

ИЗУЧЕНИЕ МАРКЕРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ В АСПЕКТЕ РАЗВИТИЯ ВИЧ-ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У ДЕТЕЙ

С. Н. Саидходжаева, Е. Н. Маджидова

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

Ключевые слова: ВИЧ - инфекция, ВИЧ - энцефалопатия, фактор некроза опухоли –альфа, интерлейкин-6, интерлейкин-10, комплемент, дети.

Таянч сўзлар: ОИВ – энцефалопатия, ўсимта некроз омил-алфа, интерлейкин – 6, интерлейкин-10, тўлдирувчи, болалар.

Key words: HIV - infection, HIV - encephalopathy, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, interleukin-10, complement, children.

В данной статье авторами были представлены результаты клинико-неврологического и иммунологического обследования 260 детей с ВИЧ - энцефалопатией (ВИЧЭ), различной степени тяжести. Всем детям, включенным в исследование, проводилось изучение активности репликации ВИЧ в мононуклеарах и других показателей-кандидатов на роль прогностического маркера течения ВИЧЭ. Также изучался анализ связи этих показателей с выраженностью ВИЧЭ. В ходе исследования был проведена оценка активности концентрации ИЛ-6, ИЛ-10, TNF-альфа, С-реактивного белка, С3, С4 компонентов комплемента и предикторной значимости различных параметров системного воспаления в аспекте развития симптомной ВИЧЭ.

БОЛАЛАРДА ОИВ - ЭНЦЕФАЛОПАТИЯСИ РИВОЖЛАНИШИ АСПЕКТИДА ТИЗИМЛИ ЯЛЛИГЛАНИШ МАРКЕРЛАРИНИ ЎРГАНИШ

С. Н. Саидходжаева, Е. Н. Маджидова

Тошкент педиатрия тиббиёт институти, Тошкент, Ўзбекистон

Ушбу мақолада муаллифлар турли оғирликдаги ОИВ энцефалопатияси билан оғирган 260 нафар боланинг клиник, неврологик ва иммунологик текширув натижаларини тақдим этишди. Тадқиқотга киритилган барча болалар ОИВЭ курсининг прогнозли маркер ролига номзод бўлган мононуклеарларда ОИВ репликацияси фаоллигини ва бошқа кўрсаткичларни ўргандилар. Ушбу кўрсаткичлар ва ОИВЭ зўравонлиги ўртасидаги муносабатларнинг таҳлили ҳам ўрганилди. Тадқиқотда ИЛ-6, ИЛ-10, TNF -алфа, С-реактив оксил, С3, С4 комплементар компонентлар фаоллиги ва симптоматик ОИВЭ ривожланиши аспектида тизимли яллигланишнинг турли параметрларининг предиктор аҳамияти баҳоланди.

STUDY OF SYSTEMIC INFLAMMATION MARKERS IN THE ASPECT OF HIV - ENCEPHALOPATHY DEVELOPMENT IN CHILDREN

S. N. Saidkhodjaeva, E. N. Madjidova

Tashkent pediatric medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

In this article, the authors presented the results of clinical-neurological and immunological examination of 260 children with HIV - encephalopathy of various severity. All children included in the study studied the activity of HIV replication in mononuclears and other indicators that are candidates for the role of a predictive marker of the course of VCE. The analysis of the relationship between these indicators and the severity of VCE was also studied. The study evaluated the activity of IL-6, IL-10, TNF-alpha, C-reactive protein, C3, C4 complement components and the predictor significance of various parameters of systemic inflammation in the aspect of the development of symptomatic HIV.

Введение. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) представляет собой глобальную угрозу детям и подросткам, которые испытывают биологические, психологические и социальные проблемы. Число детей, живущих с ВИЧ и СПИДом продолжает расти и по данным ВОЗ во всем мире более 3 млн. детей являются ВИЧ-инфицированными, из них 90% в развивающихся странах [6]. Спектр неврологических осложнений, возникающих у детей, зараженных ВИЧ достаточно широк и сложен. Одним из наиболее частых проявлений является ВИЧ- энцефалопатия (ВИЧЭ, ВИЧ - ассоциированное нейрокогнитивное расстройство). У 18% больных оно является первым клиническим проявлением ВИЧ [7]; У 12% - 23% развивается выраженная энцефалопатия, обычно в течение первого года жизни [11,1,8]; у 35-50% детей, больных ВИЧ в будущем развивается энцефалопатия [10]; без анти-ретровирусной терапии развивается у 50%-90% всех ВИЧ-инфицированных младенцев и детей [3]. Поведенческие нарушения наблюдаются у 35% всех ВИЧ-инфицированных больных [2], психи-

атрические проявления – у 48% - 61% [5]. Спектр патогенетических механизмов широк, и вызван множеством факторов. ВИЧ - энцефалопатия не вызвана одномерным и прямым патогенетическим воздействием, а скорее многомерными и сложными иммунопатологическими процессами, которые управляются вирусными факторами, а также факторами-хозяевами. В нескольких исследованиях были выявлены следующие факторы риска для развивающейся ВИЧЭ: более низкое образование, тяжелая предшествующая иммуносупрессия, высокая концентрация TNF-альфа, IL6, IL10 в плазме крови, и, что наиболее заметно, более низкий уровень CD4 [4,9].

