

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Калашникова Дарья Владимировна

**ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИТОПЕНИЙ И ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ
В КОСТНОМ МОЗГЕ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ**

3.1.22. Инфекционные болезни

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Мордык Анна Владимировна

Омск – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	5
ГЛАВА 1 ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1 ВИЧ-инфекция: эпидемиология и современное состояние проблемы.	14
1.2 ВИЧ-инфекция и оппортунистические заболевания.	17
1.3 Терапия ВИЧ-инфекции.	24
1.4 ВИЧ-инфекция и нарушения кроветворения.	29
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.	38
2.1 Дизайн исследования.	38
2.2 Материал исследования.	40
2.3 Клиническая характеристика групп пациентов, включенных в исследование.	41
2.4 Методы обследования.	43
2.5 Статистические методы обработки результатов.	45
ГЛАВА 3 ВАРИАНТЫ УГНЕТЕНИЯ КРОВЕТВОРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ.	47
3.1 Характеристика ВИЧ-инфекции у больных с цитопениями.	47
3.2 Структура цитопений у больных ВИЧ-инфекцией.	49
3.3 Варианты цитопений у пациентов с разными стадиями ВИЧ-инфекции. .	52
3.4 Влияние количества CD4+-лимфоцитов на варианты депрессии кроветворения у пациентов с ВИЧ-инфекцией.	53
3.5 Влияние вирусной нагрузки на варианты депрессии кроветворения у больных ВИЧ-инфекцией.	57
3.6 Влияние оппортунистических инфекций на развитие цитопений у пациентов с ВИЧ-инфекцией.	60
ГЛАВА 4 ОСОБЕННОСТИ ЦИТОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И УГНЕТЕНИЕМ КРОВЕТВОРЕНИЯ.	68

4.1 Характеристика ВИЧ-инфекции у пациентов с двухлинейными цитопениями и панцитопениями.	68
4.2 Структура двухлинейных цитопений и панцитопений у пациентов с ВИЧ-инфекцией в зависимости от наличия антиретровирусной терапии.	69
4.3 Виды изменений в миелограммах у пациентов с цитопениями и ВИЧ-инфекцией.	71
4.4 Варианты изменений при цитологическом исследовании костного мозга у пациентов с разными стадиями ВИЧ-инфекции.	75
4.5 Влияние количества CD4+-лимфоцитов на изменения в миелограммах у пациентов с ВИЧ-инфекцией.	79
4.6 Влияние вирусной нагрузки на варианты изменений в миелограммах у пациентов с ВИЧ-инфекцией.	87
4.7 Влияние оппортунистических инфекций на костный мозг у пациентов с ВИЧ-инфекцией.	94
ГЛАВА 5 ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ЦИТОПЕНИЕЙ.	106
5.1 Выявление анамнестических факторов неблагоприятного прогноза ВИЧ-инфекции в сочетании с цитопенией.	106
5.2 Сравнение факторов риска неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопенией в зависимости от показателей иммунограмм.	108
5.3 Выявление факторов риска развития неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопенией на основании оценки показателей гемограмм и миелограмм.	109
5.4 Результаты оценки факторов риска развития неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопенией.	113
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.	115
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	122
ВЫВОДЫ.	125
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	128
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	129

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	131
СПИСОК ІЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРІАЛУ.	155

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

ВИЧ-инфекция и ее осложнения уже много лет являются одной из наиболее обсуждаемых проблем в мире. На 69 сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения поставлена цель – к 2030 году положить конец эпидемии ВИЧ-инфекции как одной из угроз для здоровья населения [97]. Цель терапии ВИЧ-инфекции – предотвратить размножение вируса иммунодефицита человека [135, 200]. Благодаря антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекция из заболевания с неизбежным смертельным исходом превратилась в управляемую хроническую болезнь антиретровирусная терапия хоть и не излечивает от ВИЧ-инфекции, но существенно улучшает качество жизни пациентов и увеличивает ее продолжительность (в идеале до естественной), снижает контагиозность пациентов [31, 78, 134, 203].

Прогрессирование ВИЧ-инфекции влияет на все клоны гемопоэтических клеток, приводя к целому ряду гематологических аномалий. Даже при отсутствии других патологических процессов морфология костного мозга не соответствует норме, часто имеют место анемия, нейтропения и тромбоцитопения. Интеркуррентные оппортунистические инфекции нередко могут вызывать угнетение костного мозга или вызывать специфические цитопении. Терапия, применяемая для лечения ВИЧ-инфекции, также может рассматриваться как причина гематологической дисфункции и часто дает миелотоксические побочные эффекты [19, 95, 137].

Развитие цитопении у пациентов с ВИЧ-инфекцией на фоне приема антиретровирусной терапии и без нее вызывает большой интерес. У пациентов с ВИЧ-инфекцией в стадии вторичных заболеваний с цитопенией в гемограмме после высокоактивной антиретровирусной терапии наблюдается восстановление иммунитета, сопровождающееся увеличением количества лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов и уровня гемоглобина, при этом в костном мозге могут сохраняться специфические аномалии [77, 163].

Широкое распространение эпидемии ВИЧ-инфекции, преобладающий молодой возраст вовлеченных в нее лиц, увеличивающееся число пациентов, получающих специфическую терапию, определяют актуальность изучения проблемы, необходимость разработки критериев дифференцировки развития гематологических изменений как результата прогрессирования заболевания или проведения АРВТ, а также возможность прогнозировать дальнейшее течение заболевания.

Степень разработанности темы диссертации

Нарушения кроветворения вызывали интерес с самого начала распространения ВИЧ-инфекции. Ввиду отсутствия четких данных о природе возникновения цитопений у пациентов с ВИЧ-инфекцией до настоящего времени во всем мире не прекращаются исследования, направленные на установления причин и совершенствование методов диагностики нарушений костного мозга. Наиболее обсуждаемыми вариантами развития изменений в костном мозге являются аутоиммунные механизмы разрушения клеток крови, развитие ВИЧ-ассоциированных миелодиспластических изменений костного мозга и последствия перенесенного генерализованного воспалительного процесса.

В последние годы исследования, проведенные по всему миру, показали противоречивые результаты в отношении изменений костного мозга среди пациентов с ВИЧ-инфекцией [113, 162].

Наибольшее количество исследований, связанных с изучением поражения костного мозга у пациентов с ВИЧ-инфекцией, в настоящий момент проводится в районах с наибольшим распространением инфекции (страны Африки, Азии). Так, при оценке значимости выполнения изучения костного мозга у пациентов инфекционных отделений в Южной Африке установлено, что исследования костного мозга полезны в качестве диагностического инструмента в сложных клинических ситуациях. Эта диагностическая опция особенно применима к пациентам, у которых неинвазивные стандартные исследования на выявление причин цитопений в периферической крови не принесли должного результата.

Выполнение цитологического исследования костного мозга и трепанобиопсии в этих обстоятельствах позволяет вносить изменения в планы лечения и улучшает прогноз для жизни [74, 155].

В России исследования костного мозга у пациентов с ВИЧ-инфекцией выполняются крайне редко, при подозрении на развитие ВИЧ-ассоциированных лимфопролиферативных заболеваний.

Цель исследования

Оценка цитопений, цитологических изменений в костном мозге и ассоциированных с ними факторов у пациентов с ВИЧ-инфекцией для оптимизации прогнозирования исхода заболевания.

Задачи исследования

1. Определить структуру цитопений у больных ВИЧ-инфекцией.
2. Установить взаимосвязь между вариантами цитопении и основными параметрами ВИЧ-инфекции (стадией, степенью иммуносупрессии, вирусной нагрузкой, наличием/отсутствием антиретровирусной терапии).
3. Определить особенности отдельных цитопений с оппортунистическими заболеваниями у больных ВИЧ-инфекцией.
4. Выявить основные нарушения в миелограммах у пациентов с ВИЧ-инфекцией и различными цитопениями.
5. Установить взаимосвязи между вариантами цитологических изменений в костном мозге у больных ВИЧ-инфекцией со стадией заболевания, степенью иммуносупрессии и вирусной нагрузкой.
6. Выделить факторы, влияющие на прогноз заболевания у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями.

Научная новизна

Впервые получены данные частоты различных вариантов угнетения кроветворения у больных с ВИЧ-инфекцией в целом и в зависимости от стадии

болезни. Показано, что у больных ВИЧ-инфекцией с цитопениями изолированные проявления угнетения кроветворения встречались в 60,9 % случаев, двухлинейные цитопении в 39,1 % случаев. Среди изолированных цитопений наиболее частой была тромбоцитопения (50 % случаев), затем следовали анемия (7,2 %) и лейкопения (3,6 %). Наиболее частой двухростковой цитопенией было сочетание тромбоцитопении и эритроцитопении (19,9 %), затем следовали сочетания лейкопении и тромбоцитопении (11,8 %), анемии и лейкопении (8,2 %). Установлено, что развитие одностростковых цитопений не было связано со стадией ВИЧ-инфекции, двухростковые цитопении всегда развивались у больных ВИЧ-инфекцией в стадии вторичных заболеваний.

Впервые установлена связь отдельных видов нарушений кроветворения и различных оппортунистических инфекций у больных ВИЧ-инфекцией. Орофарингеальный кандидоз и туберкулёз выявлялись у пациентов с тромбоцитопенией и сочетанием ее с анемией, ВЭБ- и ЦМВ-инфекция – при наличии у больного одновременно анемии и тромбоцитопении, токсоплазмоз – при анемии. Изолированные анемии встречались у больных ВИЧ-инфекцией с туберкулезом в 4 раза чаще, чем без туберкулеза.

Впервые на основании результатов цитологического исследования аспиратов костного мозга у больных ВИЧ-инфекцией выявлены специфические проявления дисплазии, характеризующиеся наличием голоядерных клеток, чаще выявляющихся у пациентов с 4 стадией ВИЧ-инфекции. Впервые на основании данных цитологического исследования аспиратов костного мозга установлено, что угнетение гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков связано со снижением уровня CD4⁺-клеток. Впервые доказано, что развитие миелодисплазии в эритроидном и гранулоцитарном ростках, по данным изучения аспирата костного мозга, не зависит от наличия АРВТ у больного ВИЧ-инфекцией, при этом выраженность изменений в мегакариоцитарном ростке напрямую связана с отсутствием АРВТ.

Установлена взаимосвязь уровня вирусной нагрузки и изменений в костном мозге. Впервые показано, что при вирусной нагрузке более 100 000 копий/мл у

пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями (двухлинейными и панцитопениями) в миелограммах определяется гипоклеточность костного мозга, гипоклеточность эритроцитарного и гранулоцитарного ростков. Доказано, что для развития признаков дизгранулоцитопоза характерно наличие вирусной нагрузки, превышающей 100 000 копий/мл, а голаядерные клетки появляются при более низком уровне вирусной нагрузки.

Определены факторы риска неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями по оценке миелограмм, к ним относятся гипоклеточность костного мозга, угнетение гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков кроветворения, а также наличие признаков диспоза в костном мозге.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании клинических данных, результатов лабораторных методов исследования (анализа гемограмм, цитологического исследования костного мозга) выделены факторы риска неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями (двухлинейными цитопениями и пацитопениями), которые могут использоваться для совершенствования медицинской помощи ВИЧ-инфицированным пациентам на стационарном и амбулаторном уровне, а также в учебном процессе на кафедрах инфекционных болезней в курсе инфекционных болезней.

Методология и методы диссертационного исследования

Методологической основой диссертационного исследования явилось последовательное применение методов научного познания. Работа состояла из нескольких этапов и включала в себя ретроспективный анализ карт пациентов, открытое исследование с использованием клинических, лабораторных, аналитических и статистических методов.

Исследование проводилось в 3 этапа. На первом этапе ретроспективно изучена структура цитопений у 110 пациентов с ВИЧ-инфекцией, проведена

оценка эпидемиологических, клинических, иммунологических и лабораторных показателей. На втором этапе исследования, после подписания формы информированного согласия, пациентам с ВИЧ-инфекцией и двухлинейными цитопениями или панцитопениями выполнялись стерильные пункции. На основании полученных результатов сформирована база данных, проведена оценка эпидемиологических, клинических, иммунологических и лабораторных показателей гемограмм и миелограмм. На третьем этапе исследования для определения факторов риска неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями (анемия и тромбоцитопения, анемия и лейкопения, панцитопения), группа из 30 человек, которым выполнялись пункции костного мозга, была разделена на две. Первую группу составили 18 пациентов с неблагоприятным исходом (летальный исход), вторую (группу сравнения) – 12 пациентов с благоприятным исходом (выписаны из стационара).

Статистические расчеты выполнялись с помощью программ Microsoft Excel, Statistica 12.0. Проводился расчет значения медианы с определением 25 и 75 перцентилей. Для оценки связи между количественными признаками выполнялся корреляционный анализ. Анализ показателей описательной статистики, достоверность различий величин и признаков в группах определяли с помощью критерия χ^2 Пирсона (χ^2 – значение критерия, p – уровень значимости). Для оценки факторов риска неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями рассчитывался показатель отношения шансов (ОШ), представленный в виде ОШ и ДИ 95 %. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту

1. У больных ВИЧ-инфекцией с цитопениями односторонние цитопении встречаются в 60,9 % случаев, двухсторонние – в 39,1 % случаев. Среди двухсторонних цитопений у изученной группы пациентов наиболее часто встречаемой формой угнетения кроветворения является сочетанное снижение уровня тромбоцитов и эритроцитов (19,9 %), далее следуют сочетания

лейкопении и тромбоцитопении (11,8 %), анемии и лейкопении (8,2 %). С уровнем CD4+-лимфоцитов связана только тромбоцитопения. Уровень вирусной нагрузки взаимосвязан с развитием тромбоцитопении и сочетанием тромбоцитопении и анемии.

2. Цитопении у пациентов с ВИЧ-инфекцией и оппортунистическими заболеваниями различны. Чаще всего при орофарингеальном кандидозе и туберкулезе регистрировалась тромбоцитопения (35,6 % и 28,6 %), при инфекции, вызванной вирусом Эпштейна – Барр, и цитомегаловирусной инфекции – сочетание анемии с тромбоцитопенией (41,7 % и 66,7 %), при токсоплазмозе – анемия (66,7 %). Признаки диспоза в костном мозге не зависят от наличия у пациентов оппортунистических заболеваний.

3. Цитологическое исследование костного мозга у больных ВИЧ-инфекцией выявило снижение количества мегакариоцитов у 70,6 % пациентов, не получавших антиретровирусную терапию. Гранулоцитарный росток вовлекается в процесс значительно реже, при этом частота данных изменений не зависит от получения антиретровирусной терапии. Мегакариоцитарный росток угнетен у 70,6 % пациентов, не получавших антиретровирусную терапию. При оценке миелодисплазий инволютивные формы мегакариоцитов зарегистрированы только в миелограммах пациентов, не получавших антиретровирусную терапию.

4. Основными значимыми факторами риска неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями (двухростковые цитопении и панцитопении) среди показателей миелограмм являются: гипоклеточность костного мозга, угнетение гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков кроветворения, а также наличие признаков диспоза в костном мозге.

Степень достоверности

Проведен анализ 2 групп пациентов, необходимый расчет выборки определялся по методике Отдельновой К. А. и составил 105 пациентов, в исследование включено 140 пациентов: в 1-ю группу – 110, во 2-ю группу – 30.

Выборки репрезентативны, достаточного объема. Для оценки полученных данных применялись различные статистические методы, соответствующие поставленным задачам. Сформулированы выводы и рекомендации, которые являются обоснованными и подкрепленными результатами собственных исследований.

Апробация работы

Основные положения и результаты работы доложены и обсуждены на: 11-м Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням (конкурс молодых ученых) (Москва, 2020); 9-й Ежегодной научной конференции, посвящённой Дню Российской науки (Новосибирск, 2021); 1-й интернет-конференции «Покровские чтения» (2021); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы туберкулёза и ассоциированной патологии» (Омск, 2019); Межвузовской научной сессии молодых ученых и студентов» (Омск, 2019); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы гематологии в клинической практике» (Омск, 2022); 8-м Конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, 2022); 32-м Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2022).

Диссертационная работа апробирована на расширенном заседании кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (Омск, 2022).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Проблемы коморбидности при туберкулёзе и инфекционной патологии », номер государственной регистрации 122020900226-2.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 5 статей в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных

изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 2 статьи в журналах категории K1 и 3 статьи в журналах категории K2, входящих в список изданий, распределённых по категориям K1, K2, K3, в том числе 3 статьи в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и систем цитирования (Web of Science, Scopus).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 159 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материала и методов, глав результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 205 источниками, из которых 157 в зарубежных изданиях. Полученные результаты иллюстрированы с помощью 53 таблиц и 3 рисунков.

Личное участие автора в получении результатов

Автор принимал непосредственное участие в отборе и ретроспективном анализе карт пациентов из первой группы, также выполнял отбор пациентов второй группы, аспирацию костного мозга пациентам второй группы, осуществлял обработку, обобщение и анализ материала.

ГЛАВА 1 ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 ВИЧ-инфекция: эпидемиология и современное состояние проблемы

ВИЧ-инфекция относится к социально значимым инфекционным болезням [1, 16, 37, 47]. Она занимает первое место среди причин летальности от инфекционных болезней, что в том числе связано с поздней диагностикой заболевания, снижением настороженности врачей первичного звена в отношении этой многоликой инфекции и недостаточностью охвата населения обследованием на ВИЧ-инфекцию в поликлиниках и стационарах неинфекционного профиля [22, 152].

ВИЧ-инфекция – инфекционное антропонозное хроническое заболевание с контактным путем передачи, вызываемое вирусом иммунодефицита человека, медленно прогрессирующее и характеризующееся поражением иммунной системы с развитием СПИДа. К факторам, способствующим распространению, относятся:

- бедность и насилие в семье;
- недостаточное образование;
- слабые системы медицинского обслуживания, не позволяющие пройти тестирование на ВИЧ-инфекцию и антиретровирусные препараты [96].

ВИЧ-инфекция представляет собой одну из самых серьезных мировых проблем в области здравоохранения и развития. Приблизительно 38 миллионов человек в настоящее время живут с ВИЧ-инфекцией, и десятки миллионов человек умерли от причин, связанных с наличием этого заболевания с начала эпидемии. Распространенность вируса иммунодефицита человека различна в разных странах, но особенно высока она в странах с низким и средним доходом, что остается большой проблемой для органов общественного здравоохранения. По данным ЮНЭЙДС (Объединенная программа Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИД), в 2019 году во всем мире 38 миллионов человек жили с

ВИЧ-инфекцией, 690 тысяч человек умерли от заболеваний, связанных с ВИЧ-инфекцией, и зарегистрировано 1,7 миллиона новых случаев инфицирования, при этом правительства многих стран и общественные организации тратят много средств на профилактику и лечение ВИЧ-инфекции, что является огромным экономическим бременем [118, 204].

Прошло более 25 лет с момента начала распространения вируса иммунодефицита человека в России [4]. По состоянию на 30 июня 2021 г. среди граждан Российской Федерации было зарегистрировано 1 528 356 человек с подтвержденным в иммунном блоте диагнозом «ВИЧ-инфекция» (по предварительным данным персонифицированного учета случаев ВИЧ-инфекции), в том числе: 1 122 879 россиян, живущих с ВИЧ-инфекцией, и 405 477 умерших. По предварительным данным за первые 6 месяцев 2021 года умерло 14 865 инфицированных ВИЧ-инфекцией, что на 3,0 % больше, чем за тот же период 2020 года. Умирают инфицированные ВИЧ-инфекцией в молодом возрасте – в 2020 г., в среднем, в 42 года. Новые случаи ВИЧ-инфекции обнаруживались преимущественно среди основного населения, что было результатом проникновения ВИЧ-инфекции в общую популяцию и снижения объемов обследования среди уязвимых групп. При этом ведущей причиной летальных исходов среди ВИЧ-инфицированных остается туберкулёз [15, 41].

Во Всемирный день борьбы с ВИЧ-инфекцией 2014 года ЮНЭЙДС поставила цели, направленные на прекращение эпидемии ВИЧ-инфекции к 2030 году. Для достижения этой цели страны работали над достижением промежуточных целей «90–90–90» – 90 % людей, живущих с ВИЧ, знающих свой ВИЧ-статус; 90 % людей, которые знают о своем ВИЧ-положительном статусе во время лечения и 90 % людей, получающих лечение, с подавленной вирусной нагрузкой – к 2020 г. [97]. Однако успехи, достигнутые в некоторых странах и регионах, были неодинаковыми. По данным и тенденциям за 2019 год (последние доступные данные) [152] 81 % людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, знали о своем статусе; среди тех, кто знал о своем статусе, 82 % обращались за лечением. На 2025 год также установлены дополнительные промежуточные цели, в которых

больше внимания уделяется социальным аспектам и социальным услугам для устранения неравенства в связи с ВИЧ-инфекцией [199].

ВИЧ-инфекция остается не только неизлечимым, но и заразным заболеванием, поэтому все ВИЧ-инфицированные люди являются потенциальными источниками инфекции, и их количество определяет дальнейший ход развития эпидемии. Современное лечение увеличивает продолжительность жизни инфицированных ВИЧ на неопределенный срок, поэтому сотни тысяч потенциальных источников инфекции, длительно существующие на территории РФ, создают угрожающе большой и постоянно растущий резервуар инфекции [8, 31, 120].

Для борьбы с ВИЧ-инфекцией существует множество профилактических мер, и в настоящее время изучаются новые средства, такие как вакцины. Эффективные стратегии профилактики включают в себя программы изменения поведения, презервативы, тестирование на наличие ВИЧ-инфекции, безопасность снабжения кровью, усилия по снижению вреда для потребителей инъекционных наркотиков и мужское обрезание. Кроме того, недавние исследования показали, что участие в лечении ВИЧ-инфекции не только улучшает индивидуальные показатели здоровья, но и значительно снижает риск передачи инфекции (называемый «лечение как профилактика»). Те, у кого неопределяемая вирусная нагрузка (известная как вирусная супрессия) фактически не имеют риска передачи ВИЧ-инфекции половым путем [30, 111, 138, 148, 185, 200].

Также было показано, что доконтактная профилактика (ДКП) является эффективной стратегией профилактики ВИЧ-инфекции у лиц с высоким риском заражения ВИЧ. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендовала ДКП в качестве формы профилактики для лиц из групп высокого риска в сочетании с другими методами профилактики [41, 104, 116, 126, 160, 161, 182]. Эксперты рекомендуют, чтобы профилактика основывалась на «знании своей эпидемии» (приспособлении профилактики к местным условиям и эпидемиологии), использовании комбинации профилактических стратегий, масштабировании программ и поддержании усилий с течением времени. Однако,

доступ к профилактике остается ограниченным, и раздаются новые призывы к усилению усилий по профилактике [11, 86, 150, 156].

Таким образом, в последние десятилетия предприняты серьезные глобальные усилия по борьбе с эпидемией, и, несмотря на проблемы, в борьбе с ВИЧ-инфекцией достигнут значительный прогресс.

1.2 ВИЧ-инфекция и оппортунистические заболевания

Каждый человек является носителем множества микроорганизмов – бактерий, простейших, грибов и вирусов. Когда иммунная система работает должным образом, она контролирует эти микроорганизмы. Но если иммунная система ослаблена ВИЧ-инфекцией или какими-то препаратами, эти микроорганизмы выходят из-под контроля и вызывают серьезные проблемы со здоровьем. Инфекции, которые пользуются слабостью иммунной системы, называются «оппортунистическими». Термин «оппортунистические инфекции», впервые появившийся за рубежом, стал применяться в отечественной практике в первую очередь для характеристики инфекций, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией. В настоящее время под оппортунистической инфекцией понимают инфекционный процесс, развивающийся на фоне иммунодефицитного состояния макроорганизма и вызываемый преимущественно апатогенными микроорганизмами или микроорганизмами со слабовыраженной патогенностью [147, 174]. Оппортунистические инфекции в развернутой клинике ВИЧ-инфекции характеризуются злокачественным течением, склонностью к диссеминации, длительностью и высокой летальностью. Часто оппортунистические инфекции рецидивируют, в других случаях на смену одной оппортунистической инфекции приходит другая, может наблюдаться сочетание нескольких оппортунистических инфекций одновременно [6, 50, 177].

Возбудителями оппортунистических инфекций являются как бактериальные, так и вирусные, грибковые и паразитарные патогены. Оппортунистические инфекции, связанные с ВИЧ-инфекцией, включают

пневмонию, сальмонеллезную инфекцию, кандидоз, токсоплазмоз и туберкулёз (ТБ) [9, 187, 210].

Примерно у 65 % больных ВИЧ-инфекцией диагностируют туберкулёз как впервые возникшее заболевание, у остальных пациентов обнаруживают реактивацию процесса. ВИЧ-инфекция существенно влияет на состояние иммунной системы (и на иммунореактивность) при туберкулёзе, нарушает дифференцировку макрофагов и препятствует образованию специфической гранулёмы. В то время как на ранних стадиях ВИЧ-инфекции морфология специфического воспаления существенно не меняется, на стадии вторичных заболеваний гранулёмы просто не формируются. Особенность туберкулёза лёгких у больных ВИЧ-инфекцией – тяжёлое течение заболевания с поражением бронхов и образованием свищей плевры, перикарда и лимфатических узлов. Как правило, в 75–100 % случаев у больных ВИЧ-инфекцией возникает лёгочная форма туберкулёза, однако, по мере нарастания иммунодефицита, у 25–70 % пациентов отмечают диссеминацию и развитие внелёгочных форм заболевания. Нелеченная ВИЧ-инфекция приводит к прогрессирующему снижению количества CD4⁺-клеток, что увеличивает риск прогрессирования туберкулёзной инфекции в активную форму заболевания [14, 48, 205]. Группой исследователей в 2021 году был проведен метаанализ из 54 исследований, в который вошли около полумиллиона больных туберкулёзом. Согласно результатам проведенного обзора, вероятность формирования множественной лекарственной устойчивости среди ВИЧ-инфицированных была в 1,42 раза выше, чем в общей популяции и это было статистически значимым [109].

В глобальном масштабе туберкулёз и ВИЧ-инфекция взаимодействуют в смертельной синергии. Высокий уровень заболеваемости туберкулёзом среди ВИЧ-инфицированных обуславливает важность диагностики, лечения и профилактики ТБ для клиницистов, занимающихся лечением ВИЧ-инфекции. Несмотря на расширение доступа к антиретровирусной терапии (АРВТ) для лечения ВИЧ-инфекции в условиях ограниченных ресурсов, многие люди, нуждающиеся в терапии, начинают АРВТ слишком поздно и к тому времени,

когда они обращаются за медицинской помощью, у них уже развился клинически значимый ТБ. Многие лица с ко-инфекцией нуждаются в одновременном проведении АРВТ и противотуберкулёзной терапии, что значительно повышает выживаемость, но также создает ряд проблем, связанных с лечением, включая взаимодействие лекарственных средств, общую токсичность лекарственных средств и воспалительный синдром восстановления иммунитета при ТБ. Туберкулёз является основной причиной госпитализации и смерти в связи с ВИЧ-инфекцией среди взрослых и детей, живущих с ВИЧ-инфекцией, во всем мире, и на него приходится треть (208 000) из примерно 690 000 смертей, связанных с ВИЧ-инфекцией, во всем мире в 2019 г. 81 % этих смертей приходится на Африканский регион – по оценкам, четверть (24 %) случаев туберкулёза в африканском регионе приходится на людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, и достигает примерно 60 % в Лесото, Эсватини и Южной Африке [48, 66, 101]. В США среди больных туберкулёзом в 2020 г., которые были живы на момент постановки диагноза, ВИЧ-статус был известен у 89,8 %. Среди лиц с заболеванием туберкулёзом и известным ВИЧ-статусом 4,8 % были инфицированы ВИЧ. Среди больных туберкулёзом с известным ВИЧ-статусом ко-инфекция встречалась у 8,0 % лиц в возрасте 25–44 лет и 5,9 % лиц в возрасте 45–64 лет [51]. В России показатель заболеваемости туберкулёзом, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией, за период с 2016 по 2020 год существенно не менялся: 8,4–8,3–8,5–8,6–8,4 на 100 тыс. населения [20]. Эффективная связь с лечением и профилактикой как туберкулёза, так и ВИЧ-инфекции должна стать предметом особого внимания при скрининге и на туберкулёз, и на ВИЧ. Среди лабораторных методов, позволяющих диагностировать туберкулёз у ВИЧ-инфицированных пациентов, одним из наиболее эффективных является ПЦР-диагностика. Этот метод позволяет выявить *M. tuberculosis* у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции на $(78,7 \pm 26,2) \%$ по сравнению с бактериоскопией с окраской по Цилю – Нильсену, на $(48,3 \pm 24,3) \%$ по сравнению с люминесцентной бактериоскопией и на $(38,1 \pm 25,9) \%$ по сравнению с посевом [49, 66, 141, 195]. Кроме того, данный метод позволяет выявить гены

резистентности *M. tuberculosis* к антибиотикам [51].

Анемия при туберкулёзе проявляется у 61,5 % пациентов. Анемия может быть вызвана несколькими причинами, включая дефицит железа и хроническое воспаление. Дефицит железа у пациентов с туберкулёзом развивается в связи с нарушением питания и наличием синдрома мальабсорбции. Анемия хронического заболевания у большинства больных активным туберкулёзом связана с воспалением, учитывая, что одной противотуберкулёзной терапии иногда бывает достаточно для восстановления уровня гемоглобина. Метаболизм железа при воспалительных заболеваниях характеризуется ограничением высвобождения железа в тканях, снижением содержания железа в сыворотке и общей железосвязывающей способности, и повышением уровня ферритина в сыворотке. Предполагается, что измененный метаболизм железа является компонентом системы защиты хозяина от вторжения патогенов, и считается, что он опосредован воспалительными цитокинами. В случаях тяжелой анемии при туберкулёзе терапию препаратами железа следует рассматривать только после стихания воспаления. Терапия препаратами железа в активной фазе заболевания способствует размножению микроорганизмов и тем самым может приводить к удлинению процесса выздоровления [59, 60, 61, 83, 94, 106, 133, 164, 165, 173, 196, 197].

Токсоплазмоз – заболевание, вызываемое *Toxoplasma gondii*, чаще всего возникающее у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне стадии вторичных заболеваний. К факторам риска развития токсоплазмоза у больных ВИЧ-инфекцией относится количество CD4⁺-лимфоцитов менее 100 клеток/мкл. Хотя токсоплазмы могут поражать все органы и ткани, но, как правило, у ВИЧ-инфицированных пациентов регистрируют церебральную форму заболевания. Церебральный токсоплазмоз в странах Европы и Северной Америки регистрируют все реже – с внедрением АРВТ в Европе заболеваемость им сократилась в 4 раза, однако он по-прежнему остается самым важным оппортунистическим поражением ЦНС у больных с ВИЧ-инфекцией. Распространенность токсоплазмоза в Центральной Европе достигает 90 %, что

связано, прежде всего, с традицией жителей некоторых стран (Франция, Германия) употреблять в пищу сырые и полусырые мясные блюда [99, 149, 188, 191]. Токсоплазмоз характеризуется выраженным полиморфизмом клинических проявлений при отсутствии патогномоничных симптомов. Это объясняется тем, что у токсоплазм нет какой-либо тканевой специфичности, а также наличием в патогенезе заболевания стадии гематогенной диссеминации возбудителя. Нормальная реакция организма на инфекцию *T. gondii* опосредуется в основном клеточной иммунной системой. Дефект клеточной иммунной системы у больных с ВИЧ-инфекцией приводит к снижению сопротивления по отношению к внутриклеточным токсоплазмам, в результате происходит реактивация латентной инфекции и генерализация процесса [42, 99, 151]. Самые частые клинические варианты токсоплазмоза у больных с глубоким иммунодефицитом – поражение головного мозга, глаз, легких [3]. Реже, преимущественно на аутопсии, выявляют поражение миокарда, лимфатических узлов, костного мозга, селезенки и пр. Они крайне редко протекают изолированно (чаще всего сочетаются с поражением мозга) и почти всегда сопровождаются симптоматикой генерализованного процесса: преобладают высокая температура, признаки сепсиса и даже септического шока с ДВС-синдромом (диссеминированное внутрисосудистое свертывание) [5, 28].

Пневмоцистная пневмония развивается у больных ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях болезни (когда число CD4⁺-лимфоцитов уже очень низкое – ниже $0,2 \times 10^9/\text{л}$), и обращает на себя внимание наличие у больного косвенных признаков иммунодефицита (похудания, бледности, анемии и прочее) [40, 43].

Начиная с 1938 г., в литературе описываются случаи интерстициальной пневмонии, сопровождающейся особыми клиническими симптомами и возникновением инфильтрации в межалвеолярных перегородках при патоморфологическом исследовании. Со временем было установлено, что возбудителем заболевания является *Pneumocystis carini* (современная таксономия: *Pneumocystis jirovecii*), выделенная в 1909 г. [26, 46]. Пневмоцистная пневмония является наиболее известным проявлением пневмоцистоза. Диссеминация

инфекции мало изучена, так как диагностируется лишь в 1–5 % случаев, нередко лишь посмертно [9, 27, 28, 34, 35]. Внелегочный пневмоцистоз у ВИЧ-инфицированных чаще развивается при прогрессировании инфекции и проявляется симптомами поражения различных органов и систем [21, 29].

В структуре оппортунистических поражений у ВИЧ-инфицированных пневмоцистоз, невзирая на первичную и вторичную профилактику, занимает одно из лидирующих мест [119]. Пневмоцистная пневмония занимает третье место среди причин летальных исходов у ВИЧ-инфицированных пациентов [144]. **Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

В России пневмоцистная пневмония у больных ВИЧ-инфекцией имеет место в 3,2–7,1 % случаев, а в странах Западной Европы и США этот показатель значительно выше – до 60 % (возможно, из-за низкой заболеваемости туберкулёзом), и летальность от неё достигает 13 %. Но истинная частота пневмоцистоза, по мнению различных исследователей, остается неясной [1, 96]. Например, в Приморском крае в 2016 г. пневмоцистоз был диагностирован всего у восьми человек, а уже через два года частота обнаружения *P. jiroveci* увеличилась более чем в 1,5 раза [25, 87, 202]. Изучение ВИЧ-инфекции, как нового инфекционного заболевания, началось с того, что в 1981 году в Лос-Анжелесе были диагностированы 5 случаев пневмоцистных пневмоний в сочетании с саркомой Капоши у молодых и ранее здоровых мужчин-гомосексуалистов. Позже паразитологическими методами исследований был подтвержден пневмоцистоз у 60 % взрослых больных ВИЧ-инфекцией и у 70 % ВИЧ-инфицированных детей в США. Сочетание ВИЧ-инфекции и пневмоцистоза резко ухудшает течение основного заболевания. У больных ВИЧ-инфекцией при отсутствии лечения пневмоцистная пневмония всегда приводит к летальному исходу. При поздней диагностике летальность при первичном заболевании составляет около 40 %, своевременно начатое лечение пневмоцистоза позволяет снизить летальность до 25 %. Тем не менее, через несколько месяцев возможны рецидивы (от 10 до 30 %) [35, 132, 158]. Факторы, ассоциированные с повышенным риском летального исхода у

ВИЧ-инфицированных с пневмоцистозом, включают: возраст, низкий уровень сывороточного альбумина, необходимость в проведении ИВЛ, развитие пневмоторакса, высокий альвеолярно-артериальный градиент кислорода, низкий уровень гемоглобина, а также низкий уровень CD4+-клеток [30, 184]. В гемограмме регистрируются изменения, характерные для поздних стадий ВИЧ-инфекции: анемия, лейко-, лимфо- и тромбоцитопения. При этом следует отметить, что в периферической крови у пациентов с пневмоцистозом наблюдаются значительное увеличение СОЭ и высокий уровень суммарной активности лактатдегидрогеназы – маркера дыхательной недостаточности [44]. Приобретенный иммунитет не является стойким. Рецидивы пневмоцистной пневмонии отмечаются у 10 % детей и взрослых с ВИЧ-инфекцией, при развитии стадии вторичных заболеваний – у 25 %. Обследование методом ПЦР одних и тех же пациентов при повторном заболевании показывает наличие нескольких разных генотипов возбудителя пневмоцистоза, что и подтверждает новое заражение этих больных [50, 81, 98, 159].

К группе вирусов герпеса относятся несколько морфологически сходных возбудителей заболеваний человека, основные из которых: вирус простого герпеса *Herpes simplex* двух типов (1-й тип – преимущественно негенитальная и 2-й тип – преимущественно генитальная локализация поражения), вирус *Varicella Zoster* (возбудитель ветряной оспы и опоясывающего лишая), вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ) и цитомегаловирус (ЦМВ) [21].

Главной особенностью герпесвирусов является их пожизненное персистирование в организме, если даже человек был инфицирован однократно. Течение хронического инфекционного процесса зависит от состояния иммунной системы вирусоносителя. Установлено, что герпесвирусы могут активировать геном ВИЧ и являются кофактором прогрессирования ВИЧ-инфекции [30, 186].

По имеющимся данным, серопозитивными по отношению к ЦМВ являются почти 100 % ВИЧ-инфицированных лиц; примерно у 20–40 % из них развивается клинически выраженная ЦМВИ. В 10–39 % случаев прогрессирующая генерализованная форма этого заболевания является непосредственной причиной

смерти больных [17, 144].

