⁺, CD₈⁺ Т-клеток, CD₄/CD₈ индекс. Использован первый анализ при постановке пациента на диспансерное наблюдение и промежуточный, полученный в течение 2017-2018 гг. У пациентов без АРТ и с АРТ до и после лечения показатели по количеству лейкоцитов, лимфоцитов, Т-лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов были практически в пределах нормы. Основные изменения связаны с базовыми общепринятыми лабораторными показателями оценки течения ВИЧ-инфекции (значения CD₄⁺ и CD₈⁺ Т-клеток, CD₄/CD₈ индекс). Не удалось выявить дополнительные иммунные маркёры ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: лейкоцит; нейтрофил; моноцит; Т-лимфоцит; ВИЧ-инфекция.

Для цитирования: Серебровская Л.В., Иванова Л.А., Селимова Л.М., Калнина Л.Б., Носик Д.Н. Изучение показателей врождённого и приобретённого клеточного иммунитета периферической крови пациентов с ВИЧ-инфекцией. Клиническая лабораторная диагностика. 2020; 65(1): 24-28. DOI:<http://dx.doi.org/10.18821.0869-2084-2020-65-1-24-28>

Serebrovskaya L.V.¹, Ivanova L.A.¹, Selimova L.M.², Kalnina L.B.², Nosik D.N.²

THE STUDY OF THE INNATE AND ACQUIRED CELLULAR IMMUNITY CHAINS INDICATORS IN THE PERIPHERAL BLOOD OF PATIENTS WITH HIV INFECTION

¹«Central Research Institute of Epidemiology, Federal Supervision Service for Consumer Rights Protection and People's Welfare», 111123, Moscow, Russia;

²«The D.I. Ivanovsky Research Institute of Virology» of «N.F. Gamaleya NRCM», Ministry of Health of the Russian Federation, 123098, Moscow, Russia

In this study was made an attempt to reveal additional laboratory markers of white blood for preliminary estimation level of HIV-infection development. Essentially such markers these are in progress without complex equipment and expensive reagent. It was studied alterations of basic values cells of innate and acquired immunity of peripheral blood HIV-infected individuals with and without antiretroviral treatment (ART) during infection. It was estimate value leukocytes, neutrophils, monocytes, lymphocytes, T-lymphocytes, CD₄⁺, CD₈⁺ T-cells, CD₄/CD₈ index. It was used the first analysis in the time of registration for regular medical check-up and the intermediate derived during 2017-2018 years. Patients without ART and with ART before and after treatment had rates of leukocytes, lymphocytes, T-lymphocytes, monocytes and neutrophils within the normal guideline. Essential changes were observed in basic conventional laboratory parameters evaluation of HIV-infection dynamic (parameters of CD₄⁺ and CD₈⁺ cells, CD₄/CD₈ index). Thereby it was impossible to reveal supplementary immunological markers of HIV-infection.

Key words: leukocyte; neutrophil; monocyte; T-lymphocyte; HIV-infection.

For citation: Serebrovskaya L.V., Ivanova L.A., Selimova L.M., Kalnina L.B., Nosik D.N. The study of the innate and acquired cellular immunity chains indicators in the peripheral blood of patients with HIV infection. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2020; 65(1): 24-28. (in Russ.). DOI:<http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-1-24-28>

For correspondence: Selimova L.M., doctor of biological sciences, leading researcher; e-mail: lselim@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 11.11.2019
Accepted 14.11.2019

Введение. Более 30 млн человек в мире живёт с ВИЧ-инфекцией. В большинстве стран Европы количество ежегодно выявляемых новых случаев снижается, в России этот показатель растёт. Россия занимает 4-е место в

мире по скорости появления новых случаев заражения. В конце 2018 г. насчитывалось более 1 млн человек взрослого населения в возрасте 15-49 лет с ВИЧ-инфекцией. Борьба с инфекцией, которая относится к неизлечимым болезням, представляет не только медицинскую, но и социально-экономическую проблему. Необходимо наличие качественных и высокоточных лабораторных методов оценки течения инфекции.