Цель исследования: оценить активность системного воспаления у детей с ВИЧ-энцефалопатией (ВИЧЭ) с различной степенью выраженности.

Материал и методы исследования. Нами были обследованы 260 детей (153 мальчика – 58,85% и 107 девочек - 41,7 %), имеющих ВИЧ-позитивный статус и принимающих АРВТ по индивидуально подобранной схеме не менее 6 месяцев. Все дети на момент включения в исследование находились на стационарном лечении в отделении специализированной клиники Республиканского центра по борьбе со СПИДом. Средний возраст составил $14,53 \pm 1,58$ лет (12-18 лет), длительность ВИЧ - анамнеза - $7,05 \pm 3,36$ лет (1-13 лет), длительность АРВТ - $6,41 \pm 3,47$ лет (1-13 лет). У 35 детей (13,46%) диагностирован вертикальный путь инфицирования.

В исследование не включались дети, не принимавшие АРВТ, имеющие признаки активных ОИ ЦНС, активного туберкулезного процесса любой локализации, дети с гипертермией более 37 градусов, с опухолями ЦНС. Также критерием исключения из исследования был нейро-СПИД. Диагноз ВИЧ верифицировался анамнестически и по результатам лабораторных данных – ИФА и ПЦР периферической крови.

Все дети, включенные в исследование, были обследованы для выявления признаков ВИЧЭ. С этой целью проводилось стандартное неврологическое обследование, включающее оценку сознания и некоторых психических функций, речь, праксис, гнозис, функции черепно-мозговых нервов, состояние двигательной и чувствительной сфер, вегетативной нервной системы, а также применение специальных шкал и опросников. В ходе исследования выявлялись компоненты ВИЧЭ, фоновые неврологические нарушения, ассоциированные с ВИЧ, (например, церебро-васкулярные заболевания и их осложнения) и сопутствующие неврологические синдромы (головные боли, энурез, логоневроз, инсомния и парасомния).

Всем детям, включенным в исследование, проводилось изучение активности репликации ВИЧ в мононуклеарах, активности системного воспаления и других показателей-кандидатов на роль прогностического маркера течения ВИЧЭ. И проводился анализ связи этих показателей с выраженностью ВИЧЭ.

Вирусологическое исследование включало ПЦР исследование с определением количества копий РНК ВИЧ в плазме и моноцитах периферической крови. Активность системной воспалительной реакции оценивалась по концентрации ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-альфа, С-реактивного белка, С3, С4 компонентов комплемента (иммунонейтрометрический анализ).

Все данные, полученные в процессе исследования заносятся в сводные таблицы табличного редактора Excell и группировались соответственно критериям, сформулированным в протоколе исследования. Для каждого показателя в группах рассчитывались средняя арифметическая величина и ее стандартное отклонение. Достоверность межгрупповых различий оценивалась с использованием критерия Стьюдента. Статистическую гипотезу считали достоверной при вероятности совпадения 95% и более. В случае множественных сравнений использовался критерий Стьюдента, скорректированный поправкой Бонферрони. Для сравнения частоты встречаемости признака использовался табличный критерий хи квадрат, достоверность которого определялась по таблицам в зависимости от количества степеней свободы. Корреляционный анализ проводился с использованием критерия Пирсона с оценкой его достоверности по таблицам в зависимости от количества коррелируемых пар при-

знаков (при количестве степеней свободы 200-300, для вероятности достоверности 95% - $r > 0,138$, 99% - $r > 0,181$).

Результаты исследования и обсуждение. У всех детей, включенных в исследование были обнаружены признаки ВИЧЭ. В ходе исследования было решено классифицировать ВИЧЭ согласно критериям Фраскатти, предложенным для классификации ВАНР по стадиям: асимптомные нейрокогнитивные расстройства (АНР), умеренные НР (УНР) и ВИЧ-ассоциированная деменция (ВАД). При этом у 116 (44,62%) было диагностировано асимптомное нейрокогнитивное расстройство (АНР), у 88 (33,85%) – умеренное нейрокогнитивное расстройство (УНР) и у 56 детей (21,54%) – ВИЧ-ассоциированная деменция (ВАД).