Активация ЦМВИ часто приводит к развитию нейтропении, возникающей вследствие прямого цитопатического действия вируса на миелоидный росток кроветворения в костном мозге [23, 154]. Также гематологическим проявлением цитомегаловирусной инфекции является тромбоцитопения. Интернализация вируса приводит к таким процессам, как активация тромбоцитов, их дегрануляция, активация интегрин, экспозицию фосфатидилсерина и высвобождение внеклеточных везикул. Все это приводит к усилению адгезии эндотелия, что может приводить к образованию микротромбов с повышенным потреблением тромбоцитов [157, 169]

Таким образом, оппортунистические инфекции остаются ведущей причиной смертности у ВИЧ-инфицированных: приблизительно 80 % больных СПИДом погибают в результате оппортунистических инфекций, в основном бактериальной природы. Однако следует отметить, что в последнее время эпидемиологическая и клиническая картина оппортунистических инфекций подвергается значительным изменениям ввиду того, что стали применяться достаточно эффективные комбинации антиретровирусных препаратов, а также достаточно успешно используется лекарственная профилактика оппортунистических инфекций. Гематологические нарушения у больных ВИЧ-инфекцией с развившимися оппортунистическими заболеваниями требуют дальнейшего изучения.

1.3 Терапия ВИЧ-инфекции

Лекарственная терапия ВИЧ-инфекции включает в себя базисную терапию (которая определяется стадией заболевания и уровнем CD4⁺-лимфоцитов), а также терапию вторичных и сопутствующих заболеваний. Под базисной терапией понимают терапию, назначение которой определяется стадией и фазой заболевания, а также значением лабораторных маркеров прогрессирования ВИЧ-инфекции (количество CD4⁺-лимфоцитов и уровень РНК ВИЧ). Базисная терапия включает АРВТ и химиопрофилактику вторичных заболеваний [37, 65,

68, 93, 129, 135].

Цель терапии ВИЧ-инфекции – предотвратить размножение вируса иммунодефицита человека [73, 105]. Для подавления жизнедеятельности ВИЧ на разных этапах его жизненного цикла созданы химиопрепараты, называемые антиретровирусными (АРВ-препараты). В настоящее время для лечения ВИЧ-инфекции доступны пять групп АРВ-препаратов: нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторы протеазы (ИП), ингибиторы проникновения, разделяемые на подгруппы: ингибиторы слияния, антагонисты ко-рецепторов, ингибиторы прикрепления, а также ингибиторы интегразы. В общей сложности зарегистрировано более 20 препаратов [45, 93, 170, 176]. Схем АРВТ достаточно много, так как используется более 20 международных непатентованных наименований лекарственных средств из шести классов, что и объясняет сложность выбора наиболее эффективной и безопасной схемы лечения, которая бы позволила проводить успешную антиретровирусную терапию. Рациональный выбор как схемы, так и входящих в нее лекарственных средств определяет эффективность и безопасность проводимой терапии. Формирование подходов к рациональному выбору и назначению данных препаратов по критериям эффективности и безопасности невозможно без изучения подходов и принципов лечения ВИЧ-инфекции, описанных в литературе и регламентирующих документах, а также практики назначений АРВТ [78, 110, 119].

Существуют комбинированные препараты, включающие наиболее часто сочетаемые средства, в частности на основе НИОТ: комбивир (зидовудин + ламивудин), кивекса (ламивудин + абакавир), трувада* (эмтрицитабин + тенофовир), тризивир (зидовудин + ламивудин + абакавир) [85, 117].

Благодаря антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекция из заболевания с неизбежным смертельным исходом превратилась в управляемое хроническое заболевание. Антиретровирусная терапия хоть и не излечивает от ВИЧ-инфекции,

но существенно улучшает качество жизни пациентов и увеличивает ее продолжительность (в идеале до естественной), снижает контагиозность пациентов [5, 103, 183]. Подавление репликации вируса иммунодефицита человека останавливает гибель CD4⁺-клеток, что приводит к восстановлению их популяции (рост числа CD4⁺-клеток в среднем на 100 в мкл в год) и функциональной активности. Кроме того, эффективное подавление размножения ВИЧ снижает вероятность развития мутаций, приводящих к возникновению штаммов, резистентных к терапии. Восстановление иммунитета приводит к предотвращению развития вторичных заболеваний, а если они уже развились, снижает риск прогрессирования и перехода в генерализованную форму. Это, в свою очередь, улучшает качество жизни пациента, сохраняет или восстанавливает его трудоспособность, предотвращает преждевременную смерть. Низкое содержание вирусов в крови, сперме, влагалищных выделениях снижает контагиозность пациентов [32, 88, 122, 135].

В настоящее время стандартная схема АРВТ включает в себя нуклеозидную основу (два препарата из группы НИОТ), к которой присоединяется «третий препарат», которым может быть НИОТ, ИП, ИИ [19, 114, 128, 181].

Важнейшим положением, отраженным в рекомендациях Европейского общества по борьбе с ВИЧ-инфекцией, являются рекомендации по назначению АРВТ всем пациентам с ВИЧ-инфекцией в более ранние сроки [19, 84, 91].

Показания к назначению АРВТ и основные ее принципы у больных сочетанной патологией не отличаются от рекомендаций для больных только ВИЧ-инфекцией. У больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом с низким числом CD4⁺-лимфоцитов (< 100 клеток/мкл) задержка с началом АРВТ может привести к возникновению новых осложнений ВИЧ-инфекции и даже к смерти, поэтому таким пациентам рекомендуется не откладывать начало АРВТ более чем на 2–3 недели после начала противотуберкулезной терапии [2, 67, 79].

В 2010 году ВОЗ сообщила, что оценки распространенности устойчивости ВИЧ к ненуклеозидному ингибитору обратной транскриптазы (ННИОТ), составляющему основу АРВТ первого ряда, достигли 5,5 % в странах с низким и

средним уровнем доходов. В настоящее время глобальные рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции рекомендуют АРВТ первого ряда на основе ННИОТ эфавиренц в сочетании с двумя нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ), обычно тенофовиром и ламивудином или эмтрицитабином. Систематический обзор и метаанализ 2015 года показали, что у 20 % взрослых, получающих АРВТ в течение 12–60 месяцев в странах с низким и средним уровнем дохода, вирусная нагрузка не подавлялась. Среди людей с неэффективным лечением на АРВТ от 70 % до 90 % имеют лекарственно-устойчивый вирус, с наибольшей устойчивостью к классу препаратов ННИОТ. Передача лекарственно-устойчивого вируса вновь инфицированным людям определена как основная проблема, и это особенно актуально с учетом повышенного риска неудачи лечения у людей с устойчивостью к ННИОТ, входящим в первую линию терапии [54, 80, 125, 172].

При развитии непереносимости какого-либо из антиретровирусных препаратов схема АРВТ изменяется в соответствии со спектром побочных явлений. При развитии непереносимости одного из компонентов противоретровирусной терапии сначала целесообразно попытаться провести корректирующие мероприятия, не изменяя дозы и схемы приема препаратов [86, 180]. Не рекомендуется снижать дозу одного из препаратов или отменять его на срок более 3 суток. Во избежание селекции устойчивых штаммов вируса лучше временно прервать прием всех препаратов. Целесообразно заменить не все препараты, а только то лекарственное средство, на прием которого развился побочный эффект, с учетом механизма действия и спектра наиболее часто встречающихся токсических проявлений [54, 141, 204].

При оценке влияния АРВТ на продолжительность жизни пациентов с ВИЧ-инфекцией установлено, что, как и ранее, лидирует смертность в группе 1–5 лет от момента выявления заболевания. У этих больных АРВТ существенно не влияла на продолжительность жизни и смертность [67, 82]. Однако эти данные расходятся с мировой практикой, где на фоне терапии существенно возрастает продолжительность жизни, снижается смертность ВИЧ-инфицированных

больных. Этот достаточно огорчительный факт связан с цепочкой событий, где при позднем выявлении заболевания следует позднее начало АРВТ, а также низкая приверженность пациентов к диспансеризации и лечению. В 2017 году из числа всех умерших по причине ВИЧ-инфекции 38,4 % были выявлены в год смерти, а 52,6 % из них в течение года не встали на диспансерный учет в Центре СПИДа, не были обследованы и не получали специализированной помощи [47, 65, 115, 139].

В настоящий момент ключевым аспектом в модернизации АРВТ является внедрение в практику комбинированных пероральных препаратов, что позволит пациенту принимать одну таблетку 1 раз в день, а также использование пролонгированных инъекционных форм. Подобная оптимизация терапии позволит повысить комплаентность пациентов, а, следовательно, долгосрочную эффективность и предотвращение развития мутаций вируса [84, 127, 130, 198].

Описывается положительное влияние АРВТ на частоту анемии при ВИЧ-инфекции. Недавнее исследование, проведенное на выборке из 1 061 человека, показало распространенность анемии у 42,9 % до начала АРВТ. Через 6 мес. непрерывного приема распространенность анемии снизилась до 20,9 %, а через 1 год этот показатель снизился до 14,3 %. Тем не менее, среди пациентов государственных клиник Южной Африки обнаружили распространенность анемии, которая регистрировалась на уровне 25,8 % среди 10 259 пациентов. После начала лечения количество человек с анемией среди этих пациентов выросло на 50 %. Основой используемого режима терапии был Зидовудин, который угнетает эритроидный росток в костном мозге, что приводит к снижению образования эритроцитов. В результате у пациентов, получающих АРВТ на основе зидовудина, вероятность развития тяжелой анемии в 3,34 раза выше, чем у пациентов, получающих АРТ без зидовудина. В подтверждение этого проведена серия многомерных логистических регрессий для анализа связи между 16 наиболее частыми комбинациями АРВТ и наличием анемии. Результаты показали, что схемы лечения, связанные с широким распространением анемии, представляли собой абакавир/зидовудин/ламивудин, зидовудин/ламивудин/индинавир

и зидовудин/ламивудин/эфавиренз. Напротив, у пациентов, получавших диданозин/ставудин/эфавиренз, диданозин/ставудин/нелфинавир и ставудин/ламивудин/индинавир, наблюдалась низкая распространенность анемии. Таким образом, все схемы, содержащие зидовудин, были связаны с повышенным риском анемии, за исключением схемы зидовудин/ламивудин/саквинавир. При этом исследование, проведенное в Уганде, показало положительное влияние зидовудина на гомеостаз тромбоцитов. Проведен анализ с участием 400 пациентов с ВИЧ-инфекцией и тромбоцитопенией в дебюте заболевания, который выявил, что включение зидовудина в схемы терапии является лучшим средством лечения тромбоцитопении, связанной с ВИЧ-инфекцией [57, 63, 107, 142, 167]

1.4 ВИЧ-инфекция и гематологические нарушения

ВИЧ-инфекция ассоциирована с многочисленными нарушениями гемопоэза, воздействуя как на лимфоидный, так и на миелоидный ростки кроветворения на уровне стволовых клеток кроветворения. У 70–80 % ВИЧ-инфицированных пациентов развивается анемия, нейтропения может быть прослежена у более чем 50 % индивидуумов с выявленным ВИЧ-ассоциированным иммунодефицитом. Тромбоцитопения также часта, она затрагивает приблизительно 40 % пациентов, а у 10 % пациентов с ВИЧ-инфекцией является первым симптомом или знаком инфекции [33, 131, 135]. Этиология этих нарушений различна. Существует дискуссионное утверждение о том, что гемопоэтические стволовые клетки или CD34+-клетки-предшественницы резистентны к инфицированию ВИЧ. Однако многие относящиеся к миелоидным предшественникам клетки могут быть инфицированы и становятся функционально неполноценными, с заметным снижением роста колоний. Более того, нарушается микросреда костного мозга, необходимая для роста и развития нормальных клеток крови. Такие клетки, как Т-клетки и макрофаги, составляющие это микроокружение (stroma), подвержены заражению ВИЧ, в

результате снижается продукция различных гемopoэтических ростовых факторов, что способствует дальнейшим нарушениям роста клеток-предшественниц. Все перечисленные факторы вместе с многочисленными дополнительными нарушениями, в конечном итоге, приводят к частому развитию цитопении, включая тромбоцитопению, анемию и нейтропению [18, 39, 112].

Клиническая значимость костномозгового микроокружения состоит в способности к продукции различных гемopoэтических ростовых факторов (ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, М-КСФ – макрофагальный колониестимулирующий фактор) необходимых для пролиферации, дифференцировки и функционирования зрелых грануло-, моноцитов, базо- и эозинофилов. Эритропоэтин, синтезируемый интерстициальными клетками почек, играет роль в продукции эритроцитов. Тромбопоэтин, создаваемый печенью, стимулирует продукцию тромбоцитов. К тому же тромбопоэтин, Flt3 и фактор стволовых клеток (kit-лиганд) являются ранними активаторами гемopoэтических стволовых факторов, помогающих инициации роста всех линий гемopoэза (эритроцитов, гранулоцитов и мегакариоцитов/моноцитов) [143, 145].

Нарушения кроветворения вызывали интерес с самого начала распространения ВИЧ-инфекции. Murphy M. изучена частота лимфопении, тромбоцитопении и нейтропении у 105 гомосексуальных мужчин с ВИЧ-инфекцией. Лимфопения обычным явлением у пациентов с ВИЧ-инфекцией в стадии вторичных заболеваний (75 %), но ее частота существенно не отличалась от таковой у бессимптомных ВИЧ-положительных (15 %) гомосексуальных мужчин. Нейтропения и тромбоцитопения обнаружены у пациентов с 4 стадией ВИЧ-инфекции, но не диагностировалась у пациентов с бессимптомным течением ВИЧ-инфекции. Исследование предполагает, что нейтропения и тромбоцитопения у этих пациентов вызваны аутоиммунным разрушением нейтрофилов и тромбоцитов [69, 92].

По данным исследований, нейтропения встречается при заражении ВИЧ в

10–20 %, а в стадии вторичных заболеваний – у 55–75 % пациентов. Тяжелая нейтропения, особенно на фоне продвинутой стадии ВИЧ-инфекции, является независимым фактором риска развития фатальных вторичных инфекций. Этиология нейтропений на фоне ВИЧ-инфекции является многофакторной. Это и прямое цитотоксичное влияние ВИЧ, и результат осложнения вторичных инфекций и злокачественных новообразований, а также результат влияния зидовудина и ряда препаратов, используемых для лечения оппортунистических инфекций [70, 124]. 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 [89].

ВИЧ-инфекция влияет на все клоны гемопоэтических клеток, приводя к целому ряду гематологических аномалий. Даже при отсутствии других патологических процессов морфология костного мозга неизменно ненормальна, а анемия, нейтропения и тромбоцитопения – обычное явление в течение болезни. Интеркуррентные оппортунистические инфекции могут вызывать угнетение костного мозга или вызывать специфические цитопении. Терапия, применяемая для лечения ВИЧ-инфекции и ее осложнений, часто рассматривается как причина гематологической дисфункции, и многие из них имеют серьезные миелотоксические побочные эффекты. Понимание молекулярной основы многих из этих аномалий позволило более четко понять патофизиологию действия вируса иммунодефицита человека [97, 107]. Согласно исследованиям, у большинства ВИЧ-инфицированных больных наблюдаются нарушение функции печени, проявляющееся повышением активности аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз. Не выявлено ни одного пациента, у которого отсутствовали изменения показателей крови. Часть имеют анемию различной степени тяжести, сопровождаемую морфологическими изменениями эритроцитов. Практически у каждого второго тромбоцитопения. Примерно у девяти из десяти ВИЧ-инфицированных увеличена скорость оседания эритроцитов [71, 140, 146].

Анемия при ВИЧ-инфекции часто рассматривается как анемия

хронического заболевания. Одним из главных механизмов развития такой анемии является перераспределение железа, которое недостаточно используется для эритропоэза, а поступает, главным образом, в запас в виде ферритина. Клинические проявления анемии включают астению, депрессию, дыхательную недостаточность, головокружение, головные боли, что существенно снижает качество жизни пациентов. Тяжелая анемия может привести к обострению сердечно-сосудистых заболеваний, ишемии головного мозга и даже к летальному исходу. По данным некоторых авторов, анемия служит прогностическим фактором летального исхода независимо от количества CD4⁺-лимфоцитов и уровня рибонуклеиновой кислоты у ВИЧ-инфицированных [12, 58, 136]. Развитие анемии хронического заболевания обусловлено как прямым цитопатогенным эффектом самого вируса иммунодефицита человека на процессы эритропоэза, так и опосредованным воздействием цитокинов, образующихся в ходе развития болезни, в том числе на фоне различных оппортунистических инфекций. В связи с этим эмпирическое назначение препаратов железа у таких пациентов не оправдано. Для определения показаний к терапии парентеральными или пероральными формами препаратов железа необходимо проведение исследования показателей обмена железа, таких как ферритин, сывороточное железо, общая железосвязывающая способность. С учетом высокой частоты развития на фоне ВИЧ-инфекции анемии хронического заболевания, в особенности у больных с уровнем CD4⁺-лимфоцитов менее 200 в 1 мкл и/или с симптомокомплексом оппортунистических заболеваний, настоятельно не рекомендуется эмпирическое назначение препаратов железа больным с лабораторными и/или клиническими признаками глубокой иммуносупрессии. Антиретровирусная терапия, несмотря на свою потенциальную гемотоксичность, способствует улучшению показателей гемоглобина у всех больных с анемией хронического заболевания, в связи с чем может рассматриваться как основной метод лечения анемии хронического заболевания у пациентов с ВИЧ-инфекцией [24, 52, 62].

Лейкопения является частым следствием ВИЧ-инфекции и развивается у 75 % пациентов с 4 стадией болезни. Снижение лейкоцитов может

свидетельствовать о поражении как лимфоидного, так и миелоидного ростков крови. В случае стадии вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции наиболее часто имеет место лимфопения (75 %), а нейтропения обнаруживается только у 10–30 % пациентов с ранними клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции и у 50 % пациентов с четвертой стадией [70, 178].

Антиретровирусная терапия связана с улучшением активности стволовых клеток, восстановлением структуры и функций стромальных клеток, повышением выработки IL-2 в костном мозге и снижением экспрессии Fas на клетках-предшественниках [76, 95]. Антиретровирусная терапия вызывает значительное увеличение количества тромбоцитов, начиная с третьего месяца терапии, с сохранением в дальнейшем стойкого положительного эффекта. После 6 месяцев АРВТ полное восстановление уровня тромбоцитов чаще возникало у пациентов с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ в плазме [10, 21, 192].

У пациентов с ВИЧ-инфекцией в стадии вторичных заболеваний после высокоактивной АРВТ наблюдается восстановление иммунитета, связанное с увеличением количества лейкоцитов, количества красных кровяных телец и уровня гемоглобина. Раннее проведение заместительной гемотрансфузионной терапии имело положительную корреляционную связь с неблагоприятным прогнозом. В настоящий момент, учитывая влияние АРВТ на показатели крови, рекомендуется использовать переливания крови только в экстренных ситуациях [7, 43, 56, 190].

Группа ученых во главе с Candido A. изучила гематологические данные и результаты гистопатологического исследования костного мозга, при этом они сравнивались у 60 пациентов с развернутой стадией ВИЧ-инфекции, у 40 пациентов с миелодиспластическим синдромом (МДС) и сопутствующим воспалением и 39 ВИЧ-отрицательных пациентов с тяжелым воспалением. Результаты показывают, что гематологические, гистологические и морфометрические данные у пациентов с ВИЧ-инфекцией в стадии вторичных заболеваний больше похожи на результаты у пациентов с тяжелым воспалением, чем у пациентов с МДС. Сделан вывод, что периферическая цитопения, часто

наблюдаемая у больных с продвинутыми стадиями ВИЧ-инфекции, является скорее следствием выраженного воспаления, чем неэффективного кроветворения. Чтобы оценить частоту миелодиспластических аномалий, изучено 69 мазков аспирата костного мозга от 47 пациентов с ВИЧ-инфекцией IV стадии. Во всех случаях обнаружены миелодиспластические изменения разной степени; однако дисгранулопоэз был более частым и более выраженным, чем другие виды дисгематопоэза. Часто определялась интенсивная вакуолизация, особенно в гранулобластном ряде. Вирус иммунодефицита человека может быть прямо или косвенно ответственным за миелодиспластические изменения [36, 64, 175].

В тоже время в более поздних исследованиях ряда авторов выдвинут тезис, что связанные с ВИЧ-инфекцией изменения костного мозга соответствуют миелодиспластическим особенностям. Чтобы переоценить это предположение более критически, проведено сравнительное исследование мазков костного мозга и трепанобиопсии у 20 пациентов с установленным диагнозом СПИДа и у 30 пациентов с первичными миелодиспластическими синдромами (МДС). Для оценки атипий применяли иммуно-гистохимические методы с использованием моноклональных антител, направленных против эритро- (Ret40f) и мегакариопоэза (CD61), макрофагов (PG-M1) и ядерного антигена пролиферирующих клеток-PCNA, результаты окрашивания определяли с помощью морфометрического анализа. Метод концевоегo мечения *in situ* (ISEL) использован для демонстрации клеток, претерпевающих апоптоз (запрограммированная гибель клеток). В ВИЧ-инфицированном костном мозге частота предшественников эритроидного ростка и макрофагов значительно превышала соответствующие показатели при МДС. По сравнению с контрольной группой мегакариоциты увеличены в обоих исследуемых объектах. Однако для МДС характерно преобладание атипичных микроформ. Мегакариоциты небольшого размера в МДС выявили поразительные нарушения ядерно-цитоплазматической организации. Тяжелые дефекты ядерной дольчатости (псевдо-аномалии Пельгера) зрелых нейтрофилов или ядерных мостиков эритро-нормобластов не были заметны при СПИДе. В то время как частота

апоптоза была значительно выше при МДС, таких различий не было обнаружено при сравнении индекса маркировки PCNA для ВИЧ-инфекции и МДС. С другой стороны, оба параметра значительно увеличены по сравнению с контролем [64, 75, 194]. В ВИЧ-инфицированном костном мозге изменения миелоидной стромы наиболее выражены. Если применены четко определенные критерии для диагностики дисплазии, результаты в отношении ВИЧ-инфекции не соответствовали предположению о значительных дефектах созревания, сравнимых с МДС. Следовательно, поражения костного мозга, сопровождающие ВИЧ-инфекцию, следует отделить от МДС и диагностировать как ВИЧ-миелопатию [171, 179]. Количество плазматических клеток у пациентов с ВИЧ-инфекцией всегда увеличивается. У многих пациентов строма костного мозга демонстрирует повышенное количество ретикулярных волокон. Он может представлять собой физиологический ответ на антигенную стимуляцию вирусами, другими инфекционными агентами или вторичный по отношению к нарушенной регуляции пролиферации В-клеток из-за ВИЧ-инфекции [53, 143]. Гиперцеллюлярность костного мозга на фоне периферических цитопений – очень частая находка при ВИЧ-инфекции и скорее всего отражает миелоидную дисплазию и неэффективное кроветворение. Значительная степень дисплазии отмечена во всех трех ростках. Хотя эритроидная дисплазия – наиболее частая находка, поскольку распознается более чем у 50 % ВИЧ-инфицированных пациентов, аномальные гранулоцитарные и мегакариоцитарные ростки встречаются примерно у одной трети пациентов. Все чаще признается наличие мегакариоцитарной дисплазии у пациентов с ВИЧ-инфекцией в стадии вторичных заболеваний с или без изолированной тромбоцитопении. Диспластические изменения, которые описаны, включают в себя наличие микромегакариоцитов с обнаженными ядрами и мегакариоцитов с гипосегментированными или фрагментированными ядрами. Дизэритропоэз может проявляться как мегалобластическое изменение. Это не связано с уровнем в сыворотке крови кобаламина и фолиевой кислоты или с медикаментозной терапией зидовудином или антагонистами фолиевой кислоты, хотя эти препараты могут усилить данные

проявления. Созревание миелоидного ростка в целом сдвинуто влево. Миелодиспластические изменения включают: наличие аномального миелобласта с высоким содержанием ядерно-цитоплазматического соотношения и аномальных складчатых или расщепленных ядер, а также крупных миелоцитов, метамиелоцитов и полосы с мегалобластическими зародышами, а также Клеток Пельгера, отражающих дисфункциональное ядерное созревание. Немногочисленные исследования показали, что дисгранулопоэз нарушается чаще и более выраженно, чем другие виды дисгематопоэза. Интенсивная вакуолизация, особенно в гранулобластический ряд, встречается часто [89, 121, 123, 189].

Распространенной аномалией в костном мозге для пациентов с ВИЧ-инфекцией является наличие голых ядер мегакарицитов. Для определения специфичности данного вида дисплазии голые ядра мегакарицитов изучены ретроспективно в 100 срезах биопсии костного мозга и аспиратах от пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита и 124 контрольных образцов, не связанных с ВИЧ-инфекцией. Использовалась шкала NMN, которая разработана для полуколичественного определения количества клеток. В костном мозге пациентов с 4 стадией ВИЧ-инфекции выявляемость составила 97 % и средний балл по шкале NMN 2,24, что было более высоким показателем, чем в контрольных группах, и было статистически значимым. Контрольные группы составили 20 хронических миелопролиферативных заболеваний (частота 70 %, оценка 1,4); 24 случая острого миелолейкоза и миелодиспластического синдрома (частота 29,2 % и 0,46 балла); 22 случая иммунной тромбоцитопенической пурпуры, не связанной со СПИДом (частота 50 % и 0,82 балла); 11 случаев острого лимфолейкоза (0 % заболеваемости); 21 случай анемии (52,4 % случаев и 0,7 балла) и 26 случаев лейкомизированной лимфомы (частота 35 % и оценка 0,35). Сделан вывод, что голаядерные мегакарициты – очень частая и специфическая аномалия у ВИЧ-инфицированных пациентов при исследованиях костного мозга [55, 102, 193].

До настоящего времени спорным остается вопрос терапии цитопений при ВИЧ-инфекции. Наиболее распространенным является мнение о необходимости

использования рекомбинантных факторов роста человека для лечения изолированной цитопении или для ослабления миелотоксических эффектов других основных методов лечения. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор и рекомбинантный эритропоэтин человека, используемые отдельно или в комбинации, хорошо переносятся и эффективны при лечении нейтропении и анемии у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Однако преимущества терапии факторами роста кроветворения должны быть сбалансированы с недостатками в виде высокой стоимости, неудобства и дискомфорта, связанными с повторными подкожными инъекциями. В настоящее время нет четких доказательств того, что стимуляция ростков гемопоэза продлевает выживаемость больных ВИЧ-инфекцией [107, 166, 168]. Использование лимфопоэтических факторов роста и генно-модифицированных клеток, вероятно, будет изучаться в будущем и, возможно, обеспечит терапевтические стратегии, которые могут изменить течение ВИЧ-инфекции [95, 107].

Таким образом, использование адекватных современных методов диагностики, правильная их интерпретация, знание основных механизмов развития гематологических нарушений при различных состояниях, своевременное устранение факторов риска, а также использование соответствующих методов коррекции и лечения позволит снизить частоту и выраженность нарушений функции кроветворения у больных с ВИЧ-инфекцией.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследования

Исследование проводилось в период с 2018 по 2020 гг. и было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, выполнено на базе бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Инфекционная клиническая больница № 1 имени Далматова Д. М.», бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический противотуберкулёзный диспансер № 4», бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная клиническая больница». Исследование проводилось с предварительного согласия пациентов и не подвергало их жизнь опасности.

Для решения первой задачи проведен ретроспективный анализ карт 110 пациентов, находившихся на стационарном лечении с установленным диагнозом ВИЧ-инфекции и угнетением хотя бы одного ростка кроветворения по результатам развернутого анализа крови. Сформирована база данных, проведен анализ частоты и вариантов гематологических нарушений у пациентов данной группы.

Критериями для включения в исследование являлись: возраст старше 18 лет, диагноз ВИЧ-инфекции, подтвержденный методом иммуноблотинга, наличие в гемограмме при поступлении в стационар цитопении (анемии, лейкопении, тромбоцитопении), выполненное во время госпитализации исследование уровня CD4⁺-лимфоцитов и вирусной нагрузки.

При решении второй задачи у пациентов данной группы на основании полученной базы данных проведена оценка групп по полу, возрасту, стадиям ВИЧ-инфекции, данным иммунологического исследования, а также выполнена оценка связи вышеперечисленных факторов и цитопений.

Для решения третьей задачи выполнен анализ полученных данных на наличие взаимосвязи между отдельными оппортунистическими инфекциями, а

также их сочетанием и депрессией кроветворения.

Для решения четвертой задачи отобрано 30 пациентов с ВИЧ-инфекцией и угнетением, как минимум, двух ростков кроветворения. Всем пациентам выполнены стеральные пункции с цитологическим исследованием костного мозга, сформирована база данных. Определены основные изменения, встречающиеся в костном мозге у пациентов данной группы при цитологическом исследовании костного мозга.

Критериями включения в исследование стали: возраст старше 18 лет, диагноз ВИЧ-инфекции, подтвержденный методом иммуноблотинга, наличие в гемограмме при поступлении в стационар двухлинейной цитопении или панцитопении (сочетание анемии и лейкопении, анемии и тромбоцитопении, лейкопении и тромбоцитопении, анемии, лейкопении и тромбоцитопении), выполненное во время госпитализации исследование уровня CD4+-лимфоцитов и вирусной нагрузки, согласие пациента на выполнение стеральной пункции.

Для решения пятой задачи проведена клиническая оценка группы, оценка по полу, возрасту, характеристикам ВИЧ-инфекции, лабораторным изменениям в гемограммах, по уровню иммуносупрессии и уровню вирусной нагрузки.

Для решения шестой задачи исследования проведена оценка анамнестических, поло-возрастных, клинических и лабораторных данных для выявления факторов риска неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями (двухлинейными цитопениями, панцитопениями). Первую группу составили 18 пациентов с неблагоприятным исходом (летальный исход), вторую (группу сравнения) – 12 пациентов с благоприятным исходом (выписаны из стационара).

Необходимый расчет выборки определялся по методике Отдельновой К. А. и составил 105 пациентов, в исследование включено 140 пациентов, в 1-ю группу вошли – 110, во 2-ю группу – 30, выборки репрезентативны, достаточного объема.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2 Материал исследования

Предметом исследования выбраны изменения в гемограммах и миелограммах у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями, а также факторы риска неблагоприятного исхода у пациентов данной группы. Материалом исследования послужили истории болезни пациентов, находившихся на лечении в БУЗОО «Инфекционная клиническая больница № 1 имени Далматова Д. М.», БУЗОО «Клинический противотуберкулёзный диспансер № 4», БУЗОО «Областная клиническая больница», а также результаты цитологических исследований костного мозга, выполненных в клинической лаборатории БУЗОО «Областная клиническая больница».

2.3 Клиническая характеристика групп пациентов, включенных в исследование

Проведено ретроспективное исследование 110 карт стационарных больных ВИЧ-инфекцией и депрессией хотя бы одного ростка кроветворения по данным развернутого анализа крови, проходивших курс лечения в БУЗОО «Инфекционная клиническая больница № 1 имени Далматова Д. М.», БУЗОО «Клинический противотуберкулёзный диспансер № 4». Диагноз ВИЧ-инфекция был сформулирован на основании классификации Покровского В. И. При оценке по стадиям ВИЧ-инфекции у 4 человек (3,6 %) диагностирована 2Б стадия ВИЧ-инфекции, у 9 человек (8,0 %) – 2В стадия, 7 пациентов (6,4 %) – 3 стадия ВИЧ, у 40 человек (36,0 %) установлена 4А стадия, у 41 человека (37,0 %) – 4Б стадия и у 9 пациентов (8,0 %) – 4В стадия.

Характеристика группы по полу выглядела следующим образом. Мужчин в группу вошло 86 человек (78,2 %), женщин 24 (21,8 %). Двадцать семь человек (24,6 %) в возрасте от 20 до 29 лет, 69 человек (62,7 %) относились к возрастной группе от 30 до 39 лет, 13 пациентов (11,8 %) от 40 до 49 лет и 1 пациент (0,9 %) в возрасте старше 50 лет.

Среди мужчин в группу вошло 19 человек (21,6 %) в возрасте от 20 до 29 лет, 58 человек (65,9 %) относились к возрастной группе от 30 до 39 лет, 10 пациентов (11,4 %) от 40 до 49 лет и 1 пациент (1,1 %) в возрасте старше 50 лет. Среди женщин 8 пациенток (36,4 %) в возрасте от 20 до 29 лет, 11 (50 %) от 30 до 39 лет, 3 пациентки – возраст (13,6 %) от 40 до 49 лет, пациенток старше 50 лет в анализируемой группе не было.

У пациентов изучаемой группы имелись вредные привычки. Так, употребляли наркотические вещества 10 женщин (47,6 %), злоупотребляли алкоголем 12 (57,1 %), курили 13 (61,9 %). Среди мужчин в исследуемой группе потребление наркотических веществ установлено у 72 человек (80,8 %), алкоголя у 52 (58,4 %), курили 74 человека (83,1 %).

В структуре нарушений кроветворения у пациентов данной группы

снижение уровня эритроцитов установлено у 8 пациентов (2,3 %), лейкоцитов у 4 пациентов (3,6 %), тромбоцитов у 55 больных (50 %). Среди двухростковых цитопений уменьшение количества тромбоцитов и эритроцитов имелось у 21 пациента (19,9 %), снижения уровня эритроцитов и лейкоцитов у 9 человек (8,2 %), снижение лейкоцитов и тромбоцитов было выявлено у 13 человек (11,8 %).

Во второй этап исследования включены 30 пациентов с ВИЧ-инфекцией и двухлинейными цитопениями и панцитопениями, проходивших лечение в БУЗОО «Областная клиническая больница» и БУЗОО «Клинический противотуберкулёзный диспансер № 4». В данной группе всем пациентам выполнялись цитологические исследования аспирата костного мозга. При оценке по стадиям ВИЧ-инфекции 3 стадия установлена у 2 человек (6,7 %), у 5 человек (16,7 %) установлена 4А стадия, у 13 человек (43,3 %) 4Б стадия и у 10 пациентов (33,3 %) – 4В стадия. При оценке по полу в группу вошли 19 мужчин (63,3 %) и 11 женщин (36,7 %). Анализ по возрасту показал, что возраст от 20 до 29 лет – 2 пациента (6,7 %), 14 (46,7 %) – возраст от 30–39 лет, 11 (36,7 %) – возраст 40–49 лет, 3 пациента (10 %) старше 50 лет.

Анализ гемограмм у данной групп выявил, что анемия и тромбоцитопения одновременно имелись в гемограммах у 11 пациентов (36,7 %), сочетание анемии и лейкопении имелось также у 11 (36,7 %) пациентов, панцитопения имелась у 8 человек (26,6 %). В структуре изменений, выявленных при оценке миелограмм, при оценке клеточности ее снижение установлено у 15 пациентов (50 %), нормоклеточный костный мозг у 12 (40 %), гиперклеточный у 3 (10 %) пациентов. Эритроцитарный росток был раздражен у 3 пациентов (10 %), угнетен у 19 человек (63,3 %), в норме у 8 пациентов (26,7 %). Угнетение гранулоцитарного ростка у 11 пациентов (36,7 %), раздражение у 3 пациентов (10 %), у 16 пациентов (53,3 %) не было нарушения клеточности гранулоцитарного ростка. В миелограммах у 16 пациентов (53,3 %) установлено снижение уровня мегакариоцитов, нормальное количество мегакариоцитов выявлено у 14 пациентов (46,67 %), раздражение мегакариоцитарного ростка

выявлено не было.

На следующем этапе проведено сравнение гендерных, возрастных данных, анамнеза, данных гемограмм и миелограмм для выявления факторов риска неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и двухлинейными цитопениями и панцитопениями, которым выполнялись стерильные пункции, находившихся на госпитализации БУЗОО «Областная клиническая больница» и БУЗОО «Клинический противотуберкулёзный диспансер № 4». Для проведения анализа пациенты разделены на 2 группы. В первую (основную) вошли 18 пациентов (60 %) с неблагоприятным исходом (летальный исход), во вторую (группу сравнения) – 12 (40 %) с благоприятным исходом (выписаны из стационара).

2.4 Методы обследования

Клинические методы обследования. При оценке клинических данных обращали внимание на наличие вредных привычек, сопутствующих заболеваний, данных эпидемиологического анамнеза. Во время анализа истории болезни учитывались давность установления диагноза ВИЧ-инфекции, стадия, предшествующая специфическая терапия. При установлении диагноза ВИЧ-инфекции использовали Российскую классификацию ВИЧ-инфекции, в диагнозе указывали стадию, фазу, вторичные заболевания, оппортунистические инфекции, осложнения [5].

Исследование иммунограмм выполнялось на базе иммунологической лаборатории бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (БУЗОО «ЦПБСИЗ») г. Омска на проточном цитометре Facs Canto II. Исследование иммунограмм включало анализ количественного уровня субпопуляций Т-лимфоцитов периферической крови (CD3+, CD4+, CD8+), иммунорегуляторного индекса (ИРИ).

Для количественного определения РНК ВИЧ использовалась плазма крови.

Образцы крови отбирались в пробирки с антикоагулянтом ЭДТА. Анализ выполнялся с помощью тест-системы для количественного определения РНК ВИЧ-1 «COBAS AmpliPrep/COBAS TagMan HIV-1 Test, v2.0» (Roche Molecular Systems, Inc., USA). Диапазон линейности теста составлял от 50 до 106 копий/мл.

Диагноз вирусного гепатита С устанавливался при оценке маркеров вирусного гепатита методом ИФА: наличие anti-HCV IgG. Для подтверждения положительного результата обязательным являлось определение антител к индивидуальным белкам вируса гепатита С (core, NS3, NS4, NS5), а также количественное определение РНК вируса методом ПЦР.

Для диагностики туберкулёза использовалось микроскопическое и бактериологическое исследование биологического материала (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж, моча) с целью обнаружения кислотоустойчивых микобактерий и микобактерий туберкулёза. Бактериологические исследования проводились в бактериологической лаборатории БУЗОО КПТД.

В развернутом анализе крови проводился подсчет гемоглобина, уровня эритроцитов, цветовой показатель, уровень лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы. Анемией считалось снижение гемоглобина менее 130 г/л у мужчин и менее 120 г/л у женщин. Эритроцитопенией считалось снижение эритроцитов менее $4,7 \times 10^{12}/л$. Лейкопению определяли как снижение общего числа лейкоцитов менее $4,0 \times 10^9/л$, снижение абсолютного количества нейтрофилов менее 1 000 клеток/мкл решено было считать нейтропенией. Тромбоцитопения диагностировалась при снижении уровня тромбоцитов менее $150 \times 10^9/л$. В соответствии с первой задачей были изучены варианты цитопений в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции, взаимосвязь цитопений с уровнем CD4⁺-клеток и вирусной нагрузкой по данным иммунограмм. Учитывали локальные нормы лабораторий медицинских организаций.