Для корреспонденции: Селимова Людмила Мидатовна, д-р биол. наук, вед. науч. сотр.; e-mail: lselim@mail.ru

Иммунологическим маркёром развития ВИЧ-инфекции служит показатель определения в периферической крови (ПК) пациентов количества CD_4^+ Т-лимфоцитов. Среди лейкоцитов лимфоциты составляют 19~37%, из них на CD_3^+ Т-лимфоциты приходится ~50-75%. Т-клетки делятся на CD_4^+ -клетки и CD_8^+ -клетки, в норме их соотношение составляет 1,5-2. Количество CD_4^+ -клеток – один из важных критериев, используемых в клинических лабораториях для наблюдения за течением ВИЧ-инфекции. Он позволяет оценивать степень иммунодефицита, период начала химиотерапии и антимикробной профилактики, уровень восстановления иммунной системы в процессе антиретровирусной терапии (АРТ). Использование этого маркёра рекомендовано ВОЗ в 1986 г. вскоре после открытия клеточного рецептора CD_4^+ , используемого вирусом иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1) для заражения клеток, и остаётся базовым [1]. Этот маркёр называют золотым стандартом оценки течения инфекции. Рецептор для ВИЧ экспрессируют иммунокомпетентные клетки, относящиеся к моноцитам и CD_4^+ Т-лимфоцитам, которые являются мишенью для ВИЧ. Последнему компоненту клеточного звена иммунитета отводится важная роль в регуляции нормального функционирования всех звеньев системы. Снижение количества CD_4^+ Т-лимфоцитов происходит из-за цитопатической активности вируса и прогрессирующей гибели компонентов этого клеточного звена, обусловленной биогенетическими особенностями ВИЧ-1. В результате взаимодействия вируса и иммунной системы в организме пациента развивается хроническая гиперактивация всех её звеньев. Как следствие, возникает иммунодефицит. Течение ВИЧ-инфекции осложняется развитием оппортунистической инфекции различной этиологии. Перечисленные факторы ведут к критическому падению функциональной активности иммунной системы и смерти пациента [2]. Применяемые схемы АРТ, позволяют добиться существенного подавления репликации вируса и повышения уровня CD_4^+ -клеток у пациентов даже с высоким уровнем вирусной нагрузки и низким числом этих клеток на начальных этапах лечения. Полного восстановления функциональной активности компонентов иммунной системы не происходит даже на фоне успешной АРТ [3].

Другим маркёром течения ВИЧ-инфекции является определение в ПК количества CD_8^+ Т-лимфоцитов [4], которым принадлежит основная роль в уничтожении инфицированных клеток и секреции противовирусных цитокинов. При инфекции их количество возрастает, а функциональная активность падает. Особенности и механизмы их функционирования в процессе болезни остаются недостаточно изученными.

В клинической практике рассчитывается иммунорегуляторный индекс (ИИ) на основе отношения CD_4^+/CD_8^+ [5]. Он строго коррелирует со степенью активации иммунной системы и снижением иммунокомпетентности. Его величина может быть низкой даже при отсутствии вирусной нагрузки (ВН) и относительно высоким количеством CD_4^+ -клеток. Он рассматривается как простой и надёжный маркёр эффективности

АРТ, наряду с определением ВН и количеством CD_4^+ -клеток в ПК. В случае низких значений ИИ при АРТ выявляют пациентов, которым необходима смена терапии.

Перечисленные лабораторные маркёры относятся к адаптивному клеточному иммунитету, который активируется при заражении и действует в процессе развития инфекции. Кроме него существует врождённый иммунитет роль которого заключается в быстром неспецифическом ответе. Клетки врождённого иммунитета препятствуют проникновению в организм любых чужеродных компонентов и патогенов, и уничтожают их на самых ранних этапах попадания в организм. Среди них можно отметить нейтрофилы и моноциты. Они вместе с лимфоцитами входят в состав лейкоцитов ПК. Среди лейкоцитов в среднем ~63% приходится на нейтрофилы, ~7% – на моноциты. Моноциты и нейтрофилы играют важную роль в адаптивном иммунном ответе при вирусных инфекциях. Существует обратная связь между функционированием клеток адаптивного и врождённого иммунитета. Моноциты и нейтрофилы служат связующим звеном между врождённым и адаптивным иммунитетом и являются участниками многих воспалительных заболеваний. Раньше исследованиям клеток врождённого иммунитета не уделялось должного внимания, но в последние годы появилось понимание, что врождённый иммунный ответ играет важную роль в патогенезе ВИЧ-инфекции. Если общее количество нейтрофилов и моноцитов не меняется, то может меняться их метаболизм, они могут секретировать вещества, влияющие на течение болезни.

