

ALTERAREA PROFILULUI LIMFOCITAR TBNK ÎN CURSUL PNEUMONIEI BACTERIENE LA VÂRSTNICI

TBNK lymphocyte alterations during bacterial pneumonia in the elderly

Iuliana Apostol de Jong¹, Petre Iacob Calistru^{1,2,3}, Emanoil Ceașu^{2,3},
Grațela Târdei³, Maria Nica^{2,3}, Alma Koșa³, G. Voiculescu³

¹Centrul de Diagnostic și Tratament „Dr. Victor Babeș”, București

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

³Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, București

REZUMAT

Introducere. Pneumonia este o cauză principală de morbiditate și mortalitate la vârstnici. Factorii care determină dezvoltarea pneumoniei sunt multipli dar unul din acești factorii este reprezentat de îmbătrânirea sistemului imun. Obiectivul principal al studiului a constat în identificarea modificărilor profilului populațiilor limfocitare majore T, B și celule NK (TBNK) din cadrul pneumoniilor bacteriene și a profilului TBNK asociat îmbătrânirii.

Material și metodă. Au fost constituite trei loturi de studiu: lotul A sau lotul control, lotul B de cazuri de pneumonii bacteriene și lotul C de subiecți HIV+ sau modelul de îmbătrânire accelerat. Investigațiile de laborator au inclus hemograma clasică și imunofenotiparea TBNK. Analiza statistică s-a efectuat cu softul SPSS, versiunea 16.0. Valorile medii ale parametrilor imuni au fost comparate prin testul t student pentru variabile independente, iar valoarea $p \leq 0.05$ a fost considerată semnificativ statistic.

Rezultate. În studiu, au fost incluși un număr de 56 subiecți: 26 subiecți clinic sănătoși, 30 subiecți cu pneumonii și 38 subiecți HIV pozitivi. Prin compararea parametrilor imuni TBNK, în lotul general A versus B, am obținut diferențe semnificative statistic pentru T CD4 (46,9 vs. 41,6%, $p=0.012$). Compararea parametrilor imuni TBNK, între lotul control și lotul HIV, a condus la diferențe statistice pentru: T CD4+ (46,9 vs. 21,3%, $p<0,001$; 908 vs. 436 celule/ μ L, $p<0,001$); T CD8+ (21,9 vs. 45,9%, $p<0,001$; 446 vs. 919 celule/ μ L, $p<0,001$) și CD4/CD8 (2,26 vs. 0,57, $p<0,001$). Lotul C a fost mai asemănător cu sublotul de vârstnici din lotul A decât cu lotul general A, ceea ce susține ideea că lotul HIV poate fi un model de îmbătrânire accelerată, cel puțin în ceea ce privește imunitatea TBNK.

Concluzii. Profilul TBNK din cadrul pneumoniilor bacteriene a fost caracterizat prin scăderea T CD4+. Profilul TBNK din infecția HIV a fost caracterizat prin scăderea T CD4+, creșterea T CD8+ și inversarea raportului CD4/CD8, modificări similare cu alterările descrise în statusului imun definit ca profil imun de risc (IPR+) al vârstnicilor (set de parametri imuni care include seropozitivitatea CMV alături de modificări în compartimentul T -CD8 și CD4).

Cuvinte cheie: imunosenescentă, imunofenotipare TBNK, HIV, îmbătrânire accelerată

ABSTRACT

Introduction. Pneumonia is a significant cause of morbidity and mortality in the elderly population. The factors that trigger the development of pneumonia are multiple, but one is the ageing of the immune system. The main objective of the study was the identification of changes in the profile of major lymphocytic population T, B and NK cells and in TBNK profile associated with ageing.

Methods. The subjects were grouped in three groups: group A or control, group B or bacterial pneumonia cases and group C or HIV+ cases or the model of accelerated ageing. Laboratory investigations have included: full blood count (FBC) and TBNK immunophenotyping. All statistical analysis has been made with

Adresă de corespondență:

Dr. Iuliana Apostol de Jong, Centrul de Diagnostic și Tratament „Dr. Victor Babeș”, Șos. Mihai Bravu nr. 281, sector III, București

SPSS software, version 16.0. The t-student for independent variables has been used to compare values and p values no greater than 0.05 were considered significant.

