

## **Динамика иммунологических и вирусологических показателей у больных инфекционным эндокардитом, инфицированных вирусами иммунодефицита человека и гепатита С, оперированных в условиях общей управляемой гипертермической перфузии**

**Кнышов Г.В., Максименко В.Б., Колтунова А.Б., Крикунов А.А., Списаренко С.П., Мальшева Т.А.**

*ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н.М. Амосова НАМН»  
(Киев)*

Были изучены особенности иммунологического и вирусологического статуса 11 больных ИЭ с поражениями клапанов правых отделов сердца, которые прошли обследование и хирургическое лечение в Национальном институте сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН с 01.01.1990 по 01.10.2013 гг. Во всех случаях пациенты были инфицированы вирусами гепатита С и иммунодефицита человека. Изучение изменений иммунологического и вирусологического статуса пациентов проводилось на основании периоперационной динамики показателей клеточного и гуморального иммунитета, а также степени вирусной нагрузки для ВИЧ и гепатита С. После завершения основного этапа хирургической коррекции протокол ОУГП включал согревание пациента до 39 °С с экспозицией 30 мин. Доказано, что применение ОУГП у больных ИЭ, инфицированных ВИЧ, сопровождается снижением степени вирусной нагрузки в раннем послеоперационном периоде. Различия в динамике степени вирусной нагрузки гепатита С и иммунодефицита человека связаны с различной резистентностью вирусов к температурному воздействию и выбором других клеточных мишеней.

**Ключевые слова:** *инфекционный эндокардит правых отделов сердца, общая управляемая гипертермическая перфузия (ОУГП), иммунология, вирусология.*

Снижение иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов увеличивает риск развития бактериальных инфекций и ассоциируется с неблагоприятным исходом [1].

Проведенные исследования показали, что пациенты с ВИЧ подвергаются повышенному риску CA-MRSA инфекций в регионах, где регистрируется высокая распространенность внутривенного употребления наркотиков. Были выявлены независимые факторы риска развития бактериемии среди ВИЧ-инфицированных пациентов: внутривенное употребление наркотиков; гемодиализ; уровень CD4 <200. В этой группе больных отмечена высокая вероятность реинфекции, осложнений лечения и смертности в течение одного года [3].

Согласно данным исследования, проведенного Kempker и др., можно предположить, что CA-MRSA бактериемия была связана с преклонным возрастом, негроидной расой и заражением СПИДом, а также с риском повышенной смертности по сравнению с больными, инфицированными другими штаммами [2].

Возникновение ВИЧ-инфекции у пациентов с инфекционным эндокардитом (ИЭ), связанное со злоупотреблением наркотиками, отмечается в 1,5–100% случаев [1]. Основ-

ными показаниями к операции на сердце в этой группе больных являются: сердечная недостаточность; эмболические осложнения; стойкая бактериальная инфекция на фоне адекватной антибактериальной терапии.

Исходный иммунологический и вирусологический статус больных оказывает значительное влияние на результаты хирургического лечения и частоту послеоперационных осложнений.

**Цель исследования** – изучить особенности иммунологического и вирусологического статуса кардиохирургических больных ИЭ, инфицированных ВИЧ.

**Материалы и методы.** Основу исследования составляет анализ клинических данных 11 больных ИЭ с поражениями клапанов правых отделов сердца, которые прошли обследование и хирургическое лечение в Национальном институте сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН с 01.01.1990 по 01.10.2013 гг. Средний возраст пациентов составил  $26,2 \pm 1,7$  года. Возникновение ИЭ было связано с инъекционной наркоманией. Во всех случаях пациенты были инфицированы вирусами иммунодефицита человека и гепатита С.

Сравнительный анализ включал изучение показателей клеточного и гуморального иммунитета (Т-клетки, Т-хелперы, Т-супрессоры, коэффициент хелперы/супрессоры, цитотоксические клетки, клетки естественные киллеры, В-клетки, В-клетки (активированные), IgA, IgG, IgM, циркулирующие иммунные комплексы). Проводилось изучение степени вирусной нагрузки для ВИЧ (HIV-РНК копий/мл) и гепатита С (HCV-РНК копий/мл).

Хирургическая техника включала проведение срединной продольной стернотомии, гепаринизацию, раздельную канюляцию верхней и нижней полых вен, восходящей аорты с последующим применением стандартной техники искусственного кровообращения.

Пациенты оперировались в условиях общей управляемой гипертермической перфузии (ОУГП). Основной этап искусственного кровообращения (ИК) проходил по стандартной методике в условиях умеренной системной гипотермии ( $t$  28 °С). После хирургической коррекции клапанной патологии и согревания пациентов до исходной температуры приступали к проведению ОУГП – повышению температуры тела пациентов до 39,0 °С и экспозиции на протяжении 30 мин в условиях параллельного искусственного кровообращения. Охлаждение больных до нормотермии происходило пассивным путем.