Нейтрофилы – наиболее многочисленная группа клеток среди лейкоцитов, циркулирующих в крови и элиминирующих патогены. Они регулируют иммунный ответ, участвуя в восстановлении повреждённых тканей и мукозального гомеостаза. Нейтрофилы уничтожают патогены различными путями. При ВИЧ наблюдается снижение их функциональной активности, и их количество может также снижаться [6].

Моноцит – фагоцит периферической крови. Моноциты/макрофаги играют роль в патогенезе ВИЧ, и динамика их изменения может служить маркёром развития инфекции. Одной из причин активации моноцитов служит транслокация микробов через слизистую оболочку кишечника, которая активирует врождённый иммунитет. Увеличение макрофагов в очаге инфекции сопровождается увеличением моноцитов в крови и их миграцией в места воспаления [7].

Особенности изменения различных типов лейкоцитов ПК пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих и не получающих АРТ, представлены в данном исследовании. Изучена возможность использования показателей этих клеток для более полной характеристики особенностей течения ВИЧ-инфекции и поиска дополнительных суррогатных маркёров, получение которых не требует дорогих, высокотехнологичных и сложных методов и оборудования.

Материал и методы. Использованы образцы плазмы ПК пациентов (3-я и 4-я стадии инфекции), находящихся на диспансерном наблюдении в специализированном научно-исследовательском отделе

эпидемиологии и профилактики СПИД (СНИО ЭП СПИД). 14 образцов (4 женщины, 10 мужчин) получены от пациентов без терапии и 21 образец (7 женщин, 14 мужчин) от пациентов, принимающих АРТ, 10 образцов (5 женщин, 5 мужчин) от условно здоровых лиц (УЗЛ). АРТ проводили в соответствии со стандартными рекомендациями, принятыми в Российской Федерации. Возраст пациентов без терапии от 27 до 68 лет ($\mu 39,1 \pm 13,4$), с терапией – от 17 до 63 лет ($\mu 36,7 \pm 10,7$), условно здоровых лиц – от 19 до 64 лет ($\mu 31,7 \pm 13,8$). Взятие крови для иммунофенотипирования осуществляли утром, натощак, путём венепункции. Кровь собиралась в вакуумную пробирку VACUTANER, содержащую антикоагулянт K_3 ЭДТА. Для определения гематологических показателей (общее количество лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, формула крови) образцы исследовали на гематологических анализаторах АСТ diff, АСТ diff 5 Beckman Coulter не менее чем через 40 мин после забора. Количество CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ лимфоцитов определяли методом проточной цитометрии по безотмывочной технологии. Для иммунофенотипирования применялись моноклональные антитела: IOTest CD_3 -PCy5/ CD_4 -PE/ CD_8 -ECD/ CD_45 -FITC (фирма Beckman Coulter, USA) и CD_3 -FITC/ CD_8 -PE/ CD_45 -PerCP/ CD_4 -APC (фирма Becton Dickinson, USA). Окрашенные образцы исследовались на проточных цитофлуориметрах EPICS XL или FACS Calibur.

Результаты и обсуждение. Показатели иммунокомпетентных клеток ПК ВИЧ-инфицированных пациентов представлены в табл. 1 и 2 (последний анализ выделен жирным шрифтом). Исследование относится к рандомизированному. Использованы результаты анализов, полученные от пациентов в период постановки на диспансерное наблюдение (1-й анализ) и через некоторый промежуток времени (последний анализ). Среди пациентов, не получающих химиотерапию, в соответствии с абсолютным количеством CD_4^+ -клеток ПК и сроком инфицирования оказалось возможным выделить четыре группы, среди паци-

ентов с АРТ – 6 групп (по абсолютному количеству CD_4^+ -клеток и периодом АРТ). Деление на группы по количеству клеток проводили в соответствии с последним анализом. Срок инфицирования и лечения брали из сведений о пациенте.

