

На правах рукописи

Калашникова Дарья Владимировна

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

3.1.22. Инфекционные болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Мордык Анна Владимировна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, доцент

Ястребова Елена Борисовна

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии, профессор кафедры)

доктор медицинских наук, профессор

Бородулина Елена Александровна

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии и пульмонологии, заведующий)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2023 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 4; тел. 8 (383) 222-68-35; <http://ngmu.ru/dissertation/345>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2023 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

И. В. Куимова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. ВИЧ-инфекция и ее осложнения уже много лет являются одной из наиболее обсуждаемых проблем в мире. На 69-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения поставлена цель – к 2030 году положить конец эпидемии ВИЧ-инфекции как одной из угроз для здоровья населения (UNAIDS, 2014). Цель терапии ВИЧ-инфекции – предотвратить размножение вируса иммунодефицита человека (Kemnis T. R., 2021; UNAIDS, 2018). Благодаря антиретровирусной терапии (АРВТ) 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 (Покровский В. В., 2016; Cao W., Hsieh E., Li T., 2020; José R. J., Brown J. S., 2016; Wang X., Xu H., 2021).

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 (Чернявская О. А. и др., 2010; Evans R. H., Scadden D. T., 2000; Manaye Y. et al., 2020).

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. 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 (Tripathi A. et al., 2005; Oka S. et al., 2020).

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 односторонних 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 туберкулёза.

Впервые на основании результатов цитологического исследования аспиратов костного мозга у больных ВИЧ-инфекцией выявлены специфические проявления дисплазии, характеризующиеся наличием голаядерных клеток, чаще выявляющихся у пациентов с 4-й 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 панцитопениями), 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 исследования. 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. На втором этапе исследования, после подписания формы информированного согласия, пациентам с ВИЧ-инфекцией и двухлинейными цитопениями или панцитопениями выполнялись стерильные пункции. 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.

Основные 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 (двухсторонними цитопениями и панцитопениями) 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 К. А. Отдельновой и составил 105 пациентов, в исследование включено 140 пациентов: в 1-ю группу – 110, во 2-ю группу – 30. Выборки репрезентативны, достаточного объема.

Апробация результатов исследования. 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 Scopus и WoS.

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.

Личный вклад автора. 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.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ 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 стерильные 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 для 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 стерильной 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, половозрастных, 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 (летальным исходом), вторую (группу сравнения) – 12 пациентов с благоприятным исходом (выписаны из стационара).