Results. There were included 56 subjects: 26 healthy subjects, 30 pneumonia cases and 38 HIV+ subjects. The TBNK parameters, compared in group A versus group B, have showed significant differences for T CD4 (46,9 vs. 41,6%, $p=0.012$). TBNK parameters, compared in group control versus group HIV+, showed significant differences for: T CD4+ (46,9 vs. 21,3%, $p<0,001$; 908 vs. 436 cells/ μ L, $p<0,001$); T CD8+ (21,9 vs. 45,9%, $p<0,001$; 446 vs. 919 cells/ μ L, $p<0,001$) and CD4/CD8 (2,26 vs. 0,57, $p<0,001$). The group C has had similar features with elderly sample from A group rather than with group A and an idea that HIV group is a model of accelerated ageing, at least regarding TBNK immunity, has been lanced.

Conclusion. The TBNK profile from bacterial pneumonias was characterized by a decrease in T CD4+. The TBNK profile from HIV infection was characterized by a decrease in T CD4+, increase in T CD8+ and a reverse in CD4/CD8 rapport, which are common features with changes described in elderly status defined as immune risk profile (IPR+).

Key words: immunosenescence, TBNK immunophenotyping, HIV, accelerated ageing

INTRODUCERE

Un aspect important al medicinei contemporane este reprezentat de patologia infecțioasă a vârstnicilor. Vârstnicii reprezintă un segment populațional în creștere, iar conform proiecțiilor populaționale Eurostat (1), în 2011 vârstnicii au alcătuit 17,5% din populația generală, iar în 2060 ei vor reprezenta 28,5% din populația generală. Bolile infecțioase respiratorii pot apărea la orice vârstă, dar incidența lor crește semnificativ cu avansarea în vârstă, pneumonia fiind o cauză principală de morbiditate și mortalitate la vârstnici. Aceste infecții au riscuri multifactoriale de dezvoltare, dar unul dintre factori este reprezentat de îmbătrânirea sistemului imun. Cercetarea în domeniul îmbătrânirii poate conduce la avansarea cunoștințelor în prevenția și tratamentul bolilor infecțioase, în particular în domeniul infecțiilor respiratorii. Până în prezent nu a fost investigată relația între pneumoniile bacteriene și imunofenotipul specific de risc, iar problematica imunosensescenței în legătură cu infecțiile respiratorii nu a fost pe deplin elucidată.

Alterările imunității asociate îmbătrânirii au fost definite prin studiile longitudinale de imunitate OCTO și NONA, când a fost introdus conceptul IPR. În studiul OCTO, IPR prezice o mortalitate crescută la 2-4 ani în populația sănătoasă de suedezi peste 85 ani (2), iar în studiul NONA, IPR a fost asociat cu o mortalitate crescută la populația vârstnică indiferent de statusul de sănătate (3). IPR+ este caracterizat prin: niveluri înalte de CD8+ și scăzute de CD4+, procent scăzut de celule B CD19+ și capacitate proliferativă limfocitară slabă. Definiția IPR a fost simplificată la inversarea raportului CD4/CD8 (4), iar seropozitivitatea CMV, care este asociată cu expansiunea celulelor T CD8+CD28-, a fost adăugată definiției IPR (5). Deși aceste studii au descris modificări ample în imunitatea adaptativă, alterările din compartimentul T au fost cel mai bine caracte-

rizate. În acest studiu ne-am propus să verificăm care este profilul TBNK asociat îmbătrânirii imune și care sunt modificările acestuia în cadrul pneumoniei bacteriene, în vederea dezvoltării unor biomarkeri de identificare precoce a populației susceptibile să dezvolte pneumonii.

MATERIAL ȘI METODĂ

Subiecții studiului

Subiecții au fost selectați din două centre medicale din București, în perioada martie 2012-august 2012, constituind trei loturi de studiu: lotul A (martor sau subiecți aparent sănătoși), lotul B (cazuri sau pneumonii bacteriene) și lotul C (HIV pozitiv sau subiecți cu îmbătrânire accelerată).

