

2. Чувствительность фекального лактоферрина в выявлении ранних и запущенных стадий колоректального рака составила (74,07 %, 95%ДИ:53,7-88,8; 85,71% и 95%ДИ:63,6-96,8, соответственно), специфичность — 90,14 %, 95%ДИ:80,7–95,9.

3. Проба на фекальный лактоферрин не имела достоверных статистических различий в чувствительности в выявлении I–II стадий колоректального рака по сравнению с III–IV стадиями заболевания ($p = 0,48$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Рак толстой кишки / Дж. Мейерхардт [и др.]; под редакцией Дж. Мейерхардта, М. Сандерза. — С-Пб.: Рид Элсивер, 2009. — 188 с.
2. Haug, U. New stool tests for colorectal cancer screening: A systematic review focusing on performance characteristics and practicalness / U. Haug, H. Brenner // Int. J. Cancer. — 2005. — № 117. — P. 169–176.
3. Diagnostic accuracy of fecal occult blood tests used in screening for colorectal cancer: a systematic review. / J. A. Burch [et al.] // J. Med. Screen. — 2007. — № 14. — P. 132–137.
4. TNM. Классификация злокачественных опухолей. 6-ое издание [Электронный ресурс] / МПРС; перевод и редакция Н. Н. Блинова. — 2008. — Режим доступа: http://onco.debyansk.ru/library/TNM_bed.pdf / — Дата доступа: 12.10.2018 Вумянцев, В. Г. Синдром раздраженного кишечника: путь к Римским критериям III / В. Г. Румянцев // Фарматека. — 2008. — № 10. — С. 16–23.

УДК 616.98:578.828HIV-08-035:612.112.94

ЭКСПРЕССИЯ CD95 НА ЛИМФОЦИТАХ КРОВИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Тумаи О. Л., Петренев Д. Ю., Жаворонок С. В.

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

Учреждение образования

«Белорусский государственный медицинский университет»

г. Минск, Республика Беларусь

Несмотря на исследования механизмов патогенеза ВИЧ-инфекции многие моменты в расшифровке механизмов, обуславливающих прогрессирование заболевания до сих пор не нашли однозначного ответа. Основным механизмом реализации процесса гибели лимфоцитов при ВИЧ-инфекции является повышенная чувствительность CD4 клеток к активационно-индуцированному апоптозу и основная роль в механизмах апоптоза принадлежит рецептору Fas/Apo-1(CD95). Данный механизм индукции клеточной гибели является физиологическим и стандартным для большинства клеток организма [1, 2, 3, 4].

Продemonстрировано, что апоптоз является важным компонентом, способствующим прогрессированию ВИЧ-инфекции. Установлено, что стойкая вирусемия и/или состояние хронической иммунной активации, характеризующие ВИЧ-инфекции, могут быть первичным механизмом, ответственным за ускорение темпов апоптоза лимфоцитов при СПИДе [1–3] и величина апоптоза коррелирует с прогрессированием иммунодефицита на фоне ВИЧ-инфекции [4–7]. Однако до конца не выяснены закономерности апоптоза в различных популяциях и субпопуляциях лимфоцитов при ВИЧ-инфекции. Дискуссионным остается вопрос о влиянии степени инфицированности лимфоцитов на интенсивность процесса апоптоза. Чрезвычайно важным является исследование процессов апоптоза в различных стадиях ВИЧ-инфекции, что дает возможность определить формирование быстрого или замедленного течения заболевания.

Оценить уровни экспрессии Fas/Apo-1(CD95+)-антигена на лимфоцитах ВИЧ-инфицированных пациентов на различных стадиях заболевания и прогностическое значение экспрессии CD95+ при различных вариантах течения ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы

Для решения поставленных задач в работе были использованы данные клинико-иммунологических исследований 59 ВИЧ-инфицированных больных, состоящих на диспансерном учете в консультативно-диспансерном кабинете УЗ «Гомельская областная инфекционная клиническая больница». Критерием включения в группу явилось наличие подтвержденной ВИЧ-инфекции. Критерий исключения — отсутствие антител к ВИЧ-1,2.