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

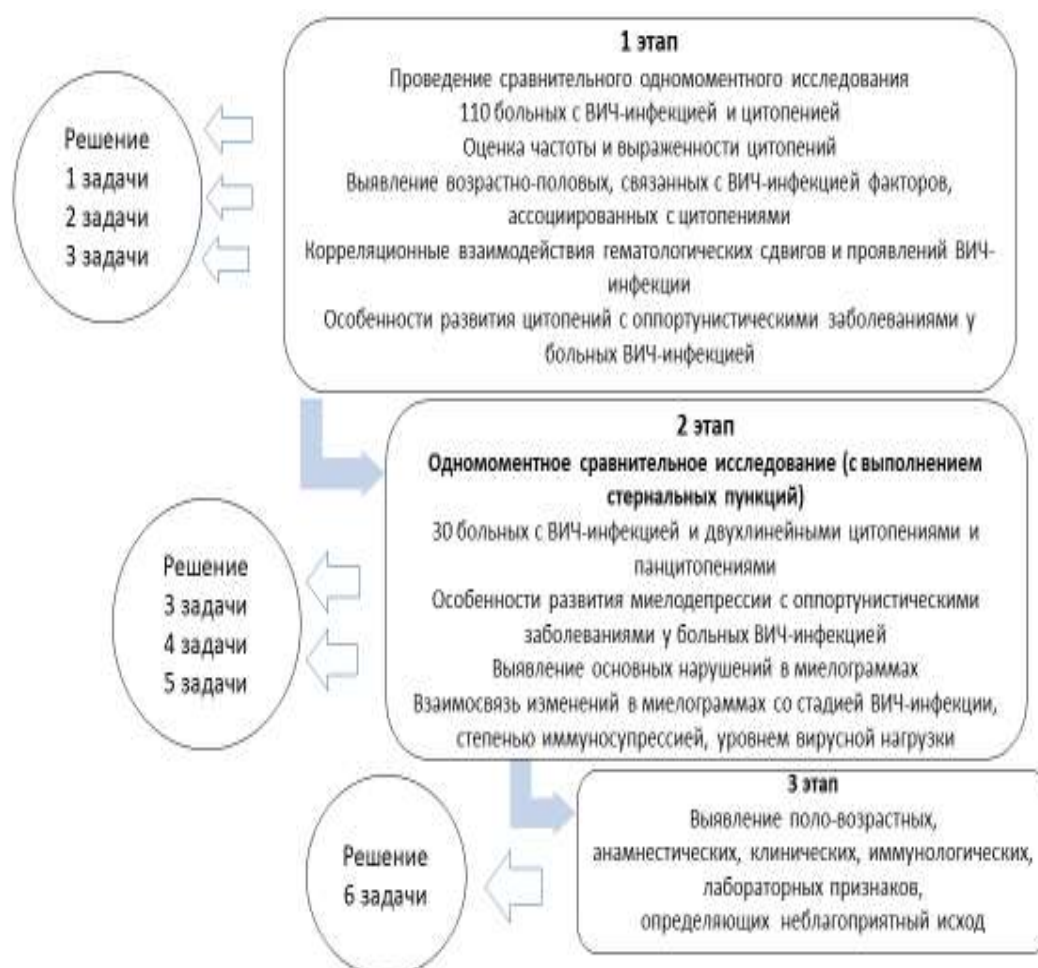


Рисунок 1 – Дизайн исследования

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 $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика ВИЧ-инфекции у больных с цитопениями. Всем пациентам при поступлении выполнялись иммунограммы и оценка вирусной нагрузки. 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 ($d = 0,13884$; $p < 0,05$). 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) ($p < 0,05$).

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 пациентов – с 4 стадией. За время нахождения в стационаре АРВТ была назначена всем пациентам. Схемы АРВТ, назначенные пациентам, включали тенофовир, ламивудин, эфаверенз, ритонавир, абакавир.

Структура цитопений у больных ВИЧ-инфекцией. Анализ гемограмм у больных ВИЧ-инфекцией с цитопениями (Таблица 1) выявил изолированное снижение уровня эритроцитов у 7,3 % пациентов. Снижение уровня тромбоцитов в периферической крови выявлено у 50 %. Снижение уровня лейкоцитов меньше нормы установлено у 3,6 % пациентов с ВИЧ-инфекцией. Уменьшение количества тромбоцитов и эритроцитов в гемограмме зарегистрировано у 19,1 % пациентов. Двухростковая цитопения в виде снижения уровня эритроцитов и лейкоцитов встречалась достаточно редко и выявлена у 8,2 % пациентов с ВИЧ-инфекцией и развившимися цитопениями. Нарушение продукции костным мозгом лейкоцитов и тромбоцитов выявлено у 11,8 % пациентов ВИЧ-инфекцией, включенных в исследование.

Таблица 1 – Структура цитопений у больных ВИЧ-инфекцией

Цитопении	Статистические показатели				
	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

Влияние основных характеристик ВИЧ-инфекции на структуру цитопений.

Проведена оценка цитопений в гемограммах и уровня CD4+-лимфоцитов в иммунограммах больных ВИЧ-инфекцией при поступлении в стационар (Рисунок 2). 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.