Recrutarea lotului A martor a început cu selecția a 60 subiecți din baza de date a Centrului de Diagnostic și Tratament „Dr. Victor Babeș”, având vârste diferite, care au variat între 20-86 ani. Au răspuns inițiativei 31/60 subiecți, dar în urma examinării medicale au fost selectați 26/60 subiecți. Criteriul major de selecție în lotul martor a fost absența pneumoniei în momentul recrutării, dar subiecții eligibili au necesitat îndeplinirea și a altor criterii de eligibilitate. Aceste criterii au fost: 1) Să fie independenți funcțional; 2) Să nu aibă o condiție medicală acută în momentul recrutării, ca de exemplu o boală infecțioasă non-respiratorie sau o boală inflamatorie în puseu acut. 3) Să nu aibă medicație cortizonică sau terapie antiinflamatoare nesteroidiană, cu cel puțin o săptămână înaintea recrutării; 4) Să nu aibă cancer sau tratament paliativ pentru o boală incurabilă.

Recrutarea lotului B de cazuri a fost bazată pe selectarea cazurilor de pneumonii bacteriene, dobândite în comunitate, dar suficient de severe pentru a necesita spitalizare, în vederea observării mai ușoare a diferențelor între subiecții cazuri și su-

biecții control. Criteriile clinice pentru confirmarea pneumoniei s-au bazat pe prezența semnelor de focar pulmonar (crepitații pulmonare sau respirație bronșică). Criteriul radiologic pentru confirmarea pneumoniei a inclus prezența condensării radiologice. Din lotul de cazuri am exclus pacienții cu wheezing, care au răspuns la terapia bronhodilatatoare și au prezentat manifestări de bronșiolită, astm sau BPOC.

Recrutarea subiecților lotului C de îmbătrânire accelerată a constat în recrutarea de subiecți HIV pozitivi, dintre pacienții dispensarizați în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. V. Babeș” București. Am ales subiecți care au avut o vizită medicală în perioada de studiu și tratament anti-retroviral efectuat înaintea recrutării, răspunzând invitației 38 din 45 subiecți. Am utilizat acest lot de cazuri HIV pozitivi ca un lot model de îmbătrânire accelerată, întrucât între infecția HIV și vârstnicii sănătoși au fost descrise similitudini în alterările imunității și în special în compartimentul celular T.

Investigații de laborator

Pentru hemograma clasică și imunofenotipare am recoltat sânge venos periferic anticoagulat cu EDTA-K3. Am utilizat analizorul CELL-DYN 3700 (Abbott) și am determinat *parametrii clasici de hematologie*: număr total de leucocite, neutrofile, limfocite, monocite, eozinofile, bazofile, eritrocite și plachete. Numărul total de limfocite, determinat pe această platformă automată, a stat la baza valorilor absolute din evaluările flowcitometrice ale subpopulațiilor limfocitare.

Pentru determinarea *subseturilor limfocitare TBNK* am utilizat analizorul FACSCalibur (Becton Dickinson) și kitul de diagnostic in vitro BD Multi Test IMK. Cu softul dedicat s-a făcut achiziția, stocarea și prelucrarea datelor rezultate din probele biologice. Această determinare a constat în cuantificarea limfocitelor și subpopulațiilor limfocitare T total (CD3), T CD4, T CD8, limfocitelor B (CD3-CD19+) și celulelor NK (CD3-CD16+/CD56+), în valori procentuale și absolute, urmată de compararea parametrilor TBNK între loturile A, B și C. Marcarea cu 4 culori a implicat utilizarea a două tuburi de achiziție: 1) Tubul 1: CD3/CD8/CD45/CD4, cu următorii anticorpi monoclonali: CD3 clona SK7, marcat FITC; CD8 clona SK1, marcat PE; CD45 clona 2D1 (HLe-1), marcat PerCP; CD4 clona SK3, marcat APC; 2) Tubul 2: CD3/CD16+CD56/CD45/CD19, cu următorii anticorpi monoclonali: CD3 clona SK7, marcat FITC; CD16 clona B73.1 și CD56 clona NCAM 16.2, ambii marcați PE; CD45

clona 2D1 (HLe-1), marcat PerCP; CD19 clona SJ25C1, marcat APC.