В исследуемую группу вошли 34 (57,63 %) мужчин и 25 (42,37 %) женщин, средний возраст составил $29,6 \pm 6,6$ лет (минимальный возраст на момент исследований 17,9 лет, максимальный 62,67 лет). Среди обследованных больных половым путем заразилось 25 (42,4 %) человек, парентеральным (введение загрязненных наркотических веществ) 34 (57,6 %), среди мужчин превалирует парентеральный путь, составляя 76,47 %, по отношению к женщинам, у которых регистрировался преимущественно половой путь инфицирования 68 % ($\chi^2 = 11,67$, $p = 0,0006$). Клинические характеристики исследуемой группы представлены в таблице 1. На момент обследования 10 пациентов (19,2 %) получали антиретровирусную терапию (АРТ) первого ряда.

Таблица 1 — Клиническая характеристика исследуемой группы

Характеристика	Мужчины N=34	Женщины N=25	Всего N=59
Количество, % (абс)	57,6	42,4	100
Возраст Me (Q1,Q3) лет	34 (30–37)	30 (26–35)	32 (28–36)
CD4+ кл\мкл, Me (Q1,Q3)	236,26 (165,55; 345,2)	382,72 (241,56; 562,03)	297,6 (188,5;514,8)
РНК ВИЧ копия\мл Me (Q1,Q3)	266606,5 (25489,0; 800000,0)	15033,0 (5727,0; 135191,5)	79885,0 (10381,0; 684758,0)

Иммунофенотипические характеристики клеток изучали методом проточной цитометрии. В соответствии с рекомендациями производителя образцы крови обрабатывали раствором «OptiLyse B» (Beckman Coulter, США) и добавляли меченые флуоресцентными красителями FITC, PE моноклональные антитела, специфичные к CD3+, CD4+, CD8+, CD95+ (Beckman Coulter, США), (Caltag, США). Анализ образцов проводили на проточном цитофлюориметре «FACScan» (Becton Dickinson, США).

Определяли абсолютное и относительное содержание CD3+-лимфоцитов, CD4+-лимфоцитов, CD8+-лимфоцитов, в периферической крови, а также экспрессию антигена CD95+ на иммунокомпетентных клетках CD3+, CD4+ и CD8+ лимфоцитах.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием статистического модуля программы «Microsoft Excel» 2003, а также пакета статистического анализа данных «Statistica» v.6.0. Использованы непараметрические статистические критерии: для описания центральной тенденции рассчитаны медиана (Me) и интерквартильный размах (25; 75 %). Статистически значимой считалась 95 % вероятность различий ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждения

Закономерно, что наименьшее количество CD3+ лимфоцитов, как и CD4+ и CD8+ лимфоцитов, регистрируется у больных в 3-й иммунологической категории (таблица 2).

В ходе исследования уровня CD95+, экспрессированного на иммунокомпетентных клетках CD3+, CD4+, CD8+, была выявлена зависимость нарастания доли CD4+ клеток с CD95+ рецептором по мере усугубления иммуносупрессии ($p=0,019$), что сопоставимо с данными литературы, однако данная закономерность не прослеживалась для популяции лимфоцитов CD3+ и CD8+ (соответственно для CD3+ ($p=0,45$) и CD8+

лимфоцитов ($p=0,9$)).

Таблица 2 — Данные распределения CD3+ CD4+ и CD8+ лимфоцитов и уровни CD95+ в зависимости от степени иммуносупрессии (категории иммуносупрессии согласно классификации CDC 1993 г) для всей выборки