**Результаты и их обсуждение.** В процессе проведенного исследования были выявлены специфические изменения иммунологических и вирусологических показателей. ВИЧ-инфицированные пациенты характеризовались снижением уровня фагоцитарной активности –  $87,04 \pm 1,9\%$ , абсолютных и относительных значений Т-хелперы/Т-индукторы (CD3+, CD4+): 393 клеток/мЛ и  $20,1 \pm 2,7\%$  соответственно, увеличением абсолютного и относительного количества незрелых Т-лимфоцитов (CD4+, CD8+) –  $0,028 \pm 0,01$  клеток/мЛ и  $1,02 \pm 0,5\%$  соответственно, снижением индекса Т-хелперы/Т-супрессоры –  $0,4 \pm 0,06$ , увеличением уровня циркулирующих иммунных комплексов – С1q и С3d составили  $178,01 \pm 20,3$  мкг/мл и  $71,6 \pm 31,2$  мкг/мл соответственно, снижением уровня иммуноглобулинов G и A –  $262,5 \pm 18,6$  мг/дл и  $71,6 \pm 31,2$  мг/дл.

В послеоперационном периоде иммунологический контроль проводился на 3, 10 и 14 день. Динамика иммунологических и вирусологических показателей свидетельствует о том, что в иммунологическом статусе пациентов наблюдались следующие изменения: дополнительное снижение фагоцитарной активности –  $80,3 \pm 10,7\%$ , снижение уровня лимфоцитов –  $840 \pm 21$  клеток/ $\mu$ Л, снижение уровня Т-лимфоцитов (CD3+) –  $718 \pm 12,6$

клеток/ $\mu\text{L}$ , снижение уровня Т-лимфоцитов ( $\text{CD3}^+$ ,  $\text{CD4}^+$ ) –  $295 \pm 8,3$  клеток/ $\mu\text{L}$ , увеличение индекса Т-хелперы/Т-супрессоры –  $0,6 \pm 0,1$ , снижение уровня циркулирующих иммунных комплексов  $\text{C1q}$  и  $\text{C3d}$  составили  $132,3 \pm 10,6$  мкг/мл и  $19,2 \pm 8,5$  мкг/мл соответственно, увеличение уровня иммуноглобулина G и M –  $1373,6 \pm 400,7$  мг/дл и  $257,3 \pm 143,2$  мг/дл. Наибольшее снижение показателей клеточного и гуморального иммунитета регистрировалось к 3–4 дню послеоперационного периода с последующим восстановлением их значений к 14-му дню. Таким образом, изучаемые пациенты наиболее чувствительны к развитию послеоперационных инфекционных осложнений начиная с 3–4 дня послеоперационного периода.

Кроме того, наблюдалось изменение степени вирусной нагрузки ВИЧ и гепатита С. Анализ степени вирусной нагрузки ВИЧ после проведения ОУГП показал, что к шестому дню после операции наблюдается наибольшее ее снижение с последующим увеличением к 14-му дню после операции. Данный факт может быть объяснен двояким образом: во-первых, температурным воздействием на ВИЧ, во-вторых, температурным воздействием на показатели клеточного иммунитета.

Выявлена достоверная взаимосвязь между изменением уровня RNA-HIV (PCR) и показателями иммунограммы (табл. 1).

Таблица 1

**Корреляция RNA-HIV (PCR) с показателями иммунограмм**

Показатель	r	p
Лейкоциты	0,784	0,012
Лимфоциты (%)	0,633	0,037
Лимфоциты (абс.)	0,851	0,007
Моноциты (%)	- 0,602	0,050
$\text{CD3}^+$ (абс.)	0,924	0,001
$\text{CD3}^+$ , $\text{CD4}^+$ (абс.)	0,939	0,001
$\text{CD3}^+$ , $\text{CD8}^+$ (абс.)	0,987	0,001
$\text{CD19}^+$ (абс.)	0,927	0,001
НК-клетки (абс.)	0,842	0,001
Т-активир (абс.)	0,937	0,001

Полученные данные свидетельствуют о специфической взаимосвязи между уровнем виремии вируса иммунодефицита человека и показателями клеточного иммунитета.

Анализ изменений степени вирусной нагрузки для вируса гепатита С показал, что ее минимальный уровень регистрировался к 10-м суткам, а к 14-м суткам послеоперационного периода наблюдалось значительное увеличение данного показателя, выше исходного уровня. Динамика степени вирусной нагрузки для вируса гепатита С может быть объяснена большей температурной резистентностью вируса и выбором других клеточных мишеней.