Analiza statistică a datelor

În descrierea variabilelor cu distribuție normală am utilizat media și intervalul de confidență al mediei de 95%, iar în compararea mediilor am utilizat testul parametric t-student pentru variabile independente. Pragul de semnificație statistică a fost stabilit ca $\alpha = 0,05$, iar valoarea $p \leq 0,05$ a fost considerată semnificativ statistic. Analiza statistică a fost efectuată cu softul SPSS versiunea 16.0 (SPSS, Chicago, SUA).

REZULTATE

Statistica descriptivă a loturilor

Cercetarea a inclus un număr total 56 subiecți: 26 subiecți clinic sănătoși, 30 subiecți cu pneumonii și 38 subiecți HIV pozitivi. Loturile au fost mixte și au cuprins două subploturi de vârste: subiecți tineri (vârste 15-59 ani) și subiecți vârstnici (subiecți ≥ 60 ani).

Lotul A control a fost alcătuit din 26 subiecți, iar media de vârstă a lotului martor a fost 50 ani. Distribuția pe sexe a fost: 8/26 bărbați (30,80%) și 18/26 femei (69,2%). În cadrul lotului A, bărbații au avut media vârstei de 53 ani, iar femeile de 48 ani; media de vârstă a femeilor a fost mai mică decât a bărbaților, dar diferența nu a fost semnificativă statistic ($p=0,570$). Distribuția pe vârste a fost: 17/26 tineri (63%) și 9/26 vârstnici (33,3%).

Lotul B de cazuri a fost alcătuit din 30 subiecți, cu media de vârstă a lotului de 62 ani. Distribuția pe sexe a fost: 15/30 bărbați (50%) și 15/30 femei (50%). În lotul B, bărbații au avut media vârstei de 64 ani, iar femeile de 61 ani; diferența de vârstă dintre bărbați și femei nu a fost semnificativă statistic ($p=0,673$). Distribuția pe vârste a fost: 12/30 tineri (40%) și 18/30 vârstnici (60 %).

Lotul C de îmbătrânire accelerată a fost alcătuit din 38 subiecți, având media vârstei de 50 ani. Distribuția pe sexe a fost: bărbați 21/38 (55,3%) și femei 17/38 (44,7%). Bărbații au avut media vârstei 49 ani, iar femeile 52 ani. Distribuția pe vârste a fost: tineri 22/38 (57,9%) și vârstnici 16/38 (42,1%).

Compararea imunității celulare TBNK între loturile A, B și C

Determinările TBNK din lotul control A au servit la stabilirea intervalelor de referință proprii pentru imunofenotipare, în regiunea noastră geografică.

TABELUL 1. Subpopulațiile limfocitare T (total, CD4, CD8), B și NK în loturile control, pneumoniei și HIV

Tip celular	Lot A control (n=26)		Lot B de cazuri (n=30)		Lot C îmbătrânire accelerată (n=38)	
	Proporția din total limfocite (%) (95% interval de confidență)	Valoare absolută (celule/ μ L) (95% interval de confidență)	Proporția din total limfocite (%) (95% interval de confidență)	Valoare absolută (celule/ μ L) (95% interval de confidență)	Proporția din total limfocite (%) (95% interval de confidență)	Valoare absolută (celule/ μ L) (95% interval de confidență)
Limfocite totale	100	2.042 (1.856-2.228)	100	2.101 (1.706-2.496)	100	2.030 (1.843-2.218)
Limfocite T	70,9 (69,1-72,8)	1.438 (1.294-1.581)	69,6 (66,3-73,0)	1.501 (1.209-1.793)	71,9 (68,6-75,1)	1.452 (1.310-1.595)
Limfocite T CD4+	46,9 (44,3-49,4)	908 (787-1.029)	41,6 (38,3-44,8)	902 (704-1.099)	21,3 (17,6-25,1)	436 (353-519)
Limfocite T CD8+	21,9 (20,2-23,7)	446 (389-503)	25,1 (21,6-28,5)	534 (412-656)	45,9 (41,2-50,7)	919 (803-1.035)
Raport CD4/CD8	2,26 (1,97-2,55)		1,96 (1,58-2,34)		0,57 (0,42-0,72)	
Limfocite B	12,0 (8,7-14,2)	239 (202-277)	11,9 (9,3-14,6)	273 (183-363)	11,2 (9,3-13,2)	236 (185-287)
Celule NK	2,6 (9,6-16,1)	252 (212-291)	12,6 (10,3-14,8)	258 (207-309)	12,1 (10,0-14,2)	243 (193-293)