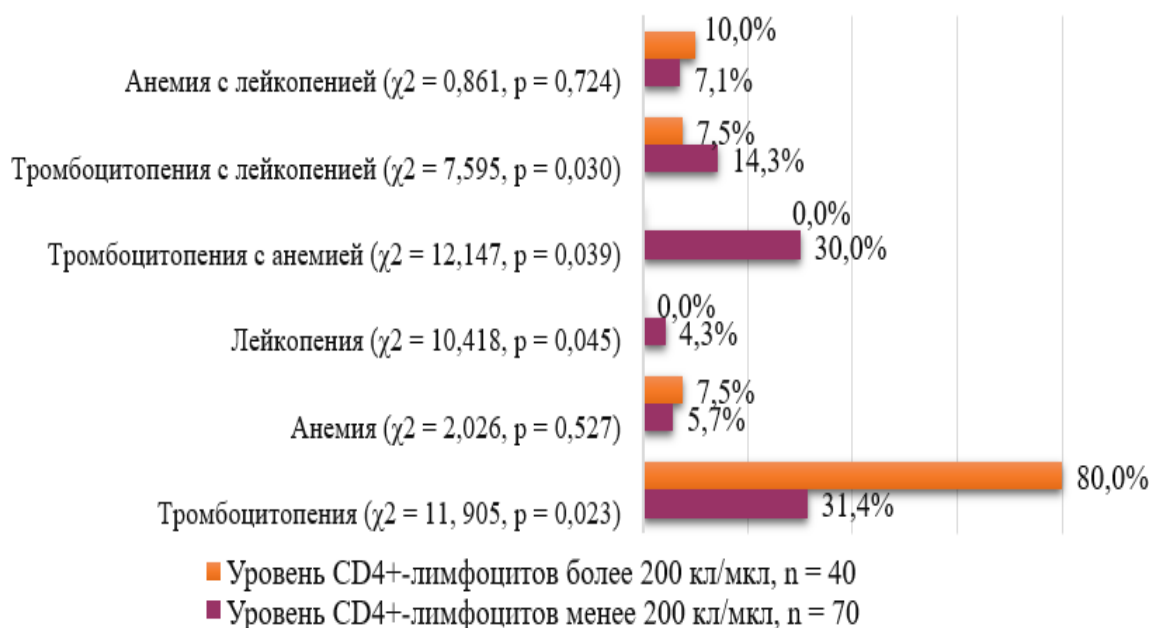


Рисунок 2 – Характеристика цитопений у пациентов с ВИЧ-инфекцией и количеством CD4+-лимфоцитов менее и более 200 кл/мкл

Выполнен анализ структуры цитопений у пациентов с уровнем вирусной нагрузки менее и более 100 000 копий/мл (Рисунок 3). 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 ($\chi^2 = 4,129$; $p = 0,043$).

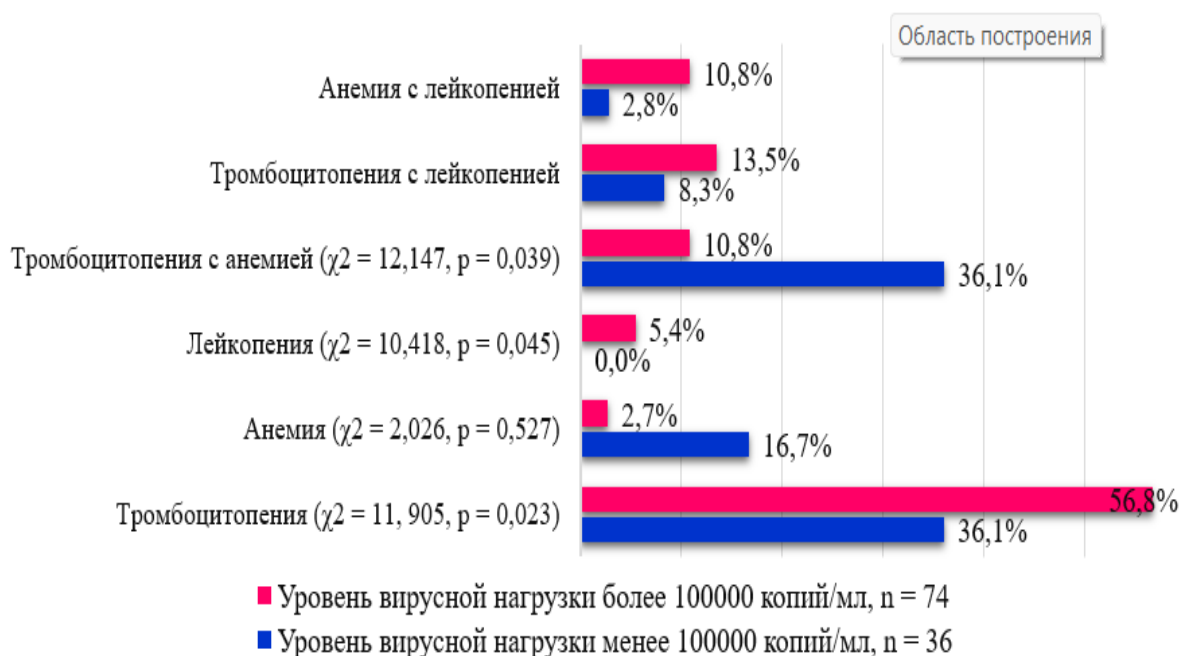


Рисунок 3 – Структура цитопений у пациентов с ВИЧ-инфекцией при вирусной нагрузке менее и более 100 000 копий/мл (количество копий РНК ВИЧ/мл)