Выявлена достоверная взаимосвязь между изменениями уровня RNA-HCV (PCR) и показателями иммунограммы (табл. 2)

**Кореляція RNA-HCV (PCR) с показателями иммунограмм**

Показатель	R	p
НКТ-клетки (%)	- 0,726	0,041
НК-клетки (%)	0,775	0,024
Т-активир (абс)	- 0,751	0,032

Анализ иммунологических и вирусологических показателей свидетельствует о различной реакции вирусов ВИЧ и гепатита С на режимы температурного воздействия во время ОУГП. Наблюдается также различие в корреляциях между уровнями вирусной нагрузки и показателями иммунограмм для вирусов ВИЧ и гепатита С.

**Выводы**

1. В группе больных ИЭ, инфицированных ВИЧ, наибольшее снижение показателей клеточного и гуморального иммунитета наблюдается на 3–4 день послеоперационного периода.
2. Применение ОУГП у больных ИЭ, инфицированных ВИЧ, сопровождается снижением степени вирусной нагрузки в раннем послеоперационном периоде.
3. Различия в динамике степени вирусной нагрузки гепатита С и иммунодефицита человека связаны с различной чувствительностью вирусов к температурному воздействию и выбором разных клеточных мишеней.

**Литература**

1. De Rosa F. G., Cicalini S., Canta F., Audagnotto S., Cecchi E., Di P.G.: Infective endocarditis in intravenous drug users from Italy: the increasing importance in HIV-infected patients // *Infection*. – 2007. – Vol. 35. – P. 154–160.
2. Kempker R. R., Farley M. M., Ladson J. L., Satola S., Ray S.M. Association of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) USA300 genotype with mortality in MRSA Bacteremia // *J Infect*. – 2010. – Vol. 61. – P. 372–381.
3. Gebo K. A., Burkey M. D., Lucas G. M., Moore R. D., Wilson L.E. Incidence of, risk factors for, clinical presentation, and 1-year outcomes of infective endocarditis in an urban HIV cohort // *J Acquir Immune Defic Syndr*. – 2006. – Vol. 43. – P. 426–432.

**Динаміка імунологічних і вірусологічних показників у хворих на інфекційний ендокардит, інфікованих вірусами імунодефіциту людини та гепатиту С, оперованих в умовах загальної керованої гіпертермічної перфузії**

**Книшов Г.В., Максименко В.Б., Колтунова Г.Б., Крикунов О.А., Списаренко С.П., Малишева Т.А.**

Були вивчені особливості імунологічного і вірусологічного статусу 11 хворих ІЕ, з ураженнями клапанів правих відділів серця, які пройшли обстеження і хірургічне лікування в Національному інституті серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН з 01.01.1990 по 01.10.2013 рр. У всіх випадках пацієнти були інфіковані вірусами гепатиту С та імунодефіциту людини. Вивчення змін імунологічного і вірусологічного статусу пацієнтів проводилося на основі периопераційної динаміки показників клітинного і гуморального імунітету, а також ступеня вірусного навантаження для ВІЛ і гепатиту С. Після завершення основного етапу хірургічної корекції протокол ЗКГП включав

зігрівання пацієнта до 39 °C з експозицією 30 хв. Доведено, що використання ЗКГП у хворих ІЕ, інфікованих вірусом імунодефіциту людини, супроводжувалось зниженням ступеня вірусного навантаження в післяопераційному періоді. Відмінності в динаміці ступеня вірусного навантаження гепатиту С та імунодефіциту людини пов'язані з різною резистентністю вірусів до температурного впливу і вибором інших клітинних мішеней.

**Ключові слова:** *інфекційний ендокардит правих відділів серця, загальна керована гіпертермічна перфузія (ЗКГП), імунологія, вірусологія.*

## **Evaluation of Immunologic and Virologic Data in Patients with Infective Endocarditis, Infected by Hiv, Operated with the Use of Total Controlled Hyperthermic Perfusion**

**Knyshev G.V., Krykunov A.A., Koltunova A.B., Maksymenko V.B., Spisarenko S.P., Malysheva T.A.**

The peculiarities of immunological and virological status of 11 patients with IE, with lesions of the right heart valves, which were examined and operated at the National MM Amosov Institute of Cardiovascular Surgery AMS of Ukraine from 01.01.1990 to 01.10.2013, were studied. In all cases, the patients were infected with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. Study of changes in immunological and virological status of patients was carried out on the basis of perioperative dynamics of the cellular and humoral immunity, as well as the degree of viral load for HIV and hepatitis C. After completing the main stage of surgical correction protocol TCHP include warming the patient before 39.0 °C with an exposure 30 min. Proved that the use of TCHP in patients with IE, infected with HIV are associated with lower degree of viral load in the early postoperative period. Differences in the dynamics of the degree of viral load of hepatitis C and human immunodeficiency associated with different viruses resistant to temperature and choice of diverse cellular targets.

**Key words:** *infective endocarditis of the right heart, the total controlled hyperthermic perfusion (TCHP), immunology, virology.*