Данные Me (IQ25–75)	1-я иммунологическая категория, N = 10	2-я иммунологическая категория, N = 29	3-я иммунологическая категория, N = 20	p-уровень
CD3+, кл/мкл	1651,3 (1520,7; 2347,4)	1224,7 (1006,4; 1879,2)	946,2 (626,2; 1400,5)	0,015
CD3+CD95+%	61,9 (47,0; 65,5)	62,8 (50,9; 79,8)	62,1 (50,3; 79,7)	0,45
CD4+, кл/мкл	579,9 (568,1; 601,9)	347,8 (244,8; 421,8)	159,6 (39,7; 194,6)	0,0001
CD4+95+, %	58,8 (50,0; 63,3)	68,4 (48,4; 81,3)	81,7 (59,0; 100,0)	0,019
CD8+, кл/мкл	924,0 (863,9; 1506,9)	858,8 (671,8; 1256,4)	665,3 (612,0; 1269,6)	0,1318
CD8+95+, %	73,8 (62,3; 82,0)	73,5 (54,5; 83,3)	65,36 (42,8; 86,0)	0,9

Примечание: для сравнения групп использовался метод Краскела-Уоллиса.

Мы предположили, что на апоптоз клеток могут влиять как внутренние, так и внешние факторы. К внешним факторам были отнесены: пол, возраст, путь инфицирования, применение пациентом лекарственных средств — антиретровирусная терапия (АРТ). Доля CD3+ лимфоцитов, экспрессирующих CD95+, не отличаются у мужчин и женщин ($p=0,92$) и имеют равные значения (женщины 62,8 % (50,0; 79,7) и мужчины 62,0 % (50,8; 79,2)), также отсутствуют различия по пути инфицирования (парентеральный путь инфицирования 62,0 % (50,6; 84,3) и половой путь 62,8 % (50,0; 73,5)) ($p = 0,56$), возраста (Спирман минус 0,12, $p = 0,33$).

Для CD4+95+ лимфоцитов в ходе исследования так же не было выявлено зависимости экспрессии CD95+ от пола (женщины 61,0 % (50,0; 73,0) и мужчины 72,2 % (50,0; 90,0)) ($p = 0,17$), возраста пациентов (Спирман 0,03, $p = 0,86$), пути инфицирования (половой путь инфицирования 62,9 % (50,0; 71,8) и парентеральный путь 74,8 % (50,0; 90,0)) ($p = 0,19$).

Процент CD8+ клеток, экспрессирующих CD95+ на своей поверхности, так же не зависит от пути инфицирования (арентеральный путь 68,9 % (49,1; 83,3) и половой 75,0 % (51,5; 83,7)) ($p = 0,93$), возраста Спирман минус 0,11, $p = 0,40$).

К внешним фактором можно отнести влияние антиретровирусных препаратов, так в группе больных, получающих АРТ, доля клеток, экспрессирующих CD95+ ниже по сравнению с группой больных, не получающих АРТ, составляя соответственно для CD8+ 44,0 % (40,4; 63,0) и 74,8 % (56,2; 84,7) ($p=0,007$) и для CD3+ 43,9 % (39,7; 54,9) и 65,1 % (54,0; 80,8) ($p=0,005$). Данная закономерность прослеживается и среди субпопуляции CD4+ лимфоцитов, процент клеток экспрессирующих CD95+ выше в группе пациентов без АРТ и составляет 71,4 % (55,5; 87,5) по сравнению с группой на АРТ, где доля CD4+95+ достигает 50,0 % (47,3; 72,7) ($p = 0,08$). Скорее всего, улучшение показателей апоптоза CD4+ лимфоцитов на фоне антиретровирусной терапии происходит независимо от подавления репликации вируса ($p = 0,47$). Вполне вероятно также, что даже низкий уровень репликации ВИЧ достаточно, чтобы вызвать иммунную активацию и апоптоз лимфоцитов.

В противовес этому на фоне АРТ происходит значительное подавление экспрессии CD95+ на CD8+ лимфоцитах, что вероятно связано со снижением виремии.

Учитывая наличие влияния на уровень экспрессии CD95+ антиретровирусных пре-

паратов, была выделена группа пациентов, не получающих АРТ-48 человек.

В данной группе наименьшее количество CD3+, CD4+ и CD8+ лимфоцитов регистрируется у больных в стадии СПИД. Данные о количестве лимфоцитов представлены в таблице. На общее количество популяции CD3+ лимфоцитов наибольшее влияние оказывает уровень CD8+ лимфоцитов (Spearman R 0,93, $p < 0,001$) по сравнению с CD4 лимфоцитами (Спирман: 0,68 $p < 0,05$).