Забор костного мозга осуществлялся после проведения местного обезболивания раствором Лидокаина 2 % 2 мл из рукоятки грудины на уровне второго межреберья. Из аспирата костного мозга непосредственно сразу после забора на предметных стеклах выполнялись мазки в количества 8–10. Подсчет

миелограмм проводился в клинической лаборатории БУЗОО «Областная клиническая больница» и осуществлялся на 500 клеток. Нормой красного ростка считалось суммарное количество всех форм от 15,5 до 26,5 %. Снижение менее 15,5 % – сужение эритроидного ростка, а более 26,5 % – расширение. Гранулоцитарный ряд считали нормальным, если суммарное количество всех форм составляло 52,7–68,9 %. Менее 52,7 % гранулоцитов принимали за сужение гранулоцитарного ростка, а более 68,9 % за расширение. Нормальным числом мегакариоцитов в 1 препарате считали от 20 до 100. Менее 20 мегакариоцитов в 1 мазке условно принимали за их сниженное количество. Обнаружение более 100 мегакариоцитов в 1 препарате условно принимали за увеличенное количество. Оценку дисплазии элементов КМ проводили в соответствии с критериями, принятыми в качестве стандарта в классификации ВОЗ (2001 г.). В миелограммах производился подсчет клеточности, процента бластных клеток, относительного количества всех клеток гранулоцитарного ряда, индекс созревания нейтрофилов, относительное число всех клеток эритроидного ряда, индекс созревания эритрокариоцитов, лейко-эритробластическое соотношение, выраженность дисплазии кроветворения по 3 росткам.

2.5 Статистические методы обработки результатов

Использованные в исследовании методы медицинской статистики и оформление результатов, полученных при оценке клинических данных, соответствуют принципам современной доказательной медицины.

Статистические расчеты выполнялись с помощью программ Microsoft Excel, Statistica 12.0. Распределение отличалось от нормального, определение характера распределения проводилось при помощи построения гистограммы. Проводился расчет значения медианы с определением 25 и 75 перцентилей. Для оценки связи между количественными признаками выполнялся корреляционный анализ. Анализ показателей описательной статистики, достоверность различий величин и признаков в группах определяли с помощью критерия χ^2 Пирсона (χ^2 – значение

критерия, p – уровень значимости). Для оценки факторов риска неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями рассчитывался показатель отношения шансов – ОШ, представленный в виде ОШ и ДИ 95 %. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 ВАРИАНТЫ УГНЕТЕНИЯ КРОВЕТВОРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

У пациентов с ВИЧ-инфекцией угнетение кроветворения зачастую связано с прогрессированием основного заболевания. Варианты цитопений, их тяжесть влияют на общее состояние пациента и качество жизни. Оценка различных вариантов цитопений необходима для прогнозирования, а также своевременной и адекватной коррекции данных нарушений.

Для решения первой задачи по определению структуры цитопений у пациентов с ВИЧ-инфекцией предпринято ретроспективное исследование, в которое вошло 110 пациентов старше 18 лет с ВИЧ-инфекцией, подтвержденной результатами иммуноблотинга, с наличием различных цитопений по результатам развернутого анализа крови при поступлении в стационар.

При разделении всех пациентов по стадиям ВИЧ-инфекции в каждой группе преобладали мужчины: со 2 стадией – 12 мужчин, 1 женщина, с 3 стадией – 6 мужчин, 1 женщина, с 4 стадией – 70 мужчин (63,6 %), 20 женщин (36,4 %) ($p = 0,018$).

3.1 Характеристика ВИЧ-инфекции у больных с цитопениями

Время от момента установления диагноза ВИЧ-инфекции до включения в анализ было различным и составляло от 4 до 20 лет.

Всем пациентам при поступлении выполнялись иммунограммы и оценка вирусной нагрузки (Таблица 1). Уровень вирусной нагрузки был различен и колебался от 572 копий/мл до 10 000 000 копий/мл с медианой значения 407 181 копий/мл ($d = 0,0287$, $p < 0,05$). У пациентов со 2 стадией ВИЧ-инфекции медиана количества копий РНК составила 407 181 копий/мл (25 % – 18 589 копий/мл, 75 % – 1 150 000 копий/мл), у пациентов с 3 стадией 20 012 копий/мл (25 % – 16 710 копий/мл, 75 % – 292 431 копий/мл), с 4 стадией ВИЧ-инфекции 641 478 (25 % – 63 184 копий/мл, 75 % – 125 000 копий/мл).

Уровень CD4+-лимфоцитов колебался от 6 кл/мкл до 697 кл/мкл, с медианой значений 291 кл/мкл ($d = 0,13884$, $p < 0,05$). У 31 человека (28,2 %) уровень CD4+-лимфоцитов составлял от 0 до 50 кл/мкл, у 10 пациентов (9,1 %) уровень CD4+-лимфоцитов был равен 51–100 кл/мкл, у 15 пациентов (13,6 %) уровень CD4+-лимфоцитов – 101–150 кл/мкл, еще у 14 пациентов (12,7 %) – 151–200 кл/мкл, у 8 человек (7,3 %) количество CD4+-лимфоцитов составило от 201 до 250 кл/мкл, у 32 человек (29,1 %) CD4+-лимфоцитов было более 250 кл/мкл. При оценке по стадиям у пациентов со 2 стадией ВИЧ-инфекции медиана уровня CD4+-лимфоцитов была равна 136 кл/мкл (25 % – 136 кл/мкл, 75 % – 492 кл/мкл). У пациентов с 3 стадией ВИЧ-инфекции медиана уровня CD4+-лимфоцитов составила 115 кл/мкл (25 % – 92 кл/мкл, 75 % – 483 кл/мкл), а у пациентов с 4 стадией – 99 кл/мкл (25 % – 79 кл/мкл, 75 % – 210 кл/мкл) ($p < 0,05$). Количество CD8+-клеток также зависело от стадии ВИЧ-инфекции и уменьшалось у пациентов с продвинутыми стадиями заболевания. Так, у пациентов со 2 стадией ВИЧ-инфекции медиана уровня CD8+-лимфоцитов составила 380 кл/мкл (25 % – 243 кл/мкл, 75 % – 899 кл/мкл), у пациентов с 3 стадией 169 кл/мкл (25 % – 110 кл/мкл, 75 % – 508 кл/мкл), у пациентов с 4 стадией 106 кл/мкл (25 % – 91 кл/мкл, 75 % – 273 кл/мкл) ($p < 0,05$).

Таблица 1 – Показатели иммунограммы и вирусной нагрузки в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции

Показатели Стадия	Вирусная нагрузка, копий/мл			Количество CD4+-клеток, кл/мкл			Количество CD8+-клеток, кл/мкл		
	Me	25 %	75 %	Me	25 %	75 %	Me	25 %	75 %
2 стадия, n = 13	407 181	18 589	1 150 000	357	136	492	380	243	899
3 стадия, n = 7	20 012	16 710	292 431	115	92	483	169	110	508
4 стадия, n = 90	641 478	63 184	1 250 000	99	79	210	106	91	273

Антиретровирусную терапию при поступлении в стационар получали 22 пациента (20 %), при этом 2 пациента со 2 стадией ВИЧ-инфекции, 6 пациентов с 3 стадией и 14 – с 4 стадией. За время нахождения в стационаре

АРВТ была назначена всем пациентам. Схемы АРВТ, назначенные пациентам, включали тенофовир, ламивудин, эфаверенз, ритонавир, абакавир.

Таким образом, при оценке иммунограмм установлено, что наименьшее количество CD4⁺-лимфоцитов и CD8⁺-лимфоцитов регистрируется у пациентов с 4 стадией ВИЧ-инфекции, наибольшее количество РНК ВИЧ при оценке вирусной нагрузки также выявляется у пациентов с развернутой стадией ВИЧ-инфекции.

3.2 Структура цитопений у больных ВИЧ-инфекцией

Анализ гемограмм (Таблица 2) у больных ВИЧ-инфекцией с цитопениями выявил изолированное снижение уровня эритроцитов у 8 пациентов (7,3 %) с минимальным снижением уровня красных клеток крови до $1,76 \times 10^{12}/л$ и максимальным показателем, равным $3,45 \times 10^{12}/л$, при этом при уменьшении количества эритроцитов снижался и уровень гемоглобина. Наименьшее его значение в гемограмме было равно 59 г/л.

Снижение уровня тромбоцитов в периферической крови выявлено у 55 больных (50 %). Наибольшее количество тромбоцитов среди пациентов с тромбоцитопенией было равно $112 \times 10^9/л$, наименьшее $9 \times 10^9/л$.

Снижение уровня лейкоцитов меньше нормы установлено у 4 пациентов (3,6 %) с ВИЧ-инфекцией, с наименьшим числом лейкоцитов $2,6 \times 10^9/л$, самый высокий показатель в анализе крови был равен $3,45 \times 10^9/л$.

Уменьшение количества тромбоцитов и эритроцитов в гемограмме зарегистрировано у 21 пациента (19,1 %) ВИЧ-инфекцией. Наименьшее количество эритроцитов в этой группе составляло $1,76 \times 10^{12}/л$, а наибольшее – $3,2 \times 10^{12}/л$. В развернутом анализе крови зафиксировано снижение гемоглобина до 50 г/л, максимальное значение этого показателя составило 105 г/л. Уровень тромбоцитов критически снижался до $7 \times 10^9/л$, самый высокий зарегистрированный показатель в данной группе $123 \times 10^9/л$.

Двухростковая цитопения в виде снижения уровня эритроцитов и лейкоцитов встречалась достаточно редко и выявлена у 9 больных (8,2 %) с

ВИЧ-инфекцией и развившимися цитопениями. При таком виде гематологических нарушений минимальный уровень эритроцитов был равен $1,8 \times 10^{12}/л$ с гемоглобином 60 г/л, максимальное значение показателя было равно $3,15 \times 10^{12}/л$, наибольший уровень гемоглобина был равен 91 г/л. Наименьшее значение уровня лейкоцитов в исследуемых гемограммах составило $0,73 \times 10^9/л$, а наибольшее – $3,68 \times 10^9/л$.

Нарушение продукции костным мозгом лейкоцитов и тромбоцитов выявлено у 13 больных (11,8 %) ВИЧ-инфекцией, включенных в исследование. Наибольшее количество лейкоцитов составило $3,5 \times 10^9/л$, наименьшее было равно $0,6 \times 10^9/л$, а уровень тромбоцитов в этой группе колебался от 5 до $112 \times 10^9/л$.

Таблица 2 – Структура цитопений у больных ВИЧ-инфекцией

Статистические показатели Цитопении	Частота		Количество соответствующих клеточных элементов		
	абс.	%	Me	25 %	75 %
Одноростковые цитопении					
Анемия, $10^{12}/л$	8	7,3	3,84	2,05	3,11
Тромбоцитопения, $10^9/л$	55	50	72	31	94
Лейкопения, $10^9/л$	4	3,6	2,87	2,68	3,40
Двухростковые цитопении					
Анемия, $10^{12}/л$ / тромбоцитопения, $10^9/л$	21	19,1	2,48/76	1,92/16	3,28/105
Анемия, $10^{12}/л$ / лейкопения, $10^9/л$	9	8,2	2,39/2,17	1,97/1,03	2,74/3,48
Тромбоцитопения, $10^9/л$ / лейкопения, $10^9/л$	13	11,8	69/2,46	21/1,45	88/2,97

Проведен анализ структуры угнетений кроветворения у пациентов на фоне АРВТ и без нее (Таблица 3). У пациентов, принимавших АРВТ до поступления в стационар, установлено, что среди одноростковых цитопений преобладала тромбоцитопения (31,8 %), при этом ее частота была достоверно ниже, чем в группе больных не принимавших АРВТ (54,5 %; $p = 0,048$); на втором месте по частоте следовала анемия (18,2 %), значительно превышавшая по частоте анемию

в группе больных ВИЧ-инфекцией без АРВТ (4,5 %, $p = 0,028$). Среди двухростковых цитопений у пациентов на АРВТ преобладало сочетание анемии и тромбоцитопении (31,8), с большей частотой, чем в группе пациентов без АРВТ (15,9 %; $p = 0,090$). Возможно, это связано с действием входящих в состав АРВТ препаратов, способствующих развитию анемии.

Таблица 3 – Депрессии кроветворения в зависимости от наличия или отсутствия антиретровирусной терапии у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Характер цитопении	Данные о терапии		Получали АРВТ, n = 22		Без терапии, n = 88		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Анемия, n = 8	4	18,2	4	4,5	4,853	0,028		
Тромбоцитопения, n = 55	7	31,8	48	54,5	3,923	0,048		
Лейкопения, n = 4	1	4,5	3	3,4	0,065	0,799		
Анемия и тромбоцитопения, n = 21	7	31,8	14	15,9	2,884	0,090		
Анемия и лейкопения, n = 9	1	4,5	8	9,1	0,484	0,484		
Тромбоцитопения и лейкопения, n = 13	2	9,2	11	12,6	0,196	0,658		

В структуре нарушений кроветворения у больных ВИЧ-инфекцией односторонние цитопении отмечались в 60,9 % случаев, двусторонние в 39,9 %. Наиболее частым нарушением кроветворения у больных ВИЧ-инфекцией являлась тромбоцитопения (50 %), затем следовало сочетание тромбоцитопении и анемии (19,9 %), тромбоцитопении и лейкопении (11,8 %), сочетание анемии и лейкопении (8,2 %), далее следовала анемия (7,3 %), и реже всего встречалась лейкопения (3,6 %). Присутствие АРВТ меняло структуру цитопений у больных ВИЧ-инфекцией, обеспечивая преобладание анемии (18,2 %), в сравнении с больными без АРВТ (4,5 %; $p < 0,05$), и снижение частоты тромбоцитопении (31,8 %), в сравнении с больными без АРВТ (54,5 %; $p < 0,05$).

3.3 Варианты цитопений у пациентов с разными стадиями ВИЧ-инфекции

Проведен анализ частоты приема АРВТ пациентами в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции (Таблица 4). Установлено, что пациенты с 3 стадией ВИЧ-инфекции в большинстве случаев (85,7 %) получали АРВТ, со 2 и 4 стадией в 84,6 % случаев не получали ($p < 0,05$).

Таблица 4 – Характеристика пациентов с цитопениями и различными стадиями ВИЧ-инфекции в зависимости от наличия или отсутствия терапии

Стадия	2 стадия, n = 13		3 стадия, n = 7		4 стадия, n = 90		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Данные о терапии								
Получали АРВТ, n = 22	2	15,4	6	85,7	14	15,6	2,065	0,047
Без терапии, n = 88	11	84,6	1	14,3	76	84,4		

При оценке нарушений кроветворения по стадиям ВИЧ-инфекции (Таблица 5) установлено, что у больных с 3 стадией заболевания выявлены односторонние цитопении во всех случаях, у больных со 2 и 4 стадиями ВИЧ-инфекции присутствовали одно- и двусторонние цитопении.

Таблица 5 – Характер депрессий кроветворения у пациентов с различными стадиями ВИЧ-инфекции

Стадия	2 стадия, n = 13		3 стадия, n = 7		4 стадия, n = 90		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Цитопения								
Односторонняя цитопения, n = 59	6	46,2	7	100	46	51,1	2,409	0,031
Двусторонняя цитопения, n = 51	7	53,8	0	0	44	48,9		

При оценке показателей крови в гемограммах при поступлении в стационар (Таблица 6) выявлено, что у пациентов со 2 стадией ВИЧ-инфекции преобладали

угнетения эритроидного и тромбоцитарного ростков, при этом тромбоцитопения достигала IV степени, у пациентов с 3 стадией ВИЧ-инфекции регистрировались только не выраженные анемия и тромбоцитопения. Для пациентов с 4 стадией ВИЧ-инфекции характерны наиболее выраженные изменения в гемограмме, с наименьшими значениями основных гематологических показателей.

Таблица 6 – Изменения в гемограммах у пациентов с различными стадиями ВИЧ-инфекции

Стадия \ Цитопении	Уровень гемоглобина (Me; 25 %; 75 %)	Количество эритроцитов (Me; 25 %; 75 %)	Количество лейкоцитов (Me; 25 %; 75 %)	Количество тромбоцитов (Me; 25 %; 75 %)
2 стадия, n = 13	99; 92; 119	3,45; 3,35; 4,0	11,0; 7,68; 26,9	113; 65; 145
3 стадия, n = 7	117; 124; 147	4,98; 4,63; 5,2	5,92; 4,2; 15,07	165; 117; 196
4 стадия, n = 90	90; 81; 127	3,79; 3,15; 4,58	5,8; 3,5; 8,51	104; 82; 132

Таким образом, у пациентов с 3 стадией ВИЧ-инфекции развивались только односторонние цитопении, представленные анемией и тромбоцитопенией, с умеренным снижением уровня гемоглобина, эритроцитов и тромбоцитов. У больных ВИЧ-инфекцией на 2 и 4 стадии с одинаковой частотой развивались односторонние и двусторонние цитопении, с более выраженным снижением гемоглобина и клеточных элементов в гемограмме на 4 стадии заболевания.

3.4 Влияние количества CD4+-лимфоцитов на варианты депрессии кроветворения у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Проведена оценка цитопений в гемограммах и уровня CD4+-лимфоцитов в иммунограммах больных ВИЧ-инфекцией при поступлении в стационар (Таблица 7). Установлено, что при анализе иммунограмм пациентов с изолированными депрессиями кроветворения наименьший уровень CD4+-лимфоцитов составил 15 кл/мкл у пациента с тромбоцитопенией.

Изолированные лейкопении развивались у больных ВИЧ-инфекцией при количестве CD4⁺-лимфоцитов ниже 150 кл/мкл.

Анемия в сочетании с тромбоцитопенией развивались у больных ВИЧ-инфекцией при количестве CD4⁺-клеток от 200 кл/мкл до 29 кл/мкл. Двухростковая цитопения в виде снижения уровня эритроцитов и лейкоцитов встречалась достаточно редко, уровень CD4⁺-клеток регистрировался от 67 до 675 кл/мкл. Нарушение продукции костным мозгом одновременно лейкоцитов и тромбоцитов выявлено при уровне CD4⁺-клеток от 3 кл/мкл до 690 кл/мкл.

Значимые различия у пациентов с различным уровнем CD4⁺-лимфоцитов получены в группе с такими цитопениями как тромбоцитопения ($\chi^2 = 11,905$, $p = 0,023$) и лейкопения с тромбоцитопенией ($\chi^2 = 4,595$, $p = 0,018$).

Таблица 7 – Характеристика цитопений у пациентов с ВИЧ-инфекцией в зависимости от количества CD4+-лимфоцитов

Количество CD4+-клеток Цитопения	От 0 до 50, кл/мкл, n = 31		От 51 до 100, кл/мкл, n = 10		От 101 до 150, кл/мкл n = 15		От 151 до 200, кл/мкл n = 14		От 201 до 250, кл/мкл n = 8		Более 250, кл/мкл n = 32		χ^2	Р	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Одноростковые цитопении															
Анемия, 10 ¹² /л, n = 8	1	3,2	0	0	3	20	1	7,1	2	25	1	3,1	2,026	0,527	
Тромбоцитопения, 10 ⁹ /л, n = 55	7	22,6	2	20	6	40	7	50	3	37,5	29	90,6	11,905	0,023	
Лейкопения, 10 ⁹ /л, n = 4	1	3,2	0	0	3	20	0	0	0	0	0	0	—	—	
Двухростковые цитопении															
Анемия, 10 ¹² /л / тромбоцитопения, 10 ⁹ /л, n = 21	15	48,4	3	30	1	6,7	2	14,4	0	0	0	0	—	—	
Анемия, 10 ¹² /л / лейкопения, 10 ⁹ /л, n = 9	0	0	1	10	1	6,7	3	21,4	2	25	2	6,25	0,861	0,724	
Лейкопения, 10 ⁹ /л / тромбоцитопения, 10 ⁹ /л, n = 13	7	22,6	1	10	1	6,7	1	7,1	3	37,5	0	0	4,595	0,018	

Цитопении в группе пациентов оценивалась при уровне CD4+-лимфоцитов менее и более 200 кл/мкл (Таблица 8). Установлено, что достоверно чаще у пациентов с уровнем CD4+-лимфоцитов более 200 кл/мкл имелась изолированная тромбоцитопения ($\chi^2 = 22,629$, $p = 0,001$), с уровнем CD4+-лимфоцитов менее 200 кл/мкл – сочетание анемии и тромбоцитопении.

Таблица 8 – Характеристика цитопений у пациентов с ВИЧ-инфекцией и количеством CD4+-лимфоцитов менее и более 200 кл/мкл

Кол-во CD4+-клеток Цитопения	Менее 200, кл/мкл n = 70		Более 200, кл/мкл n = 40		χ^2	Р
	абс.	%	абс.	%		
Одноростковые цитопении						
Анемия, 10 ¹² /л, n = 8	5	7,1	3	7,5	0,005	0,945
Тромбоцитопения, 10 ⁹ /л, n = 55	23	32,9	32	80,0	22,629	0,001
Лейкопения, 10 ⁹ /л, n = 4	4	5,7	0	0	2,372	0,124
Двухростковые цитопении						
Анемия, 10 ¹² /л / тромбоцитопения, 10 ⁹ /л, n = 21	21	30,0	0	0	14,831	< 0,001
Анемия, 10 ¹² /л / лейкопения, 10 ⁹ /л, n = 9	5	7,1	4	10	0,277	0,599
Лейкопения, 10 ⁹ /л / тромбоцитопения, 10 ⁹ /л, n = 13	10	14,3	3	7,5	1,125	0,289

Проведен корреляционный анализ между уровнем форменных элементов крови и количеством CD4+-лимфоцитов. Между сниженным уровнем эритроцитов и количеством CD4+-клеток имеется слабая положительная корреляция (чем выше содержание CD4+-клеток, тем выше уровень эритроцитов в гемограмме) ($r = 0,38$ и $p = 0,028$).

При проведении корреляционного анализа между количеством лейкоцитов и количеством CD4+-клеток наблюдалась положительная сильная корреляционная связь ($r = 0,69$ и $p = 0,031$). Между количеством тромбоцитов и CD4+-клеток также отмечалась слабая положительная корреляция ($r = 0,48$ и

$p = 0,044$).

Таким образом, значимые различия по частоте изолированной тромбоцитпении и сочетанию анемии с тромбоцитопенией установлены у больных ВИЧ-инфекцией с разным количеством CD4⁺-клеток в иммунограммах.

3.5 Влияние вирусной нагрузки на варианты депрессии кроветворения у больных ВИЧ-инфекцией

Структура цитопений у пациентов с ВИЧ-инфекцией в зависимости от уровня копий РНК ВИЧ представлена в таблице 9. Большая часть односторонних цитопений зарегистрирована у больных ВИЧ-инфекцией с низкой вирусной нагрузкой (менее 10 000 копий/мл), в этой подгруппе пациентов отмечены 4 случая сочетания анемии и тромбоцитопении. Достоверно значимые отличия получены в группах пациентов с двухсторонними цитопениями ($\chi^2 = 12,642$, $p = 0,017$). Так, у пациентов с вирусной нагрузкой менее 10 000 копий/мл сочетание анемии и тромбоцитопении имелось у 4 (21,0 %), с вирусной нагрузкой РНК ВИЧ от 10 001 до 100 000 копий/мл – у 9 пациентов (52,9 %), с уровнем вирусной нагрузки более 100 001 копий/мл в гемограммах имели анемию и тромбоцитопению 8 человек (10,8 %). Анемия в сочетании с лейкопенией и лейкопения в сочетании с тромбоцитопенией развивались только при вирусной нагрузке выше 10 001 копий РНК ВИЧ/мл.

Таблица 9 – Структура цитопений у пациентов с ВИЧ-инфекцией в зависимости от вирусной нагрузки (количество копий РНК ВИЧ/мл)

Уровень вирусной нагрузки Цитопении	Менее 10 000, копий/мл, n = 19		От 10 001 до 100 000, копий/мл n = 17		Более 100 000, копий/мл n = 74		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Одноростковые цитопении								
Анемия, 10 ¹² /л, n = 8	3	15,8	3	17,6	2	2,7	1,947	0,820
Тромбоцитопения, 10 ⁹ /л, n = 55	12	63,2	1	5,9	42	56,8	2,351	0,062
Лейкопения, 10 ⁹ /л, n = 4	0	0	0	0	4	5,4	—	—
Двухростковые цитопении								
Анемия, 10 ¹² /л / тромбоцитопения, 10 ⁹ /л, n = 21	4	21,0	9	52,9	8	10,8	12,642	0,017
Анемия, 10 ¹² /л / лейкопения, 10 ⁹ /л, n = 9	0	0	1	5,9	8	10,8	—	—
Лейкопения, 10 ⁹ /л / тромбоцитопения, 10 ⁹ /л, n = 13	0	0	3	17,7	10	13,5	—	—

Выполнен анализ структуры цитопений у пациентов с уровнем вирусной нагрузки менее и более 100 000 копий/мл (Таблица 10). При уровне вирусной нагрузки менее 100 000 копий/мл чаще встречались анемия ($\chi^2 = 7,003$, $p = 0,009$) и сочетание анемии и тромбоцитопении ($\chi^2 = 10,036$, $p = 0,002$). У пациентов с уровнем РНК ВИЧ более 100 000 копий/мл достоверно чаще регистрировалась тромбоцитопения ($\chi^2 = 4,129$, $p = 0,043$).

Таблица 10 – Структура цитопений у пациентов с ВИЧ-инфекцией при вирусной нагрузке менее и более 100 000 копий/мл (количество копий РНК ВИЧ/мл)

Цитопении	Уровень вирусной нагрузки	Менее 100 000, копий/мл n = 36		Более 100 000, копий/мл n = 74		χ^2	p
		абс.	%	абс.	%		
Одноростковые цитопении							
Анемия, 10 ¹² /л, n = 8		6	16,7	2	2,7	7,003	0,009
Тромбоцитопения, 10 ⁹ /л, n = 55		13	36,1	42	56,8	4,129	0,043
Лейкопения, 10 ⁹ /л, n = 4		0	0	4	5,4	—	—
Двухростковые цитопении							
Анемия, 10 ¹² /л / тромбоцитопения, 10 ⁹ /л, n = 21		13	36,1	8	10,8	10,036	0,002
Анемия, 10 ¹² /л / лейкопения, 10 ⁹ /л, n = 9		1	2,8	8	10,8	2,080	0,150
Лейкопения, 10 ⁹ /л / тромбоцитопения, 10 ⁹ /л, n = 13		3	8,3	10	13,5	0,624	0,230

При проведении корреляционного анализа между уровнем вирусной нагрузки и количеством форменных элементов крови установлены следующие закономерности: чем выше уровень вирусной нагрузки, тем меньше количество лейкоцитов (сильная отрицательная корреляция, Критерий Спирмена = $-0,034$, $p < 0,05$); количество эритроцитов и тромбоцитов значимо снижается только при вирусной нагрузке более 100 000 (корреляция между этими параметрами слабая отрицательная, критерий Спирмена = $-0,427$, $p < 0,05$, Критерий Спирмена = $-0,581$, $p < 0,05$ для уровня эритроцитов и тромбоцитов соответственно).

Таким образом, установлено, что достоверно выше уровень РНК ВИЧ в группах пациентов с тромбоцитопенией, достоверно ниже уровень РНК ВИЧ у пациентов с одноростковыми цитопениями.

3.6 Влияние оппортунистических инфекций на развитие цитопений у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Выполнена оценка влияния оппортунистических инфекций (цитомегаловирусная инфекция, вирус Эпштейна – Барр, токсоплазмоз, туберкулёз, кандидоз) (Рисунок 2) на развитие цитопении у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Среди всех пациентов анализируемой группы активация ЦМВИ зарегистрирована у 6 пациентов (5,5 %), активация ВЭБИ у 12 пациентов (10,9 %), токсоплазмоз у 3 пациентов (2,7 %), туберкулёз легких у 28 пациентов (25,5 %), орофарингеальный кандидоз у 45 пациентов (40,9 %).

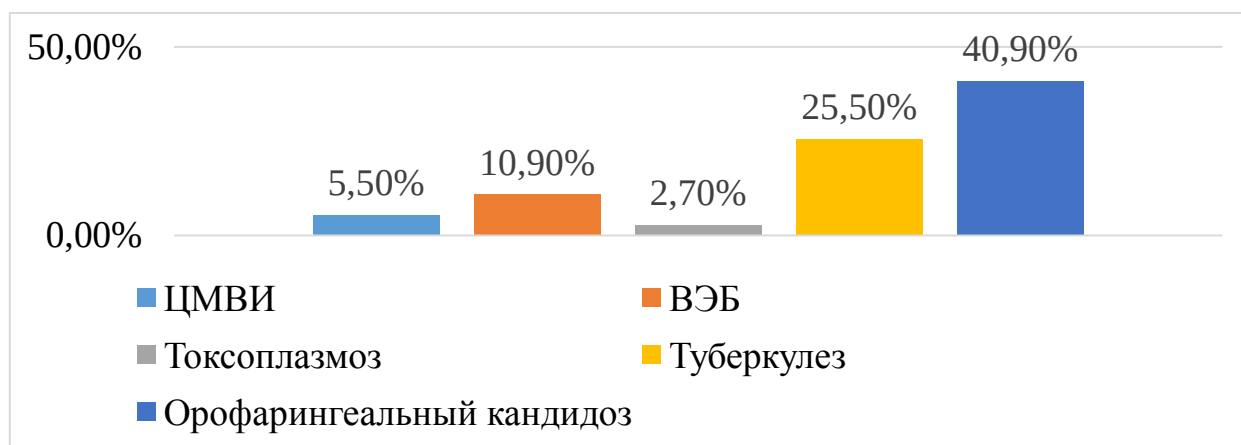


Рисунок 2 – Структура оппортунистических заболеваний у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями

Лабораторное подтверждение активной ЦМВИ (выявленный IgM, ДНК ЦМВ в крови и в ликворе) зарегистрировано у 6 пациентов (5,5 %). Пациентов беспокоила потливость, лихорадка, нарастающая общая слабость, снижение аппетита, симптомы поражения сетчатки и центральной нервной системы (нистагм, когнитивные и прихическое нарушения). Среди них принимали АРВТ до поступления в стационар 2 пациента (33,3 %).

Согласно данным иммунограмм, снижение уровня CD4+-клеток менее 200 кл/мкл отмечалось у 3 пациентов (50 %). Уровень вирусной нагрузки более

100 000 копий/мл зарегистрирован у 4 пациентов с активной ЦМВИ (66,7 %).

При оценке сочетания активации ЦМВИ с другими оппортунистическими заболеваниями установлено, что сочетание ЦМВИ и активации ВЭБ отмечалось у 2 пациентов (33,3 %), сочетание ЦМВИ, ВЭБИ и орофарингеального кандидоза у 3 пациентов (50 %), сочетание ЦМВИ, ВЭБИ, кандидоза и инфильтративного туберкулёза легких у 1 пациента (16,7 %).

При оценке цитопений у пациентов с цитомегаловирусной инфекцией и ВИЧ-инфекцией (Таблица 11) установлено, что среди односторонних цитопений у одного пациента (16,7 %) выявлена тромбоцитопения, среди двусторонних цитопений выявлены анемия с тромбоцитопенией у 4 пациентов (66,7 %), лейкопения с тромбоцитопенией у 1 пациента (16,7 %). Достоверно чаще у пациентов с ЦМВИ в гемограммах имелось сочетание анемии с тромбоцитопенией ($\chi^2 = 9,299$, $p = 0,003$).

Таблица 11 – Характеристика цитопений у пациентов с активной ЦМВИ и ВИЧ-инфекцией

Наличие активной ЦМВИ Цитопении	Есть ЦМВИ, n = 6		Нет ЦМВИ, n = 104		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Одноростковые цитопении						
Анемия, 10 ¹² /л, n = 8	0	0	8	7,7	—	—
Тромбоцитопения, 10 ⁹ /л, n = 55	1	16,7	54	51,9	2,821	0,094
Лейкопения, 10 ⁹ /л, n = 4	0	0	4	3,8	—	—
Двухростковые цитопении						
Анемия, 10 ¹² /л / тромбоцитопения, 10 ⁹ /л, n = 21	4	66,7	17	16,3	9,299	0,003
Анемия, 10 ¹² /л / лейкопения, 10 ⁹ /л, n = 9	0	0	9	8,7	—	—
Лейкопения, 10 ⁹ /л / тромбоцитопения, 10 ⁹ /л, n = 13	1	16,7	12	11,5	0,143	0,706

Активная инфекция, вызванная вирусом Эпштейна – Барр (обнаружение Ig М – ИФА, ДНК вируса – ПЦР) была выявлена у 12 человек (10,9 %).

Клинические проявления инфекции в группе различались: у пациентов регистрировались лихорадка до фебрильных цифр, увеличение лимфатических узлов, преимущественно передне-шейных, задне-шейных, подчелюстных, а также увеличение печени и селезёнки. Из 12 человек АРВТ получали 4 (33,3 %).

Проведен анализ уровня CD4+-клеток, его снижение менее 200 кл/мкл зарегистрировано у 6 пациентов (50 %). При оценке уровня вирусной нагрузки установлено, что количество копий РНК ВИЧ более 100 000 отмечалось у 9 пациентов (75 %).

При оценке сочетания активации инфекции, вызванной ВЭБ с другими оппортунистическими заболеваниями, установлено, что сочетание ВЭБ и ЦМВИ имелось у 2 пациентов (16,7 %), сочетание ВЭБ и орофарингеального кандидоза у 3 пациентов (25 %), сочетание активации ВЭБ в сочетании с туберкулёзом у 2 пациентов (16,6 %), ВЭБ, ЦМВ и кандидоза у 3 пациентов (25 %), сочетание ВЭБ, туберкулёза легких и токсоплазмоза у 1 пациента (8,3 %), сочетание ВЭБ, ЦМВИ, туберкулёза легких и токсоплазмоза у 1 пациента (8,3 %).

Проведена оценка цитопений в гемограммах у пациентов с активацией ВЭБ и ВИЧ-инфекцией (Таблица 12). Выявлено, что изолированная анемия и тромбоцитопения встречались с одинаковой частотой у 2 пациентов (16,7 %), среди двухлинейных цитопений наиболее часто у 5 пациентов встречалось сочетание анемии с тромбоцитопенией (41,7 %). Статистически значимыми цитопениями у пациентов с активной ВЭБ инфекцией были изолированная тромбоцитопения ($\chi^2 = 5,986$, $p = 0,015$) и сочетание анемии с тромбоцитопенией ($\chi^2 = 4,444$, $p = 0,036$).

Таблица 12 – Характеристика цитопений у пациентов с активной ВЭБ и ВИЧ-инфекцией

Наличие активной ВЭБ инфекции Цитопении	Есть ВЭБ, n = 12		Нет ВЭБ, n = 98		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Одноростковые цитопении						
Анемия, 10 ¹² /л, n = 8	2	16,7	6	6,1	1,763	0,185
Тромбоцитопения, 10 ⁹ /л, n = 55	2	16,7	53	54,1	5,986	0,015
Лейкопения, 10 ⁹ /л, n = 4	0	0	4	4,1	—	—
Двухростковые цитопении						
Анемия, 10 ¹² /л / тромбоцитопения, 10 ⁹ /л, n = 21	5	41,7	16	16,3	4,444	0,036
Анемия, 10 ¹² /л / лейкопения, 10 ⁹ /л, n = 9	1	8,3	8	8,2	0,0	0,984
Лейкопения, 10 ⁹ /л / тромбоцитопения, 10 ⁹ /л, n = 13	2	16,7	11	11,2	0,304	0,582

Токсоплазмоз был подтвержден (обнаружение ДНК методом ПЦР в ликворе) у 3 пациентов (2,7 %). В клинической картине преобладали неврологические нарушения с общемозговыми (нарушение сознания, головная боль) и очаговыми симптомами (нарушение речи, координации) в сочетании с лихорадкой. Антиретровирусную терапию до поступления в стационар получал 1 пациент (33,3 %). Уровень CD4+-клеток менее 200 кл/мкл был выявлен у 2 пациентов (66,7 %), уровень вирусной нагрузки более 100 000 копий/мкл также имелся у 2 пациентов (66,7 %). У 1 пациента (33,3 %) из данной группы имелось сочетание таких заболеваний как токсоплазмоз и туберкулёз легких и у 1 пациента (33,3 %) сочетание токсоплазмоза, ВЭБИ и туберкулёза легких.

При оценке цитопений у пациентов с подтвержденным токсоплазмозом и ВИЧ-инфекцией у 2 пациентов (66,7 %) в гемограммах имелась изолированная анемия, у 1 пациента (33,3 %) сочетание анемии с тромбоцитопенией ($p > 0,05$).

Туберкулёз легких был выявлен у 28 человек (25,5 %). У пациентов регистрировались повышение температуры тела до субфебрильных цифр, кашель, одышка, кровохарканье. Для подтверждения диагноза использовали рентгенологическое исследование легких, пробу Манту с туберкулёзным

рекомбинантным аллергеном, микроскопию препаратов с окрашиванием по Циллю – Нельсону, обнаружение ДНК МБТ. Среди пациентов с туберкулёзом, ВИЧ-инфекцией и цитопенией 8 (28,6 %) принимали АРВТ до поступления в стационар. У 19 пациентов (67,8 %) уровень CD4+-лимфоцитов составил менее 200 кл/мкл. Уровень вирусной нагрузки более 100 000 копий/ мкл РНК ВИЧ определялся у 22 человек (78,6 %). У пациентов имелось сочетание туберкулёза с другими оппортунистическими заболеваниями. Так, сочетание ВЭБ инфекции и туберкулёза выявлено у 2 пациентов (7,1 %), сочетание токсоплазмоза и туберкулёза у 1 пациента (3,6 %), ВЭБ, токсоплазмоза и туберкулёза у 1 пациента (3,6 %), орофарингеального кандидоза, токсоплазмоза, ЦМВИ, ВЭБ и туберкулёза у 1 пациента (3,6 %).