TABELUL 2. Subpopulațiile limfocitare T (total, CD4, CD8), B și NK în A – subplotul de vârstnici versus lotul C

Tip celular	Lot A – subplot de vârstnici (n=9)		Lot C îmbătrânire accelerată (n=38)	
	Proporția din total limfocite (%) (95% interval de confidență)	Valoare absolută (celule/ μ L) (95% interval de confidență)	Proporția din total limfocite (%) (95% interval de confidență)	Valoare absolută (celule/ μ L) (95% interval de confidență)
Limfocite totale	100	1.926 (1.554-2.297)	100	2.030 (1.843-2.218)
Limfocite T	69,9 (65,9-74,0)	1.317 (1.031-1.603)	71,9 (68,6-75,1)	1.452 (1.310-1.595)
Limfocite T CD4+	48,2 (42,5-53,8)	907 (683-1.131)	21,3 (17,6-25,1)	436 (353-519)
Limfocite T CD8+	20,7 (17,3-24,1)	387 (302-473)	45,9 (41,2-50,7)	919 (803-1.035)
Raport CD4/CD8	2,48 (1,81-3,14)		0,57 (0,42-0,72)	
Limfocite B	10,8 (7,8-13,7)	203 (123-283)	11,2 (9,3-13,2)	236 (185-287)
Celule NK	15,4 (12,0-18,8)	283 (219-348)	12,1 (10,0-14,2)	243 (193-293)

Rezultatele imunofenotipării limfocitare din cohorta noastră au fost minimal diferite de unicul studiu publicat în România în 1995 și au fost asemănătoare cu cele publicate de compania Becton Dickinson în 1991.

Prin compararea subpopulațiilor limfocitare TBNK în lotul general A versus B, am obținut diferențe semnificative statistic pentru T CD4 (46,9 vs. 41,6%, $p=0,012$), dar nu am observat diferențele pentru ceilalți parametri: T (CD3+), T CD8, CD4/CD8, B și celulele NK (Tabelele 1 și 3). Aceste observații susțin ideea că doar parametrul T CD4+ este diferit în lotul de pneumonii, iar scăderea lui este asociată cu dezvoltarea pneumoniei bacteriene.

Am efectuat această analiză și între subploturile de tineri și vârstnici din loturile A și B. În subplotul

de tineri nu s-a observat nici o diferență între parametrii de interes. În subplotul de vârstnici, am observat valori relative T CD4 mai scăzute (41,7 vs 48,2%; $p=0,061$) și valori relative T CD8 mai crescute (26,5 vs 20,7%; $p=0,065$) la vârstnicii cu pneumonii față de cei sănătoși, dar diferența nu a atins pragul de semnificație statistică. Este posibil ca mărimea subplotului de vârstnici să fie un factor limitativ, dar parametrii T CD4 și T CD8 ar putea servi la stratificarea vârstnicilor privind riscul de pneumonii bacteriene.

Compararea subpopulațiilor limfocitare majore TBNK, între lotul control și lotul HIV, a condus la diferențe statistice pentru parametrii: T CD4+ (46,9 vs. 21,3%, $p<0,001$; 908 vs. 436 celule/ μ L, $p<0,001$); T CD8+ (21,9 vs. 45,9%, $p<0,001$; 446 vs.