У пациентов, не получающих химиотерапию, показатели лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов, Т-лимфоцитов при 1-м и 2-м обследованиях находились в пределах нормы (см. табл. 1). Наблюдающиеся в некоторых группах отклонения от нормы в большинстве случаев не являлись существенными. Они не носили системного характера. Исключением можно считать изменения абсолютного количества нейтрофилов в первом и последнем анализах в объединённой группе, и в отдельных группах, за исключением группы $CD_4^+ < 500$ кл/мкл. В группе $CD_4^+ \geq 500$ кл/мкл их количество снизилось на ~35%, при инфицировании ≤ 4 года – увеличилось на ~25%, при инфицировании > 4 лет – снизилось на ~28%. Возможно это реакция организма на воспалительный процесс. Что касается показателей Т-лимфоцитов CD_4^+ , CD_8^+ , иммунорегуляторного индекса, то их значения и кинетика полностью соответствовали особенностям патогенеза ВИЧ-инфекции.

У пациентов, получающих АРТ (табл. 2) значения лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов, Т-лимфоцитов при 1-м и 2-м обследованиях находились в пределах нормы. Исключение составила группа $CD_4^+ < 300$ кл/мкл, у которой абсолютное количество Т-лимфоцитов ниже нормы на ~24%. Относительное количество CD_4^+ -клеток для всех групп ниже нормы при первом анализе и повышалось во всех группах практически до нормы, за исключением пациентов с количеством $CD_4^+ < 300$ кл/мкл. Эта группа имела очень низкий показатель при первом анализе. И на его фоне повышение при последнем анализе имело выраженный характер. Для других групп увеличение составляло от ~50 до ~85%. В абсолютном количестве значения практически соответствовали норме для большинства групп, кроме

Таблица 1

Показатели компонентов белых клеток периферической крови пациентов без лечения

Маркёры	Все 1-й/посл.	<500кл/мкл 1-й/посл.	≥ 500 кл/мкл 1-й/посл.	≤ 4 года 1-й/посл.	> 4 лет 1-й/посл.	Доноры
Лейкоциты ($\times 10^9$ /л)	6,25±1,5/5,9±2,26	6,3±1,2/6,3±2,7	6,1±1,9/5,4±1,5	5,8±2,2/6,6±3,5	6,7±1/5,7±2	7,2±2,1
Лимфоциты, % абс ($\times 10^9$ /л)	37,3±12/40,4±11,4 2,1±0,6/2,28±0,74	34,6±7,8/35,1±10,3 2,1±0,4/2,1±0,8	40±15,6/48,3±8,2 2,3±0,7/2,5±0,6	44,2±15,7/39,6±11,4 2,36±0,7/2,3±0,6	32±7,4/41,6±8 2,1±0,46/2,3±0,64	30,85±8,8 2,2±0,8
Нейтрофилы, % абс ($\times 10^9$ /л)	55,7±12,8/52,6±12,7 3,6±1,4/3,2±1,9	59,2±9/58,6±11 3,8±1,3/3,8±2,1	52,2±16/43,5±10 3,4±1,7/2,2±1,1	49,7±17,5/55±11,7 3,13±1,8/3,9±2,9	61±8,4/51±8,7 4,15±1,15/3±1,4	63,4±8,7 4,6±1,7
Моноциты, % абс ($\times 10^9$ /л)	6,2±3,4/6,7±2,9 0,38±0,2/0,39±0,2	5±1,8/5,7±2,2 0,31±0,07/0,35±0,19	7,2±4,3/8,2±3,3 0,44±0,3/0,45±0,2	6±3,3/5,4±2,3 0,35±0,3/0,36±0,2	6,4±3,9/6,4±2,2 0,41±0,21/0,36±0,17	5,7±2,7 0,36±0,13
CD_3^+ % абс ($\times 10^9$ /л)	74±8,2/78,8±5,6 1,6±0,5/1,77±0,6	75,7±6,6/77,5±5 1,4±0,3/1,6±0,7	73±9,7/80,7±6,4 1,7±0,6/2±0,5	77,5±9,68/79±6 1,85±0,6/1,8±0,4	67,7±0,58/75,4±3,1 1,3±0,25/1,7±0,54	73±7,6 1,6±0,7
CD_4^+ % абс ($\times 10^9$ /л)	32±9,3/25,3±8,87 0,7±0,29/0,53±0,2	27,5±12,4/21,2±8,3 0,66±0,3/0,4±0,1	33,6±5,6/31,5±5,6 0,7±0,2/0,7±0,1	32,5±9,7/28,8±9,8 0,73±0,3/0,6±0,2	29,6±9,5/23±10 0,65±0,34/0,5±0,26	44±6,2 1±0,5
CD_8^+ % абс ($\times 10^9$ /л)	40,6±11,6/51,1±10 0,87±0,27/1,18±0,57	39,5±16/54,2±10,2 0,8±0,3/1,2±0,7	42±3,6/46,5±8,3 0,9±0,2/1,2±0,4	46,3±10,4/48,2±8,9 1,08±0,25/1,1±0,32	36,2±11,9/50,4±11,6 0,7±0,17/1,2±0,6	24,3±6,5 0,53±0,26
CD_4/CD_8	0,9±0,7/0,5±0,2	0,9±0,9/0,43±0,2	0,8±0,2/0,7±0,2	0,73±0,36/0,59±0,28	1±0,86/0,5±0,26	1,8±0,4
ОНЛ	1,7±0,9/1,5±0,8	1,9±1/1,8±0,8	1,6±0,8/0,9±0,4	1,4±0,9/1,6±0,9	2,1±0,9/1,3±0,5	2,3±1,13