Влияние оппортунистических инфекций (цитомегаловирусной инфекции, вируса Эпштейна – Барр, токсоплазмоза, туберкулёза, кандидоза) на развитие цитопений у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Среди всех пациентов анализируемой группы активация ЦМВ-инфекции зарегистрирована у 6 пациентов (5,5 %), активация ВЭБ-инфекции – у 12 пациентов (10,9 %), токсоплазмоз – у 3 пациентов (2,7 %), туберкулез легких – у 28 пациентов (25,5 %), орофарингеальный кандидоз – у 45 пациентов (40,9 %).

При оценке цитопений у пациентов с цитомегаловирусной инфекцией и ВИЧ-инфекцией установлено, что среди односторонних цитопений у 16,7 % пациентов выявлена тромбоцитопения, среди двухсторонних цитопений выявлены анемия с тромбоцитопенией у 66,7 % пациентов, лейкопения с тромбоцитопенией – у 16,7 %. У пациентов с ВИЧ-инфекцией без подтвержденной ЦМВИ тромбоцитопения выявлена у 51,9 % пациентов, анемия – у 7,7 %, лейкопения – у 3,8 % пациентов. Среди двухсторонних цитопений анемия и тромбоцитопения зарегистрированы у 16,3 % пациентов, лейкопения и тромбоцитопения – у 11,5 %, анемия и лейкопения – у 8,7 %

пациентов. При сравнении частоты цитопений у пациентов с ЦМВИ и без неё установлено, что достоверно чаще у пациентов с ЦМВИ в гемограммах имелось сочетание анемии с тромбоцитопенией (66,7 % и 16,3 %; $\chi^2 = 9,299$; $p = 0,003$).

При оценке цитопений в гемограммах у пациентов с активацией ВЭБ-инфекцией и ВИЧ-инфекцией выявлено, что изолированная анемия и тромбоцитопения встречались с одинаковой частотой у 16,7 % пациентов, при этом в группе пациентов без ВИЧ-инфекции их частота составляла 6,1 % ($p = 0,185$; $\chi^2 = 1,763$) и 54,1 % ($p = 0,015$; $\chi^2 = 5,986$) соответственно. Лейкопения у пациентов с ВЭБ-инфекцией не встречалась, тогда как у пациентов без ВЭБ-инфекции регистрировалась в 4,1 % случаев. В группе больных с активной ВЭБ-инфекцией среди двухростковых цитопений наиболее часто у 41,7 % пациентов встречалось сочетание анемии с тромбоцитопенией против 16,3 % пациентов без ВЭБ-инфекции ($p = 0,036$; $\chi^2 = 4,444$), далее по частоте встречаемости следовали лейкопения и тромбоцитопения у 16,7 % против 11,2 % ($p = 0,582$, $\chi^2 = 0,304$) и анемия и лейкопения у 8,3 % против 8,2 % ($p = 0,984$; $\chi^2 = 0,0$).

При оценке цитопений у пациентов с подтвержденным токсоплазмозом и ВИЧ-инфекцией у 66,7 % в гемограммах имелась изолированная анемия против 5,4 % частоты изолированной анемии в группе пациентов без токсоплазмоза ($p = 0,001$; $\chi^2 = 16,133$), у 33,3 % сочетание анемии с тромбоцитопенией против 17,2 % пациентов без токсоплазмоза ($p = 0,491$; $\chi^2 = 0,476$).