TABELUL 3. Semnificația statistică a diferenței între subpopulațiile limfocitare T (total, CD4, CD8), B și NK între lotul A și B și între lotul A și C

Variabilă	Comparația valorilor relative A vs B	Comparația valorilor absolute A vs B	Comparația valorilor relative A vs C	Comparația valorilor absolute A vs C
Limfocite (total)	–	0,783	–	0,927
Limfocite T	0,514	0,694	0,615	0,883
Limfocite T CD4+	0,012	0,955	<0,001	<0,001
Limfocite T CD8+	0,097	0,188	<0,001	<0,001
Raport CD4/CD8	0,208		<0,001	
Limfocite B	0,979	0,481	0,558	0,923
Celule NK	0,957	0,844	0,743	0,778

TABELUL 4. Semnificația statistică a diferenței între subpopulațiile limfocitare T (total, CD4, CD8), B și NK între A – Sublotul de vârstnici versus lotul C

Variabilă	Comparația valorilor relative A-sublotul de vârstnici vs C	Comparația valorilor absolute A-sublotul de vârstnici vs C
Limfocite (total)	–	0,895
Limfocite T	0,560	0,810
Limfocite T CD4+	<0,001	<0,001
Limfocite T CD8+	<0,001	<0,001
Raport CD4/CD8	<0,001	
Limfocite B	0,450	0,873
Celule NK	0,543	0,624

919 celule/ μ L, $p < 0,001$) și CD4/CD8 (2,26 vs. 0,57, $p < 0,001$); nu au fost observate diferențe semnificative pentru parametrii T (CD3+), B și celulele NK (Tabelele 1,3). Aceste observații susțin ideea că parametrii T CD4+, T CD8+ și CD4/CD8 din lotul HIV sunt diferiți statistic în lotul HIV față de lotul control. Efectuând această analiză între sublotul de vârstnici din lotul A (n=9 subiecți) și lotul C (n=38 subiecți), am putut observa că lotul C este mai asemănător cu acest sublot de vârstnici decât cu lotul general A, ceea ce susține ideea că lotul HIV poate fi un model de îmbătrânire accelerată, cel puțin în ceea ce privește imunitatea TBNK (Tabelele 2 și 4).

DISCUȚII

Alegerea unui lot control necesar comparării cu lotul de pneumonii și cu lotul HIV sau de îmbătrânire accelerată a fost o etapă necesară studiului, atât pentru compararea parametrilor de interes, dar și pentru stabilirea intervalelor de flowcitometrie proprii, de referință pentru populația noastră de vârstnici. În 1991, compania Becton Dickinson, a publicat intervalele de referință pentru subpopulațiile limfocitare majore TBNK pentru indivizii de origine caucaziană (6), dar a păstrat recomandarea de constituire a intervale proprii de referință pentru fiecare utilizator în parte, din cauza variațiilor geo-

grafice importante. În ultimii ani, în mai multe state, au fost publicate intervale de referință, care au susținut variabilitatea geografică (7,8); în România a fost publicat un singur studiu în 1995 (9).

Fiecare parametru de interes a fost exprimat atât în valoare relativă, cât și valoare absolută. Diferențele observate între valoarea procentuală și absolută a variabilelor studiate indică faptul că valorile procentuale ar trebui să fie interpretate prioritar față de cele absolute, din cauza multitudinii de factori care influențează numărul absolut de limfocite, determinat prin platforma hematologică clasică.

Fenotiparea TBNK a adus câteva concluzii prin compararea lotului A versus B. În loturile generale A și B parametrul T CD4+ a fost diferit statistic (46,9 vs. 41,6%, $p=0.012$), sugerând că scăderea lui este asociată cu dezvoltarea pneumoniei bacteriene. Din compararea sublotului de vârstnici din lotul A versus lotul B, am observat că subiecții cu pneumonii bacteriene au valori T CD4+ mai reduse și T CD8+ mai crescute comparativ cu vârstnicii sănătoși, situație întâlnită în literatură sub descrierea staturii IPR (creștere T CD8+ și scădere T CD4+). Putem formula ideea că, la vârstnici, modificarea parametrilor T CD4+ și T CD8+, în sensul scăderii T CD4+ și creșterii T CD8+, ar predispuce la dezvoltarea pneumoniilor bacteriene.