У пациентов с туберкулёзом структура цитопений имела следующие особенности (Таблица 13). Среди односторонних цитопений преобладала тромбоцитопения – у 10 пациентов (35,7 %), у 5 пациентов (17,9 %) зарегистрирована изолированная анемия, у 1 пациента (3,6 %) изолированная лейкопения. Среди двухсторонних цитопений анемия с тромбоцитопенией определялись у 8 пациентов (28,6 %), анемия с лейкопенией и лейкопения с тромбоцитопенией встречались с одинаковой частотой у 2 пациентов (7,1 %). Достоверно чаще у пациентов с туберкулёзом в гемограммах встречалась анемия ($\chi^2 = 6,240$, $p = 0,013$).

Таблица 13 – Характеристика цитопений у пациентов с туберкулёзом легких и ВИЧ-инфекцией

Наличие туберкулёза легких Цитопении	Есть туберкулёз n = 28		Нет туберкулёза, n = 82		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Одноростковые цитопении						
Анемия, 10 ¹² /л, n = 8	5	17,9	3	3,7	6,240	0,013
Тромбоцитопения, 10 ⁹ /л, n = 55	10	35,7	45	54,9	3,066	0,080
Лейкопения, 10 ⁹ /л, n = 4	1	3,6	3	3,7	0,0	0,984
Двухростковые цитопении						
Анемия, 10 ¹² /л / тромбоцитопения, 10 ⁹ /л, n = 21	8	28,6	13	15,8	2,186	0,140
Анемия, 10 ¹² /л / лейкопения, 10 ⁹ /л, n = 9	2	7,1	7	8,5	0,054	0,817
Лейкопения, 10 ⁹ /л / тромбоцитопения, 10 ⁹ /л, n = 13	2	7,1	11	13,4	0,788	0,275

Орофарингеальный кандидоз обнаружен у 45 человек (40,9 %). Диагноз устанавливался на основании жалоб на боль при жевании и глотании, потерю вкуса, данных осмотра ротовой полости, при котором на слизистой обнаруживался бляшкоподобный налет белого цвета и результатов микробиологического исследования соскобов (выявление дрожжевых грибов). Симптомы АРВТ до поступления в стационар получали 10 пациентов (22,2 %). Уровень CD4+-клеток менее 200 кл/мл отмечался у 26 пациентов (57,8 %), уровень вирусной нагрузки более 100 000 копий/мкл у 28 пациентов (62,2 %).

Кандидоз у анализируемой группы сочетался с другими оппортунистическими заболеваниями. Сочетание орофарингеального кандидоза с активацией ВЭБ зарегистрировано у 2 пациентов (4,4 %), сочетание кандидоза с ВЭБ, ЦМВИ у 4 пациентов (8,9 %), кандидоза, ВЭБИ, ЦМВИ, туберкулёза у 1 пациента (2,2 %).

Анализ цитопений у пациентов с орофарингеальным кандидозом показал (Таблица 14), что у 16 пациентов (35,6 %) в гемограммах имелась изолированная тромбоцитопения, у 5 (11,1 %) анемия, у 1 (2,2 %) лейкопения. Среди

двухлинейных цитопений преобладало сочетание анемии с тромбоцитопенией – 13 пациентов (28,9 %), у 6 пациентов (13,3 %) имелось сочетание лейкопении с тромбоцитопенией, у 4 (8,9 %) сочетание анемии с лейкопенией. Достоверно чаще у пациентов с орофарингеальным кандидозом регистрировались тромбоцитопения ($\chi^2 = 6,356$, $p = 0,012$) и сочетание анемии с тромбоцитопенией ($\chi^2 = 4,733$, $p = 0,030$).

Таблица 14 – Характеристика цитопений у пациентов с орофарингеальным кандидозом и ВИЧ-инфекцией

Наличие орофарингеального кандидоза Цитопении	Есть кандидоз, n = 45		Нет кандидоза, n = 65		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Одноростковые цитопении						
Анемия, 10 ¹² /л, n = 8	5	11,1	3	4,6	1,664	0,198
Тромбоцитопения, 10 ⁹ /л, n = 55	16	35,6	39	60,0	6,356	0,012
Лейкопения, 10 ⁹ /л, n = 4	1	2,2	3	4,6	0,435	0,510
Двухростковые цитопении						
Анемия, 10 ¹² /л / тромбоцитопения, 10 ⁹ /л, n = 21	13	28,9	8	12,3	4,733	0,030
Анемия, 10 ¹² /л / лейкопения, 10 ⁹ /л, n = 9	4	8,9	5	7,7	0,051	0,8226
Лейкопения, 10 ⁹ /л / тромбоцитопения, 10 ⁹ /л, n = 13	6	13,3	7	10,8	0,168	0,683

Таким образом, у пациентов с различными оппортунистическими заболеваниями (ЦМВИ, ВЭБИ, токсоплазмоз, туберкулёз легких, орофарингеальный кандидоз) частота встречаемости цитопений была различной. У пациентов с ЦМВИ в гемограммах достоверно чаще регистрировалось сочетание анемии с тромбоцитопенией, у пациентов с ВЭБ инфекцией – тромбоцитопения, а также сочетание анемии с тромбоцитопенией, у пациентов с туберкулёзом – анемия, у пациентов с орофарингеальным кандидозом тромбоцитопения и сочетание анемии с тромбоцитопенией.

РЕЗЮМЕ

Наиболее частым и ранним проявлением угнетения кроветворения у больных ВИЧ-инфекцией является тромбоцитопения (50 %). Лейкопении являются наиболее редкими проявлениями цитопений у больных ВИЧ-инфекцией, преимущественно сопровождают поздние стадии заболевания. Среди двухлинейных цитопений у пациентов с ВИЧ-инфекцией наиболее часто встречаемой формой угнетения кроветворения являлось сочетанное снижение уровня тромбоцитов и эритроцитов (19,9 %). Развитие двухлинейных цитопений в гемограммах зарегистрировано у пациентов в стадии вторичных заболеваний.

Наименьшее количество CD4⁺-лимфоцитов и CD8⁺-лимфоцитов зарегистрировано у пациентов с 4 стадией ВИЧ-инфекции. Значимые различия в количестве CD4⁺-клеток установлены у пациентов с тромбоцитопенией.

Наибольшее количество копий РНК ВИЧ, при оценке вирусной нагрузки, выявлено у пациентов с 4 стадией ВИЧ-инфекции. Установлено, что уровень РНК ВИЧ в группах пациентов с тромбоцитопенией и сочетанием тромбоцитопении и анемии выше, чем у пациентов с другими цитопениями.

При анализе цитопений у пациентов с различными оппортунистическими заболеваниями, статистически значимым у пациентов с ЦМВИ в гемограммах являлось сочетание анемии с тромбоцитопенией, у пациентов с активной ВЭБ инфекцией изолированная тромбоцитопения и сочетание анемии с тромбоцитопенией, у пациентов с туберкулёзом – анемия, у пациентов с орофарингеальным кандидозом тромбоцитопения и сочетание анемии с тромбоцитопенией.

ГЛАВА 4 ОСОБЕННОСТИ ЦИТОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ КОСТНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И УГНЕТЕНИЕМ КРОВЕТВОРЕНИЯ

Для решения третьей задачи по изучению изменений, происходящих в костном мозге у пациентов с цитопенией и ВИЧ-инфекцией, проведено цитологическое исследование аспиратов костного мозга 30 пациентов с ВИЧ-инфекцией и двухлинейными цитопениями и панцитопениями. Всем пациентам были выполнены стерильные пункции для исследования миелограмм. Все пациенты подписали индивидуальные информированные согласия на проведение стерильных пункций.

При проведении оценки группы по возрасту и полу установлено, что среди мужчин (всего 19 человек) лиц в возрасте от 20 до 29 лет не было, 7 (36,8 %) человек относились к возрастной группе 30–39 лет, 9 (47,4 %) человек – возраст 40–49 лет, 3 пациента (15,8 %) были старше 50 лет. Среди женщин (всего 11 человек) в группу вошли 2 пациентки в возрасте от 20 до 29 лет (18,2 %), 7 (63,6 %) человек относились к возрастной группе 30–39 лет, 2 (18,2 %) имели возраст 40–49 лет, пациенток старше 50 лет не было.

4.1 Характеристика ВИЧ-инфекции у пациентов с двухлинейными цитопениями и панцитопениями

Пациенты распределялись по стадиям ВИЧ-инфекции следующим образом. У 2 человек врачом-инфекционистом диагностирована 3 стадия ВИЧ (6,67 %), у 5 человек (16,67 %) установлена 4А стадия, у 13 человек (43,32 %) – 4Б стадия и у 10 пациентов (33,34 %) – 4В стадия ($d = 0,982$, $p > 0,05$).

Всем пациентам данной группы выполнялась оценка иммунограмм и вирусной нагрузки. Вирусная нагрузка у пациентов данной группы колебалась (Таблица 15) от 150 копий/мл до 170 000 000 копий/мл. У пациентов с 3 стадией ВИЧ-инфекции медиана количества копий/мл была равна 3 015,5 (25 % –

250 копий/мл, 75 % – 5 781 копий/мл). У пациентов с 4 стадией медиана количества копий/мл равна 258 277 (25 % – 15 200 копий/мл, 75 % – 155 000 копий/мл) ($d = 0,637$, $p < 0,05$). У пациентов с 3 стадией медиана уровня CD4+-лимфоцитов составила 216,5 кл/мкл (25 % – 200 кл/мкл, 75 % – 233 кл/мкл), у пациентов с 4 стадией медиана значений уровня CD4+-лимфоцитов в иммунограмме составила 102,0 кл/мкл (25 % – 74,5 кл/мкл, 75 % – 194,5 кл/мкл) ($d = 0,791$, $p < 0,05$). Медиана количества CD8+-лимфоцитов у пациентов с 3 стадией ВИЧ-инфекции составила 173 кл/мкл (25 % – 125 кл/мкл, 75 % – 632 кл/мкл), с 4 стадией 121 кл/мкл (25 % – 80 кл/мкл, 75 % – 328 кл/мкл) ($d = 0,804$, $p > 0,05$).

Таблица 15 – Показатели иммунограммы и вирусной нагрузки у пациентов с цитопениями в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции

Показатели \ Стадия	3 стадия, n = 2			4 стадия, n = 28			p
	Me	25 %	75 %	Me	25 %	75 %	
Вирусная нагрузка, копий/мл	3 015,5	250	5 781	258 277	15 200	155 000	0,034
Количество CD4+-клеток, кл/мкл	216,5	200	233	102,0	74,5	194,5	0,046
Количество CD8+-клеток, кл/мкл	173	125	632	121	80	328	0,089

Таким образом, среди пациентов с ВИЧ-инфекцией и угнетением двух и более ростков кроветворения 2 пациента имели 3 стадию ВИЧ-инфекции, 28 пациентов – 4 стадию. Уровень РНК ВИЧ, количество CD4+-лимфоцитов и CD8+-лимфоцитов зависели от стадии ВИЧ-инфекции.

4.2 Структура двухлинейных цитопений и панцитопений у пациентов с ВИЧ-инфекцией в зависимости от наличия антиретровирусной терапии

Анализ гемограмм у данной группы (Таблица 16) выявил, что анемия и тромбоцитопения одновременно имелись в гемограммах у 36,7 % пациентов. При этом минимальный уровень эритроцитов составил $1,43 \times 10^{12}/л$, максимальный

$4,56 \times 10^{12}/\text{л}$, уровень гемоглобина снижался до 64 г/л. Минимальный уровень тромбоцитов в этой группе составил $18 \times 10^9/\text{л}$, максимальный $114 \times 10^9/\text{л}$. Сочетание анемии и лейкопении имелось также у 36,7 % пациентов. Наименьшее значение уровня эритроцитов было равно $1,1 \times 10^{12}/\text{л}$, наибольшее $4,42 \times 10^{12}/\text{л}$, минимальное значение гемоглобина 36 г/л. Наименьший уровень лейкоцитов составил $1,3 \times 10^9/\text{л}$, наибольший $3,8 \times 10^9/\text{л}$. Панцитопения регистрировалась у 26,6 % человек, при этом минимальный уровень эритроцитов составил $1,3 \times 10^{12}/\text{л}$, максимальный $4,2 \times 10^{12}/\text{л}$, минимальный уровень гемоглобина оказался равен 54 г/л. Минимальное значение уровня лейкоцитов составило $1,5 \times 10^9/\text{л}$, а максимальное $3,8 \times 10^9/\text{л}$. Уровень тромбоцитов снижался до $39 \times 10^9/\text{л}$, самый высокий зарегистрированный уровень тромбоцитов у данной группы пациентов был равен $140 \times 10^9/\text{л}$.

Таблица 16 – Характеристика нарушений кроветворения в гемограммах у больных ВИЧ-инфекцией

Статистические показатели Цитопении	Количество больных		Количество соответствующих клеточных элементов		
	абс.	%	Me	25 %	75 %
Анемия, $10^{12}/\text{л}$ / тромбоцитопения, $10^9/\text{л}$	11	36,7	3,17/86	2,28/68	3,48/112
Анемия, $10^{12}/\text{л}$ / лейкопения, $10^9/\text{л}$	11	36,7	2,43/2,15	1,8/2,26	2,75/2,89
Панцитопения (анемия, $10^{12}/\text{л}$ / лейкопения, $10^9/\text{л}$ / тромбоцитопения, $10^9/\text{л}$)	8	26,6	2,3/2,04/92	2,16/2,3/54	2,6/3,0/123

Среди пациентов данной группы АРВТ до поступления в стационар получали 43,3 % пациентов, не получали 56,7 % пациентов ($d = 0,428$, $p < 0,05$) (Таблица 23). Среди не получавших лечение было 2 пациента с 3 стадией ВИЧ-инфекции и 11 пациентов с 4 стадией. При сравнении наличия угнетений кроветворения в данной группе, в зависимости от наличия терапии, получены следующие результаты – у пациентов имелись анемия и тромбоцитопения, анемия и лейкопения, панцитопения (Таблица 17). Сочетание тромбоцитопении и

лейкопении у данной группы пациентов не встречалось. При оценке гемограмм установлено, что среди пациентов, получавших АРВТ, сочетание анемии и тромбоцитопении регистрировалось у 30,8 %, анемия и лейкопения также у 30,8 %, панцитопения у 38,4 %. У пациентов, не принимавших АРВТ, анемия и тромбоцитопения отмечались у 41,2 %, анемия и лейкопения – у 41,2 %, панцитопения – у 17,6 % пациентов. Достоверных различий в частоте двухлинейных цитопений и панцитопений в сравниваемых группах выявлено не было.

Таблица 17 – Депрессии кроветворения у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от наличия или отсутствия антиретровирусной терапии

Данные о терапии Характер цитопении	Получали АРВТ, n = 13		Без терапии, n = 17		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Анемия и тромбоцитопения, n = 11	4	30,8	7	41,2	0,344	0,558
Анемия и лейкопения, n = 11	4	30,8	7	41,2	0,344	0,558
Панцитопения, n = 8	5	38,4	3	17,6	1,632	0,202

Таким образом, при оценке гемограмм были зарегистрированы такие изменения, как анемия и тромбоцитопения, анемия и лейкопения, панцитопения, достоверных различий в частоте встречаемости данных изменений у пациентов, получавших и не получавших АРВТ, зарегистрировано не было.

4.3 Виды изменений в миелограммах у пациентов с цитопениями и ВИЧ-инфекцией

Цитологическое исследование костного мозга выполнено всем 30 пациентам. При оценке клеточности (Таблица 18) ее снижение установлено у 50 % пациентов, нормоклеточный костный мозг у 40 %, гиперклеточный у 10 % пациентов. Эритроцитарный росток был раздражен у 10 %, угнетен у 63,3 %, в норме у 26,7 % больных. При этом мегалобластоподобные черты кроветворения

имелись в миелограммах 10 %, нормобластический тип кроветворения – у 90 %. Угнетение гранулоцитарного роста выявлено у 36,7 %, раздражение – у 10 %, у 53,3 % не было нарушения клеточности гранулоцитарного роста. В миелограммах у 53,3 % установлено снижение уровня мегакариоцитов, нормальное количество мегакариоцитов выявлено у 46,7 %, раздражение мегакариоцитарного роста выявлено не было. Достоверно чаще регистрировались снижение общей клеточности пунктата костного мозга и угнетение гранулоцитарного роста ($p < 0,05$).

Таблица 18 – Оценка клеточности миелограмм у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями

Росток кроветворения \ Количество клеточных элементов	Гиперклеточность		Нормоклеточность		Гипоклеточность		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Общая клеточность пунктата, n = 30	3	10	12	40	15	50	10,985	0,004
Эритроидный росток, n = 30	3	10	8	26,7	19	63,3	2,061	0,073
Лейкоцитарный росток, n = 30	3	10	16	53,3	11	36,7	8,105	0,038
Мегакариоцитарный, n = 30	0	0	14	46,7	16	53,3	—	—

Проведено сравнение изменений в миелограммах у пациентов, получавших и не получавших АРВТ (Таблица 19). У пациентов, получавших АРВТ, костный мозг чаще был гипоклеточным (61,4 %), чем у больных ВИЧ-инфекцией, не получавших АРВТ (41,2 %; $p > 0,05$). При этом у больных ВИЧ-инфекцией, не получавших АРВТ, чаще зарегистрирована нормоклеточность костного мозга, отмеченная с той же частотой, что и гипоклеточность – 41,2 % против 30,8 % в группе пациентов с АРВТ. В группе больных ВИЧ-инфекцией, не получавших

АРВТ, чаще, чем в группе с АРВТ диагностирована гиперклеточность костного мозга – 17,7 % против 7,7 %, соответственно ($p > 0,05$).

Эритроцитарный росток был угнетен с одинаковой частотой в обеих группах, его гипоклеточность отмечена у 61,5 % и 64,7 % больных соответственно ($p > 0,05$). Нормоклеточность гранулоцитарного ростка зарегистрирована у каждого третьего пациента с ВИЧ-инфекцией, получавшего АРВТ, и у каждого четвертого больного, не получавшего АРВТ ($p > 0,05$). Гиперклеточность эритроцитарного ростка у больных ВИЧ-инфекцией не зависела от АРВТ, развивалась редко – у 7,7 % и 11,8 % больных в группах соответственно ($p > 0,05$).

Гранулоцитарный росток у половины больных ВИЧ-инфекцией, как получавших, так и не получавших АРВТ, был нормоклеточным ($p > 0,05$). При этом его гипоклеточность чаще выявлена у больных ВИЧ-инфекцией, не получавших терапии (41,2 % и 30,8 % соответственно; $p > 0,05$), а гиперклеточность – больных с АРВТ (15,4 % и 5,9 % соответственно; $p > 0,05$).

Мегакариоцитарный росток у больных ВИЧ-инфекцией, не получавших АРВТ, достоверно чаще был гипоклеточным (70,6 % против 30,8 %; $p < 0,05$), при этом у больных ВИЧ-инфекцией, получавших АРВТ, чаще выявлена нормоклеточность мегакариоцитарного ростка (69,2 % против 29,4 %; $p < 0,05$).

Таблица 19 – Сравнение результатов миелограмм пациентов в зависимости от получения АРВТ

Данные о терапии Описание ростков	Получали АРВТ n = 13		Не получали АРВТ n = 17		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Клеточность костного мозга						
Гипоклеточный, n = 15	8	61,5	7	41,2	1,222	0,270
Нормоклеточный, n = 11	4	30,8	7	41,2	0,344	0,558
Гиперклеточный, n = 4	1	7,7	3	17,7	0,632	0,427
Эритроцитарный росток						
Гипоклеточный, n = 19	8	61,5	11	64,7	0,032	0,859
Нормоклеточный, n = 8	4	30,8	4	23,5	0,197	0,657
Гиперклеточный, n = 3	1	7,7	2	11,8	0,136	0,713
Гранулоцитарный росток						
Гипоклеточный, n = 11	4	30,8	7	41,2	0,344	0,558
Нормоклеточный, n = 16	7	53,8	9	52,9	0,002	0,961
Гиперклеточный, n = 3	2	15,4	1	5,9	0,739	0,390
Мегакариоцитарный росток						
Гипоклеточный, n = 16	4	30,8	12	70,6	4,693	0,031
Нормоклеточный, n = 14	9	69,2	5	29,4	4,693	0,031
Гиперклеточный, n = 0	0	0	0	0	0	0

Нарушение гемопоэза выявлено у 46,7 %, при этом дизэритропоэз отмечен у 13,4 % пациентов, дизгранулоцитопоз – у 10 % пациентов, омоложение клеток гранулоцитарного ряда выявлено у 6,7 % пациентов, голоядерные клетки (инволютивные формы мегакариоцитов) – у 16,7 % пациентов. При оценке миелодисплазий в зависимости от приема АРВТ (Таблица 20) инволютивные формы мегакариоцитов (голоядерные клетки) зарегистрированы только в миелограммах (29,41 %; $p < 0,05$) пациентов, не получавших АРВТ. Частота встречаемости остальных проявлений нарушений гемопоэза (дизэритропоэз, дизгранулопоэз, дизмегакариоцитопоз) в сравниваемых группах статистически не различалась.

Таблица 20 – Сравнение наличия признаков диспоза в миелограммах у пациентов с ВИЧ-инфекцией, в зависимости от получения АРВТ

Данные о терапии Признаки диспоза	Получали АРВТ n = 13 человек		Не получали АРВТ n = 17 человек		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Голоядерные клетки, n = 5	0	0	5	29,4	4,588	0,033
Дизэритропоэз, n = 4	2	15,4	2	11,8	0,084	0,773
Дизгранулопоэз, n = 5	2	15,4	3	17,7	0,027	0,742
Дизмегакариоцитопоэз, n = 2	1	7,7	1	5,9	0,039	0,844

Таким образом, в миелограммах пациентов с цитопениями и ВИЧ-инфекцией чаще имелось угнетение гранулоцитарного роста со снижением общей клеточности костного мозга. При проведении анализа клеточности в зависимости от получаемой терапии установлено, что чаще у пациентов не получавших антиретровирусную терапию регистрировалось снижение количества клеточных элементов мегакариоцитарного роста. Признаки дисплазии были выявлены у 14 пациентов, достоверно чаще у пациентов, не получавших АРВТ, определялось наличие голоядерных клеток.

4.4 Варианты изменений при цитологическом исследовании костного мозга у пациентов с разными стадиями ВИЧ-инфекции

Проведена оценка показателей миелограмм в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции (Таблица 21). В миелограммах у больных с 3 и 4 стадиями гипоклеточность костного мозга зарегистрирована у 50 % пациентов ($p > 0,05$). Нормоклеточность костного мозга регистрировалась у 50 % пациентов с 3 стадией и у 35,7 % пациентов с 4 стадией ($p > 0,05$). Гиперклеточности костного мозга у пациентов с 3 стадией зарегистрировано не было, а у пациентов с 4 стадией она имела в 14,3 % случаев ($p > 0,05$). Эритроидный росток был угнетен у всех 100 % пациентов с 3 стадией и у 60,7 % пациентов с 4 стадией ($p > 0,05$). Эритроидный росток был раздражен у 10,7 %, в норме – у 28,6 % пациентов

с 4 стадией. Гранулоцитарный и мегакариоцитарный ростки имели нормоклеточность у 100 % пациентов. В группе пациентов с 4 стадией количество клеточных элементов гранулоцитарного ростка было снижено у 39,4 %, в норме – у 50 % пациентов, увеличено – у 10,7 %. Мегакариоцитарный росток у пациентов с 4 стадией был угнетен у 57,1 %, в норме у 42,9 % пациентов. Достоверных различий между группами получено не было.

Таблица 21 – Сравнение результатов миелограмм у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями в зависимости от стадии заболевания

Описание ростков	Стадия ВИЧ-инфекции	3 стадия, n = 2		4 стадия, n = 28		χ^2	p
		абс.	%	абс.	%		
Клеточность костного мозга							
Гипоклеточный, n = 15		1	50	14	50	0,000	1,000
Нормоклеточный, n = 11		1	50	10	35,7	0,164	0,686
Гиперклеточный, n = 4		0	0	4	14,3	0,330	0,566
Эритроцитарный росток							
Гипоклеточный, n = 19		2	100	17	60,7	1,241	0,266
Нормоклеточный, n = 8		0	0	8	28,6	0,779	0,378
Гиперклеточный, n = 3		0	0	3	10,7	0,238	0,626
Гранулоцитарный росток							
Гипоклеточный, n = 11		0	0	11	39,3	1,241	0,266
Нормоклеточный, n = 16		2	100	14	50	1,875	0,171
Гиперклеточный, n = 3		0	0	3	10,7	0,238	0,626
Мегакариоцитарный росток							
Гипоклеточный, n = 16		0	0	16	57,1	2,449	0,118
Нормоклеточный, n = 14		2	100	12	42,9	2,449	0,118
Гиперклеточный, n = 0		0	0	0	0	—	—

Проведен анализ данных миелограмм у пациентов с 4А и 4В стадиями ВИЧ-инфекции (Таблица 22). При сравнении результатов данных миелограмм у больных ВИЧ-инфекцией с 4А и 4В стадиями (см. Таблицу 22) установлено, что

для 4В стадии характерна гипоклеточность всех ростков костного мозга: гипоклеточность эритроцитарного ростка наблюдалась в 80,0 % случаев, против 20,0 % случаев у больных с 4А стадией ВИЧ-инфекции ($p < 0,05$), гипоклеточность гранулоцитарного ростка в 50,0 % случаев, против 20,0 % ($p > 0,05$), гипоклеточность мегакариоцитарного ростка в 70,0 % случаев против 40,0 % ($p > 0,05$). Для стадии ВИЧ-инфекции 4А, напротив, более характерен нормоклеточный состав как в целом костного мозга 90,0 % против 10,0 % соответственно, $p < 0,05$), так и отдельных его ростков – 60 % случаев для грануло- и мегакариоцитарных ростков. В группе больных с 4А стадией ВИЧ-инфекции встречалась также гиперклеточность эритроцитарного (40 %) и гранулоцитарного ростков (20 %) ($p > 0,05$).

Таблица 22 – Сравнение результатов миелограмм пациентов с цитопениями и 4А и 4В стадиями ВИЧ-инфекции

Описание ростков \ Стадия ВИЧ-инфекции	4А стадия n = 5		4В стадия, n = 10		χ^2	р
	абс.	%	абс.	%		
Клеточность костного мозга						
Гипоклеточный	1	20,0	9	90,0	9,824	0,004
Нормоклеточный	3	60,0	1	10,0	4,927	0,039
Гиперклеточный	1	20,0	0	0	1,383	0,981
Эритроцитарный росток						
Гипоклеточный	1	20,0	8	80,0	8,840	0,02
Нормоклеточный	2	40,0	2	20,0	0,829	0,336
Гиперклеточный	2	40,0	0	0	4,015	0,840
Гранулоцитарный росток						
Гипоклеточный	1	20,0	5	50,0	1,250	0,725
Нормоклеточный	3	60,0	4	40,0	1,980	0,465
Гиперклеточный	1	20,0	1	10,0	1,437	0,965
Мегакариоцитарный росток						
Гипоклеточный	2	40,0	7	70,0	1,560	0,264
Нормоклеточный	3	60,0	3	30,0	1,243	0,625
Гиперклеточный	0	0	0	0	0	0

При оценке наличия признаков диспоза в миелограммах в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции (Таблица 23) у больных с 3 стадией ВИЧ-инфекции встречались только признаки дизэритропоэза в половине случаев ($p > 0,05$). У больных с 4 стадией ВИЧ-инфекции в 17,9 % случаев выявлялись голаядерные клетки и дизгранулопоэз, в 10,7 % – дизэритропоэз, в 7,14 % – дизмегакариоцитопоэз ($p > 0,05$).

Таблица 23 – Сравнение наличия признаков диспоза в миелограммах у пациентов в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции

Признаки диспоза	Данные о терапии		3 стадия, n = 2		4 стадия, n = 28		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Голаядерные клетки, n = 5	0	0	5	17,9	0,473	0,529		
Дизэритропоэз, n = 4	1	50	3	10,7	1,652	0,632		
Дизгранулопоэз, n = 5	0	0	5	17,9	0,473	0,529		
Дизмегакариоцитопоэз, n = 2	0	0	2	7,1	0,153	0,282		

Проведен анализ признаков диспоза у пациентов с 4А и 4В стадиями ВИЧ-инфекции (Таблица 24). У больных ВИЧ-инфекцией и цитопенией голаядерные клетки обнаружены в миелограммах у 20 % пациентов с 4А стадией и у 30 % пациентов с 4В стадией ($p > 0,05$). У 20 % больных с 4А и с 4В стадией имелись признаки дизэритропоэза ($p > 0,05$). У пациентов с 4В в 20 % случаев выявлялись признаки дизгранулопоэза.

Таблица 24 – Сравнение наличия признаков диспоза в миелограммах у пациентов с 4А и 4В стадиями

Признаки диспоза	Данные о терапии		4А стадия n = 5		4В стадия, n = 10		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Голаядерные клетки	1	20,0	3	30,0	0,927	0,839		
Дизэритропоэз	1	20,0	2	20,0	0,846	0,702		
Дизгранулопоэз	0	0	2	20,0	0,115	0,240		
Дизмегакариоцитопоэз	0	0	0	0	0	0		

Таким образом, статистически достоверных различий между данными миелограмм у пациентов с 3 и 4 стадиями ВИЧ-инфекции не установлено. Среди пациентов с 4А и 4В стадиями ВИЧ-инфекции также имелись различия: у пациентов с 4В стадией чаще выявлялось снижение общей клеточности костного мозга и его нормоклеточность, снижение клеточности эритроцитарного ростка. Частота выявления признаков диспоза не отличалась у пациентов 3 и 4 стадии, а также 4А и 4В стадии ВИЧ-инфекции.

4.5 Влияние количества CD4+-лимфоцитов на изменения в миелограммах у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Выполнена оценка наличия и сочетания цитопений в гемограммах у пациентов с различным уровнем CD4+-лимфоцитов (Таблица 25). Сочетание анемии и тромбоцитопении встречалось с одинаковой частотой в 50 % среди больных с количеством CD4+-клеток от 0 до 50 кл/мкл, от 101 до 150 кл/мкл и более 250 кл/мкл (50 %), наименьшим (25 %) оно было при количестве CD4+-клеток от 51 до 100 кл/мкл, от 151 до 200 кл/мкл и от 201 до 250 кл/мкл (25 %) ($p > 0,05$). Анемия и лейкопения у пациентов с уровнем CD4+-лимфоцитов от 201 до 250 кл/мкл и более 250 кл/мкл встречалась одинаково часто (50 %). Реже всего сочетание анемии и лейкопии регистрировалось у пациентов с уровнем CD4+-лимфоцитов от 202 до 150 кл/мкл и от 151 до 200 кл/мкл (25 %) ($p > 0,05$). Панцитопения отмечена у половины больных с уровнем CD4+-клеток от 151 до 200 кл/мкл и не встречалась при количестве CD4+-клеток более 250 кл/мкл ($p > 0,05$).

Таблица 25 – Характеристика цитопений у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от данных иммунограмм

Количество CD4+-клеток Цитопения	От 0 до 50, кл/мкл, n = 6		От 51 до 100, кл/мкл, n = 8		От 101 до 150, кл/мкл n = 4		От 151 до 200, кл/мкл n = 4		От 201 до 250, кл/мкл n = 4		Более 250, кл/мкл n = 4		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Анемия и тромбоцитопения, n = 11	3	50	2	25	2	50	1	25	1	25	2	50	1,293	0,642
Анемия и лейкопения, n = 11	2	33,3	3	37,5	1	25	1	25	2	50	2	50	1,241	0,395
Панцитопения, n = 8	1	16,7	3	37,5	1	25	2	50	1	25	0	0	0,914	0,914

Проведен анализ клеточности костного мозга и изменений в каждом из ростков кроветворения в зависимости от уровня CD4+-лимфоцитов в иммунограммах (Таблица 26). Гипоклеточность костного мозга чаще всего (75 %) регистрировалась при уровне CD4+-клеток от 201 до 250 кл/мкл, при количестве CD4+-лимфоцитов от 51 до 100 кл/мкл она имела у наименьшего количества пациентов (12,5 %) ($p > 0,05$). Нормоклеточный костный мозг встречался у 75 % пациентов с уровнем CD4+-клеток от 51 до 100 кл/мкл, и не регистрировался при уровне от 101 до 150 кл/мкл и от 201 до 250 кл/мкл ($p > 0,05$). Гиперклеточность не встречалась у пациентов с уровнем CD4+-лимфоцитов от 5 до 50 кл/мкл, от 151 до 200 кл/мкл и была одинаковой (25 %) у пациентов с уровнем CD4+-лимфоцитов от 101 до 150 кл/мкл, от 201 до 250 кл/мкл ($p > 0,05$). Эритроцитарный росток чаще всего (75 %) был угнетен у пациентов с уровнем CD4+-лимфоцитов выше 151 кл/мкл ($p > 0,05$). В костном мозге пациентов этой группы не встречалось раздражение эритроидного ростка. Нормоклеточность красного ростка кроветворения отмечалась у половины пациентов с уровнем CD4+-лимфоцитов от 101 до 150 кл/мкл ($p > 0,05$). Гранулоцитарный росток был гипоклеточным у равного количества пациентов (50 %) с уровнем CD4+-лимфоцитов 51 до 100, от 101 до 150 и от 201 до 250 кл/мкл, не регистрировалась гипоклеточность у пациентов с уровнем CD4+-лимфоцитов менее 50 кл/мкл. Нормоклеточный гранулоцитарный росток чаще всего (100 %) определялся у пациентов с уровнем CD4+-клеток от 0 до 50 кл/мкл, не встречалась нормоклеточность (0 %) у больных с уровнем CD+-лимфоцитов от 201 до 250 кл/мкл ($p > 0,05$). Гиперклеточность гранулоцитарного ростка зарегистрирована только у пациентов с уровнем CD4+-лимфоцитов от 201 до 250 кл/мкл (50 %) и от 101 до 150 кл/мкл (25 %). Мегакариоцитарный росток чаще (75 %) был угнетен у больных с уровнем CD4+-лимфоцитов от 101 до 150 кл/мкл, от 201 до 250 и более 250 кл/мкл, при этом не определялось угнетение среди миелограмм пациентов с уровнем CD4+-лимфоцитов менее 50 кл/мкл ($p > 0,05$). Нормоклеточность имела в подавляющем числе случаев (66,7 %) у пациентов с уровнем CD4+-лимфоцитов от 0 до 50 кл/мкл ($p > 0,05$). Гиперклеточности мегакариоцитарного ростка зарегистрировано не было.

Признаки диспоза выявлялись в миелограммах пациентов всех групп (Таблица 27). Голоядерные клетки определялись в миелограммах у половины пациентов (50 %) с уровнем CD4+-лимфоцитов более 250 кл/мкл и не выявлялись у больных с уровнем CD4+-клеток от 101 до 150, от 151 до 200 кл/мкл ($p > 0,05$). Признаки дизэритропоза чаще всего (25 %) определялись у пациентов с уровнем CD4+-клеток от 101 до 150 и от 201 до 250 кл/мкл, не определялись (0 %) у пациентов с уровнем CD4+-лимфоцитов от 151 до 200 кл/мкл и более 250 кл/мкл ($p > 0,05$). Дизгранулоцитопоз одинаково часто регистрировался у пациентов с количеством CD4+-клеток от 51 до 100, от 101 до 150, от 201 до 250 и более 250 кл/мкл (25 %) и не определялся у остальных пациентов ($p > 0,05$). Признаки дизмегакариоцитопоза определялись только у пациентов с уровнем CD4+-лимфоцитов от 0 до 50 кл/мкл (16,7 %) и от 51 до 100 кл/мкл (12,5 %) ($p > 0,05$). Не имели признаков диспоза в миелограммах все пациенты (100 %) с уровнем CD4+-лимфоцитов от 151 до 200 кл/мкл ($p > 0,05$)

Таблица 27 – Сравнение наличия признаков диспоза в миелограммах у пациентов с ВИЧ-инфекцией в зависимости количества CD4+-лимфоцитов в иммунограммах

Количество CD4+-клеток Признаки диспоза	От 0 до 50, кл/мкл, n = 6		От 51 до 100, кл/мкл, n = 8		От 101 до 150, кл/мкл n = 4		От 151 до 200, кл/мкл n = 4		От 201 до 250, кл/мкл n = 4		Более 250, кл/мкл n = 4		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Голоядерные клетки, n = 5	1	16,7	1	12,5	0	0	0	0	1	25	2	50	1,791	0,682
Дизэритропоз, n = 4	1	16,7	1	12,5	1	25	0	0	1	25	0	0	—	—
Дизгранулопоз, n = 5	0	0	2	25	1	25	0	0	1	25	1	25	2,211	0,176
Дизмегакариоцитопоз, n = 2	1	16,7	1	12,5	0	0	0	0	0	0	0	0	—	—
Нет признаков диспоза, n = 14	3	50	3	37,5	2	50	4	100	1	25	1	25	1,236	0,083

Для дальнейшего сравнения все пациенты были разделены на группы по количеству CD4+-клеток менее 200 кл/мкл и более 200 кл/мкл.

Проведен анализ цитопений в гемограммах у пациентов с ВИЧ-инфекцией с уровнем CD4+-клеток менее 200 кл/мкл и более 200 кл/мкл (Таблица 29). В группах пациентов с ВИЧ-инфекцией и количеством CD4+-клеток менее 200 кл/мкл и более 200 кл/мкл различий по частоте анемий, сочетанных с тромбоцитопениями, и сочетанных с лейкопениями не было ($p > 0,05$). При этом, панцитопении достоверно чаще развивались у больных с количеством CD4+-лейкоцитов менее 200 кл/мкл ($p < 0,05$).