Анализ распределения лимфоцитов, экспрессирующих CD95+, выявил зависимость экспрессии CD95+ на CD4+ лимфоцитах от степени выраженности иммунодефицита. С нарастанием иммунодефицита доля CD4+ лимфоцитов, экспрессирующих CD95+ увеличивается, достигая 95,8 % (80,0; 100,0) у больных с уровнем CD4+ клеток менее 200 кл/мкл ($H(2, N = 48) = 11,39401$ $p = ,0034$).

По мере прогрессирования заболевания количество CD8+ лимфоцитов, экспрессирующих CD95+ рецептор также увеличивается, но данное увеличение не столь выражено как у CD4+ клеток. По-видимому, отсутствие выраженной отрицательной динамики в количестве CD8+ лимфоцитов и меньшая доля CD8+ лимфоцитов экспрессирующих CD95+ по сравнению с CD4+ и определяет относительную сохранность популяции CD3+ лимфоцитов клеток при развитии иммунодефицита (таблица 3).

Таблица 3 — Данные распределения CD3+ CD4+ и CD8+ лимфоцитов и уровни CD95+ в зависимости от степени иммуносупрессии (категории иммуносупрессии согласно классификации CDC 1993г) без АРТ

Данные, Ме (IQ25-75)	1 иммунологическая категория, N = 9	2 иммунологическая категория, N = 25	3 иммунологическая категория, N = 14	p-уровень
CD4+, кл/мкл	580,3 (574,6; 601,9)	347,8 (241,6; 421,8)	170,2 (37,4; 197,6)	0,0001
CD4+95+, %	60,0 (50,0; 63,3)	71,4 (48,8; 81,3)	95,8 (80,0; 100,0)	0,0034
CD8+, кл/мкл	970,2 (874,0; 1506,9)	846,7 (671,8; 1256,4)	791,2 (526,4; 1269,6)	0,031
CD8+95+, %	75,0 (62,3; 82,0)	73,9 (57,8; 83,3)	80,9 (44,7; 95,9)	0,54
CD3+, кл/мкл	1735,6 (1544,5; 2347,4)	1177,6 (1006,4; 1904,2)	986,7 (658,4; 1433,2)	0,031
CD3+95+, %	63,7 (54,3; 65,5)	64,8 (52,5; 79,7)	80,3 (60,0; 93,0)	0,06

Примечание: для сравнения групп использовался метод Краскела-Уоллиса.

Таким образом, наибольший интерес может представлять изучение экспрессии CD95+ на CD4+ и CD8+ лимфоцитах, которая может являться маркером, указывающим на прогрессирование заболевания и скорость развития иммунодефицита.

Для оценки прогностической значимости CD4+95+ на течение ВИЧ-инфекции пациенты были разбиты на две группы: с клиникой СПИДа и без. К категории СПИД были отнесены пациенты, имеющие клинически оппортунистические инфекции, отнесенные к СПИД-маркерным заболеваниям, или /и уровень CD4+ клеток менее 200 кл/мкл (таблица 4, 5).

Таблица 4 — Демографическая и клиническая характеристика больных

	Пре-СПИД	СПИД
Пол М/Ж	16/16 (33,3/33,3)	12/4 (25,0/8,3)
Возраст, лет	26,7 (24,6; 30,6)	30,4 (27,7; 33,8)
Длительность инфицирования, лет	2,6(0,45; 5,0)	6,8(2,7; 8,5)
Вирусная нагрузка, копий/мл, Ме (IQ25-75)	15369,0 (5000,0; 415263,2)	683274,0 (139137,0; 800000,0)
CD3+, кл/мкл, Ме (IQ25-75)	1359,8 (1080,6; 2014,8)	1044,8 (697,6; 1621,6)
CD4+, кл/мкл, (Ме (IQ25-75))	421,7 (313,3; 577,9)	178,8 (39,7; 227,5)