Таблица 2

Показатели компонентов клеток белой крови пациентов, получающих АРТ

Маркёры	Все 1-й/посл.	<300ккл/мкл 1-й/посл.	>300-<600ккл/мкл 1-й/посл.	>600 ккл/мкл 1-й/посл.	≤3 года 1-й/посл.	>3-<6 лет 1-й/посл.	≥6 лет 1-й/посл.
Лейкоциты (x10 ⁹ /л)	4,8±1,3/4,9±1,3	4,6±1,6/4,6±2	4,4±0,9/5,1±1,1	6±1/4,9±1	3,8±0,6/4,9±1,4	5,42±1,3/4,6±1,3	4,87±1,35/5,4±1,2
Лимфоциты, % абс (x10 ⁹ /л)	31,7±11/36,8±10,7 1,5±0,6/1,7±0,7	26,4±10/35,8±10 1,1±0,2/1,5±0,4	34,1±13/37,4±13 1,5±0,6/1,9±0,9	32,7±6,8/36,6±4,6 2,0±0,7/1,4±0,3	33,4±17,2/39,1±14 1,25±0,62/1,71±0,37	30,7±10,4/32,7±7,9 1,63±0,65/1,42±0,28	31,3±6,6/39,7±9,5 1,54±0,55/1,98±1,2
Нейтрофилы, % абс (x10 ⁹ /л)	61±12,3/55±11,6 2,9±1,1/2,8±1	66,4±11/56,6±10 3±1,8/2,7±1,5	58,8±15/53,4±14,6 2,5±0,8/2,8±0,9	59,2±6,2/58±4,6 3,5±0,5/2,8±0,7	57,8±19/51,8±16 2,1±1,2/2,7±1,3	62,4±10,5/59,4±7,6 3,43±1,15/2,85±1	62±9,2/53,7±10,4 2,8±1,1/2,8±0,52
Моноциты, % абс (x10 ⁹ /л)	6,9±2,6/7,1±2,6 0,4±0,2/0,37±0,17	7,2±2,2/7,6±2 0,5±0,4/0,4±0,2	6,7±3,3/7,8±2,9 0,3±0,1/0,4±0,1	7±1,4/5,4±2,3 0,4±0,2/0,2±0,1	8,25±3,2/8,2±1,7 0,28±0,15/0,45±0,17	6,8±1,5/7,6,75±3,1 0,52±0,31/0,32±0,19	6,16±3,4/6,7±2,7 0,33±0,19/0,35±0,12
CD ³ , % абс (x10 ⁹ /л)	72,5±15/72,3±9,9 1,06±0,6/1,2±0,3	62,2±20/67±9 0,68±0,3/1±0,3	73,9±10/71±11 1,1±0,5/1,3±0,4	85±5,7/78,8±5,4 1,6±1/1,2±0,2	75,5±9,7/78,3±7,6 1±0,6/1,34±0,23	67,1±21/68±5,3 1,14±0,73/0,94±0,25	76,7±7,8/71,2±14,3 1±0,47/1,35±0,37
CD ⁴ , % абс (x10 ⁹ /л)	16,3±8,9/30±12,3 0,3±0,2/0,5±0,2	7±5/13±10 0,2±0,2/0,3±0,3	17,7±6,9/32,4±8,6 0,27±0,1/0,5±0,1	25±6,2/41,4±3,8 0,47±0,12/0,71±0,07	16,6±11/29,6±13 0,21±0,18/0,58±0,2	14±9,1/28,6±15,1 0,34±0,21/0,4±0,22	18,8±7,8/32,5±11 0,3±0,15/0,62±0,11
CD ⁸ , % абс (x10 ⁹ /л)	54,8±11,2/39,5±12,8 0,8±0,46/0,67±0,3	58±10/50±15 0,6±0,2/0,7±0,3	51,3±12,6/36,7±11 0,7±0,4/0,7±0,3	59,7±8,7/34,8±8,6 0,4±0,44/0,6±0,2	60,7±7,7/47±11,5 0,8±0,5/0,8±0,26	51±13,9/36±13,6 0,97±0,65/0,5±0,23	53±11,6/35,8±11 0,8±0,3/0,75±0,3
CD ⁴ /CD ⁸	0,3±0,2/0,9±0,5	0,07±0,04/0,35±0,1	0,4±0,2/0,94±0,4	0,37±0,11/1,26±0,44	0,2±0,1/0,69±0,4	0,33±0,2/0,97±0,65	0,39±0,2/0,98±0,4
ОНЛ	2,3±1,5/1,85±0,9	2,8±1,8/1,7±0,7	2,2±1,6/1,8±0,9	1,9±0,6/2,1±1	2,3±2/1,69±1	2,5±1,6/2±0,7	2,1±9/1,85±1