Таблица 29 – Характеристика цитопений у больных с ВИЧ-инфекцией в зависимости от уровня CD4+-лимфоцитов

Количество CD4+-клеток	Менее 200, кл/мкл n = 22		Более 200, кл/мкл n = 8		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Количество CD4+-клеток						
Анемия и тромбоцитопения, n = 11	8	36,4	3	37,5	1,138	0,424
Анемия и лейкопения, n = 11	7	31,8	4	50	1,835	0,251
Панцитопения, n = 8	7	31,8	1	12,5	3,470	0,044

При цитологическом исследовании костного мозга (Таблица 30) нормоклеточность у больных ВИЧ-инфекцией с количеством CD4+-клеток менее 200 кл/мкл встречалась с одинаковой частотой с гипоклеточностью (в 45,5 % случаев), при этом у больных ВИЧ-инфекцией с количеством CD4+-клеток более 200 в мкл преобладала гипоклеточность (62,5 %; $p > 0,05$). При оценке эритроидного ростка у пациентов сравниваемых групп более чем в половине случаев отмечалась гипоклеточность (59,1 %, 75,0 %; $p > 0,05$). Гранулоцитарный росток у пациентов с уровнем CD4+-лимфоцитов менее 200 кл/мкл более чем в половине случаев был в норме (59,1 %), а у пациентов с уровнем CD4+-лимфоцитов более 200 кл/мкл с одинаковой частотой встречались гипоклеточность и нормоклеточность (37,5 %; $p > 0,05$). Мегакариоцитарный

росток у больных с уровнем CD4+-лимфоцитов менее 200 кл/мкл имел гипоклеточность в 45,5 % случаев, а нормоклеточность в 54,5 %, а при уровне CD4+-клеток более 200 кл/мкл гипоклеточность в 75,0 % случаев и нормоклеточность в 25 % ($p > 0,05$).

Таблица 30 – Сравнение результатов миелограмм пациентов с ВИЧ-инфекцией в зависимости от количества CD4+-клеток

Количество CD4+-клеток Описание ростков	Менее 200, кл/мкл n = 22		Более 200, кл/мкл n = 8		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Клеточность костного мозга						
Гипоклеточный n = 15	10	45,5	5	62,5	0,682	0,409
Нормоклеточный, n = 11	10	45,5	1	12,5	2,744	0,098
Гиперклеточный, n = 4	2	9,1	2	25,0	1,285	0,257
Эритроцитарный росток						
Гипоклеточный, n = 19	13	59,1	6	75,0	0,639	0,424
Нормоклеточный, n = 8	6	27,2	2	25,0	1,015	0,901
Гиперклеточный, n = 3	3	13,7	0	0	1,212	0,271
Гранулоцитарный росток						
Гипоклеточный, n = 11	8	36,4	3	37,5	1,003	0,855
Нормоклеточный, n = 16	13	59,1	3	37,5	1,218	0,641
Гиперклеточный, n = 3	1	4,5	2	25,0	2,727	0,099
Мегакариоцитарный росток						
Гипоклеточный, n = 16	10	45,5	6	75,0	2,058	0,152
Нормоклеточный, n = 14	12	54,5	2	25,0	2,942	0,078
Гиперклеточный, n = 0	0	0	0	0	0	0

Признаки дисплазии костного мозга имелись у пациентов с различным уровнем CD4+-клеток (Таблица 31). При уровне менее 200 кл/мкл голаядерные клетки определялись в миелограммах у 9,09 %, признаки дизэритропоэза и дизгранулопоэза у 13,64 %, дизмегакариоцитопоэза у 9,09 %, не было признаков

диспоэза у 54,55 %. При уровне CD4+-клеток более 200 кл/мкл голаядерные клетки имелись в миелограммах у 37,5 %, признаки дизэритропоэза у 12,5 %, дизгранулопоэза – у 25,0 %, не имели признаков диспоэза 25,0 %. Значимым при оценке статистических данных проявлением миелодисплазии являлось наличие у миелограммах голаядерных клеток ($\chi^2 = 5,409$, $p = 0,035$).

Таблица 31 – Сравнение наличия признаков диспоэза в миелограммах у пациентов с ВИЧ-инфекцией в зависимости количества CD4+-клеток

Признаки диспоэза	Количество CD4+-клеток		Менее 200, кл/мкл n = 22		Более 200, кл/мкл n = 8		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Голаядерные клетки, n = 5	2	9,09	3	37,5	5,409	0,035		
Дизэритропоэз, n = 4	3	13,6	1	12,5	0,907	0,936		
Дизгранулопоэз, n = 5	3	13,6	2	25,0	1,545	0,461		
Дизмегакариоцитопоэз, n = 2	2	9,1	0	0	0,779	0,378		
Нет признаков диспоэза, n = 14	12	54,6	2	25,0	2,942	0,078		

Таким образом, при оценке ростков кроветворения у пациентов с различным уровнем CD4+-клеток установлено, клеточность костного мозга в целом и каждого из ростков кроветворения в отдельности не зависела от уровня CD4+-лимфоцитов. Оценка признаков миелодисплазии у пациентов показала, что при уровне CD4+-клеток более 200 кл/мкл в миелограммах чаще регистрировалось наличие голаядерных клеток.

4.6 Влияние вирусной нагрузки на варианты изменений в миелограммах у пациентов с ВИЧ-инфекцией

При проведении анализа цитопений в зависимости от уровня вирусной нагрузки в гемограммах пациентов данной группы (Таблица 32) установлено, что сочетание анемии и тромбоцитопении чаще в 50,0 % случаев встречалось при

средней величине вирусной нагрузки от 10 001 до 100 000 копий РНК ВИЧ/мл, наименьшая их доля – 29,4 % была у пациентов с вирусной нагрузкой от 100 001 копии РНК ВИЧ/мл и выше ($p > 0,05$). Доля сочетания анемии и лейкопении была максимальной (42,9 %) при вирусной нагрузке менее 10 000 копий РНК ВИЧ/мл, с достоверными различиями в подгруппах с более высокой вирусной нагрузкой ($p > 0,05$). Панцитопении чаще встречались в подгруппе пациентов с вирусной нагрузкой более 100 001 копий РНК ВИЧ/мл ($p > 0,05$).

Таблица 32 – Характеристика цитопений у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от уровня вирусной нагрузки

Уровень вирусной нагрузки Цитопения	Менее 10 000, копий/мл, n = 7		От 10 001 до 100 000, копий/мл n = 6		Более 100 000, копий/мл n = 17		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Анемия и тромбоцитопения, n = 11	3	42,9	3	50,0	5	29,4	3,874	0,204
Анемия и лейкопения, n = 11	3	42,9	2	33,3	6	35,3	1,375	0,437
Панцитопения, n = 8	2	28,6	0	0	6	35,3	—	—

Проведена оценка ростков кроветворения в зависимости от уровня вирусной нагрузки (Таблица 33). При любом уровне вирусной нагрузки в миелограммах чаще отмечалась гипо- и нормоклеточность костного мозга. При этом половина пациентов с вирусной нагрузкой выше 10 000 копий РНК ВИЧ/мл имели гипоклеточный состав костного мозга ($p > 0,05$). Гиперклеточность костного мозга встречалась у 14,3 % и 17,6 % пациентов в группах с низкой, менее 10 000 копий РНК ВИЧ/мл, и высокой, более 100 000 копии РНК ВИЧ/мл, вирусной нагрузкой.

Гипоклеточность эритроцитарного ростка в 88,2 % случаев регистрировалась у больных с уровнем вирусной нагрузки более 100 000 копий РНК ВИЧ/мл ($p < 0,05$). Нормоклеточность эритроцитарного ростка в 42,9 % и 50 % случаев отмечена в подгруппах больных с уровнем вирусной нагрузки менее

10 000 копий РНК ВИЧ/мл и от 10 001 до 100 000 копий РНК ВИЧ/мл ($p > 0,05$). Гиперклеточность эритроцитарного ростка встречалась только в группах больных с вирусной нагрузкой менее 100 000 копий РНК ВИЧ/мл ($p > 0,05$).

Гипоклеточность гранулоцитарного ростка в 52,9 % случаев регистрировалась при вирусной нагрузке более 100 000 копий РНК ВИЧ/мл и не была зарегистрирована при уровне вирусной нагрузки от 10 001 до 100 000 копий/мл, однако при низкой вирусной нагрузке менее 10 000 копий РНК ВИЧ/мл она встречалась в 28,6 % ($p = 0,05$). Нормоклеточность гранулоцитарного ростка отмечена практически у половины пациентов и не различалась в подгруппах пациентов с разным уровнем вирусной нагрузки ($p > 0,05$). Гиперклеточность гранулоцитарного ростка имела только у пациентов с уровнем вирусной нагрузки менее 10 000 копий РНК ВИЧ/мл (14,3 %) и уровнем вирусной нагрузки от 10 001 до 100 000 копий РНК ВИЧ/мл (33,3 %), ($p > 0,05$).

Мегакариоцитарный росток был угнетен у большинства пациентов (66,7 %) с вирусной нагрузкой от 100 001 до 100 000 копий/мл и (58,8 %) более 100 000 копий/мл ($p > 0,05$). Нормоклеточность мегакариоцитарного ростка отмечалась у 71,4 % пациентов менее 10 000 копий/мл ($p > 0,05$). Гиперклеточности мегакариоцитарного ростка включенных в исследование пациентов не зарегистрировано.

Таблица 33 – Сравнение результатов миелограмм пациентов с ВИЧ-инфекцией в зависимости от уровня РНК ВИЧ

Уровень вирусной нагрузки Описание ростков	Менее 10 000, копий/мл, n = 7		От 10001 до 100 000, копий/мл n = 6		Более 100 000, копий/мл n = 17		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Клеточность костного мозга								
Гипоклеточный, n = 15	3	42,9	3	50	9	53,0	2,197	0,082
Нормоклеточный, n = 11	3	42,9	3	50	5	29,4	3,294	0,184
Гиперклеточный, n = 4	1	14,3	0	0	3	17,6	1,828	0,163
Эритроцитарный росток								
Гипоклеточный, n = 19	2	28,6	2	33,3	15	88,2	8,643	0,003
Нормоклеточный, n = 8	3	42,9	3	50	2	11,8	3,172	0,158
Гиперклеточный, n = 3	2	28,6	1	16,7	0	0	0,846	0,348
Гранулоцитарный росток								
Гипоклеточный, n = 11	2	28,6	0	0	9	52,9	5,997	0,005
Нормоклеточный, n = 16	4	57,1	4	66,7	8	47,1	2,234	0,205
Гиперклеточный, n = 3	1	14,3	2	33,3	0	0	1,475	0,081
Мегакариоцитарный росток								
Гипоклеточный, n = 16	2	28,6	4	66,7	10	58,8	3,756	0,927
Нормоклеточный, n = 14	5	71,4	2	33,3	7	41,2	1,284	0,255
Гиперклеточный, n = 0	0	0	0	0	0	0	0	0

Анализ данных по наличию дисплазии в клетках костного мозга в зависимости от уровня вирусной нагрузки (Таблица 34) показал, что голоядерные клетки чаще встречались при низкой вирусной нагрузке (менее 10 000 копий РНК ВИЧ/мл), их не было у пациентов с вирусной нагрузкой от 10 001 до 100 000 копий РНК ВИЧ/мл ($p > 0,05$). Признаки дисэритропоэза встречались практически с одинаковой частотой в подгруппах с разной вирусной нагрузкой. Дизмегакариоцитопоз встречался при вирусной нагрузке до 100 000 копий РНК ВИЧ/мл. При этом признаков диспоэза в половине случаев не было при вирусной нагрузке от 10 001 копий РНК ВИЧ/мл ($p = 0,051$).

Таблица 34 – Сравнение наличия признаков диспоза в миелограммах у пациентов с ВИЧ-инфекцией в зависимости от уровня РНК ВИЧ

Уровень вирусной нагрузки Признаки диспоза	Менее 10 000, копий/мл, n = 7		От 10 001 до 100 000, копий/мл n = 6		Более 100 000, копий/мл n = 17		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Голоядерные клетки, n = 5	3	42,9	0	0	2	11,8	1,446	0,437
Дизэритропоэз, n = 4	1	14,3	1	16,7	2	11,8	1,631	0,263
Дизгранулопоэз, n = 5	1	14,3	1	16,7	3	17,7	1,235	0,145
Дизмегакариоцитопоэз, n = 2	1	14,3	1	16,7	0	0	—	—
Нет признаков диспоза, n = 14	1	14,3	3	50,0	10	58,8	3,492	0,051

Дальнейший анализ проводился между пациентами с вирусной нагрузкой менее 100 000 копий РНК ВИЧ/мл и более 100 000 копий РНК ВИЧ/мл. При сравнении по частоте встречаемости цитопений (Таблица 35) установлено, что при вирусной нагрузке менее 100 000 копий РНК ВИЧ/мл чаще встречались анемия в сочетании с тромбоцитопенией (46,1 %) и анемия с лейкопенией (38,5 %), панцитопения встречалась значительно реже (15,4 %). В группе пациентов с вирусной нагрузкой более 100 000 копий РНК ВИЧ/мл доли панцитопении и двухлинейных цитопений были примерно равными, при этом доля панцитопении была в 2 раза выше по сравнению с группой больных с вирусной нагрузкой менее 100 000 копий РНК ВИЧ/мл ($p > 0,05$).

Таблица 35 – Характеристика цитопений у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от уровня РНК ВИЧ

Цитопения \ Уровень вирусной нагрузки	Менее 100 000, копий/мл n = 13		Более 100 000, копий/мл n = 17		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Анемия и тромбоцитопения, n = 11	6	46,1	5	29,4	0,889	0,346
Анемия и лейкопения, n = 11	5	38,5	6	35,3	0,032	0,839
Панцитопения, n = 8	2	15,4	6	35,3	1,403	0,222

У пациентов с уровнем вирусной нагрузки менее 100 000 копий/мл (Таблица 36) гипоклеточность и нормоклеточность в костном мозге встречались с одинаковой частотой – 46,2 %, гипоклеточность отмечалась значительно реже (7,7 %). У половины пациентов (52,9 %) с уровнем вирусной нагрузки более 100 000 копий РНК ВИЧ/мл отмечена гипоклеточность костного мозга, у каждого третьего пациента из этой подгруппы костный мозг был нормоклеточным, что на 16,6 % меньше, чем при более низком уровне вирусной нагрузки. Гиперклеточность на 10 % чаще зарегистрирована у больных с вирусной нагрузкой более 100 000 копий РНК ВИЧ/мл ($p > 0,05$).

Эритроидный росток у 46,2 % пациентов с уровнем вирусной нагрузки менее 100 000 копий/мл был нормоклеточным, при этом у 88,2 % пациентов с уровнем вирусной нагрузки более 100 000 копий/мл отмечалась его гипоклеточность ($p < 0,05$).

Гранулоцитарный росток у большинства (61,5 %) больных с уровнем вирусной нагрузки менее 100 000 копий/мл был нормоклеточным ($p > 0,05$), а у пациентов с уровнем вирусной нагрузки более 100 000 копий/мл (52,9 %) гипоклеточным ($p < 0,05$), при этом его гиперклеточность (23,1 %) зарегистрирована только у пациентов с вирусной нагрузкой менее 100 000 копий/мл ($p < 0,05$). Клеточность мегакариоцитарного ростка в сравниваемых группах была сопоставима ($p > 0,05$), но гипоклеточность при этом чаще отмечена у больных с более высокой вирусной нагрузкой,

а нормоклеточность у больных с более низкой вирусной нагрузкой.

Таблица 36 – Сравнение результатов миелограмм пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями в зависимости от уровня РНК ВИЧ

Уровень вирусной нагрузки Описание ростков	Менее 100 000, копий/мл n = 13		Более 100 000, копий/мл n = 17		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Клеточность костного мозга						
Гипоклеточный n = 15	6	46,2	9	52,9	0,136	0,713
Нормоклеточный, n = 11	6	46,2	5	29,4	0,889	0,346
Гиперклеточный, n = 4	1	7,7	3	17,7	0,632	0,427
Эритроцитарный росток						
Гипоклеточный, n = 19	4	30,8	15	88,2	10,972	0,002
Нормоклеточный, n = 8	6	46,2	2	11,8	4,455	0,035
Гиперклеточный, n = 3	3	23,1	0	0	4,359	0,037
Гранулоцитарный росток						
Гипоклеточный, n = 11	2	15,4	9	52,9	4,474	0,035
Нормоклеточный, n = 16	8	61,5	8	47,1	0,621	0,431
Гиперклеточный, n = 3	3	23,1	0	0	4,359	0,037
Мегакариоцитарный росток						
Гипоклеточный, n = 16	6	46,2	10	58,8	0,475	0,491
Нормоклеточный, n = 14	7	53,9	7	41,2	0,475	0,491
Гиперклеточный, n = 0	0	0	0	0	0	0

При оценке признаков диспоза в группе с вирусной нагрузкой менее 100 000 копий РНК ВИЧ/мл (Таблица 37) достоверно чаще встречались голаядерные клетки (30,8 %, против 5,9 %; $p < 0,05$). Дизэритропоэз в 2 раза чаще зарегистрирован у больных с уровнем вирусной нагрузки более 100 000 копий РНК ВИЧ/мл ($p > 0,05$). Доля дизгранулопоэза была одинаковой при различном уровне вирусной нагрузки ($p < 0,05$). Дизмегакариоцитопоэз встречался в 15,4 % случаев у больных с уровнем вирусной нагрузки менее 100 000 копий РНК ВИЧ/мл.

Таблица 37 – Сравнение наличия признаков диспоза в миелограммах у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями в зависимости от уровня РНК ВИЧ

Уровень вирусной нагрузки Признаки диспоза	Менее 100 000, копий/мл n = 13		Более 100 000, копий/мл n = 17		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Голоядерные клетки, n = 5	4	30,8	1	5,9	4,026	0,042
Дизэритропоэз, n = 4	1	7,8	3	17,7	0,640	0,474
Дизгранулопоэз, n = 5	2	15,4	3	17,7	0,463	0,837
Дизмегакариоцитопоэз, n = 2	2	15,4	0	0	2,802	0,95

Таким образом, при оценке гемограмм установлено, у пациентов с сочетанием анемии и лейкопении и у пациентов с панцитопенией достоверно чаще регистрируется уровень вирусной нагрузки выше 100 000 копий/мл. При анализе миелограмм у больных ВИЧ-инфекцией и цитопениями гипоклеточность эритроцитарного и гранулоцитарного ростков кроветворения характерна для вирусной нагрузки более 100 000 копий/мл. Нормоклеточность и гиперклеточность эритроцитарного ростка, а также гиперклеточность гранулоцитарного ростка чаще обнаруживается у пациентов с ВИЧ-инфекцией и более низким уровнем вирусной нагрузки. При оценке признаков миелодисплазии установлено, что голоядерные клетки чаще регистрируются в миелограммах при уровне вирусной нагрузки менее 100 000 копий/мл.

4.7 Влияние оппортунистических инфекций на костный мозг у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Проведена оценка структуры оппортунистических инфекций (цитомегаловирусная инфекция, вирус Эпштейна – Барр, токсоплазмоз, туберкулёз, кандидоз) (Рисунок 3) среди пациентов с двухлинейными цитопениями и панцитопениями и ВИЧ-инфекцией. Цитомегаловирусная инфекция регистрировалась у 33,3 % (10 пациентов), ВЭБ у 26,7 % (8 пациентов),

токсоплазмоз у 6,7 % (2 пациента), туберкулёз у 70 % (21 пациент), орофарингеальный кандидоз у 36,7 % (11 пациентов).

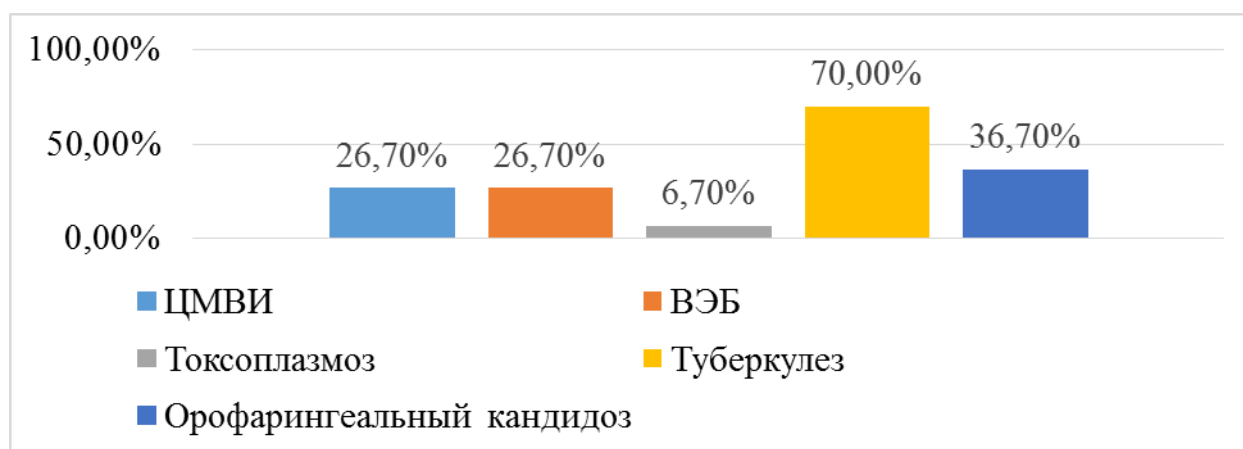


Рисунок 3 – Структура оппортунистических заболеваний у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями

Цитомегаловирусная инфекция была подтверждена у 8 пациентов (26,7 %). Среди них принимали АРВТ до поступления в стационар 3 пациента (37,5 %). Уровень CD4+-лимфоцитов менее 200 кл/мкл регистрировался у 7 пациентов (87,5 %), уровень вирусной нагрузки более 100 000 копий/мл зарегистрирован у 5 пациентов с активной ЦМВИ (62,5 %).

При оценке сочетания активации ЦМВИ с другими оппортунистическими заболеваниями установлено, что сочетание ЦМВИ и туберкулёза имелось у 5 пациентов (62,5 %), ЦМВИ, туберкулёза и ВЭБ у 1 пациента (12,5 %), сочетание ЦМВИ, ВЭБ, туберкулёза и орофарингеального кандидоза у 1 пациента (12,5 %), сочетание ЦМВИ, ВЭБ, туберкулёза и токсоплазмоза у 1 пациента (12,5 %).

Выполнена оценка клеточности костного мозга у пациентов с цитомегаловирусной инфекцией и ВИЧ-инфекцией (Таблица 38). Статистически значимых различий в миелограммах у пациентов с ЦМВИ и без нее не обнаружены.

Таблица 38 – Характеристика костного мозга у пациентов с активной ЦМВИ и ВИЧ-инфекцией

Наличие активной ЦМВИ Описание ростков	Есть ЦМВИ, n = 8		Нет ЦМВИ, n = 22		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Клеточность костного мозга						
Гипоклеточный, n = 15	4	50,0	11	50,0	0,000	1,000
Нормоклеточный, n = 11	3	37,5	8	36,4	0,003	0,955
Гиперклеточный, n = 4	1	12,5	3	13,6	0,007	0,936
Эритроцитарный росток						
Гипоклеточный, n = 19	3	37,5	16	72,7	3,135	0,077
Нормоклеточный, n = 8	3	37,5	6	27,3	0,292	0,589
Гиперклеточный, n = 3	2	25,0	1	4,5	2,727	0,099
Гранулоцитарный росток						
Гипоклеточный, n = 11	2	25,0	9	40,9	0,639	0,424
Нормоклеточный, n = 16	6	75,0	10	45,5	2,058	0,152
Гиперклеточный, n = 3	0	0	3	13,6	0	0
Мегакариоцитарный росток						
Гипоклеточный, n = 16	3	37,5	13	59,1	1,099	0,295
Нормоклеточный, n = 14	5	62,5	9	40,9	1,099	0,295
Гиперклеточный, n = 0	0	0	0	0	0	0

Среди пациентов с активацией ЦМВИ и ВИЧ-инфекцией признаки диспоза (Таблица 39) регистрировались в миелограммах у 2 пациентов (25 %), из них у 1 (12,5 %) пациента определялся дизэритропоэз и у 1 (12,5 %) пациента дизмегакариоцитопоэз. Статистически значимых различий между группами с активной ЦМВИ и без нее не было.

Таблица 39 – Характеристика признаков диспоза у пациентов с ЦМВИ, ВИЧ-инфекцией и цитопениями

Наличие активной ЦМВИ Признаки диспоза	Есть ЦМВИ, n = 8		Нет ЦМВИ, n = 22		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Голоядерные клетки, n = 5	0	0	5	22,7	0	0
Дизэритропоэз, n = 4	1	12,5	3	13,6	0,007	0,936
Дизгранулопоэз, n = 5	0	0	5	22,7	0	0
Дизмегакариоцитопоэз, n = 2	1	12,5	1	4,5	0,597	0,440
Признаки диспоза, n = 16	2	25,0	14	63,6	3,519	0,061

Активная инфекция, вызванная вирусом Эпштейна – Барр, была выявлена у 8 пациентов (26,7 %). Среди них принимали АРВТ 3 пациента (37,5 %). Проведен анализ уровня CD4+-клеток, его снижение менее 200 кл/мкл зарегистрировано у 6 пациентов (75,0 %). При оценке уровня вирусной нагрузки установлено что количество копий РНК ВИЧ/мл более 100 000 отмечалось у 5 пациентов (62,5 %).

При оценке сочетания активации инфекции, вызванной ВЭБ, с другими оппортунистическими заболеваниями установлено, что сочетание ВЭБ, туберкулёза и ЦМВИ имела у 1 пациента (12,5 %), сочетание ВЭБ, туберкулёза и орофарингеального кандидоза у 2 пациентов (25 %), сочетание активации ВЭБ с туберкулёзом, ЦМВИ и токсоплазмозом у 1 пациента (12,5 %), ВЭБ, ЦМВИ, туберкулёза и кандидоза у 1 пациента (12,5 %), сочетание ВЭБ и туберкулёза легких у 3 пациентов (37,5 %).

При анализе костного мозга у пациентов с инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна – Барр и ВИЧ-инфекцией (Таблица 40), установлено, что статистически значимые различия имелись только в клеточности мегакариоцитарного ростка. Гипоклеточность мегакариоцитарного ростка регистрировалась у 1 пациента (12,5 %) с ВЭБ-инфекцией и ВИЧ-инфекцией и у 15 пациентов (68,2 %) без активной ВЭБ-инфекции ($\chi^2 = 7,308$, $p = 0,007$). Нормоклеточность мегакариоцитарного ростка имела у 7 пациентов (87,5 %) с ВЭБ-инфекцией и

ВИЧ-инфекцией и у 7 пациентов (31,8 %) без активации ВЭБ-инфекции ($\chi^2 = 7,308$, $p = 0,007$).

Таблица 40 – Характеристика клеточности костного мозга у пациентов с активной инфекции, вызванной ВЭБ, ВИЧ-инфекцией и цитопениями

Наличие активной ВЭБ инекции Описание ростков	Есть ВЭБ, n = 8		Нет ВЭБ, n = 22		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Клеточность костного мозга						
Гипоклеточный, n = 15	4	50,0	11	50,0	0,000	1,000
Нормоклеточный, n = 11	3	37,5	8	36,4	0,003	0,955
Гиперклеточный, n = 4	1	12,5	3	13,6	0,007	0,936
Эритроцитарный росток						
Гипоклеточный, n = 19	5	62,5	14	63,6	0,003	0,955
Нормоклеточный, n = 8	2	25,0	6	27,3	0,015	0,901
Гиперклеточный, n = 3	1	12,5	2	9,1	0,076	0,784
Гранулоцитарный росток						
Гипоклеточный, n = 11	3	37,5	8	36,4	0,003	0,955
Нормоклеточный, n = 16	5	62,5	11	50,0	0,368	0,544
Гиперклеточный, n = 3	0	0	3	13,6	0	0
Мегакариоцитарный росток						
Гипоклеточный, n = 16	1	12,5	15	68,2	7,308	0,007
Нормоклеточный, n = 14	7	87,5	7	31,8	7,308	0,007
Гиперклеточный, n = 0	0	0	0	0	0	0

При оценке признаков диспоза в костном мозге у пациентов с цитопенией, ВЭБ-инфекцией и ВИЧ-инфекцией статистически значимых различий между группами не установлено (Таблица 41).

Таблица 41 – Характеристика признаков диспоза в костном мозге у пациентов с активной ВЭБ-инфекцией, ВИЧ-инфекцией и цитопениями

Наличие активной инфекции Признаки диспоза	Есть ВЭБ, n = 8		Нет ВЭБ, n = 22		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Голоядерные клетки, n = 5	1	12,5	4	18,1	0,136	0,712
Дизэритропоэз, n = 4	1	12,5	3	13,6	0,007	0,936
Дизгранулопоэз, n = 5	0	0	5	22,7	0	0
Дизмегакариоцитопоэз, n = 2	1	12,5	1	4,5	0,597	0,440
Признаки диспоза, n = 16	3	37,5	13	59,1	1,099	0,295

Токсоплазмоз был подтвержден у 2 пациентов (25,0 %). Один из них получал АРВТ до поступления в стационар. Уровень CD4+-клеток составлял менее 200 кл/мкл, уровень вирусной нагрузки более 100 000 копий РНК ВИЧ/мл. У данного пациента имелось сочетание таких оппортунистических заболеваний как токсоплазмоз, туберкулёз, ВЭБ и ЦМВИ. В миелограмме у данного пациента отмечалось снижение клеточности костного мозга, эритроидный росток был раздражен, гранулоцитарный и мегакариоцитарный ростки в норме. Признаков дисплазии в костном мозге зарегистрировано не было. Второй пациент не получал АРВТ, уровень CD4+-лимфоцитов в иммунограмме был более 200 кл/мкл, уровень вирусной нагрузки более 100 000 копий РНК ВИЧ/мл. По данным лабораторных тестов у пациента отсутствовало сочетание токсоплазмоза с другими оппортунистическими заболеваниями. В миелограмме клеточность костного мозга была в норме, эритроидный росток угнетен, гранулоцитарный раздражен, мегакариоцитарный угнетен. Признаков дисплазии не было.

Туберкулёз легких был выявлен у 21 пациента (70,0 %). Среди пациентов с туберкулёзом, ВИЧ-инфекцией и цитопенией 8 (38,1 %) человек принимали АРВТ до поступления в стационар. У 15 пациентов (71,4 %) уровень CD4+-лимфоцитов составил менее 200 кл/мкл. Уровень вирусной нагрузки более 100 000 копий РНК ВИЧ/мл определялся у 12 пациентов (57,1 %). У 15 пациентов (71,4 %) имелось сочетание туберкулёза с другими оппортунистическими заболеваниями.

Так, сочетание ВЭБ инфекции и туберкулёза выявлено у 3 пациентов (14,3 %), сочетание ЦМВИ и туберкулёза у 5 пациентов (23,8 %), сочетание орофарингеального кандидоза и туберкулёза у 3 пациентов (14,3 %), ВЭБ, ЦМВИ и туберкулёза у 1 пациента (4,8 %), орофарингеального кандидоза, ВЭБ и туберкулёза у 2 пациентов (9,5 %), ЦМВИ, ВЭБ, кандидоза и туберкулёза у 1 пациента (4,8 %).

У пациентов с туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией имели место следующие особенности (Таблица 42). Общая клеточность костного мозга была снижена у 13 пациентов (61,9 %) с туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией, и у 2 пациентов (22,2 %) без туберкулёза ($\chi^2 = 3,968$, $p = 0,047$). Нормоклеточный костный мозг имелся у 5 пациентов (23,8 %) с туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией и у 6 (66,7 %) без туберкулёза ($\chi^2 = 4,983$, $p = 0,026$). При оценке клеточности ростков кроветворения статистически значимых различий установлено не было.

Таблица 42 – Характеристика цитопений у пациентов с туберкулёзом легких и ВИЧ-инфекцией

Наличие туберкулёза Описание ростков	Есть туберкулёз, n = 21		Нет туберкулёза, n = 9		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Клеточность костного мозга						
Гипоклеточный, n = 15	13	61,9	2	22,2	3,968	0,047
Нормоклеточный, n = 11	5	23,8	6	66,7	4,983	0,026
Гиперклеточный, n = 4	3	14,3	1	11,1	0,055	0,815
Эритроцитарный росток						
Гипоклеточный, n = 19	11	52,4	8	88,9	3,616	0,058
Нормоклеточный, n = 8	7	33,3	1	11,1	1,591	0,208
Гиперклеточный, n = 3	3	14,3	0	0	0	0
Гранулоцитарный росток						
Гипоклеточный, n = 11	5	23,8	6	66,7	4,983	0,026
Нормоклеточный, n = 16	14	66,7	2	22,2	5,000	0,026
Гиперклеточный, n = 3	2	9,5	1	11,1	0,018	0,895

Продолжение таблицы 42

Наличие туберкулёза Описание ростков	Есть туберкулёз, n = 21		Нет туберкулёза, n = 9		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Мегакариоцитарный росток						
Гипоклеточный, n = 16	10	47,6	6	66,7	0,918	0,338
Нормоклеточный, n = 14	11	52,4	3	33,3	0,918	0,338
Гиперклеточный, n = 0	0	0	0	0	0	0

Проведена оценка признаков диспоза у пациентов с туберкулёзом легких и ВИЧ-инфекцией и без него (Таблица 43), статистически значимых различий в сравниваемых группах не выявлено.

Таблица 43 – Характеристика признаков диспоза в костном мозге у пациентов с туберкулёзом легких, ВИЧ-инфекцией и цитопениями

Наличие активной инфекции Признаки диспоза	Есть туберкулёз, n = 21		Нет туберкулёза, n = 9		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Голоядерные клетки, n = 5	2	9,5	3	33,3	2,571	0,109
Дизэритропоэз, n = 4	3	14,3	1	11,1	0,055	0,815
Дизгранулопоэз, n = 5	2	9,5	3	33,3	2,571	0,109
Дизмегакариоцитопоэз, n = 2	2	9,5	0	0	0	0
Есть признаки диспоза, n = 16	9	42,9	7	77,7	3,087	0,079

Орофарингеальный кандидоз обнаружен у 11 человек (36,7 %). Антиретровирусную терапию до поступления в стационар получали 4 пациента (36,4 %). Уровень CD4+-клеток менее 200 кл/мл отмечался у 8 пациентов (72,7 %), уровень вирусной нагрузки более 100 000 копий РНК ВИЧ/мл у 6 пациентов (54,5 %).

Кандидоз в анализируемой группе у 6 пациентов (54,5 %) сочетался с другими оппортунистическими заболеваниями. Сочетание орофарингеального кандидоза с активацией ВЭБ-инфекцией и туберкулёзом зарегистрировано у 2 пациентов (18,2 %), сочетание кандидоза с ВЭБ, ЦМВИ и туберкулёзом у 1 пациента (9,1 %), кандидоза и туберкулёза у 3 пациентов (27,3 %).

Анализ миелограмм у пациентов с орофарингеальным кандидозом и ВИЧ-инфекцией показал (Таблица 44), что между группами имелись статистически значимые различия. Так, нормоклеточность гранулоцитарного ростка отмечалась у 10 пациентов (90,9 %) с кандидозом и ВИЧ-инфекцией и 6 пациентов (31,6 %) без кандидоза ($\chi^2 = 9,853$, $p = 0,002$). Гипоклеточность мегакариоцитарного ростка регистрировалась у 3 пациентов с кандидозом и ВИЧ-инфекцией (27,3 %), 13 пациентов (68,4 %) без кандидоза ($\chi^2 = 4,739$, $p = 0,030$), нормоклеточность мегакариоцитарного ростка у 8 пациентов (72,7 %) с кандидозом и ВИЧ-инфекцией и у 6 (31,6 %) без кандидоза ($\chi^2 = 4,739$, $p = 0,030$).

Таблица 44 – Характеристика цитопений у пациентов с кандидозом и ВИЧ-инфекцией

Наличие кандидоза Описание ростков	Есть кандидоз, n = 11		Нет кандидоза, n = 19		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Клеточность костного мозга						
Гипоклеточный, n = 15	4	36,4	11	57,9	1,292	0,256
Нормоклеточный, n = 11	6	54,5	5	26,3	2,391	0,123
Гиперклеточный, n = 4	1	9,1	3	15,8	0,271	0,603
Эритроцитарный росток						
Гипоклеточный, n = 19	6	54,5	13	68,4	0,578	0,448
Нормоклеточный, n = 8	5	45,5	3	15,8	3,135	0,077
Гиперклеточный, n = 3	0	0	3	15,8	0	0
Гранулоцитарный росток						
Гипоклеточный, n = 11	5	45,5	6	31,6	0,578	0,448
Нормоклеточный, n = 16	10	90,9	6	31,6	9,853	0,002
Гиперклеточный, n = 3	1	9,1	2	10,5	0,016	0,900

Продолжение таблицы 44

Наличие кандидоза Описание ростков	Есть кандидоз, n = 11		Нет кандидоза, n = 19		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Мегакариоцитарный росток						
Гипоклеточный, n = 16	3	27,3	13	68,4	4,739	0,030
Нормоклеточный, n = 14	8	72,7	6	31,6	4,739	0,030
Гиперклеточный, n = 0	0	0	0	0	0	0

При сравнении миелограмм пациентов с орофарингеальным кандидозом и ВИЧ-инфекцией с миелограммами пациентов без кандидоза (Таблица 45) статистически значимых различий в частоте выявления признаков диспоэза не выявлено.