У пациентов с туберкулезом среди однострочковых цитопений преобладала тромбоцитопения у 35,7 %, ее частота в группе больных без туберкулеза составляла 54,9 % ($p = 0,080$; $\chi^2 = 3,066$), у 17,9 % с туберкулезом зарегистрирована изолированная анемия против 3,7 % в группе больных без туберкулеза ($p = 0,013$; $\chi^2 = 6,240$), у 3,6 % – изолированная лейкопения против 3,7 % у больных ВИЧ-инфекцией без туберкулеза ($p = 0,984$; $\chi^2 = 0,0$). Среди двухростковых цитопений анемия с тромбоцитопенией определялись у 28,6 % ВИЧ-инфекцией и туберкулезом против 15,8 % больных ($p = 0,140$; $\chi^2 = 2,186$) без туберкулеза, анемия с лейкопенией и лейкопения с тромбоцитопенией встречались с одинаковой частотой у больных с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом – 7,1 % против 8,5 % ($p = 0,817$; $\chi^2 = 0,054$) и 13,4 % ($p = 0,275$; $\chi^2 = 0,788$) больных ВИЧ-инфекцией без туберкулеза.

Анализ цитопений у пациентов с орофарингеальным кандидозом показал, что у 35,6 % в гемограммах имелась изолированная тромбоцитопения против 60,0 % больных ВИЧ-инфекцией без орофарингеального кандидоза ($p = 0,012$; $\chi^2 = 6,356$), у 11,1 % – анемия против 4,6 % больных ($p = 0,198$; $\chi^2 = 1,664$) без орофарингеального кандидоза, у 2,2 % лейкопения против 4,6 % больных ($p = 0,510$; $\chi^2 = 0,435$) без орофарингеального кандидоза. Среди двухлинейных цитопений у больных ВИЧ-инфекцией и орофарингеальным кандидозом преобладало сочетание анемии с тромбоцитопенией – 28,9 % против 12,3 % ($p = 0,030$; $\chi^2 = 4,733$) больных без орофарингеального кандидоза, у 13,3 % имелось сочетание лейкопении с тромбоцитопенией против 10,8 % ($p = 0,683$;

$\chi^2 = 0,168$) больных без орофарингеального кандидоза, у 8,9 % сочетание анемии с лейкопенией против 7,7 % ($p = 0,822$; $\chi^2 = 0,822$) больных без орофарингеального кандидоза.

Особенности цитологических исследований костного мозга у пациентов с ВИЧ-инфекцией и угнетением кроветворения. Цитологическое исследование костного мозга выполнено всем 30 пациентам. При оценке клеточности 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 мегалобластоидные черты кроветворения имелись в миелограммах у 10 %, нормобластический тип кроветворения – у 90 %. Угнетение гранулоцитарного ростка выявлено у 36,7 %, раздражение – у 10 %, у 53,3 % не было нарушения клеточности гранулоцитарного ростка. В миелограммах у 53,3 % установлено снижение уровня мегакарицитов, нормальное количество мегакарицитов выявлено у 46,7 %, раздражение мегакариоцитарного ростка выявлено не было. Достоверно чаще регистрировались снижение общей клеточности пунктата костного мозга и угнетение гранулоцитарного ростка ($p < 0,05$).

Нарушение гемопоэза выявлено у 46,7 %, при этом дизэритропоэз отмечен у 13,4 % пациентов, дизгранулоцитопоэз – у 10 % пациентов, омоложение клеток гранулоцитарного ряда выявлено у 6,7 % пациентов, голаядерные клетки (инволютивные формы мегакарицитов) – у 16,7 % пациентов.

При цитологическом исследовании костного мозга 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 кл/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 % ($p > 0,05$).

Признаки дисплазии костного мозга имелись у пациентов с различным уровнем CD4+-клеток. 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 в миелограммах голаядерных клеток ($\chi^2 = 5,409$; $p = 0,035$).

У пациентов с уровнем вирусной нагрузки (Таблица 2) менее 100 000 копий/мл 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 100 001 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 100 001 копий РНК ВИЧ/мл ($p > 0,05$).

Таблица 2 – Сравнение результатов миелограмм пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями в зависимости от уровня вирусной нагрузки

Описание ростков	Уровень вирусной нагрузки					
	менее 100 000, копий/мл n = 13		более 100 001, 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

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 100 001 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 100 001 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.