групп CD₄⁺ < 300ккл/мкл и сроком лечения от 3-х до 6-ти лет. В последнем случае это могло быть связано с тем, что в группах присутствовали пациенты с бактериальными инфекциями. В остальных группах наблюдалось увеличение количества CD₄⁺-клеток в 1,5-2,8 раза. Количество CD₈⁺-клеток в относительных количествах во всех группах выше нормы при первом анализе, при последнем анализе этот показатель снижался, для групп CD₄⁺ > 600 ккл/мкл и сроком лечения от 3-х до 6-ти лет и более 6 лет соответствовал норме. Абсолютное количество CD₈⁺-клеток в большинстве групп соответствовало норме при первом анализе и во всех группах – в последнем. ИИ очень низкий для всех групп при первом анализе и повышался практически до нормы при последнем, кроме группы, получающей лечение ≤ 3 года. По результатам лабораторных анализов лечение пациентов эффективно.

В последние годы для характеристики уровня воспалительного процесса при различных инфекционных и хронических системных заболеваниях начали вводить показатель отношения абсолютного количества нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ). Его повышение соответствует усилению воспалительного процесса [8]. Это отношение демонстрирует баланс компонентов активного воспаления и регуляторно-защитного. Мы попытались использовать этот показатель при анализе полученных данных. В группе УЗЛ этот показатель имел высокое значение, что указывает, что данная группа не может служить контролем для данного критерия. Эта группа имела и высокие показатели по увеличению экспрессии в клетках МТ-4 маркёров активации CD₂₈⁺, CD₃₈⁺, HLA-DR⁺ [9]. Что же касается анализа данных пациентов, то можно отметить следующее. Как видно из табл. 1, в двух группах пациентов, не получающих АРТ, ОНЛ практически не изменялся и существенно снижался в группах с CD₄⁺ ≥ 500 ккл/мкл и сроком инфицирования > 4 лет, что указывает, что у этих пациентов иммунная система естественным путём выработала способность снижать воспалительный потенциал, либо сохранять на неизменном уровне. У пациентов с АРТ (табл. 2) наблюдалось снижение этого показателя в процессе лечения. Исключение составила группа CD₄⁺ > 600 ккл/мкл. Это может быть связано с присутствием в ней большого количества пациентов с сопутствующей инфекцией и, соответственно, наличием в плазмах повышенного количества активирующих факторов. Данные по этим инфекциям отсутствуют. Полученные цифры указывают на то, что химиотерапия у большинства пациентов ведёт к снижению воспалительного потенциала. Данные по ОНЛ согласуются с результатами по изучению влияния плазм пациентов с лечением и без лечения на экспрессию маркёров активации в модельной системе [9].