Таблица 45 – Характеристика признаков диспоэза костного мозга у пациентов с активной ВЭБ-инфекцией, ВИЧ-инфекцией и цитопениями

Наличие активной инфекции Признаки диспоэза	Есть кандидоз, n = 11		Нет кандидоза, n = 19		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Голоядерные клетки, n = 5	1	9,1	4	21,1	0,718	0,397
Дизэритропоэз, n = 4	1	9,1	3	15,8	0,271	0,603
Дизгранулопоэз, n = 5	2	18,2	3	15,8	0,029	0,866
Дизмегакариоцитопоэз, n = 2	1	9,1	1	5,3	0,164	0,686
Признаки диспоэза, n = 16	5	45,5	11	57,9	0,433	0,511

Таким образом, у пациентов с оппортунистическими заболеваниями (ЦМВИ, ВЭБ, токсоплазмоз, туберкулёз легких, орофарингеальный кандидоз) изменения в костном мозге были различны. У пациентов с ЦМВИ и без неё в миелограммах достоверных различий зарегистрировано не было. У пациентов с ВЭБ-инфекцией статистически значимые различия зарегистрированы при

выявлении гипоклеточности и нормоклеточности мегакариоцитарного ростка. У пациентов с туберкулёзом достоверно чаще регистрировались гипоклеточность костного мозга и нормоклеточность гранулоцитарного ростка. В группе пациентов с орофарингеальным кандидозом и ВИЧ-инфекцией достоверно чаще отмечались нормоклеточность гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков. Частота встречаемости признаков диспоза в миелограммах у пациентов с оппортунистическими заболеваниями по сравнению с группой пациентов без них не отличалась.

РЕЗЮМЕ

Наиболее ранним проявлением угнетения кроветворения у больных ВИЧ-инфекцией является тромбоцитопения (50 %). Лейкопения является наиболее редким проявлением цитопений у больных ВИЧ-инфекцией, преимущественно сопровождает поздние стадии заболевания. Среди двухлинейных цитопений у пациентов с ВИЧ-инфекцией наиболее часто встречаемой формой угнетения кроветворения являлось сочетанное снижение уровня тромбоцитов и эритроцитов (19,9 %).

Наименьшее количество CD4⁺-лимфоцитов и CD8⁺-лимфоцитов зарегистрировано у пациентов с 4 стадией ВИЧ-инфекции. Панцитопения развивалась чаще у пациентов с уровнем CD4⁺-лимфоцитов менее 200 кл/мкл. Изменения клеточности костного мозга не зависели от уровня CD4⁺-клеток, при этом голаядерные клетки достоверно чаще встречались в миелограммах пациентов количеством CD4⁺-лимфоцитов более 200 кл/мкл.

Наибольшее количество копий РНК ВИЧ в мл при оценке вирусной нагрузки выявлено у пациентов с 4 стадией ВИЧ-инфекции. Уровень вирусной нагрузки более 100 001 копий РНК ВИЧ/мл приводит к появлению гипоклеточности эритроцитарного и гранулоцитарного ростков. Признаки дисплазии выявляются при различном уровне вирусной нагрузки, но частота выявления голаядерных клеток выше у пациентов с уровнем РНК ВИЧ менее 100 000 копий/мл.

При анализе связи клеточности миелограмм и наличия оппортунистических

инфекций установлено, что у пациентов с активной ВЭБ-инфекцией статистически чаще регистрировалась нормоклеточность мегакариоцитарного ростка, у пациентов с туберкулёзом – гипоклеточность костного мозга и нормоклеточность гранулоцитарного ростка, у пациентов с орофарингеальным кандидозом – нормоклеточность гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков. Частота признаков диспоза в костном мозге у пациентов с различными оппортунистическими инфекциями не отличалась.

ГЛАВА 5 ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ЦИТОПЕНИЕЙ

С целью анализа факторов риска неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями (анемия и тромбоцитопения, анемия и лейкопения, панцитопения) было выделено 2 группы пациентов. Первую группу составили 18 пациентов с неблагоприятным исходом (летальный исход), вторую (группу сравнения) 12 пациентов с благоприятным исходом (выписаны из стационара). Было решено провести сравнение гендерных, возрастных данных, данных анамнеза, данных гемограмм и миелограмм в зависимости от исхода заболевания.

5.1 Выявление анамнестических факторов неблагоприятного прогноза ВИЧ-инфекции в сочетании с цитопенией

Первоначально проведен анализ случаев летального исхода среди пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями (анемия и тромбоцитопения, анемия и лейкопения, панцитопения) с 2018 по 2020 годы. Выделены 2 группы сравнения. Из 30 пациентов у 18 (60 %) госпитализация закончилась летальным исходом – 1-я группа или группа с неблагоприятным исходом заболевания, 12 (40 %) были выписаны из стационара – 2-я группа или группа с благоприятным исходом заболевания.

При сравнении групп с разным исходом заболевания по стадиям ВИЧ-инфекции статистически значимых различий не было (Таблица 46). По 1 пациенту (5,6 % и 8,3 %) имелось в каждой из групп с 3 стадией ВИЧ-инфекции ($\chi^2 = 1,740$, $p = 0,118$, ОШ = 0,059; 95 % ДИ 0,037–11,455), у других пациентов диагностирована 4 стадия ВИЧ-инфекции: у 3 (16,7 %) и 2 (16,7 %) – 4А стадия ($\chi^2 = 1,032$, $p = 0,125$, ОШ = 0,125; 95 % ДИ 0,052–2,680), у 8 (44,4 %) и 5 (41,7 %) пациентов – 4Б стадия ($\chi^2 = 4,927$, $p = 0,004$, ОШ = 0,800; 95 % ДИ 0,256–4,905), у 6 (33,3 %) и 4 (33,3 %) пациентов – 4В стадия ($\chi^2 = 5,274$,

$p = 0,051$, ОШ = 0,385; 95 % ДИ 0,115–2,519).

Таблица 46 – Распределение больных с цитопениями по стадиям ВИЧ-инфекции и исходу заболевания

Группы Стадия ВИЧ-инфекции	1-я группа n = 18		2-я группа n = 12		χ^2	p	ОШ	ДИ
	абс.	%	абс.	%				
3 стадия, n = 2	1	5,6	1	8,3	1,740	0,118	0,059	0,037–11,455
4А стадия, n = 5	3	16,7	2	16,7	1,032	0,063	0,125	0,052–2,680
4Б стадия, n = 13	8	44,4	5	41,7	4,927	0,004	0,800	0,256–4,905
4В стадия, n = 10	6	33,3	4	33,3	5,274	0,051	0,385	0,115–2,519

Проведена оценка анализируемых групп по данным о приеме антиретровирусной терапии до поступления в стационар (Таблица 55). В 1-й группе больных с неблагоприятным исходом заболевания получали АРВТ 7 (38,9 %) человек, во 2-й группе больных с благоприятным исходом заболевания АРВТ была назначена у 6 (50 %) пациентов ($\chi^2 = 0,942$, $p = 0,738$, ОШ = 0,636; 95 % ДИ 0,145–2,784). Не получали АРВТ 11 (61,1 %) и 6 (50 %) пациентов в сравниваемых группах, соответственно ($\chi^2 = 5,851$, $p = 0,046$, ОШ = 1,571; 95 % ДИ 0,359–6,876).

Таблица 47 – Распределение пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями в зависимости от исхода ВИЧ-инфекции и наличия антиретровирусной терапии

Группы Данные о терапии	1-я группа n = 18		2-я группа n = 12		χ^2	p	ОШ	ДИ
	абс.	%	абс.	%				
Получали АРВТ, n = 13	7	38,9	6	50,0	0,942	0,738	0,636	0,145–2,784
Не получали АРВТ, n = 17	11	61,1	6	50,0	5,851	0,046	1,571	0,359–6,876

Таким образом, значимыми факторами неблагоприятного исхода среди гендерных, возрастных и анамнестических параметров у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопенией явилось отсутствие АРВТ.

5.2 Сравнение факторов риска неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями в зависимости от показателей иммунограмм

Было принято решение оценить влияние на исход заболевания у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями основных иммунологических показателей. С целью выявления факторов риска неблагоприятного исхода рассмотрены уровень CD4+-клеток в иммунограммах и уровень вирусной нагрузки.

Результаты анализа уровня CD4+-клеток по данным иммунограмм пациентов в сравниваемых группах представлены в таблице 48. У пациентов 1-й группы уровень CD4+-клеток практически в 1,5 раза чаще, чем у пациентов 2-й группы, был менее 200 кл/мкл – в 13 (72,2 %) и 9 (75 %) случаях в сравниваемых группах, соответственно ($\chi^2 = 10,052$, $p = 0,002$, ОШ = 2,600; 95 % ДИ 0,164–4,580). Количество CD4+-клеток более 200 кл/мкл зарегистрировано у 5 (27,7 %) пациентов 1-й группы и 3 (25 %) пациентов 2-й группы ($\chi^2 = 3,826$, $p = 0,078$, ОШ = 0,385; 95 % ДИ 0,040–0,936).

Таблица 48 – Распределение пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями в зависимости от исхода заболевания и уровня CD4+-клеток

Группы Уровень CD4+-клеток	1-я группа n = 18		2-я группа n = 12		χ^2	p	ОШ	ДИ
	абс.	%	абс.	%				
Менее 200 кл/мкл, n = 22	13	72,2	9	75,0	10,052	0,002	2,600	0,164–4,580
Более 200 кл/мкл, n = 8	5	27,7	3	25,0	3,826	0,078	0,385	0,040–0,936

У пациентов 1-й группы уровень вирусной нагрузки менее 100 000 копий/мл зарегистрирован в 6 (33,3 %) случаях, у пациентов 2-й группы – в 7 (58,3 %) случаях ($\chi^2 = 0,942$, $p = 0,738$, ОШ = 0,500; 95 % ДИ 0,079–1,615) (Таблица 49). Уровень вирусной нагрузки более 100 001 копий/мл определялся у 12 пациентов (66,7 %) с наличием неблагоприятного исхода и у 5 пациентов (41,7 %) без него ($\chi^2 = 18,372$, $p = 0,001$, ОШ = 2,000; 95 % ДИ 0,619–12,664).

Таблица 49 – Распределение пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями в зависимости от исхода заболевания и уровня вирусной нагрузки

Группы Вирусная нагрузка	1-я группа n = 18		2-я группа n = 12		χ^2	p	ОШ	ДИ
	абс.	%	абс.	%				
Менее 100 000 копий/мл, n = 13	6	33,3	7	58,3	0,942	0,738	0,500	0,079–1,615
Более 100 001 копий/мл, n = 17	12	66,7	5	41,7	18,372	0,001	2,000	0,619–12,664

На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что уровень CD4+-клеток менее 200 кл/мкл является значимым фактором неблагоприятного прогноза, так же, как и уровень вирусной нагрузки более 100 001 копий/мл.

5.3 Выявление факторов риска развития неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопенией на основании оценки показателей гемограмм и миелограмм

При оценке гемограмм у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями с разным исходом заболевания статистически значимых различий не выявлено (Таблица 50). Сочетание анемии и тромбоцитопении выявлено у 6 пациентов (33,3 %) 1-й группы и 5 (41,7 %) пациентов 2-й группы ($\chi^2 = 2,098$, $p = 0,017$, ОШ = 0,500; 95 % ДИ 0,155–3,166), анемия и лейкопения у 8 (44,4 %) и 3 (25 %) больных соответственно ($\chi^2 = 2,174$, $p = 0,045$, ОШ = 0,800; 95 % ДИ 0,483–11,931), панцитопения – у 4 пациентов в каждой группе (22,2 % и 33,3 %) ($\chi^2 = 1,639$, $p = 0,061$, ОШ = 0,286; 95 % ДИ 0,111–2,933).

Таблица 50 – Распределение пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями в зависимости от исхода заболевания и варианта цитопении

Цитопении \ Группы	1-я группа n = 18		2-я группа n = 12		χ^2	p	ОШ	ДИ
	абс.	%	абс.	%				
Анемия и тромбоцитопения, n = 11	6	33,3	5	41,7	2,098	0,017	0,500	0,155–3,166
Анемия и лейкопения, n = 11	8	44,4	3	25,0	2,174	0,045	0,800	0,483–11,931
Панцитопения, n = 8	4	22,2	4	33,3	1,639	0,061	0,286	0,111–2,933

Анализ клеточности костного мозга (Таблица 51) показал, что гипоклеточный костный мозг зарегистрирован в миелограммах у 11 (61,1 %) и 4 (33,3 %) пациентов 1-й и 2-й группы ($\chi^2 = 9,713$, $p = 0,003$, ОШ = 1,571; 95 % ДИ 0,681–14,504). Нормоклеточный костный мозг был у 7 (38,9 %) и 4 (33,3 %) пациентов в сравниваемых группах, соответственно ($\chi^2 = 6,185$, $p = 0,046$, ОШ = 0,636; 95 % ДИ 0,276–5,873). Гиперклеточный костный мозг у пациентов 1-й группы не регистрировался, у пациентов 2-й группы определялся в 4 случаях (33,3 %). Клеточность эритроцитарного ростка была снижена у 11 (61,1 %) пациентов 1-й группы и 8 (66,7 %) пациентов 2-й группы ($\chi^2 = 4,502$, $p = 0,063$, ОШ = 1,571; 95 % ДИ 0,170–3,626). В норме клеточность эритроцитарного ростка была у 5 (27,7 %) и 3 (25 %) пациентов 1-й и 2-й групп соответственно ($\chi^2 = 3,826$, $p = 0,078$, ОШ = 0,385; 95 % ДИ 0,218–6,097). Гиперклеточность имела у 2 (11,1 %) пациентов 1-й группы, 1 (8,3 %) пациента 2-й группы ($\chi^2 = 0,827$, $p = 0,796$, ОШ = 0,125; 95 % ДИ 0,111–17,094). Гранулоцитарный росток был угнетен у 10 (55,6 %) и 1 (8,3 %) пациента в сравниваемых группах ($\chi^2 = 14,649$, $p = 0,001$, ОШ = 1,250; 95 % ДИ 1,452–130,245). Гранулоцитарный росток был в норме у 6 (33,3 %) пациентов 1-й группы и 10 (83,3 %) пациентов 2-й группы ($\chi^2 = 1,840$, $p = 0,239$, ОШ = 0,500; 95 % ДИ 0,016–0,609). Раздражение гранулоцитарного ростка выявлено у 2 (11,1 %) и у 1 (8,3 %) пациента 1-й и 2-й групп, соответственно ($\chi^2 = 0,827$, $p = 0,796$, ОШ = 0,125; 95 %

ДИ 0,111–17,094). Мегакариоцитарный росток имел сниженную клеточность у 11 (61,1 %) пациентов 1-й группы и у 5 (41,7 %) пациентов 2-й группы ($\chi^2 = 7,920$, $p = 0,002$, ОШ = 1,571; 95 % ДИ 0,497–9,745). Нормоклеточность мегакариоцитарного ростка отмечалась у 7 (38,9 % и 58,7 %, соответственно) пациентов в каждой группе ($\chi^2 = 2,048$, $p = 0,072$, ОШ = 0,636; 95 % ДИ 0,103–2,014). Гиперклеточности мегакариоцитарного ростка зарегистрировано в группах не было.

Таблица 51 – Распределение пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями в зависимости от исхода заболевания и характеристики ростков кроветворения

Группы Описание ростков	1-я группа		2-я группа		χ^2	р	ОШ	ДИ
	n = 18		n = 12					
	абс.	%	абс.	%				
Клеточность костного мозга								
Гипоклеточный, n = 15	11	61,1	4	33,3	9,713	0,003	1,571	0,681–14,504
Нормоклеточный, n = 11	7	38,9	4	33,3	6,185	0,046	0,636	0,276–5,873
Гиперклеточный, n = 4	0	0	4	33,3	—	—	—	—
Эритроцитарный росток								
Гипоклеточный, n = 19	11	61,1	8	66,7	4,502	0,063	1,571	0,170–3,626
Нормоклеточный, n = 8	5	27,7	3	25	3,826	0,078	0,385	0,218–6,097
Гиперклеточный, n = 3	2	11,1	1	8,3	0,827	0,796	0,125	0,111–17,094
Гранулоцитарный росток								
Гипоклеточный, n = 11	10	55,6	1	8,3	14,649	0,001	1,250	1,452–130,245
Нормоклеточный, n = 16	6	33,3	10	83,3	1,840	0,239	0,500	0,016–0,609
Гиперклеточный, n = 3	2	11,1	1	8,3	0,827	0,796	0,125	0,111–17,094
Мегакариоцитарный росток								
Гипоклеточный, n = 16	11	61,1	5	41,7	7,920	0,002	1,571	0,497–9,745
Нормоклеточный, n = 14	7	38,9	7	58,3	2,048	0,072	0,636	0,103–2,014
Гиперклеточный, n = 0	0	0	0	0	0	0	—	—

При сравнении признаков миелодисплазии (Таблица 52) голаядерные клетки обнаружены в миелограммах 3 пациентов (5,6 %) 1-й группы и 2 (8,3 %)

пациентов 2-й группы ($\chi^2 = 1,032$, $p = 0,063$, ОШ = 0,200; 95 % ДИ 0,141–7,099). Признаки дизэритропоэза определялись у 2 (11,1 % и 16,7 % соответственно) пациентов в каждой группе ($\chi^2 = 0,749$, $p = 0,265$, ОШ = 0,125; 95 % ДИ 0,076–5,172). Дизгранулопоэз имел место в миелограммах у 4 (22,2 %) пациентов 1-й группы и 1 (8,3 %) пациента 2-й группы ($\chi^2 = 4,048$, $p = 0,005$, ОШ = 0,333; 95 % ДИ 0,354–38,030). Дизмегакариоцитопоэз определялся у 1 (5,6 %) и 1 (8,3 %) пациента в каждой группе ($\chi^2 = 1,740$, $p = 0,118$, ОШ = 0,059; 95 % ДИ 0,037–11,455). Не имели признаков диспоэза 10 (55,6 %) пациентов 1-й группы и 6 (50 %) пациентов 2-й группы ($\chi^2 = 6,533$, $p = 0,034$, ОШ = 1,250; 95 % ДИ 0,289–5,407).

Таблица 52 – Сравнение признаков диспоэза в костном мозге у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями в зависимости от исходов заболевания

Группы Признаки диспоэза	1-я группа n = 18		2-я группа n = 12		χ^2	p	ОШ	ДИ
	абс.	%	абс.	%				
Голоядерные клетки, n = 5	3	16,7	2	16,7	1,032	0,063	0,200	0,141–7,099
Дизэритропоэз, n = 4	2	11,1	2	16,7	0,749	0,265	0,125	0,076–5,172
Дизгранулопоэз, n = 5	4	22,2	1	8,3	4,048	0,005	0,333	0,354–38,030
Дизмегакариоцитопоэз, n = 2	1	5,6	1	8,3	1,740	0,118	0,059	0,037–11,455
Есть признаки диспоэза, n = 14	10	55,6	6	50,0	6,533	0,034	1,250	0,289–5,407

Таким образом, по результатам оценки данных гемограмм и миелограмм можно сделать вывод о влиянии на неблагоприятный исход у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопенией таких факторов как гипоклеточность костного мозга, угнетение гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков кроветворения, а также наличие признаков диспоэза в костном мозге. Наличие двухлинейных цитопений и панцитопений в гемограммах статистически значимого прогностического значения не имеет.

5.4 Результаты оценки факторов риска развития неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями

В ходе проведенного анализа установлено наличие значимых факторов риска развития неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями. Составлена сводная Таблица полученных результатов, в зависимости от значимости выявленного фактора.

Среди выявленных признаков наиболее значимым оказался уровень CD 4+-клеток в иммунограмме менее 200 кл/мкл ($\chi^2 = 10,052$, $p = 0,002$, ОШ = 2,600; 95 % ДИ = 0,164–4,580). Такие признаки, как отсутствие АРВТ ($\chi^2 = 5,851$, $p = 0,046$, ОШ = 1,571; 95 % ДИ = 0,359–6,876), гипоклеточность костного мозга ($\chi^2 = 5,851$, $p = 0,003$, ОШ = 1,571; 95 % ДИ = 0,681–14,504), гипоклеточность мегакариоцитарного ростка ($\chi^2 = 7,920$, $p = 0,002$, ОШ = 1,571; 95 % ДИ = 0,497–9,745), также имели равную значимость. Наличие признаков диспоэза в костном мозге ($\chi^2 = 6,533$, $p = 0,034$, ОШ = 1,250; 95 % ДИ = 0,289–5,407) и гипоклеточность гранулоцитарного ростка ($\chi^2 = 14,649$, $p = 0,001$, ОШ = 1,250; 95 % ДИ = 1,452–130,245) имели одинаковые значения отношения шансов и наименьшую значимость среди выявленных факторов риска.

Таблица 53 – Факторы риска, влияющие на развитие неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями

Группа Признаки	1-я группа n = 18		2-я группа n = 12		χ^2	P	ОШ	ДИ
	абс.	%	абс.	%				
Уровень CD 4+-клеток менее 200 кл/мкл, n = 22	13	72,2	9	75,0	10,052	0,002	2,600	0,164–4,580
Уровень РНК ВИЧ более 100001 копий/мл, n = 17	12	66,7	5	41,7	18,372	0,001	2,000	0,619–12,664
Отсутствие АРВТ, n = 17	11	61,1	6	50,0	5,851	0,046	1,571	0,359–6,876
Гипоклеточность костного мозга, n = 15	11	61,1	4	33,3	9,713	0,003	1,571	0,681–14,504

Продолжение таблицы 53

Группа Признаки	1-я группа n = 18		2-я группа n = 12		χ^2	Р	ОШ	ДИ
	абс.	%	абс.	%				
Гипоклеточность мегакариоцитарного ростка, n = 16	11	61,1	5	41,7	7,920	0,002	1,571	0,497–9,745
Признаки диспоза в костном мозге, n = 14	10	55,6	6	50,0	6,533	0,034	1,250	0,289–5,407
Гипоклеточность гранулоцитарного ростка, n = 11	10	55,6	1	8,3	14,649	0,001	1,250	1,452–130,245

Таким образом, выявлено 7 факторов риска развития неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией с двухлинейными цитопениями и панцитопениями. Наибольшее значение из них имели наличие уровня CD4+-лимфоцитов менее 200 кл/мкл и уровень вирусной нагрузки более 100 001 копий/мл, наименьшую значимость – наличие признаков диспоза по данным оценки миелограмм и гипоклеточность гранулоцитарного ростка кроветворения.

РЕЗЮМЕ

В результате проведенной оценки факторы риска неблагоприятного исхода выявлены среди анамнестических параметров (отсутствие АРВТ), среди показателей иммунограмм (уровень CD4+-клеток менее 200 кл/мкл), установлена значимость уровня копий РНК ВИЧ (вирусная нагрузка более 100 001 копий/мл), показателей миелограмм (гипоклеточность костного мозга, угнетение гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков кроветворения, а также наличие признаков диспоза в костном мозге). Изменения в развернутом анализе крови при оценке шансов значимости не имели.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проблема ВИЧ-инфекции является разносторонней и привлекает к себе внимание разных специалистов [4, 18, 27, 36, 37]. Рассматриваются различные стороны данной проблемы, предлагаются клинические решения, требующие участия инфекционистов и врачей других специальностей [7, 9, 16, 17, 25]. Наиболее простым решением проблемы представляется раннее назначение антиретровирусной терапии, что не всегда возможно, отчасти из-за низкой приверженности больных ВИЧ-инфекцией к диспансерному наблюдению и лечению [2, 4, 19]. Лишь одним аспектом проблемы ВИЧ-инфекции являются гематологические нарушения у больных ВИЧ-инфекцией [10, 11, 12, 23, 24, 43].

Данные об исследовании костного мозга и наличии специфических изменений в нем у пациентов с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации практически отсутствуют, в общемировой практике достаточно разрозненны [139, 166, 170, 174], при этом данный вопрос волновал исследователей с самого начала эпидемии ВИЧ-инфекции. В настоящий момент в нашей стране исследование костного мозга пациентам с ВИЧ-инфекцией выполняется только при наличии подозрения на ВИЧ-ассоциированную лимфому/лейкоз.

С целью определения значимости выполнения цитологического исследования костного мозга у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями, определения факторов риска неблагоприятного исхода у этих пациентов выполнено данное исследование. Работа состояла из нескольких этапов и включала в себя ретроспективный анализ карт пациентов, открытое исследование с использованием клинических, лабораторных, аналитических и статистических методов. Исследование проводилось в 3 этапа. На первом этапе ретроспективно изучена структура цитопений у 110 пациентов с ВИЧ-инфекцией, проведена оценка эпидемиологических, клинических, иммунологических, лабораторных показателей. На втором этапе исследования, после подписания формы информированного согласия, пациентам с ВИЧ-инфекцией и двухлинейными цитопениями или панцитопениями выполнялись стерильные пункции. После

чего была сформирована база данных, проведена оценка эпидемиологических, клинических, иммунологических, лабораторных показателей гемограмм и миелограмм. На третьем этапе исследования для определения факторов риска неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями (анемия и тромбоцитопения, анемия и лейкопения, панцитопения), группа из 30 человек, которым выполнялась пункция костного мозга, была разделена на две. Первую группу составили 18 пациентов с неблагоприятным исходом (летальный исход), вторую (группу сравнения) – 12 пациентов с благоприятным исходом (выписаны из стационара).

На основании результатов исследования впервые получены данные по установлению частоты различных вариантов угнетения кроветворения у больных с ВИЧ-инфекцией. Установлено, что изолированные проявления угнетения кроветворения встречались в 60,9 % случаев ($p < 0,05$), двухлинейные цитопении в 39,1 % случаев ($p < 0,05$). Среди изолированных цитопений наиболее частой были тромбоцитопения (50 % случаев), затем следовала анемия (7,2 %, $p < 0,05$), лейкопения (3,6 %, $p < 0,05$). Наиболее частой двухростковой цитопенией было сочетание тромбоцитопении и эритроцитопении (19,9 %, $p < 0,05$), затем следовало сочетание лейкопении и тромбоцитопении (11,8 %, $p < 0,05$), затем – анемии и лейкопении (8,2 %, $p < 0,05$). При оценке зависимости угнетений кроветворения и стадий ВИЧ-инфекции достоверно подтверждено, что развитие односторонних цитопений могло присутствовать на любых стадиях ВИЧ-инфекции, двухростковые цитопении всегда развивались у больных ВИЧ-инфекцией в стадии вторичных заболеваний.

Многие авторы соотносят выраженность анемии, тромбоцитопении и лейкопении с активностью ВИЧ-инфекции [90, 153, 162]. Подтверждена зависимость гематологических нарушений у больных ВИЧ-инфекцией от активности ВИЧ-инфекции путем установления корреляционных зависимостей между количеством клеток крови и уровнем CD4+-лимфоцитов. Нами впервые показано, что любой вариант цитопении (анемия, тромбоцитопения, лейкопения) и их сочетания коррелируют с количеством CD4+-лимфоцитов в периферической

крови, и только лейкопения также коррелирует с величиной вирусной нагрузки (количеством копий РНК ВИЧ в крови).

Оппортунистические заболевания развиваются на продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции, возможности для их появления и развития определяются степенью иммуносупрессии [143, 162, 172]. Самым частым вторичным заболеванием у больных ВИЧ-инфекцией в нашей стране является туберкулёз, который может быть обнаружен у 65 % таких пациентов [14, 48, 106, 200]. В нашем исследовании туберкулёз, как вторичное заболевание у больных ВИЧ-инфекцией и цитопениями, присутствовал в 25,5 % случаев. В литературе описаны проявления анемии у 61,5 % пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом, большое внимание уделяется причинам возникновения анемии и подходам к ее коррекции [58, 92, 104, 130, 160, 192]. В нашем исследовании доля изолированных анемий у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом была выше, чем у больных ВИЧ-инфекцией без туберкулёза – 17,9 % и 3,7 % соответственно ($p = 0,013$; см. Таблицу 13). Анемия также встречалась в структуре двухростковых цитопений: на анемию в сочетании с тромбоцитопенией приходилось 28,6 % против 15,8 % в группе пациентов с ВИЧ-инфекцией без туберкулёза, на анемию в сочетании с лейкопенией 7,1 % против 8,5 % в группе больных ВИЧ-инфекцией без туберкулёза. Таким образом, общая доля анемий, как изолированных, так и сочетанных, в группе пациентов с ВИЧ/ТБ составила 53,6 %, что соответствует литературным данным. В отличие от имеющихся данных, нами проанализирована частота анемии в структуре одностростковых и двухростковых цитопений.

Орофарингеальный кандидоз часто сопровождает иммуносупрессию при ВИЧ-инфекции. Он может сочетаться с другими оппортунистическими заболеваниями. По нашим данным, у больных с ВИЧ-инфекцией и цитопениями он зарегистрирован в 40,9 % случаев, сочетался в 8,9 % случаев с активной ЦМВ-инфекцией, с активной ВЭБ-инфекцией в 4,4 % случаев, с туберкулёзом и одновременно ВЭБ и ЦМВ-инфекцией в 2,2 % случаев. При орофарингеальном кандидозе у больных ВИЧ-инфекцией и цитопениями на долю одностростковых

цитопений пришлось 48,8 %, на долю двухростковых 51,2 %. Наиболее часто развивалась тромбоцитопения, но с долей меньшей, чем у больных ВИЧ-инфекцией без орофарингеального кандидоза – 35,6 % против 60 %, соответственно ($p < 0,05$), и сочетание анемии с тромбоцитопенией – 28,9 % и 12,3 % соответственно ($p < 0,05$).

По данным литературы ЦМВИ сопровождает поздние стадии ВИЧ-инфекции, являясь маркером выраженной иммуносупрессии, утяжеляет прогноз заболевания [17, 140, 150]. В литературе описывается ее цитопатическое действие на миелоидный росток кроветворения, развитие нейтропений у таких пациентов [23, 150, 153, 164], а также повышенное потребление тромбоцитов в виду повышенного образования микротромбов [150, 153, 164]. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) в нашем исследовании диагностирована у 5,5 % пациентов, она не являлась единственным оппортунистом у пациента, а сочеталась с ВЭБ-инфекцией во всех случаях, при этом с изолированной ВЭБ-инфекцией – в 33,3 %, с ВЭБ и орофарингеальным кандидозом – в 50 %, с ВЭБ, орофарингальным кандидозом и туберкулёзом – в 16,7 %. Особенности сочетания активной ЦМВИ с другими оппортунистическими инфекциями в нашем исследовании мы подтверждаем данные по условиям ее возникновения на фоне выраженной иммуносупрессии. Одноростковые цитопении в виде изолированной тромбоцитопении встречались при ЦМВИ в 16,7 % случаев, против 51,9 % в группе больных ВИЧ-инфекцией без ЦМВИ. Других одноростковых цитопений при ЦМВИ не отмечено, двухростковые цитопении были в 83,3 % случаев. Доля сочетаний анемии и тромбоцитопении при ЦМВИ была максимальной – 66,7 %, против 16,3 % в группе больных ВИЧ-инфекцией без ЦМВИ ($p < 0,05$). У остальных пациентов с ЦМВИ (16,7 %) развились лейкопения с тромбоцитопенией. В соответствии с литературными данными о повышенном расходе тромбоцитов в процессе тромбообразования в нашем исследовании для больных с ЦМВИ была характерна тромбоцитопения. Лейкопения развивалась редко у 16,7 % больных и также сочеталась с тромбоцитопенией.

Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ) у больных ВИЧ-инфекцией и цитопениями, диагностирована в нашем исследовании в 10,9 % случаев. Изолированной ВЭБ-инфекции не было, во всех случаях представлена сочетаниями с другими оппортунистическими инфекциями: в сочетании с ЦМВИ – в 50,0 % случаев, с орофарингеальным кагидозом – в 50,0 % случаев, с туберкулёзом – в 33,2 % случаев, с токсоплазмозом – в 8,3 % случаев. Особенности вариантов угнетения кроветворения у пациентов, имевших активную ВЭБ-инфекцию, определялись вариантами сочетания оппортунистических инфекций. Одноростковые цитопении диагностированы у больных с ВЭБ-инфекцией в 33,4 % случаев, были представлены анемией и тромбоцитопенией. При этом, изолированной тромбоцитопении у больных с ВЭБ-инфекцией было достоверно меньше, чем в группе больных с ВИЧ-инфекцией без ВЭБ-инфекции – 16,7 % и 54,1 %, соответственно ($p = 0,015$; см. Таблицу 12). Двухростковые цитопении у больных ВИЧ-инфекцией с активной ВЭБ-инфекцией зарегистрированы в 64,6 % случаев. Сочетания тромбоцитопении и анемии у этих пациентов составили 41,7 %, что значительно меньше, чем в когорте пациентов с ВИЧ-инфекцией без активной ВЭБ-инфекции ($p = 0,036$; см. Таблицу 12). Доля тромбоцитопении в сочетании с лейкопенией в группе пациентов с активной ВЭБ-инфекцией составила 16,7 %. Таким образом, тромбоцитопения часто сопровождала ВЭБ-инфекцию (в общей сложности присутствовали в 75,1 % случаев), свидетельствуя об осложненном, тяжелом течении заболевания у данных пациентов.

Цитопатическое действие вируса иммунодефицита человека на клетки кроветворной ткани описано зарубежными авторами. Основными отличительными особенностями, выявляемыми в миелограммах пациентов с ВИЧ-инфекцией, принято считать: гиперклеточность костного мозга, изменения в миелоидном ростке, увеличение количества плазматических клеток и такой признак диспоза, как появление инволютивных форм мегакариоцитов [146, 168]. На основании проведенных нами результатов цитологического исследования аспиратов костного мозга у больных ВИЧ-инфекцией также выявлены

специфические проявления дисплазии, характеризующиеся наличием голядерных клеток, которые чаще выявляются у пациентов с 4 стадией ВИЧ-инфекции. На основании данных цитологического исследования аспиратов костного мозга у больных ВИЧ-инфекцией не подтверждена связь между количеством клеток в аспирате костного мозга с количеством CD4+-лимфоцитов в периферической крови. Впервые установлено, что развитие миелодисплазии по данным изучения аспирата костного мозга не зависит от наличия АРВТ у больного ВИЧ-инфекцией, при этом выраженность изменений в мегакариоцитарном ростке напрямую связана с отсутствием АРВТ.

Токсоплазмоз в нашем исследовании был редким оппортунистическим заболеванием у больных ВИЧ-инфекцией с цитопениями, он диагностирован в 2,7 % случаев, сочетался с туберкулёзом в 66,7 % случаев, одновременно с ВЭБ-инфекцией в 33,3 % случаев. При токсоплазмозе в 66,7 % случаев присутствовала анемия, в 33,3 % случаев отмечено сочетание анемии с тромбоцитопенией.

Таким образом, в соответствии с материалами нашего исследования выявлена тенденция к изменению структуры цитопений у больных ВИЧ-инфекцией с развившимися оппортунистическими инфекциями в сторону преобладания двухростковых цитопений, с большой долей тромбоцитопений и анемий с учетом их изолированных и сочетанных проявлений.

Установлено, что уровень вирусной нагрузки оказывает непосредственное действие на костный мозг. При вирусной нагрузке более 100 000 копий/мл у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями (двухлинейными и панцитопениями) в миелограммах определяется гипоклеточность эритроцитарного и гранулоцитарного ростков. Также установлено, что для развития признаков дизгранулоцитопоеза характерно наличие вирусной нагрузки, превышающей 100 001 копий/мл, а голядерные клетки появляются при более низком уровне вирусной нагрузки.

Описаны данные о влиянии на неблагоприятный прогноз в течении ВИЧ-инфекции наличия анемии [11, 169]. Нами не подтверждено, что наличие

цитопений в гемограмме является фактором риска неблагоприятного исхода. При проведении анализа для выявления факторов риска неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопенией нами определено, что значимыми являются такие факторы как: уровень CD4+-клеток в иммунограмме менее 200 кл/мкл ($\chi^2 = 10,052$, $p = 0,002$, ОШ = 2,600; 95 % ДИ = 0,164–4,580), уровень РНК ВИЧ более 100 001 копий/мл ($\chi^2 = 18,372$, $p = 0,001$, ОШ = 2,000; 95 % ДИ = 0,619–12,664), отсутствие АРВТ ($\chi^2 = 5,851$, $p = 0,046$, ОШ = 1,571; 95 % ДИ = 0,359–6,876), гипоклеточность костного мозга ($\chi^2 = 5,851$, $p = 0,003$, ОШ = 1,571; 95 % ДИ = 0,681–14,504), гипоклеточность мегакариоцитарного ростка ($\chi^2 = 7,920$, $p = 0,002$, ОШ = 1,571; 95 % ДИ = 0,497–9,745), наличие признаков диспоза в костном мозге ($\chi^2 = 6,533$, $p = 0,034$, ОШ = 1,250; 95 % ДИ = 0,289–5,407) и гипоклеточность гранулоцитарного ростка ($\chi^2 = 14,649$, $p = 0,001$, ОШ = 1,250; 95 % ДИ = 1,452–130,245).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенного исследования уточнена структура цитопений у больных ВИЧ-инфекцией. Установлено преобладание односторонних цитопений в общей когорте пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями (60,9 %), с долей двусторонних цитопений 39,1 %. Самым частым вариантом гематологических нарушений у больных ВИЧ-инфекцией с цитопениями являлась тромбоцитопения, в изолированном варианте она развивалась у 50 % больных, в структуре двусторонних цитопений она отмечена еще у 30,9 % пациентов. Анемия сопровождала ВИЧ-инфекцию в 38,2 % случаев, в виде изолированных нарушений в 7,3 %, в виде сочетаний с тромбоцитопенией в 19,1 % случаев, с лейкопенией – в 8,2 % случаев. Редким вариантом угнетения кроветворения у больных ВИЧ-инфекцией оказалась лейкопения, диагностированная у 23,6 % пациентов, в 3,6 % случаев изолированно, в 11,8 % случаев в сочетании с тромбоцитопенией, в 8,2 % случаев с анемией.