При оценке признаков диспоза в группе с вирусной нагрузкой менее 100 000 копий РНК ВИЧ/мл достоверно чаще встречались голоядерные клетки (30,8 % против 5,9 %; $p = 0,042$; $\chi^2 = 4,026$). Дизэритропоэз зарегистрирован у 7,8 % пациентов с уровнем вирусной нагрузки менее 100 000 копий/мл против 17,7 % у пациентов с вирусной нагрузкой более 100 001 копий/мл ($p = 0,474$; $\chi^2 = 0,640$). Доля дизгранулопоэза была практически одинаковой – 15,4 % и 17,7 % при различном уровне вирусной нагрузки ($p = 0,837$; $\chi^2 = 0,463$). Дизмегакариоцитопоэз встречался в 15,4 % случаев у больных с уровнем вирусной нагрузки менее 100 000 копий РНК ВИЧ/мл и не встречался у пациентов с уровнем вирусной нагрузки более 100 001 копий/мл ($p = 0,95$; $\chi^2 = 2,802$).

Влияние оппортунистических инфекций на костный мозг у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Проведена оценка структуры оппортунистических инфекций (инфекции, вызванной вирусом Эпштейна – Барр, цитомегаловирусной инфекции, токсоплазмоза, туберкулёза, кандидоза) среди пациентов с двухлинейными цитопениями и панцитопениями и ВИЧ-инфекцией. Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна – Барр, регистрировалась у 26,7 % (8 пациентов), цитомегаловирусная инфекция – у 33,3 % (10 пациентов), токсоплазмоз – у 6,7 % (2 пациента), туберкулёз – у 70 % (21 пациент), орофарингеальный кандидоз – у 36,7 % (11 пациентов).

Выполнена оценка миелограмм у пациентов с цитомегаловирусной инфекцией и ВИЧ-инфекцией. Среди пациентов с активацией ЦМВИ и ВИЧ-инфекцией признаки диспоза регистрировались в миелограммах у 25 %, при этом у больных ВИЧ-инфекцией без ЦМВИ – у 63,6 % ($p = 0,061$; $\chi^2 = 3,519$). В группе пациентов с ЦМВИ у 12,5 % определялся дизэритропоэз и у 12,5 % – дизмегакариоцитопоэз, дизгранулопоэз не регистрировался, у больных без ЦМВИ – 13,6 % ($p = 0,936$; $\chi^2 = 0,007$), 4,5 % ($p = 0,440$; $\chi^2 = 0,597$) и 22,7 % соответственно.

При анализе костного мозга у пациентов с ВИЧ-инфекцией и ВЭБ-инфекцией гипоклеточность мегакариоцитарного ростка регистрировалась у 1 пациента (12,5 %) 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 ($\chi^2 = 7,308$; $p = 0,007$). При оценке признаков диспоза в костном мозге у

пациентов с цитопенией, ВЭБ-инфекцией и ВИЧ-инфекцией установлено, что голоядерные клетки, дизэритропоэз, дизмегакариоцитопоэз регистрировались одинаково часто у 12,5 % пациентов, тогда как у пациентов без ВЭБ-инфекции их частота составила 18,1 % ($p = 0,712$; $\chi^2 = 0,136$), 13,6 % ($p = 0,936$; $\chi^2 = 0,007$) и 4,5 % ($p = 0,440$; $\chi^2 = 0,597$). Всего признаки диспоэза встречались у 37,5 % пациентов с ВЭБ-инфекцией и у 59,1 % без неё ($p = 0,295$; $\chi^2 = 1,099$).

Токсоплазмоз был подтвержден у 2 пациентов. В миелограмме у первого пациента отмечалось снижение клеточности костного мозга, эритроидный росток был раздражен, гранулоцитарный и мегакариоцитарный ростки в норме. У второго пациента клеточность костного мозга была в норме, эритроидный росток угнетен, гранулоцитарный раздражен, мегакариоцитарный угнетен. Признаков дисплазии в костном мозге обоих пациентов не было.

У пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом общая клеточность костного мозга была снижена у 61,9 % против 22,2 % без туберкулёза ($\chi^2 = 3,968$; $p = 0,047$). Нормоклеточный костный мозг имелся у 23,8 % с туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией и у 66,7 % без туберкулёза ($\chi^2 = 4,983$; $p = 0,026$). Признаки диспоэза в миелограммах имелись у 42,9 % пациентов с туберкулёзом и у 77,7 % без него ($p = 0,079$; $\chi^2 = 3,087$). Такие признаки дисплазии в костном мозге, как голоядерные клетки, дизгранулоцитопоэз, дизмегакариоцитопоэз встречались у 9,5 % пациентов против 33,3 % ($p = 0,109$; $\chi^2 = 2,571$), 33,3 % ($p = 0,109$; $\chi^2 = 2,571$) и 0 % соответственно. Дизэритропоэз регистрировался у 14,3 % пациентов с туберкулёзом и у 11,1 % пациентов без него ($p = 0,815$; $\chi^2 = 0,055$).