Показатель ОНЛ может иметь низкую специфичность и чувствительность из-за высокой сложности и динамичности процессов, происходящих в организме на уровне иммунной системы. Неизвестно, как изменяется ОНЛ в случае наложения инфекционного процесса на хроническую болезнь. Этот фактор следует учитывать. В настоящее время нет чёткого представления, какое значение ОНЛ следует считать нормой.

Наши результаты вносят свой вклад в создание общей базы данных по этому критерию. Для эффективного использования показателя ОНЛ необходимы дополнительные исследования и накопление большего объема данных, выработка критериев для создания контрольной группы.

Как показали результаты анализа общего количества различных клеток белой крови, изменения наблюдались только в тех маркерах, которые, как правило, и используются для оценки течения ВИЧ-инфекции. Определение этих показателей требует наличия более сложной и дорогостоящей методики и оборудования. Было бы важно найти маркеры среди лейкоцитов, которые позволили бы предварительно оценивать уровень развития ВИЧ-инфекции с использованием других, более доступных для анализа клеток ПК. Проведена оценка полученных данных с использованием критерия линейной корреляции Пирсона для пациентов без лечения и с АРТ по всем типам клеток в выделенных группах пациентов. Стабильным показателем высокого уровня корреляции у всех пациентов было соотношение абсолютного количества лейкоцитов и нейтрофилов, и этот уровень корреляции близок к показателю УЗЛ.

Не удалось выявить ни один из возможных дополнительных маркеров клеток белой крови для оценки течения ВИЧ-инфекции с включенными в исследование пациентами, так как полученные цифры сильно варьировали, и их анализ не выявил никакой зависимости от имеющихся сведений о пациентах. В каждом случае складывается специфический баланс между отдельными видами иммунокомпетентных клеток, и выделить какие-нибудь из них для предварительной оценки течения ВИЧ-инфекции оказалось невозможным.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-8 см. REFERENCES)

9. Селимова Л.М., Калнина Л.Б., Серебровская Л.В., Иванова Л.А., Носик Д.Н. Использование неопластической клеточной линии МТ-4 для изучения иммуномодулирующей активности плазмы ВИЧ-инфицированных пациентов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018; 63(7): 428-33.

REFERENCES

1. Kestens L., Mandy F. Thirty-Five Years of CD₄ T-Cell Counting in HIV Infection: From Flow Cytometry in the Lab to Point-of-Care Testing in the Field. *Cytometry*. Part B. 2017; 92B: 437-44.
2. Appay V., Sauce D. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences. *J. Pathol.* 2008; 214: 231-41.
3. Robbins G.K., Spritzler J.G., Chan E.S., Asmuth D.M., Gandhi R.T., Rodriguez B.A. et al. Incomplete reconstitution of T cell subsets on combination antiretroviral therapy in the AIDS Clinical Trials Group protocol 384. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48: 350-61.
4. Benito J.M., Lopez M., Soriano V. The role of CD₈⁺ T-cell response in HIV infection. *AIDS Rev.* 2004; 6:79-88.
5. Lu W., Mehraj V., Vyboh K., Cao W., Li T., Routy J.-P. CD₄:CD₈ ratio as a frontier marker for clinical outcome, immune dysfunction and viral reservoir size in virologically suppressed HIV-positive patients. *Journal of the International AIDS Society*. 2015; 18(1): 20052-9.
6. Cloke T., Munder M., Bergin P., Herath S., Modolell M., Taylor G. et al. Phenotypic Alteration of Neutrophils in the Blood of HIV Seropositive Patients. *PLoS ONE*. 2013; 8(9): e72034.
7. Joshua J., Anzinger J.J., Tiffany R., Butterfield T.R., Angelovich T.A., Crowe S.M. et al. Monocytes as Regulators of Inflammation and HIV-Related Comorbidities during cART. *Journal of Immunology Research*. 2014; Article ID 569819: 11.
8. Forget P, Khalifa C., Defour J.-P., Latinne D, Van Pel M.-C. and De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res. Notes*. 2017; 10:12-5.
9. Selimova L.M., Kalnina L.B., Serebrovskaya L.V., Ivanova L.A., Nosik D.N. Application of MT-4 neoplastic cell line for the study immunomodulating activity of patient plasma with HIV-infection. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2019; 63(7): 428-33. (in Russian)

Поступила 11.11.19

Принята к печати 14.11.19