Fenotiparea TBNK a adus câteva concluzii prin compararea lotului A versus C. În loturile generale A și C, am obținut diferențe statistice pentru parametrii: T CD4+ (46,9 vs. 21,3%, $p < 0,001$; 908 vs. 436 celule/ μL , $p < 0,001$), T CD8+ (21,9 vs. 45,9%, $p < 0,001$; 446 vs. 919 celule/ μL , $p < 0,001$) și CD4/CD8 (2,26 vs. 0,57, $p < 0,001$). Aceste diferențe indică faptul că subiecții HIV au un număr scăzut de T CD4+, un număr crescut de T CD8+ și o inversare a raportului CD4/CD8, comparativ cu populația generală.

Am constatat similitudini între compartimentul T al subplotului de vârstnici din A și lotul general C, iar din acest motiv lotul HIV poate fi considerat un model de îmbătrânire accelerată.

CONCLUZII

În analiza datelor de flowcitometrie pentru profilul TBNK, valorile relative ar trebui interpretate prioritar față de cele absolute. Profilul TBNK din cadrul pneumoniilor bacteriene a fost caracterizat prin scăderea T CD4+. Profilul TBNK din infecția HIV a fost caracterizat prin scăderea T CD4+, creșterea T CD8+ și inversarea raportului CD4/CD8. Disfuncția compartimentului T este o caracteristică a statusului IPR+ al vârstnicilor, dar și o caracteristică a disfuncției T din infecția HIV iar profilul TBNK al vârstnicilor este similar cu profilul TBNK din infecția HIV, ceea ce constituie o evidență că infecția HIV poate fi un model de îmbătrânire accelerată.

BIBLIOGRAFIE

1. **European Commission. Population structure and Ageing** – Eurostat. http://epp.eurostat.ec.europa.eu/statistics_explained/index.php/Main_Page
2. **Ferguson F.G., Wikby A., Maxson P., Olsson J., Johansson B.** – Immune parameters in a longitudinal study of a very old population of Swedish people: a comparison between survivors and nonsurvivors. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995; 50:378-382
3. **Strindhall J., Nilsson B.O., Löfgren S., Ernerudh J., Pawelec G., Johansson B., Wikby A.** – No Immune Risk Profile among individuals who reach 100 years of age: findings from the Swedish NONA immune longitudinal study. *Exp Gerontol* 2007; 42:753-761
4. **Wikby A., Maxson P., Olsson J., Johansson B., Ferguson F.G.** – Changes in CD8 and CD4 lymphocyte subsets, T cell proliferation responses and nonsurvival in the very old: the Swedish longitudinal OCTO-immune study. *Mech Ageing Dev* 1998; 102:187-198
5. **Olsson J., Wikby A., Johansson B., Löfgren S., Nilsson B.O., Ferguson F.G.** – Age related change in peripheral blood T-lymphocyte subpopulations and cytomegalovirus infection in the very old: the Swedish longitudinal OCTO immune study. *Mech Ageing Dev* 2000; 121:187-201
6. **Reichert T., DeBruyere M., Deneys et al.** – Lymphocyte subset reference ranges in adult Caucasians. *Clin Immunol Immunopathol* 1991; 60:190-208
7. **Stulnig T., Maczek C., Bock G., Majdic O., Wick G.** – Reference intervals for human peripheral blood lymphocyte subpopulations from healthy young and aged subjects. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 108:205-210
8. **Tassiopoulos K., Landay A., Collier A.C., Connick E., Deeks S.G., Hunt P., Lewis D.E., Wilson C., Bosch R.** – CD28-negative CD4+ and CD8+ T cells in antiretroviral therapy-naive HIV-infected adults enrolled in adult clinical trials group studies. *J Infect Dis.* 2012; 205(11):1730-8. Epub 2012 Mar 23
9. **Roman S., Moldovan I., Călugăru A. și col.** – Lymphocyte subset reference ranges in Romanian adult Caucasians. *Rom J Intern Med* 1995; 33(1-2):27-36