Анализ миелограмм у пациентов с орофарингеальным кандидозом и ВИЧ-инфекцией показал, что между группами имелись статистически значимые различия. Так, нормоклеточность гранулоцитарного ростка отмечалась у 90,9 % с кандидозом и ВИЧ-инфекцией и 31,6 % без кандидоза ($\chi^2 = 9,853$; $p = 0,002$). Гипоклеточность мегакариоцитарного ростка регистрировалась у 27,3 % с кандидозом и ВИЧ-инфекцией, у 68,4 % без кандидоза ($\chi^2 = 4,739$; $p = 0,030$), нормоклеточность мегакариоцитарного ростка у 72,7 % пациентов с кандидозом и ВИЧ-инфекцией и у 31,6 % без кандидоза ($\chi^2 = 4,739$; $p = 0,030$). Признаки диспоэза в миелограммах выявлялись у 45,5 % пациентов с орофарингеальным кандидозом и у 57,9 % без орофарингеального кандидоза ($p = 0,511$; $\chi^2 = 0,433$). Дизгранулопоэз встречался в миелограммах у 18,2 % пациентов с кандидозом против 15,8 % пациентов без кандидоза ($p = 0,866$; $\chi^2 = 0,029$). Дизэритропоэз, дизмегакариоцитопоэз, голоядерные клетки регистрировались с одинаковой частотой – у 9,1 % пациентов против 15,8 % ($p = 0,603$; $\chi^2 = 0,271$), 5,3 % ($p = 0,686$; $\chi^2 = 0,164$) и 21,1 % ($p = 0,397$; $\chi^2 = 0,718$) соответственно.

Результаты оценки факторов риска развития неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопенией. В ходе проведенного анализа установлено наличие факторов риска развития неблагоприятного исхода у пациентов с

ВИЧ-инфекцией и цитопениями. Среди выявленных признаков наиболее значимым оказался 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). Такие признаки, как отсутствие АРВТ ($\chi^2 = 5,851$; $p = 0,046$; ОШ = 1,571; 95 % ДИ = 0,359–6,876), гипоклеточность костного мозга ($\chi^2 = 5,851$; $p = 0,0034$; ОШ = 1,571; 95 % ДИ = 0,681–14,504), гипоклеточность мегакариоцитарного ростка ($\chi^2 = 7,9204$; $p = 0,002$; ОШ = 1,571; 95 % ДИ = 0,497–9,745), также имели равную значимость. 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) имели одинаковые значения отношения шансов и наименьшую значимость среди выявленных факторов риска.

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 %),

ЦМВ-инфекции (5,5 %), токсоплазмоз (2,7 %). Преобладающим видом цитопений при орофарингеальном кандидозе и туберкулезе 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 туберкулезе (17,9 %) не была преобладающим видом цитопений, но развивались чаще, чем у больных ВИЧ-инфекцией без туберкулеза (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 голаядерных 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 – голаядерные 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 голаядерные 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 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 100 000 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 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).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенты с ВИЧ-инфекцией независимо от стадии заболевания и получения

антиретровирусной терапии с выявленными цитопениями по общему 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 и гранулоцитарного ростков, признаков диспоэза 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Барышникова, Д. В. (Калашникова, Д. В.).** Особенности цитопений у пациентов с ВИЧ-инфекцией / **Д. В. Барышникова (Д. В. Калашникова), Л. В. Пузырева, А. В. Мордык // Медицинский альянс.** – 2019. – № 4. – С. 17–21.

2. **Барышникова, Д. В. (Калашникова, Д. В.).** Варианты цитопений у людей с различными стадиями ВИЧ-инфекции / **Д. В. Барышникова (Д. В. Калашникова), Л. В. Пузырева, А. В. Мордык // Инфекция и иммунитет.** – 2022. – Т. 2, № 1. – С. 179–185.