CD8+, кл/мкл, (Me (IQ25–75))	868,9 (700,7; 1378,6)	817,2 (569,2; 1311,6)
Количество лимфоцитов	36,0 (31,0; 43,0)	32,0 (23,0; 43,0)

Таблица 5 — Процент CD3+, CD4+ и CD8+ лимфоцитов, экспрессирующих CD95+ у больных в стадии пре-СПИД и СПИД

Лимфоциты	Пре-СПИД	СПИД	p-уровень
CD3+95+(Me (IQ25-75)) %	64,2 (52,3; 73,9)	78,5 (57,7; 90,3)	0,04
CD4+95+(Me (IQ25-75)) %	63,3 (49,4; 72,8)	91,7 (80,0; 100,0)	0,00035
CD8+95+(Me (IQ25-75)) %	74,8 (58,7; 83,1)	75,9 (43,8; 91,5)	0,64

Больные, отнесенные к стадии СПИД, имели статистически значимо более высокий уровень экспрессии CD95+ на CD4+ лимфоцитах ($U = 93,5$, $p < 0,001$) и CD3+ лимфоцитах ($U = 163,5$, $p < 0,05$). Данная закономерность не прослеживается среди субпопуляции CD8+ лимфоцитов, что подтверждает наше предположение об относительной сохранности субпопуляции CD8+ лимфоцитов на фоне иммунной недостаточности. У ВИЧ-инфицированных больных по мере прогрессирования заболевания происходит нарастание иммунодефицита на фоне увеличения вирусной нагрузки (Спирман: минус 0,44, $p < 0,05$), при этом по мере нарастания вирусной нагрузки увеличивается доля CD4+ лимфоцитов, экспрессирующих CD95+ на своей поверхности (Спирман: 0,42, $p = 0,0108$). Данная закономерность не прослеживается для популяции CD3+ и CD8+ лимфоцитов ($p = 0,89$ и $0,9$ соответственно). Таким образом, для больных в стадии СПИД характерно помимо высокой вирусной нагрузки увеличение доли клеток, экспрессирующих CD95+ среди CD4+ и CD3+ лимфоцитов при относительной сохранности CD8+ лимфоцитов, что дает возможность противостоять чужеродным агентам на фоне развившегося иммунодефицита.

Выводы

Наличие рецептора апоптоза на клетках иммунной системы CD3+, CD4+ и CD8+ лимфоцитах, не зависит от таких факторов как пол, возраст и путь инфицирования.

На фоне АРТ происходит улучшение показателей апоптоза при ВИЧ-инфекции; как для CD4+ лимфоцитов, так и в большей степени для CD8+ лимфоцитов, что дает возможность восстановить субпопуляцию лимфоцитов, тем самым уменьшить вероятность прогрессирования ВИЧ-инфекции.

Увеличение экспрессии CD95+ на лимфоцитах зависит от уровня иммуносупрессии, нарастает по мере увеличения уровня вирусной нагрузки и прогрессирования ВИЧ-инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барышников, А. Ю. Иммунологические проблемы апоптоза / А. Ю. Барышников, Ю. В. Шишкин. — М.: Эдиториал УРСС, 2002. — 320 с.
2. Новиков, В. В. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы / В. В. Новиков, А. Ю. Барышников, А. В. Караулов // Иммунология. — 2007. — № 4. — С. 249–253.
3. Рыжов, С. В. Молекулярные механизмы апоптотических процессов / С. В. Рыжов, В. В. Новиков // Российский биотерапевтический журнал. — 2002. — Т. 1, № 3. — С. 27–33.
4. The CD95 Receptor: Apoptosis Revisited / E. Marcus [et al.] // Cell. — 2007. — May 4. — P. 129.
5. Evidence for an engagement process towards cell death by apoptosis in lymphocytes of HIV infected patients / M. L. Gougeon [et al.] // C R Acad Sci III. — 1991. — Vol. 312. — P. 529–537.

УДК 616.89-008.441.44-053.9-055.2:305

СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СУИЦИДАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ МУЖЧИН ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Тюрина Е. И., Шилова О. В.

Учреждение

«Гомельская областная клиническая психиатрическая больница»

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

Введение