Определено влияние на структуру цитопений основных параметров ВИЧ-инфекции, таких как стадия, уровень иммуносупрессии, оцененный по количеству CD4⁺-лимфоцитов в иммунограмме, вирусная нагрузка, наличие или отсутствие антиретровирусной терапии. Для 3 стадии основного заболевания было возможным развитие односторонних цитопений, на 2 и 4 стадии ВИЧ-инфекции развивались как однолинейные, так и двухлинейные цитопении, с максимальной степенью выраженности на 4 стадии. При количестве CD4⁺-клеток в иммунограмме более 200/мкл у больных ВИЧ-инфекцией не зарегистрировано случаев развития сочетания анемии и тромбоцитопении и изолированной лейкопении, но достоверно чаще развивалась изолированная тромбоцитопения. При низкой вирусной нагрузке (менее 10 000 копий РНК ВИЧ/мл) не отмечено развития изолированной лейкопении, сочетания анемии с лейкопенией и тромбоцитопении с лейкопенией. Для вирусной нагрузки более 100 000 копий РНК ВИЧ/мл характерна более высокая доля тромбоцитопении. Пациенты с ВИЧ-инфекцией и цитопениями получали АРВТ в 20,0 % случаев. У больных

ВИЧ-инфекцией, получавших АРВТ, выше была доля изолированной анемии и меньше доля изолированной тромбоцитопении, чем у больных ВИЧ-инфекцией без АРВТ.

Определена частота оппортунистических инфекций у больных ВИЧ-инфекцией с цитопениями, установлено, что в 40,9 % случаев у них был диагностирован орофарингеальный кандидоз, в 25,5 % случаев туберкулёз, в 10,9 % ВЭБ-инфекция, в 5,5 % случаев ЦМВИ, в 2,7 % случаев токсоплазмоз. При рассмотрении структуры цитопений в зависимости от наличия оппортунистического заболевания установлено, что при орофарингеальном кандидозе преобладала тромбоцитопения (35,6 %), но с частотой меньшей, чем в группе больных ВИЧ-инфекцией без кандидоза, сочетания анемии и тромбоцитопении (26,9 %), с частотой большей, чем в группе пациентов без кандидоза, при туберкулёзе преобладала анемия (17,9 %) с большей частотой, чем в группе больных ВИЧ-инфекцией без туберкулёза, тромбоцитопении (35,7 %), но с частотой меньшей, чем в группе пациентов без туберкулёза, анемии и тромбоцитопении (28,6 %), при ВЭБ-инфекции преобладали двухростковые цитопении с максимальной частотой сочетания анемии и тромбоцитопении (41,7 %), при ЦМВИ доля сочетания анемии и тромбоцитопении была максимальной и составила 66,7 %, при токсоплазмозе диагностировано только 2 варианта гематологических нарушений – анемия в 66,7 % случаев и ее сочетание с тромбоцитопенией в 33,3 % случаев.

При выполнении цитологического исследования костного мозга 30 пациентам с ВИЧ-инфекцией и цитопениями установлено преобладание гипоклеточности в 50 % случаев, с большей ее выраженностью в эритроцитарном (63,3 %) и мегакариоцитарном ростке (53,3 %), нормоклеточностью лейкоцитарного ростка в 53,3 % случаев. Выявлено, что у пациентов с АРВТ гипоклеточный костный мозг был в 61,5 % случаев преимущественно за счет эритроцитарного ростка, у пациентов без АРВТ преобладала гипоклеточность мегакариоцитарного ростка, голаядерные клетки, как проявление диспоэза, в 29,4 % случаев присутствовали у пациентов без АРВТ, частота дизэритропоэза,

дизгранулопоза, дизмегакарицитопоза не зависела от приема АРВТ. На более поздних стадиях ВИЧ-инфекции в костном мозге преобладала гипоклеточность, на 4В стадии – полностью отсутствовали проявления гиперклеточности. Количество CD4+-лимфоцитов достоверно не влияло на клеточность костного мозга и проявления диспоза. При повышении уровня вирусной нагрузки у больных ВИЧ-инфекцией начинала преобладать гипоклеточность костного мозга и отдельных его ростков, при низкой вирусной нагрузке возрастала доля гипер- и нормоклеточности костного мозга. Оппортунистические инфекции у больных ВИЧ-инфекцией с цитопениями не оказали значительного влияния на основные показатели миелограмм при орофарингеальном кандидозе чаще, чем в группе больных ВИЧ-инфекцией без кандидоза, обнаруживалась нормоклеточность гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков, при наличии туберкулёза – чаще определялись гипоклеточность костного мозга и нормоклеточность гранулоцитарного ростков, при ВЭБ-инфекции – чаще определена нормоклеточность мегакариоцитарного ростка. По признакам диспоза костный мозг у больных с ВИЧ-инфекцией и цитопениями не отличался при наличии/отсутствии оппортунистических инфекций.

В ходе проведения комплексного исследования, включавшего цитологическое исследование костного мозга, установлены факторы риска неблагоприятного исхода у больных ВИЧ-инфекцией с цитопениями, к ним отнесены в порядке снижения степени влияния на исход количество CD 4+-клеток в иммунограмме менее 200 кл/мкл, уровень РНК ВИЧ более 100 000 копий/мл, отсутствие АРВТ, гипоклеточность костного мозга, гипоклеточность мегакариоцитарного ростка, наличие признаков диспоза в костном мозге и гипоклеточность гранулоцитарного ростка.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями наиболее частыми вариантами угнетения кроветворения были изолированная тромбоцитопения (50,0 %), сочетания тромбоцитопении с анемией (19,9 %), тромбоцитопении с лейкопенией (11,8 %), затем следовали сочетания анемии с лейкопенией (8,2 %), анемия (7,3 %), наиболее редким вариантом угнетения кроветворения была изолированная лейкопения (3,6 %).

2. Установлена взаимосвязь между стадией ВИЧ-инфекции, уровнем иммуносупрессии, вирусной нагрузкой, наличием антиретровирусной терапии и видом гематологических нарушений. У больных с 3 стадией ВИЧ-инфекции развивались однолинейные цитопении с умеренным снижением гемоглобина, эритроцитов и тромбоцитов, у больных со 2 и 4 стадиями ВИЧ-инфекции одно- и двухростковые цитопении отмечались с одинаковой частотой, с максимальным снижением уровня гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов на 4 стадии. Выраженная иммуносупрессия ($CD4^+$ -лимфоциты менее 50 кл/мкл) чаще сопровождалась двухлинейными цитопениями с большей частотой тромбоцитопении и анемии (48,4 % против 22,6 % и 3,2 %; $p < 0,05$), при уровне $CD4^+$ -лимфоцитов более 200 кл/мкл преобладала изолированная тромбоцитопения (80 % против 10 % и 7,5 %; $p < 0,05$).

3. При вирусной нагрузке менее 10 000 копий/мл встречались только тромбоцитопения (63,2 %), тромбоцитопения с анемией (21,0 %), анемия (15,8 %), более 10 001 копий/мл – все виды гематологических нарушений, при вирусной нагрузке от 10 001 до 100 000 копий РНК ВИЧ/мл преобладало сочетание тромбоцитопении с анемией (52,9 %, $p < 0,05$), при вирусной нагрузке более 100 000 копий РНК ВИЧ/мл – тромбоцитопения (56,8 %; $p < 0,05$). На фоне антиретровирусной терапии в структуре цитопений большей была частота анемии (18,2 % против 4,5 %; $p = 0,028$), меньшей изолированной тромбоцитопении (31,8 % против 54,4 %; $p = 0,048$).

4. У пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями среди

вторичных/оппортунистических заболеваний преобладали орофарингеальный кандидоз (40,9 %), туберкулёз (25,5 %), реже диагностировались активная ВЭБ-инфекция (10,9 %), активная ЦМВ-инфекция (5,5 %), токсоплазмоз (2,7 %). Преобладающим видом цитопений при орофарингеальном кандидозе и туберкулёзе были тромбоцитопения (35,6 % и 28,6 %) и сочетание анемии и тромбоцитопении (28,6 % и 28,6 %), при ВЭБ-инфекции и ЦМВ-инфекции – сочетание анемии с тромбоцитопенией (41,7 % и 66,7 %; $p < 0,003$), при токсоплазмозе – анемия (66,7 %). Анемия при туберкулёзе (17,9 %) не была преобладающим видом цитопений, но развивались чаще, чем у больных ВИЧ-инфекцией без туберкулёза (3,7 %; $p = 0,013$).

5. В миелограммах пациентов с цитопениями и ВИЧ-инфекцией установлено снижение общей клеточности в 50 % случаев, угнетение гранулоцитарного ростка в 36,7 %, снижение количества клеточных элементов мегакариоцитарного ростка в 53,3 %. Признаки дисплазии отмечались во всех трех ростках и выявлялись у 46,7 % пациентов, самым частым признаком дисплазии являлось наличие голоядерных клеток (16,7 %), определявшихся среди клеточных элементов мегакариоцитарного ростка, далее по частоте встречаемости определялись признаки дизэритропоэза (13,3 %), дизгранулоцитопоза (10 %), омоложение клеток гранулоцитарного ряда (6,7 %).

6. У пациентов с различным количеством CD4+-лимфоцитов статистически значимых различий в клеточности ростков кроветворения не установлено, признаки диспоэза – голоядерные клетки ($\chi^2 = 5,409$, $p = 0,035$) чаще встречались при уровне CD4+-лимфоцитов менее 200 кл/мкл. При уровне вирусной нагрузки выше 100 000 копий/мл чаще определялись гипоклеточность эритроцитарного (88,24 %, $\chi^2 = 10,972$, $p = 0,002$) и гранулоцитарного (52,94 %, $\chi^2 = 10,972$, $p = 0,002$) ростков кроветворения. При оценке признаков миелодисплазии установлено, что голоядерные клетки чаще регистрируются в миелограммах с уровнем вирусной нагрузки менее 100 000 копий/мл (23,08 %, $\chi^2 = 9,026$, $p = 0,032$), а проявления дизгранулоцитопоза характерны для уровня вирусной нагрузки более 100 000 копий/мл (17,65 %, $\chi^2 = 5,463$, $p = 0,037$).

7. Значимыми факторами риска неблагоприятного исхода у больных с ВИЧ-инфекцией и цитопениями являлись в порядке уменьшения степени влияния: уровень CD 4+-клеток в иммунограмме менее 200 кл/мкл ($\chi^2 = 10,052$, $p = 0,002$, ОШ = 2,600; 95 % ДИ = 0,164–4,580), уровень РНК ВИЧ более 100 001 копий/мл ($\chi^2 = 18,372$, $p = 0,001$, ОШ = 2,000; 95 % ДИ = 0,619–12,664), отсутствие антиретровирусной терапии ($\chi^2 = 5,851$, $p = 0,046$, ОШ = 1,571; 95 % ДИ = 0,359–6,876), гипоклеточность костного мозга ($\chi^2 = 5,851$, $p = 0,003$, ОШ = 1,571; 95 % ДИ = 0,681–14,504), гипоклеточность мегакариоцитарного ростка ($\chi^2 = 7,920$, $p = 0,002$, ОШ = 1,571; 95 % ДИ = 0,497–9,745), наличие признаков диспоза в костном мозге ($\chi^2 = 6,533$, $p = 0,034$, ОШ = 1,250; 95 % ДИ = 0,289–5,407) и гипоклеточность гранулоцитарного ростка ($\chi^2 = 14,649$, $p = 0,001$, ОШ = 1,250; 95 % ДИ = 1,452–130,245).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенты с ВИЧ-инфекцией независимо от стадии заболевания и получения антиретровирусной терапии с выявленными цитопениями по клиническому анализу крови должны в обязательном порядке быть направлены к гематологу для дальнейшей диагностики и коррекции выявленных изменений.

2. При выявлении у пациента с ВИЧ-инфекцией в гемограмме двухростковой цитопении необходимо проведение диагностических мероприятий, включающих иммунологическое обследование и диагностику вторичных/оппортунистических заболеваний.

3. При проведении пациентам с ВИЧ-инфекцией исследования костного мозга выявление гипоклеточности костного мозга, мегакариоцитарного, гранулоцитарного ростков, признаков диспоза должно оцениваться как факторы риска неблагоприятного исхода заболевания.

4. При проведении исследования костного мозга пациентам, не обследованным на ВИЧ-инфекцию или с отрицательным результатом исследования, при выявлении в миелограмме голаядерных клеток должно проводиться обследование на ВИЧ-инфекцию, в том числе повторно, с учетом возможности при предыдущем исследовании попадания в серонегативное окно.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АРВТ	антиретровирусная терапия
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
Г-КСФ	гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГМ-КСФ	гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ДИ	доверительный интервал
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИИ	ингибиторы интегразы
ИП	ингибиторы протеазы
МКБ-10	международная классификация болезней десятого пересмотра
М-КСФ	макрофагальный колониестимулирующий фактор
МДС	миелодиспластический синдром
ООН	Организация Объединенных Наций
ОШ	отношение шансов
НИОТ	нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ	ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ПАВ	психоактивные вещества
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РНК	рибонуклеиновая кислота
РФ	Российская Федерация
СФО	Сибирский Федеральный округ
США	Соединенные Штаты Америки
ТБ	туберкулёз
ФГБОУ ВО ОмГМУ	федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Омский государственный медицинский университет

ЦМВИ	цитомегаловирусная инфекция
ЮНЭЙДС	Объединенная программа Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИД
p	уровень значимости
χ^2	хи квадрат

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ причин смерти ВИЧ-инфицированных в 2008–2010 гг., по материалам клинической инфекционной больницы им. С. П. Боткина, г. Санкт-Петербург / А. Г. Рахманова, А. А. Яковлев, М. И. Дмитриева [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, № 3. – С. 522–526.
2. Антиретровирусная терапия: подходы к лечению и реальная практика назначений при лечении ВИЧ-инфицированных пациентов / Н. Б. Ростова, Э. С. Иванова, Н. А. Гудилина, О. В. Киселева // Медицинский альманах. – 2016. – № 1. – С. 112–116.
3. Беляков, Н. А. ВИЧ/СПИД сегодня и рядом. Пособие для людей, принимающих решения / Н. А. Беляков, А. Г. Рахманова. – Санкт-Петербург : Балтийский медицинский образовательный центр, 2013. – 110 с.
4. Беляков, Н. А. Противодействие ВИЧ-инфекции и рост заболеваемости в России / Н. А. Беляков, В. В. Рассохин, А. С. Бобрешова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2017. – Т. 9, № 2. – С. 82–90.
5. ВИЧ-инфекция и СПИД : национальное руководство / под ред. В. В. Покровского. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 608 с.
6. ВИЧ-инфекция, вторичные и коморбидные заболевания. Ч. 1: Эпидемиология и основа проблемы / Н. А. Беляков, В. В. Рассохин, Е. В. Степанова [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2018. – Т. 18, № 4. – С. 7–16.
7. Горыня, Л. А. Анемия у ВИЧ-инфицированных пациентов. Патогенез и современная терапевтическая тактика / Л. А. Горыня, В. И. Мазуров, В. Б. Мусатов // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2014. – № 2. – С. 54–65.
8. Дашук, А. М. ВИЧ/СПИД-инфекция / А. М. Дашук, Л. И. Черникова. – Харьков : С. А. М., 2015. – 248 с.
9. Ермак, Т. Н. Оппортунистические (вторичные) заболевания у больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации: структура, клиническая диагностика,

лечение. Ч. 1. Туберкулез и пневмоцистная пневмония / Т. Н. Ермак // Фарматека. – 2010. – № 4. – С. 52–56.

10. Жданова, О. В. Гематологические нарушения у пациентов с ВИЧ-инфекцией / О. В. Жданова // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2018. – Т. 2, № 4 (23). – С. 20–23.

11. Канестри, В. Г. Гематологические нарушения у больных с ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию / В. Г. Канестри, А. В. Кравченко // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т. 5, № 3. – С. 63–70.

12. Канестри, В. Г. Нарушения функционального состояния системы кроветворения у больных с ВИЧ-инфекцией / В. Г. Канестри // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2017. – Т. 9, № 2. – С. 7–15.

13. Каражас, Н. В. Лабораторная диагностика цитомегаловирусной инфекции / Н. В. Каражас, Т. Н. Рыбалкова, Л. Ф. Евсеева // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2000. – № 8. – С. 15–16.

14. Каражас, Н. В. Пневмоцистоз. Современное состояние проблемы / Н. В. Каражас // Альманах клинической медицины. – 2010. – № 23. – С. 49–55.

15. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция и СПИД / под ред. В. В. Покровского. – 4-е изд. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 160 с.

16. Коморбидные и тяжелые формы ВИЧ-инфекции в России / Н. А. Беляков, В. В. Рассохин, Т. Н. Трофимова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – № 3. – С. 9–25.

17. Куделя, Л. М. Особенности течения пневмоцистной пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией / Л. М. Куделя, В. Г. Каширских, Ю. В. Балабанова // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – № 1. – С. 15–19.

18. Летальные исходы у больных ВИЧ-инфекцией, параллели с адекватностью диагностики, диспансеризации и лечения / О. В. Азовцева, Т. С. Трофимова, Г. С. Архипов [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2018. – № 10(3). – С. 90–101. – DOI: 10.22328/2077-9828-2018-10-3-90-101.

19. Лечение ВИЧ-инфекции / О. А. Чернявская, Е. А. Иоанниди, И. В. Макарова, М. С. Тимонова // Лекарственный вестник. – 2010. – Т. 5, № 6 (38). – С. 3–9.
20. Медико-социальные последствия социально опасных заболеваний: COVID-19, туберкулез и ВИЧ-инфекция / А. Г. Рябоконь, И. А. Божков, О. Н. Владимирова, Н. В. Корнева. – Текст : электронный // Междисциплинарный альянс. Межведомственное и междисциплинарное взаимодействие при оценке здоровья и жизнедеятельности : VI ежегодная научно-практическая конференция. – URL: <https://events.webinar.ru/15890265/8077973> (дата обращения: 01.04.2022).
21. Морфологические особенности пневмоцистной пневмонии при ВИЧ-инфекции / Ю. Р. Зюзя, Ю. Г. Пархоменко, В. Н. Зимина, О. А. Тишкевич // Пульмонология. – 2012. – № 5. – С. 56–61. – DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-5-56-61.
22. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых / А. И. Мазус, Г. Д. Каминский, В. Н. Зимина [и др.]. – Москва : [Б. и.], 2014. – 75 с.
23. Нейтропении в клинической практике / Л. А. Смирнова, Д. Г. Цвирко, Ж. М. Козич [и др.] // Лечебное дело. – 2021. – Т. 76, № 1. – С. 50–56.
24. Нейтропения на фоне ВИЧ-инфекции: значение и методы коррекции / И. Л. Давыдкин, Р. К. Хайретдинов, О. Е. Данилова [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2017. – Т. 32, № 2. – С. 22–26.
25. Оппортунистические заболевания у больных ВИЧ-инфекцией в отделении интенсивной терапии / Г. М. Кожевникова, С. Л. Вознесенский, Т. Н. Ермак [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. – № 11. – С. 13–17.
26. Оппортунистические инфекции небактериальной природы как причина летальных исходов у ВИЧ-инфицированных пациентов / И. Б. Акинфиев, Д. Н. Кубрак, И. П. Балмасова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – № 7 (3). – С. 24–33.

27. Особенности течения пневмонии у ВИЧ-инфицированных пациентов / Н. Т. Ватутин, В. С. Колесников, А. А. Тараторина [и др.] // Архив внутренней медицины. – 2016. – Т. 6, № 1 (27). – С. 71–76.
28. Перегудова, А. Б. Токсоплазмоз у больных ВИЧ-инфекцией: особенности клиники и диагностики : специальность 14.01.09 «Инфекционные болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Перегудова Алла Борисовна ; ГОУ ВПО Российский университет дружбы народов. – Москва, 2013. – 115 с. – Библиогр.: с. – Текст : непосредственный.
29. Пневмоцистная пневмония у больных ВИЧ-инфекцией: клинические и диагностические аспекты / Э. Р. Самитова, А. К. Токмалаев, Т. Н. Ермак [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2007. – № 2. – С. 58–61.
30. Пневмоцистоз – актуальная иммунодефицит-ассоциированная инфекция : методические рекомендации / Н. В. Каражас, Т. Н. Рыбалкина, М. Н. Корниенко, М. В. Юдицкий. – Москва, 2009. – 75 с.
31. Покровский, В. В. Инфекция, вызываемая вирусом иммунодефицита человека, в России / В. В. Покровский // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № (11). – С. 4–11. – DOI: 10.17116/terarkh201688114-11.
32. Поражения нервной системы у больных с ВИЧ-инфекцией на опыте работы отделения паллиативной медицины / О. Н. Леонова, Е. В. Степанова, Н. В. Фоменкова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2011. – Т. 3, № 2. – С. 62–69.
33. Протоколы лечения больных ВИЧ-инфекцией / В. В. Покровский, О. Г. Юрин, А. В. Кравченко [и др.] // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2012. – № 1. – С. 56–71.
34. Пузырёва, Л. В. Заболевания органов дыхания при ВИЧ-инфекции (обзор) / Л. В. Пузырёва, А. Д. Сафонов, А. В. Мордык // Журнал инфектологии. – 2016. – Т. 8, № 2. – С. 17–25.

35. Пузырёва, Л. В. Особенности пневмоцистной пневмонии у ВИЧ-инфицированных лиц / Л. В. Пузырёва, А. Д. Сафонов, А. В. Мордык // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 3. – С. 489–485.
36. Пузырева, Л. Изучение тромбоцитопении у ВИЧ-инфицированных / Л. Пузырева, А. Сафонов // Врач. – 2017. – № 4. – С. 25–27.
37. Развитие оппортунистических поражений у больных ВИЧ-инфекцией при отсутствии выраженного иммунодефицита / Т. Н. Ермак, А. В. Кравченко, В. И. Шахгильдян [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. – № 11. – С. 9–12. – DOI: 10.26442/terarkh201890119-12.
38. Россия демонстрирует один из самых значительных темпов снижения заболеваемости и смертности от туберкулеза в мире. – URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2020/03/24/13577-rossiya-demonstriruet-odin-iz-samyh-znachitelnyh-tempov-snizheniya-zabolevaemosti-i-smertnosti-ot-tuberkuleza-v-mire> (дата обращения: 26.03.2021). – Текст : электронный.
39. Руководство по медицинской микробиологии. Кн. 3, т. 2: Оппортунистические инфекции: клинико-эпидемиологические аспекты : учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей / ред. А. С. Лабинская [и др.]. – Москва : Бином, 2014. – 880 с.
40. Справка. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 30 июня 2021 г. – URL: http://aids-centr.perm.ru/images/hiv_in_rf_30.06.2021 (дата обращения: 26.03.2022). – Текст : электронный.
41. Филиппов П. Г. ВИЧ-инфекция / П. Г. Филиппов, Ю. Я. Венгеров // Лекции по инфекционным болезням. Учебник в 2 т. Т. 2. – Москва, 2016. – С. 89–128.
42. Хаирова, Я. Р. Оппортунистические инфекции при ВИЧ-инфекции / Я. Р. Хаирова, М. И. Скороделова, М. В. Никольская // Вестник Пензенского государственного университета. – 2021. – № 2. – С. 69–72.
43. Хасанова, Г. Р. Анемия хронического заболевания и ВИЧ-инфекция / Г. Р. Хасанова // Практическая медицина. – 2012. – № 1. – С. 49–51.

44. Цинзерлинг, А. В. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза / А. В. Цинзерлинг, В. А. Цинзерлинг. – Санкт-Петербург : СОТИС, 2002. – 346 с.
45. Цитомегаловирусное поражение пищеварительного тракта у больных с ВИЧ-инфекцией / В. И. Шахгильдян, О. А. Тишкевич, Ю. Г. Пархоменко [и др.] // Терапевтический архив. – 2005. – Т. 77, № 11. – С. 14–20.
46. Шлепотина, Н. М. Токсоплазмоз при ВИЧ-инфекции: иммунологические аспекты / Н. М. Шлепотина, М. В. Пешикова // Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. – 2018. – Т. 2, № 2. – С. 75–77.
47. Юрин, О. Г. Европейские и американские рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции / О. Г. Юрин, О. С. Ефремова // Медицинский совет. – 2017. – № 4. – С. 67–72. – DOI: 10.21518/2079-701X-2017-4-67-72.
48. A study for precision diagnosing and treatment strategies in difficult-to-treat AIDS cases and HIV-infected patients with highly fatal or highly disabling opportunistic infections / Y. Li, Y. M. Zeng, Y. Q. Lu [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2020. – Vol. 99, № 20. – P. 20146. – DOI: 10.1097/MD.00000000000020146.
49. A systematic review of the number needed to screen to detect a case of active tuberculosis in different risk groups / A. E. Shapiro, R. Chakravorty, T. Akande [et al.]. – 2021. URL: https://www.who.int/tb/Review3NNS_case_active_TB_riskgroups.pdf (access date: 27.03.2022). – Text : electronic.
50. Aberg, J. HIV: primary and secondary prophylaxis for opportunistic infections / J. Aberg, W. Powderly // BMJ Clin Evid. – 2010 – URL : www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3217757/pdf/2010-0908.pdf (access date: 1.04.2022). – Text : electronic.
51. Absence of cerebrospinal fluid pleocytosis in tuberculous meningitis is a common occurrence in HIV co-infection and a predictor of poor outcomes / F. V. Cresswell, A. S. Bangdiwala, D. B. Mehta [et al.] // Int. J. Inf. Dis. – 2018. – Vol. 68. – P. 77–78. – DOI: 10.1016/j.ijid.2018.01.014.

52. Accelerated neutrophil apoptosis in the acquired immunodeficiency syndrome / D. L. Pitrak, H. C. Tsai, K. M. Mullane [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1996. – Vol. 98, № 12. – P. 2714–2719. – DOI: 10.1172/JCI119096.

53. Acute HIV infection presenting as hemophagocytic lymphohistiocytosis: case report and review of the literature / E. Ison, E. Mahe, J. Gill, J. Conly // *BMC Infect Dis.* – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 633. – DOI: 10.1186/s12879-017-2732-y.

54. Advances toward Curing HIV-1 Infection in Tissue Reservoirs / L. J. Henderson, L. B. Reoma, J. A. Kovacs, A. Nath // *J Virol.* – 2020. – Vol. 94, № 3. – P. 00375–19. – DOI: 10.1128/JVI.00375-19.

55. AIDS-related bone marrow lesions-myelodysplastic features or predominant inflammatory-reactive changes (HIV-myelopathy). A comparative morphometric study by immunohistochemistry with special emphasis on apoptosis and PCNA-labeling / J. Thiele, T. K. Zirbes, H. P. Bertsch [et al.] // *Anal. Cell. Pathol.* – 1996. – Vol. 11, № 3. – P. 141–157.

56. Altered clonogenic capability and stromal cell function characterize bone marrow of HIV-infected subjects with low CD4⁺ T cell counts despite viral suppression during HAART / A. Isgrò, W. Leti, W. De Santis [et al.] // *Clin. Inf. Dis.* – 2008. – Vol. 46, № 12. – P. 1902–1910. – DOI: 10.1086/588480.

57. Anemia among HIV Infected Individuals Taking ART with and without Zidovudine at Addis Ababa, Ethiopia / Z. Tamir, J. Alemu, A. Tsegaye // *Ethiop J Health Sci.* – 2018. – Vol. 28, № 1. – P. 73–82. DOI: 10.4314/ejhs.v28i1.9.

58. Anemia and its associated factors among adult people living with human immunodeficiency virus at Wolaita Sodo University teaching referral hospital / T. A. Ageru, M. M. Koyra, K. D. Gidebo, T. L. Abiso // *PLoS One.* – 2019. – № 10. – P. 0221853. – Electronic text. – DOI: 10.1182/blood-2018-01-791400.

59. Anemia and Nutritional Status in Tuberculosis Patients / S. Chhabra, A. Kashyap, M. Bhagat [et al.] // *Int J Appl Basic Med Res.* – 2021. – Vol. 11, № 4. – P. 226 – 230. – DOI: 10.4103/ijabmr.ijabmr_76_21.

60. Anaemia in patients with HIV-associated TB: relative contributions of anaemia of chronic disease and iron deficiency / A. D. Kerkhoff, G. Meintjes, J. Opie

[et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2016. – Vol. 20, №2. – P. 193–201. – DOI: 10.5588/ijtld.15.0558.

61. Anemia in tuberculosis cases: A biomarker of severity? / E. B. de Mendonça, C. A. Schmalt, F. M. Sant'Anna [et al.] // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 2, № 16. – P. e0245458. – DOI: 10.1371/journal.pone.0245458.

62. Anemia, Iron Status, and HIV: A Systematic Review of the Evidence / A. I. Abioye, C. T. Andersen, C. R. Sudfeld, W. W. Fawzi // *Adv Nutr.* – 2020. – Vol. 11, № 5. – P. 1334–1363.

63. Anemia risk factors among people living with HIV across the United States in the current treatment era: a clinical cohort study / B. N. Harding, B. M. Whitney, R. M. Nance [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 238. – DOI: 10.1186/s12879-020-04958-z.

64. Association of hematological profile of human immunodeficiency virus-positive patients with clinicoimmunologic stages of the disease / S. E. Mathews, D. Srivastava, R. Balayadav, A. Sharma // *J Lab Physicians.* – 2013. – Vol. 5, № 1. – P. 34–37. – DOI: 10.4103/0974-2727.115929.

65. Atta, M. G. Clinical Pharmacology in HIV Therapy / M. G. Atta, S. De Seigneux, G. M. Lucas // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2019. – Vol. 7, № 14 (3). – P. 435–444. DOI: 10.2215/CJN.02240218.

66. Auld, S. C. HIV and the tuberculosis "set point": how HIV impairs alveolar macrophage responses to tuberculosis and sets the stage for progressive disease / S. C. Auld, B. S. Staitieh // *Retrovirology.* – 2020. – № Vol. 17, № 1. – P. 32. – DOI: 10.1186/s12977-020-00540-2.

67. Back, D. The challenge of HIV treatment in an era of polypharmacy / D. Back, C. Marzolini // *J Int AIDS Soc.* – 2020. – Vol. 23, № 2. – P. 25449. – DOI: 10.1002/jia2.25449

68. Bale, M. J. Review: HIV-1 phylogeny during suppressive antiretroviral therapy / M. J. Bale, M. F. Kearney // *Curr Opin HIV AIDS.* – 2019. – Vol. 14, № 3. – P. 188–193. – DOI: 10.1097/COH.0000000000000535.

69. Balea, M. Hematologic manifestations of infection with the human immunodeficiency virus / M. Balea // *Rom. J. Int. Med.* – 1994. – Vol. 32, № 2. – P. 87–118.

70. Benign ethnic neutropenia in a South African population, and its association with HIV acquisition and adverse event reporting in an HIV vaccine clinical trial / R. Mpofu, K. Ot wombe, K. Mlisana [et al.] // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16, № 1. – P. 0241708. – DOI: 10.1371/journal.pone.0241708.

71. Bisetegn, H. The prevalence of thrombocytopenia and leucopenia among people living with HIV/AIDS in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis / H. Bisetegn, H. Ebrahim // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16, № 9. – P. e0257630. – DOI: 10.1371/journal.pone.0257630.

72. Bloch, M. Prescribing pre-exposure prophylaxis for HIV / M. Bloch // *Aust Prescr.* – 2020. – Vol. 43, № 6. – P. 200–203. – DOI: 10.18773/austprescr.2020.057.

73. Block-And-Lock Strategies to Cure HIV Infection / G. Vansant, A. Bruggemans, J. Janssens, Z. Debyser // *Viruses.* – 2020. – Vol. 12, № 1. – P. 84. – DOI: 10.3390/v12010084.

74. Bone marrow abnormalities in HIV disease / A. Tripathi, M. Radhieka, K. Pramila [et al.] // *J. Assoc. Phys. India.* – 2005. – Vol. 53. – P. 705–710.

75. Broadly neutralizing antibody-derived CAR T cells reduce viral reservoir in individuals infected with HIV-1 / B. Liu, W. Zhang, B. Xia [et al.] // *Clin Invest.* – 2021. – Vol. 131, № 19. – P. 150211. – DOI: 10.1172/JCI150211.

76. Burden of anemia and its association with HAART in HIV infected children in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis / F. Wagnew, S. Eshetie, A. Alebel [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 1032. – DOI: 10.1186/s12879-019-4656-1.

77. Buskin, S. E. Anemia and its treatment and outcomes in persons infected with human immunodeficiency virus / S. E. Buskin, P. S. Sullivan // *Transfusion.* – 2004. – Vol. 44, № 6. – P. 826–832. – DOI: 10.1111/j.1537-2995.2004.03359.x.

78. Cao, W. Optimizing Treatment for Adults with HIV/AIDS in China: Successes over Two Decades and Remaining Challenges / W. Cao, E. Hsieh, T. Li. //

Curr HIV/AIDS Rep. – 2020. – Vol. 17, № 1. – P. 26–34. – DOI: 10.1007/s11904-019-00478-x.

79. Caskey, M. Broadly neutralizing antibodies for the treatment and prevention of HIV infection / M. Caskey // Curr Opin HIV AIDS. – 2020. – Vol. 15, № 1. – P. 49–55. – DOI: 10.1097/COH.0000000000000600.

80. Castro-Gonzalez, S. Barriers for HIV Cure: The Latent Reservoir / S. Castro-Gonzalez, M. Colomer-Lluch, R. Serra-Moreno // AIDS Res Hum Retroviruses. – 2018. – Vol. 34, № 9. – P. 739–759. – DOI: 10.1089/AID.2018.0118.

81. Cerebral toxoplasmosis complicating the acquired immunodeficiency syndrome: clinical and neuropathological findings in 27 patients / B. A. Navia, C. K. Petito, J. W. Gold [et al.] // Ann. Neurol. – 1986. – Vol. 19, № 3. – P. 224–238. – DOI: 10.1002/ana.410190303.

82. Choice of initial antiretroviral drugs and treatment outcomes among HIV-infected patients in sub-Saharan Africa: systematic review and meta-analysis of observational studies / T. A. Ayele, A. Worku, Y. Kebede [et al.] // BMC. Syst. rev. – 2017. – Vol. 6, № 1. – P. 173. – DOI: 10.1186/s13643-017-0567-7.

83. Common and Rare Hematological Manifestations and Adverse Drug Events during Treatment of Active TB: A State of Art / M. L. Minardi., E. Fato., F. Di Gennaro [et al.] // Microorganisms. – 2021. – Vol. 9, № 7. – P. 1477. – DOI: 10.3390/microorganisms9071477.

84. Comparative efficacy and safety and dolutegravir and lamivudine in treatment naive HIV patients / M. Radford, D. C. Parks, S. Ferrante, Y. Punekar // AIDS. – 2019. – Vol. 33, № 11. – P. 1739–1749. – DOI: 10.1097/QAD.0000000000002285.

85. Corado, K. C. Two-drug regimens for treatment of naïve HIV-1 infection and as maintenance therapy / K. C. Corado, M. R. Caplan, E. S. Daar // Drug Des Devel Ther. – 2018. – Vol. 17, № 12. – P. 373–374.

86. Curing HIV: Seeking to Target and Clear Persistent Infection / D. M. Margolis, N. M. Archin, M. S. Cohen [et al.] // Cell. – 2020. – Vol. 181, № 1. – P. 189–206. – DOI: 10.1016/j.cell.2020.03.005.

87. Currier, J. S. CROI 2019: complications and coinfections in HIV infection / J. S. Currier, D. V. Havlir // *Top Antivir Med.* – 2019. – Vol. 27, № 1. – P. 34–40.
88. Das, A. T. Elimination of infectious HIV DNA by CRISPR-Cas9 / A. T. Das, C. S. Binda, B. Berkhout // *Curr Opin Virol.* – 2019. – № 38. – P. 81–88. – DOI: 10.1016/j.coviro.2019.07.001.
89. Dhurve, S. A. Bone Marrow Abnormalities in HIV Disease / S. A. Dhurve, A. S. Dhurve // *Med. J. Hematol. Inf. Dis.* – 2013. – Vol. 5, № 1. – P. e2013033. – DOI: 10.4084/MJHID.2013.033.
90. Durandt, C. HIV and haematopoiesis / C. Durandt, J. C. Potgieter, R. Khoosal // *S Afr Med J.* – 2019. – Vol. 5, № 8. – P. 41–46. – DOI: 10.7196/SAMJ.2019.v109i8b.13829
91. Early antiretroviral therapy for HIV-infected patients admitted to an intensive care unit (EARTH-ICU): A randomized clinical trial / M. Boniatti, J. A Pellegrini, L. S. Marques [et al.] // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15, № 9. – P. 0239452. – DOI: 10.1371/journal.pone.0239452.
92. Early loss of circulating hematopoietic progenitors in HIV-1 infected subjects / G. P. Bagnara, G. Zauli, M. Giovanni [et al.] // *Exp. Hematol.* – 1990. – Vol. 18, № 5. – P. 426–430.
93. Eggleton, J. S. Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) / J. S. Eggleton, S. Nagalli // *Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing*, 2022. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32119420> // (access date: 5.12.2022). – Text : electronic.
94. Evaluation of Peripheral Blood Parameters of Pulmonary Tuberculosis Patients at St. Paul's Hospital Millennium Medical College, Addis Ababa, Ethiopia: Comparative Study / D. Kahase, A. Solomon, M. Alemayehu // *J Blood Med.* – 2020. – Vol. 1, № 11. – P. 115–121. – DOI: 10.2147/JBM.S237317.
95. Evans, R. H. Haematological aspects of HIV infection / R. H. Evans, D. T. Scadden // *Bail. Best Pract. Res. Clin. Haematol.* – 2000. – Vol. 13, № 2. – P. 215–230. – DOI: 10.1053/beh.1999.0069.