3. **Барышникова, Д. В. (Калашникова, Д. В.).** Анализ данных миелограмм у пациентов с ВИЧ-инфекцией и угнетением кроветворения / **Д. В. Барышникова (Д. В. Калашникова), А. В. Мордык, Л. В. Пузырева // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.** – 2022. – Т. 14, № 3. – С. 59–64.

4. **Калашникова, Д. В.** Результаты цитологического исследования аспиратов костного мозга у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопенией в зависимости от уровня вирусной нагрузки / **Д. В. Калашникова, Л. В. Пузырева, А. В. Мордык // Наука и инновации в медицине.** – 2022. – № 2. – С. 85–89.

5. **Калашникова, Д. В.** Оценка риска развития дисплазии костного мозга у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопенией / **Д. В. Калашникова // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.** – 2022. – Т. 15, № S1. – С. 22–23.

6. **Барышникова, Д. В. (Калашникова, Д. В.).** Структура цитопений у пациентов ВИЧ-инфекцией / **Д. В. Барышникова (Д. В. Калашникова), Л. В. Пузырева,**

А. В. Мордык // 11-й съезд фтизиатров России, 30 мая–1 июня 2019 г., г. Владикавказ : материалы съезда // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – № 5. – С. 66–67.

7. **Барышникова, Д. В. (Калашникова, Д. В.).** Структура цитопений у пациентов ВИЧ-инфекцией / **Д. В. Барышникова (Д. В. Калашникова)**, Л. В. Пузырева, А. В. Мордык // 30-летие СПб Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями : материалы 4-го Санкт-Петербургского форума по ВИЧ-инфекции с Международным участием // Журнал инфектологии. – 2019. – № 3. Приложение 1. – С. 122.

8. **Барышникова, Д. В. (Калашникова, Д. В.).** Цитопении у пациентов при ко-инфекции ВИЧ и туберкулез / **Д. В. Барышникова (Д. В. Калашникова)**, А. В. Мордык // Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания : материалы 7-й Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с Международным участием. – Сочи, 2020. – С. 29.

9. **Барышникова, Д. В. (Калашникова, Д. В.).** Угнетение кроветворения у пациентов с туберкулезом и ВИЧ / **Д. В. Барышникова (Д. В. Калашникова)**, А. В. Мордык // Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика : материалы Российской научно-практической онлайн-конференции, Санкт-Петербург, 3–4 февраля 2021 г. // Журнал инфектологии. – 2021. – Т. 13, № 1. Приложение 1. – С. 14.

10. **Барышникова, Д. В. (Калашникова, Д. В.).** Результаты исследования костного мозга у пациентов с цитопенией и ВИЧ-инфекцией / **Д. В. Барышникова (Д. В. Калашникова)**, А. В. Мордык // 4-й Санкт-Петербургский форум по ВИЧ-инфекции с Международным участием, Санкт-Петербург // Журнал инфектологии. – 2021. – Т. 13, № 3. Приложение 1. – С. 125.

11. **Барышникова, Д. В. (Калашникова, Д. В.).** Проявление депрессий кроветворения у пациентов с ВИЧ при цитологическом исследовании костного мозга / **Д. В. Барышникова (Д. В. Калашникова)**, А. В. Мордык // Инфекционные болезни в современном мире: текущие и будущие угрозы : материалы 13-го Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского. – Москва, 2021. – С. 28.

12. **Барышникова, Д. В. (Калашникова, Д. В.).** Данные цитологических исследований костного мозга у пациентов с ВИЧ и угнетением кроветворения / **Д. В. Барышникова (Д. В. Калашникова)** // 20-я Ежегодная научно-практическая онлайн-конференция с Международным участием молодых учёных и студентов медицинского факультета Кыргызско-Российского Славянского университета им. первого Президента Российской Федерации Б. Н. Ельцина : тезисы докладов. – Бишкек, 2021. – С. 51–52.

13. **Калашникова, Д. В.** Особенности изменений в костном мозге у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями при отсутствии антиретровирусной терапии / **Д. В. Калашникова, А. В. Мордык** // 14-й Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского : материалы конгресса. – Москва, 2022. – С. 70.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АРВТ	– антиретровирусная терапия
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВЭБИ	– вирус Эпштейна – Барра
ЦМВИ	– цитомегаловирусная инфекция