96. Extrapulmonary and disseminated pneumocystosis in AIDS / A. Grasland, J. Pouchot, C. Michon [et al.] // *Ann. Int. Med.* – 1997. – Vol. 148, № 2. – P. 177–183.
97. Fast-Track: ending the AIDS epidemic by 2030. – Text : electronic // UNAIDS : [site]. – URL: https://www.unaids.org/en/resources/documents/2014/JC2686_WAD2014report (publication date: 18.11.2014 01).
98. Frosted branch angiitis due to cytomegalovirus-associated unmasking immune reconstitution inflammatory syndrome: a case report and literature review / S. Tang, N. Zhao, L. Y. Wang, Y. Wen // *BMC Infect Dis.* – 2021– Vol. 21, № 1. – P. 613. – DOI: 10.1186/s12879-021-06311-4.
99. Fulminant and Diffuse Cerebral Toxoplasmosis as the First Manifestation of HIV Infection: A Case Presentation and Review of the Literature / F. S. Abbasi, A. Khajeh, A. Khosravi [et al.] // *Am J Case Rep.* – 2020. – № 21. – P. 91962. – DOI: 10.12659/AJCR.919624.
100. Global HIV & AIDS statistics – fact sheet // UNAIDS : [site]. – URL : www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet (access date: 01.04.2022). – Text : electronic.
101. Global tuberculosis report 2020: World Health Organization. – WHO, 2020. – URL : www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/9789240013131 (access date: 01.04.2022). – Text : electronic.
102. Gordon, S. Naked megakaryocyte nuclei in bone marrows of patients with acquired immunodeficiency syndrome: a somewhat specific finding / S. Gordon, S. Lee // *Mod. Pathol.* – 1994. – Vol. 7, № 2. – P. 166–168.
103. Gruell, H. Antibody-mediated prevention and treatment of HIV-1 infection / H. Gruell, F. Klein // *Retrovirology.* – 2018. – Vol. 15, № 1. – P. 73. – DOI: 10.1186/s12977-018-0455-9.
104. Guideline on When to Start antiretroviral Therapy and on Pre-Exposure Prophylaxis for HIV / World Health Organization. – 2015. – URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186275/9789241509565_eng.pdf (access date: 01.04.2022). – Text : electronic.

105. Gupta, M. Cytomegalovirus / M. Gupta, M. Shorman. – Treasure Island (FL) : Stat Pearls Publishing, 2020. – 8 c. – Bookshelf ID: NBK459185. – Text : electronic.

106. Hematological Abnormalities of Pulmonary Tuberculosis Patients with and without HIV at the University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia: A Comparative Cross-Sectional Study / F. Abay, A. Yalew, A. Shibabaw [et al.] // *Tuberc Res Treat.* – 2018 – Vol. 30, № 18. – P. e5740951. – DOI: 10.1155/2018/5740951.

107. Haematological Changes among HIV-Positive Persons on Antiretroviral Therapy at a Tertiary Hospital in Ghana / D. Obiri-Yeboah, A. Charwudzi, I. Baidoo [et al.] // *West Afr J Med.* – 2020 – Vol. 37, № 1 – P. 40–47.

108. Hermans, P. Haematopoietic growth factors as supportive therapy in HIV-infected patients / P. Hermans // *AIDS.* – 1995. – № 2. – P. 9–14.

109. HIV infection and multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis / Z. Z. Sultana, F. U. Hoque, J. Beyene [et al.] // *BMC Inf. Dis.* – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 51. – DOI: 10.1186/s12879-020-05749-2.

110. HIV treatment in Guinea-Bissau: room for improvement and time for new treatment options / S. Jespersen, F. Månsson, J. Lindman [et al.] // *AIDS Res Ther.* – 2020. – Vol. 17, № 1. – P. 3. – DOI: 10.1186/s12981-020-0259-6.

111. HIV/AIDS late presentation and its associated factors in China from 2010 to 2020: a systematic review and meta-analysis / C. Sun, J. Li, X. Liu [et al.]. // *AIDS Res Ther.* – 2021. – Vol. 18, № 1. – P. 96. – DOI: 10.1186/s12981-021-00415-2.

112. HIV-1 drug resistance before initiation or re-initiation of first-line antiretroviral therapy in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-regression analysis / R. K. Gupta, J. Gregson, N. Parkin [et al.] // *Lancet Inf. Dis.* – 2018. – Vol. 18, № 3. – P. 346–355. – DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30702-8.

113. HIV-1 infection and hematologic picture / M. C. Re, G. Zauli, G. Furlini [et al.] // *Microbiologica.* – 1991. – Vol. 14, № 2. – P. 165–176.

114. HIV-1 Integrase Inhibitors: A Comparative Review of Efficacy and Safety / K. K. Scarsi, J. P. Havens, A. T. Podany [et al.]. // *Drugs.* – 2020. – Vol. 80. № 16. – P. 1649–1676. – DOI: 10.1007/s40265-020-01379-9.

115. HIV-associated lung infections and complications in the era of combination antiretroviral therapy / K. Crothers, B. W. Thompson, K. Burkhardt [et al.] // *Proc Am Thorac Soc.* – 2011. – Vol. 8, № 3. – P. 275–281. – DOI: 10.1513/pats.201009-059WR.
116. HIV Pre-exposure Prophylaxis in the LGBTQ Community: A Review of Practice and Places / D. J. Dorcé-Medard, O. E. Okobi, D. O. J. Grieb [et al.] // *Cureus.* – 2021 – Vol. 13, № 6. – P. e15518. – DOI: 10.7759/cureus.15518.
117. Ho, J. Passive case finding for tuberculosis is not enough / J. Ho, G. J. Fox, B. J. Marais // *Int. J. Mycobacteriol.* – 2016. – Vol. 5, № 4. – P. 374–378. – DOI: 10.1016/j.ijmyco.2016.09.023.
118. How about the quality and recommendation on prevention, diagnosis, and treatment of HIV/AIDS guidelines developed by WHO: A protocol for systematic review / Q. Zhu, P. Fang, Y. Zhao [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2020. – Vol. 99, № 52. – P. e23638. – DOI: 10.1097/MD.00000000000023638.
119. Huang, L. Clinical and translational research in pneumocystis and pneumocystis pneumonia / L. Huang // *Parasite.* – 2011. – Vol. 18, № 1. – P. 3–11. – DOI:10.1051/parasite/2011181003.
120. Huynh, K. HIV Prevention / K. Huynh., P. G. Gulick // *Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2022. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539787/> (access date: 5.12.2022). – Text : electronic.*
121. Immunhistochemie und Morphometrie am Knochenmark bei Immunodefektsyndrom unter besonderer Berücksichtigung von Megakaryopoiese und Makrophagen = [Immunohistochemistry and morphometry of bone marrow in acquired immunodeficiency syndrome with special emphasis on megakaryopoiesis and macrophages] / J. Thiele, B. Titius, D. Dienemann [et al.] // *Verh. Dtsch. Ges. Pathol.* – 1991. – Vol. 75. – P. 126–130.
122. Incidence of Opportunistic Infections and the Impact of Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Adults in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-analysis / A. Low, G. Gavrilidis, N. Larke [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2016. – Vol. 62, № 12. – P. 1595–1603. – DOI: 10.1093/cid/ciw125.

123. Indicative morphological myelodysplastic alterations of bone marrow in overt AIDS / A. Candido, P. Rossi, G. Menichella [et al.] // *Haematologica*. – 1990. – Vol. 75, № 4. – P. 327–333.

124. Infection and replication of HIV-1 in purified progenitor cells of human bone marrow / T. M. Folks, S. W. Kessler, J. M. Orenstein [et al.] // *Science*. – 1998. – Vol. 242. – P. 919–922. – DOI: 10.1126/science.2460922.

125. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection / J. D. Lundgren, A. G. Babiker, F. Gordin [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 373, № 9. – P. 795–807. – DOI: 10.1056/NEJMoa1506816.

126. Initiation, discontinuation, and restarting HIV pre-exposure prophylaxis: ongoing implementation strategies / S. E. Rutstein, D. K. Smith, S. Dalal [et al.]. // *Lancet HIV*. – 2020 – Vol. 7. № 10. – P. e721–e730. – DOI: 10.1016/S2352-3018(20)30203-4.

127. Influence of Combination Antiretroviral Therapy on HIV-1 Serological Responses and Their Implications: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. Liang, H. Lin, E. E. Dzakah [et al.] // *Front Immunol.* – 2022. – №13 – P. 844023. – DOI: 10.3389/fimmu.2022.844023.

128. Insight into treatment of HIV infection from viral dynamics models / A. L. Hill, D. S. Rosenbloom, M. A. Nowak, R. F. Siliciano // *Immunol Rev.* – 2018. – Vol. 85, № 1. – P. 9–25. – DOI: 10.1111/imr.12698.

129. Integrated HIV testing, prevention, and treatment intervention for key populations in India: a cluster-randomised trial / S. S. Solomon, S. Solomon, A. M. McFall [et al.] // *Lancet HIV*. – 2019. – Vol. 6, № 5. – P. 283-e, 296. – DOI: 10.1016/S2352-3018(19)30034-7.

130. Intensified tuberculosis case finding among HIV-infected persons using a WHO symptom screen and Xpert® MTB/RIF / M. W. Adelman, M. Tsegaye, R. R. Kempker [et al.] // *Int. J. Tub. Lung dis.* – 2015. – Vol. 19, № 10. – P. 1197–1203. – DOI: 10.5588/ijtld.15.0230.

131. Interactions of HIV and Antiretroviral Therapy With Neutrophils and Platelets / M. Madzime, T. M. Rossouw, A. J. Theron [et al.] // *Front Immunol.* – 2021. – № 12. – P. 634386. – DOI: 10.3389/fimmu.2021.634386.

132. International HIV-associated Opportunistic Pneumonias (IHOP) Study; Lung HIV Study. HIV-associated Pneumocystis pneumonia / L. Huang, A. Cattamanchi, J. L. Davis [et al.] // *Proc Am Thorac Soc.* – 2011. – Vol. 8, № 3. – P. 294–300. – DOI: 10.1513/pats.201009-062WR.

133. Iron homeostasis during anemia of inflammation: a prospective study of patients with tuberculosis / C. I. Cercamond, N. U. Stoffel, D. Moretti [et al.] // *Blood.* – 2021. – Vol. 138, № 15. – P. 1293–1303. – DOI: 10.1182/blood.2020010562.

134. José, R. J. Opportunistic bacterial, viral and fungal infections of the lung / R. J. José, J. S. Brown // *Medicine (Abingdon).* – 2016. – Vol. 44, № 6. – P. 378–383. – DOI: 10.1016/j.mpmed.2016.03.015.

135. Kemnic, T. R. HIV Antiretroviral Therapy / T. R. Kemnic, P. G. Gulick. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2021. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513308/> (access date: 1.04.2022). – Text : electronic.

136. Landonio, G. HIV-related thrombocytopenia / G. Landonio, A. Nosari, F. Spinelli // *New Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 24. – P. 1785.

137. Lawn, S. D. Optimum time to start antiretroviral therapy during HIV-associated opportunistic infections / S. D. Lawn, M. E. Török, R. Wood // *Curr Opin Infect Dis.* – 2011. – Vol. 24, № 1. – P. 34–42. – DOI: 10.1097/QCO.0b013e3283420f76.

138. Long-acting HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) approaches: recent advances, emerging technologies, and development challenges / V. Agrahari, S. M. Anderson, M. M. Peet [et al.] // *Clark Expert Opin Drug Deliv.* – 2022. – Vol. 19, № 10. – P. 1365–1380. – DOI: 10.1080/17425247.2022.2135699.

139. Management of HIV-infected patients in the intensive care unit / F. Barbier, M. Mer, P. Szychowiak [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2020. – Vol. 46, № 2. – P. 329–342. – DOI: 10.1007/s00134-020-05945-3.

140. Manaye, Y. Time to Development of Anemia and Predictors among HIV-Infected Patients Initiating ART at Felege Hiwot Referral Hospital, Northwest Ethiopia: A Retrospective Follow-Up Study / Y. Manaye, A. Asrat, E. W. Mengesha // *Biomed Res Int.* – 2020. – P. 7901241. – DOI: 10.1155/2020/7901241.

141. Manosuthi, W. Integrated therapy for HIV and tuberculosis / W. Manosuthi, S. Wiboonchutikul, S. Sungkanuparph // *AIDS Res. Ther.* – 2016. – Vol. 13. – P. 22. – DOI: 10.1186/s12981-016-0106-y.

142. Marchionatti, A. Anemia and thrombocytopenia in people living with HIV/AIDS: a narrative literature review / A. Marchionatti, M. Parisi // *Int Health.* – 2021. – Vol. 13. – P. 98–109. – DOI: 10.1093/inthealth/ihaa036.

143. Møller, T. Haematologiske forandringer ved infektion med human immunodefekt virus (HIV-1) = [Hematological changes associated with human immunodeficiency virus (HIV-1) infection] / T. Møller, H. C. Hasselbalch // *Ugeskr Laeger.* – 1993. – Vol. 19. – P. 1442–1446.

144. Morris, A. Colonization by *Pneumocystis jirovecii* and its role in disease / A. Morris, K. A. Norris // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2012. – Vol. 25, № 2. – P. 297–317. – DOI: 10.1128/CMR.00013-12.

145. Moses, A. V. Human immunodeficiency virus infection of bone marrow endothelium reduces induction of stromal hematopoietic growth factors / A. V. Moses, S. Williams, M. L. Heneveld [et al.] // *Blood.* – 1996. – Vol. 87, № 3. – P. 919–925.

146. Murphy, M. Incidence and mechanism of neutropenia and thrombocytopenia in patients with human immunodeficiency virus infection / M. Murphy, P. Metcalfe, A. Waters [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 1987. – Vol. 66, № 3. – P. 337–340.

147. Nganga, E. C. Spectrum of imaging findings in AIDS-related diffuse large B cell lymphoma / E. C. Nganga, S. Gitau // *Insights Imaging.* – 2010. – Vol. 11, № 1. – P. 67. – DOI: 10.1186/s13244-020-00871-w.

148. Ng'uni, T. Major Scientific Hurdles in HIV Vaccine Development: Historical Perspective and Future Directions. / T. Ng'uni, C. Chasara, Z. M. Ndhlovu. // *Front Immunol.* – 2020. – № 11. – P. 590780. – DOI: 10.3389/fimmu.2020.590780.

149. Nissapatorn, V. Toxoplasmosis in HIV/AIDS: a living legacy / V. Nissapatorn // *South. Asian J. Trop. Med. Pub. Health.* – 2009. – Vol. 40, № 6. – P. 1158–1178.
150. Oka, S. AIDS at 40th: The progress of HIV treatment in Japan / S. Oka. // *Glob Health Med.* – 2022. – Vol. 4, № 1. – P. 1–8. – DOI: 10.35772/ghm.2021.01120.
151. Opportunistic parasitic infections in patients with human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome: A review / D. A. Laksemi, L. T. Suwanti, M. Mufasirin [et al.] // *Vet World.* – 2019. – Vol. 13, № 4. – P. 716–725. – DOI: 10.14202/vetworld.2020.716-725.
152. Oum, S. Assessing Global HIV Targets in PEPFAR Countries: A Dashboard / S. Oum, A. Carbaugh, J. Katesr // *Global Health Policy* : [site]. – URL: www.kff.org/global-health-policy/issue-brief/assessing-global-hiv-targets-in-pepfar-countries-a-dashboard (publication date: 10.02.2021). – Text : electronic.
153. Parinitha, S. Haematological changes in HIV infection with correlation to CD4 cell count / S. Parinitha, M. Kulkarni // *Australas Med J.* – 2012. – Vol. 5, № 3. – P. 157–162. – DOI: 10.4066/AMJ.20121008.
154. Palmblad, J. How we diagnose neutropenia in the adult and elderly patient / J. Palmblad, C. Dufour, H. A. Papadaki // *Haematologica.* – 2014. – № 99. – P. 1130–1133.
155. Pathogenesis, clinical course, and recent issues in HIV-1-infected Japanese hemophiliacs: a three-decade follow-up / S. Oka, K. Ikeda, M. Takano [et al.]. // *Glob Health Med.* – 2020. – Vol. 2, № 1. – P. 9–17. – DOI: 10.35772/ghm.2019.01030.
156. Phelps, M. Contribution to HIV Prevention and Treatment by Antibody-Mediated Effector Function and Advances in Broadly Neutralizing Antibody Delivery by Vectored Immunoprophylaxis / M. Phelps, A. B. Balazs // *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 8, № 12. – P. 734304. – DOI: 10.3389/fimmu.2021.734304.
157. Platelets in Viral Infections – Brave Soldiers or Trojan Horses / W. C. Schrottmaier, A. Schmuckenschlager, A. Pirabe [et al.] // *Front Immunol.* – 2022. – № 13 – P. 856713. – DOI: 10.3389/fimmu.2022.856713.

158. *Pneumocystis jirovecii*-from a commensal to pathogen: clinical and diagnostic review / M. Sokulska, M. Kicia, M. Wesołowska, A. B. Hendrich // *Parasitol Res.* – 2015. – Vol. 114, № 10. – P. 3577–3585. – DOI: 10.1007/s00436-015-4678-6.

159. *Pneumocystis pneumonia* in the twenty-first century: HIV-infected versus HIV-uninfected patients / C. Cillóniz, C. Dominedò, M. J. Álvarez-Martínez [et al.] // *Expert Rev Anti Infect Ther.* – 2019. – Vol. 17, № 10. – P. 787–801. – DOI: 10.1080/14787210.2019.1671823.

160. Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) for HIV Prevention Among Men Who Have Sex with Men (MSM): A Scoping Review on PrEP Service Delivery and Programming / A. Hillis, J. Germain, V. Hope [et al.] // *AIDS Behav.* – 2020. – Vol. 24, № 11. – P. 3056–3070. – DOI: 10.1007/s10461-020-02855-9.

161. Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) in the Prevention of HIV: Strategies, Target Populations and Upcoming Treatments / A. E. Özdener-Poyraz, M. Slugocki, J. Kalabalik-Hoganson [et al.] // *HIV AIDS (Auckl).* – 2020 – № 12. – P. 283–293. – DOI: 10.2147/HIV.S216024.

162. Pretorius, E. Platelets in HIV: A Guardian of Host Defence or Transient Reservoir of the Virus? / E. Pretorius // *Front Immunol.* – 2021. – № 12. – P. e649465. – DOI: 10.3389/fimmu.2021.649465.

163. Prevalence and correlates of cytopenias in HIV-infected adults initiating highly active antiretroviral therapy in Uganda / R. Kyeyune, E. Saathoff, A. E. Ezeamama [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2014. – № 14. – P. 496. – DOI: 10.1186/1471-2334-14-496.

164. Prevalence, characteristics, and predictors of tuberculosis associated anemia / A. Mukherjee, N. Kaeley, M. Dhar [et al.] // *J Family Med Prim Care.* – 2019. – Vol. 8, № 7. – P. 2445–2449. – DOI: 10.4103/jfmprc.jfmprc_311_19.

165. Prevalence of anemia among patients with tuberculosis: A systematic review and meta-analysis / S. Barzegari, M. Afshari, M. Movahednia [et al.] // *Indian J Tuberc.* – 2019. – Vol. 66, № 2 – P. 299–307. – DOI: 10.1016/j.ijtb.2019.04.002.

166. Prevalence of anemia among people living with HIV: A systematic review and meta-analysis / G. Cao, Y. Wang, Y. Wu [et al.] // *Clinical Medicine*. – 2022. – № 44. – P. 101283. – DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101283.

167. Prevalence of cytopenias in both HAART and HAART naïve HIV infected adult patients in Ethiopia: a cross sectional study / T. E. Fekene, L. H. Juhar, C. H. Mengesha [et al.] // *BMC Hematol.* – 2018. – Apr. 5. – Vol. 18. – P. 8. – DOI: 10.1186/s12878-018-0102-7.

168. Profile of hematological abnormalities of Indian HIV infected individuals / B. Dikshit, A. Wanchu, R. K. Sachdeva [et al.] // *BMC Blood Disord.* – 2009. – Vol. 9. – P. 5. – DOI: 10.1186/1471-2326-9-5.

169. Rahbar, A. Human cytomegalovirus infection of endothelial cells triggers platelet adhesion and aggregation // A. Rahbar, C. Söderberg-Nauclér // *J Virol.* – 2005. – Vol. 79, № 4. – P. 2211–2220. – DOI: 10.1128/JVI.79.4.2211-2220.2005.

170. Recent Advances in the Development of Integrase Inhibitors for HIV Treatment / J. Trivedi, D. Mahajan, R. J. Jaffe [et al.] // *Curr HIV/AIDS Rep.* – 2020. – Vol. 17, № 1. – P. 63–75. – DOI: 10.1007/s11904-019-00480-3.

171. Recovery of haematopoietic abnormalities in HIV-1 infected patients treated with HAART / A. Isgrò, L. De Vita, I. Mezzaroma [et al.] // *AIDS*. – 1999. – Vol. 13, № 17. – P. 2486–2488. – DOI: 10.1097/00002030-199912030-00027.

172. Reinvigorating the AIDS response to catalyse sustainable development and United Nations reform: Report of the Secretary-General. 7 April 2017 / United Nations ; General Assembly. – URL: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20170601_SG_Report_on_HIV.pdf (access date 01.04.2022). – Text : electronic.

173. Relationship Between Anemia and Systemic Inflammation in People Living With HIV and Tuberculosis: A Sub-Analysis of the CADIRIS Clinical Trial / M. Araújo-Pereira, D. Barreto-Duarte, M. B. Arriaga [et al.] // *Front Immunol.* – 2022. – Vol. 13 – P. e916216. – DOI: 10.3389/fimmu.2022.916216.

174. Reported Tuberculosis in the United States, 2020 / Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention. – URL:

www.cdc.gov/tb/statistics/reports/2020/table11 (access date: 01.04.2022). – Text : electronic.

175. Response of severe HIV-associated thrombocytopenia to highly active antiretroviral therapy including protease inhibitors / S. Carbonara, G. Fiorentino, G. Serio [et al.] // *J. Inf. Dis.* – 2001. – Vol. 42, № 4. – P. 251–256. – DOI: 10.1053/jinf.2001.0833.

176. Review of cytomegalovirus coinfection in HIV-infected individuals in Africa / H. L. Grønberg, S. Jespersen, B. L. Hønge [et al.] // *Rev. Med. Virol.* – 2017. – Vol. 27, № 1. – P. 1907. – DOI: 10.1002/rmv.1907.

177. Sadiq, U. Prevention Of Opportunistic Infections In HIV/AIDS / U. Sadiq // Treasure Island (FL): StatPearls Publishing – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513345> (access date: 1.04.2022). – Text : electronic.

178. Screening and testing for tuberculosis among the HIV-infected: outcomes from a large HIV programme in western Kenya / P. Owiti, D. Onyango, R. Momanyi, A. D. Harries // *BMC Public Health.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 29. – DOI: 10.1186/s12889-018-6334-4.

179. Secondary colony formation after long-term bone marrow culture using peripheral blood and bone marrow of HIV-infected patients / E. M. Sloand, N. S. Young, T. Sato [et al.] // *AIDS.* – 1997. – Vol. 11, № 13. – P. 1543–1553. – DOI: 10.1097/00002030-199713000-00002.

180. Sengupta, S. Targeting the Latent Reservoir for HIV-1 / S. Sengupta, R. F. Siliciano // *Immunity.* – 2018. – № 5. – P. 872–895. – DOI: 10.1016/j.immuni.2018.04.030.

181. Schinazi, R. F. The best backbone for HIV prevention, treatment, and elimination: Emtricitabine + tenofovir / R. F. Schinazi, D. Patel, M. Ehteshami // *Antivir Ther.* – 2022. – Vol. 27, № 2. – P. 13596535211067599. – DOI: 10.1177/13596535211067599.

182. Straubinger, T. Modeling HIV Pre-Exposure Prophylaxis / T. Straubinger, K. Kay, R. Bies // *Front Pharmacol.* – 2020. – Vol. 31, № 10. – P. 1514. – DOI: 10.3389/fphar.2019.01514.
183. Summers, N. A. Management of Advanced HIV Disease / N. A. Summers, W. S. Armstrong // *Infect Dis Clin North Am.* – 2019. – Vol. 33, № 3. – P. 743–767. – DOI: 10.1016/j.idc.2019.05.005.
184. Tasaka, S. Recent Advances in the Diagnosis and Management of Pneumocystis Pneumonia / S. Tasaka // *Tuberc Respir Dis (Seoul).* – 2020. – Vol. 83, № 2. – P. 132–140. – DOI: 10.4046/trd.2020.0015.
185. Territo, H. HIV Prophylaxis / H. Territo, S. Vaqar, A. A. Justiz Vaillant // *Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing*, 2022. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534852> // (access date: 5.12.2022). – Text : electronic.
186. The 2015 Clinical Guidelines for the Treatment and Prevention of Opportunistic Infections in HIV-Infected Koreans: Guidelines for Opportunistic Infections / Korean Society for AIDS // *Infect Chemother.* – 2016. – Vol. 48, № 1. – P. 54–60. – DOI: 10.3947/ic.2016.48.1.54.
187. The case for an HIV cure and how to get there. Sunnylands 2019 Working Group / M. Dybul, T. Attoye, S. Baptiste [et al.] // *Lancet HIV.* – 2021. – Vol. 8, № 1. – P. 51–58. – DOI: 10.1016/S2352-3018(20)30232-0.
188. The cursed duet today: Tuberculosis and HIV-coinfection / S. Tiberi, A. C. Carvalho, G. Sulis [et al.] // *La Presse Médicale.* – 2017. – Vol. 46. – P. 23–39. – DOI: 10.1016/j.lpm.2017.01.017.
189. The global prevalence of thrombocytopenia among HIV-infected adults: A systematic review and meta-analysis / S. Getawa, M. Aynalem, B. Bayleyegn, T. Adane // *Int J Infect Dis.* – 2021. – № 105. – P. 495–504. – DOI: 10.1016/j.ijid.2021.02.118.
190. The impact of HIV-associated anaemia on the incidence of red blood cell transfusion: implications for blood services in HIV-endemic countries / Van den Berg Kerin, E. L. Murphy, L. Pretorius, V. J. Louw // *Transfus Apher Sci.* – 2014. – Vol. 51, № 3. – P. 10–18. – DOI: 10.1016/j.transci.2014.10.012.

191. The state of disparities in opportunistic infection prophylaxis for blacks with HIV/AIDS / C. U. Oramasionwu, J. M. Koeller, K. A. Lawson [et al.] // *Med Care*. – 2012. – Vol. 50, № 11. – P. 920–927. – DOI: 10.1097/MLR.0b013e31826c85d1.

192. Thrombocytopenia in Virus Infections / M. Raadsen, T. J. Du, T. Langerak [et al.] // *J Clin Med*. – 2021. – Vol. 10, № 4. – P. 877. – DOI: 10.3390/jcm10040877.

193. Trends in overall opportunistic illnesses, *Pneumocystis carinii* pneumonia, cerebral toxoplasmosis and *Mycobacterium avium* complex incidence rates over the 30 years of the HIV epidemic: a systematic review / L. Coelho, V. G. Veloso, B. Grinsztejn, P. M. Luz. // *Braz J Infect Dis*. – 2014. – Vol. 18, № 2. – P. 196–210. – DOI: 10.1016/j.bjid.2013.10.003.

194. Tsukamoto, T. Hematopoietic Stem/Progenitor Cells and the Pathogenesis of HIV/AIDS / T. Tsukamoto. // *Front Cell Infect Microbiol*. – 2020. – № 10. – P. 60. – DOI: 10.3390/fcimb.2020.00060.

195. Tuberculosis and its association with CD4+ T cell count among adult HIV positive patients in Ethiopian settings: a systematic review and meta-analysis / D. Geremew, M. Melku, A. Endalamaw [et al.] // *BMC Infect Dis*. – 2020. – Vol. 7, № 20. – P. 325. – DOI: 10.1186/s12879-020-05040-4.

196. Tuberculosis–Associated Anemia: A Narrative Review / T. Dasaradhan, J. Koneti, R. Kalluru [et al.] // *Cureus*. – 2022 – Vol. 7, № 14 (8). – P. e27746. – DOI: 10.7759/cureus.27746.

197. Tuberculosis-associated anemia is linked to a distinct inflammatory profile that persists after initiation of antitubercular therapy / L. Gil-Santana, M. B. Arriaga, P. F. C. Miranda [et al.] // *Sci Rep*. – 2019. – Vol. 4, № 9. – P. 1381. – DOI: 10.1038/s41598-018-37860-5.

198. Tuyishie, M. Engineering antibody-based molecules for HIV treatment and cure / M. Tuyishime, G. Ferrari // *Curr Opin HIV AIDS*. – 2020. – Vol. 15, № 5. – P. 290–299. – DOI: 10.1097/COH.0000000000000640.

199. UNAIDS calls on countries to step up global action and proposes bold new HIV targets for 2025 : press release // UNAIDS [site]. – URL: www.unaids.org/en/resources/presscentre/pressreleaseandstatementarchive/2020/novem

ber/20201126_bold-new-aids-targets-for-2025 (access date 01.04.2022). – Text : electronic.

200. Undetectable = untransmittable. 20 July 2018. – Text : electronic // UNAIDS [site]. – URL: <https://www.unaids.org/ru/resources/presscentre/featurestories/2018/july/undetectable-untransmittable> (access date: 01.04.2022).

201. Vaillant, J. HIV-1 Associated Opportunistic Infections / J. Vaillant, R. Naik. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2022. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539787> // (access date: 1.04.2022). – Text : electronic.

202. Vela, C. P. Pneumocystis jirovecii in immunocompromised patients with rheumatic diseases / C. P. Vela, T. P. Ruiz, S. R. García // Reumatol Clin (Engl Ed). – 2021. – Vol. 17, № 5. – P. 20–296. – DOI: 10.1016/j.reuma.2020.02.006.

203. Wang, X. Residual Proviral Reservoirs: A High Risk for HIV Persistence and Driving Forces for Viral Rebound after Analytical Treatment Interruption / X. Wang, H. Xu // Viruses. – 2021. – Vol. 13, № 2. – P. 335. – DOI: 10.3390/v13020335.

204. Waymack, J. R. Acquired Immune Deficiency Syndrome / J. R. Waymack, V. Sundareshan // Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2022. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539787/> (access date: 5.12.2022). – Text : electronic.

205. Zanoni, B.C. Update on opportunistic infections in the era of effective antiretroviral therapy / B. C. Zanoni, R. T. Gandhi // Infect Dis Clin North Am. – 2014. – Vol. 28, № 3. – P. 501–518. – DOI: 10.1016/j.idc.2014.05.002.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Дизайн исследования. С. 40
2. Рисунок 2 – Структура оппортунистических заболеваний у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями. С. 60
3. Рисунок 3 – Структура оппортунистических заболеваний у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями. С. 95
4. Таблица 1 – Показатели иммунограммы и вирусной нагрузки в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции. С. 48
5. Таблица 2 – Структура цитопений у больных ВИЧ-инфекцией. С. 50
6. Таблица 3 – Депрессии кроветворения в зависимости от наличия или отсутствия антиретровирусной терапии у пациентов с ВИЧ-инфекцией. С. 51
7. Таблица 4 – Характеристика пациентов с цитопениями и различными стадиями ВИЧ-инфекции в зависимости от наличия или отсутствия терапии. С. 52
8. Таблица 5 – Характер депрессий кроветворения у пациентов с различными стадиями ВИЧ-инфекции. С. 52
9. Таблица 6 – Изменения в гемограммах у пациентов с различными стадиями ВИЧ-инфекции. С. 53
10. Таблица 7 – Характеристика цитопений у пациентов с ВИЧ-инфекцией в зависимости от количества CD4+-лимфоцитов. . . С. 55
11. Таблица 8 – Характеристика цитопений у пациентов с ВИЧ-инфекцией и количеством CD4+-лимфоцитов менее и более 200 кл/мкл. С. 56
12. Таблица 9 – Структура цитопений у пациентов с ВИЧ-инфекцией в зависимости от вирусной нагрузки (количество копий РНК ВИЧ/мл). С. 58
13. Таблица 10 – Структура цитопений у пациентов с ВИЧ-инфекцией при вирусной нагрузке менее и более 100 000 копий/мл

	(количество копий РНК ВИЧ/мл).	С. 59
14.	Таблица 11 – Характеристика цитопений у пациентов с активной ЦМВИ и ВИЧ-инфекцией.	С. 61
15.	Таблица 12 – Характеристика цитопений у пациентов с активной ВЭБ и ВИЧ-инфекцией.	С. 63
16.	Таблица 13 – Характеристика цитопений у пациентов с туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией.	С. 65
17.	Таблица 14 – Характеристика цитопений у пациентов с орофарингеальным кандидозом и ВИЧ-инфекцией.	С. 66
18.	Таблица 15 – Показатели иммунограммы и вирусной нагрузки у пациентов с цитопениями в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции.	С. 69
19.	Таблица 16 – Характеристика нарушений кроветворения в гемограммах у больных ВИЧ-инфекцией.	С. 70
20.	Таблица 17 – Депрессии кроветворения у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от наличия или отсутствия антиретровирусной терапии.	С. 71
21.	Таблица 18 – Оценка клеточности миелограмм у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями.	С. 72
22.	Таблица 19 – Сравнение результатов миелограмм пациентов, в зависимости от получения АРВТ.	С. 74
23.	Таблица 20 – Сравнение наличия признаков диспоза в миелограммах у пациентов с ВИЧ-инфекцией, в зависимости от получения АРВТ.	С. 75
24.	Таблица 21 – Сравнение результатов миелограмм у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями в зависимости от стадии заболевания.	С. 76
25.	Таблица 22 – Сравнение результатов миелограмм пациентов с цитопениями и 4А и 4В стадиями ВИЧ-инфекции.	С. 77
26.	Таблица 23 – Сравнение наличия признаков диспоза в миелограммах у пациентов в зависимости от стадии	

	ВИЧ-инфекции.	С. 78
27.	Таблица 24 – Сравнение наличия признаков диспоза в миелограммах у пациентов с 4А и 4В стадиями.	С. 78
28.	Таблица 25 – Характеристика цитопений у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости данных иммунограмм.	С. 80
29.	Таблица 26 – Сравнение результатов миелограмм пациентов с ВИЧ-инфекцией в зависимости от количества CD4+-лимфоцитов. .	С. 82
30.	Таблица 27 – Сравнение наличия признаков диспоза в миелограммах у пациентов с ВИЧ-инфекцией в зависимости количества CD4+-лимфоцитов в иммунограммах.	С. 84
31.	Таблица 29 – Характеристика цитопений у больных с ВИЧ-инфекцией в зависимости от уровня CD4+-лимфоцитов.	С. 85
32.	Таблица 30 – Сравнение результатов миелограмм пациентов с ВИЧ-инфекцией в зависимости от количества CD4+-клеток.	С. 86
33.	Таблица 31 – Сравнение наличия признаков диспоза в миелограммах у пациентов с ВИЧ-инфекцией в зависимости количества CD4+-клеток.	С. 87
34.	Таблица 32 – Характеристика цитопений у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от уровня вирусной нагрузки.	С. 88
35.	Таблица 33 – Сравнение результатов миелограмм пациентов с ВИЧ-инфекцией в зависимости от уровня РНК ВИЧ.	С. 90
36.	Таблица 34 – Сравнение наличия признаков диспоза в миелограммах у пациентов с ВИЧ-инфекцией в зависимости от уровня РНК ВИЧ.	С. 91
37.	Таблица 35 – Характеристика цитопений у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от уровня РНК ВИЧ.	С. 92
38.	Таблица 36 – Сравнение результатов миелограмм пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями в зависимости от уровня РНК ВИЧ.	С. 93
39.	Таблица 37 – Сравнение наличия признаков диспоза в	

	миелограммах у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями в зависимости от уровня РНК ВИЧ.	С. 94
40.	Таблица 38 – Характеристика костного мозга у пациентов с активной ЦМВИ и ВИЧ-инфекцией.	С. 96
41.	Таблица 39 – Характеристика признаков диспоза у пациентов с ЦМВИ, ВИЧ-инфекцией и цитопениями.	С. 97
42.	Таблица 40 – Характеристика клеточности костного мозга у пациентов с активной инфекции, вызванной ВЭБ, ВИЧ-инфекцией и цитопениями.	С. 98
43.	Таблица 41 – Характеристика признаков диспоза в костном мозге у пациентов с активной ВЭБ – инфекцией, ВИЧ-инфекцией и цитопениями.	С. 99
44.	Таблица 42 – Характеристика цитопений у пациентов с туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией.	С. 100
45.	Таблица 43 – Характеристика признаков диспоза в костном мозге у пациентов с туберкулезом легких, ВИЧ-инфекцией и цитопениями.	С. 101
46.	Таблица 44 – Характеристика цитопений у пациентов с кандидозом и ВИЧ-инфекцией.	С. 102
47.	Таблица 45 – Характеристика признаков диспоза костного мозга у пациентов с активной ВЭБ-инфекцией, ВИЧ-инфекцией и цитопениями.	С. 103
48.	Таблица 46 – Распределение больных с цитопениями по стадиям ВИЧ-инфекции и исходу заболевания.	С. 107
49.	Таблица 47 – Распределение пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями в зависимости от исхода ВИЧ-инфекции и наличия антиретровирусной терапии.	С. 107
50.	Таблица 48 – Распределение пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями в зависимости от исхода заболевания и уровня CD4+-клеток.	С. 108

51. Таблица 49 – Распределение пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями в зависимости от исхода заболевания и уровня вирусной нагрузки. С. 109
52. Таблица 50 – Распределение пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями в зависимости от исхода заболевания и варианта цитопении. С. 110
53. Таблица 51 – Распределение пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями в зависимости от исхода заболевания и характеристики ростков кроветворения. С. 111
54. Таблица 52 – Сравнение признаков диспоза в костном мозге у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями в зависимости от исходов заболевания. С. 112
55. Таблица 53 – Факторы риска, влияющие на развитие неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями. С. 113