Неврологическое обследование выявило у 239 больных (92,21%) синдром вегетативной дисфункции с нарушением кожной иннервации и функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта, у 162 больных (62,34%) координаторные нарушения, у 87 больных (33,77%) крупно и мелкоочаговые двигательные нарушения, включая гемипарез у 22 больных (14,29%), у 81 больных (31,17 %) отмечались различные специфические нарушения речи и элементы апраксии. Судорожный синдром диагностирован и подтвержден по данным электроэнцефалографии у 18 больных (7,14%).

Изучение активности системной воспалительной реакции у детей с ВИЧЭ обнаружило, что концентрация ФНО-альфа и ИЛ-6 были увеличены по сравнению с референтными значениями ($12,67 \pm 0,25$ пг/мл и $23,04 \pm 0,64$ пг/мл, соответственно, при референтных значениях менее 8,1 пг/мл и 7 пг/мл, соответственно), а концентрация ИЛ-10 – снижена ($5,93 \pm 0,10$ пг/мл при референтном значении – более 9,1 пг/мл). в результате интегральный индекс активности воспаления составил $7,14 \pm 0,32$ отн. ед. Концентрация 3 и 4 компонентов комплемента в целом во всей когорте детей, включенных в исследование, сохранялась в пределах нормального диапазона и составила для С3 - $1,07 \pm 0,05$ г/л и для С4 - $0,38 \pm 0,04$ г/л (референтные значения 0,9-2,07 г/л и 0,174-0,522 г/л, соответственно).

Межгрупповое сравнение в зависимости от выраженности (степени) ВИЧЭ (табл.1) выявило, что увеличение выраженности ВИЧ в ряду АНР-УНР-ВАД ассоциируется с достоверным увеличением концентрации провоспалительных маркеров ФНО-альфа и ИЛ-6 и уменьшением концентрации противовоспалительного ИЛ-10, что привело к достоверному увеличению с указанным рядом индекса активности системной воспалительной реакции ($p < 0,001$ для всех трех сравнений между группами по всем четырем показателям).

Концентрация компонентов комплемента снижалась с увеличением выраженности ВИЧЭ. Причем в отношении С3 выявлена достоверность между всеми клиническими группами (достоверность различия группы АНР с группами УНР и ВАД - $p < 0,001$, достоверность различия групп УНР и ВАД - $p < 0,01$), в то время как в отношении С4 выявлено различия только между группами АНР и ВАД ($p < 0,05$). Концентрация СРБ – неспецифический показатель активности системной воспалительной реакции – также увеличивалась с увеличением стадии ВИЧЭ ($p < 0,001$ достоверность всех трех межгрупповых сравнений). Такое различие между тенденцией к изменению С3 и С4 объясняется, вероятно различием в их физиологической функции: С3 – компонент системы комплемента, участвующий и в классическом (стимулируемом взаимодействием антиген-антитело) и в альтернативном (стимулируемом липополисахаридами) путях активации комплемента, отвечающий за реализацию опсонизирующей функции иммунной системы, фагоцитоза, цитолиза и хемотаксиса; С4 – участвует в классическом пути активации комплемента и реализации фагоцитоза. Активация иммунных реакций приводит к избыточному потреблению белков системы комплемента и снижению их концентрации (таблица 1).

Изучение корреляции активности системного воспаления и системы комплемента с концентрацией вирусных частиц в мононуклеарах (рис.1), выявило достоверные слабые связи с показателями активности воспаления, но не с концентрацией компонентов комплемента, вероятно потому, что активация комплемента вторична по отношению к иммунной реакции (формирование ЦИК) и воспалению.

Таблица 1.

Активность системной воспалительной реакции и системы комплемента у детей с ВИЧЭ.

Показатели	Группы			Межгрупповые сравнения (критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони)		
	АНР (n=116)	УНР (n=88)	ВАД (n=56)	АНР/ УНР	АНР/ ВАД	УНР/ВАД
ФНО-альфа, пг/мл	9,69±0,24	13,92±0,28	16,90±0,43	P<0,001	P<0,001	P<0,001
ИЛ-6, пг/мл	14,52±0,23	24,34±0,46	38,63±0,98	P<0,001	P<0,001	P<0,001
ИЛ-10, пг/мл	6,77±0,13	5,81±0,12	4,37±0,20	P<0,001	P<0,001	P<0,001
Индекс активности воспаления, отн.ед	3,74±0,10	6,91±0,23	14,52±0,84	P<0,001	P<0,001	P<0,001
СРБ, ед	7,93±0,38	14,95±1,05	36,88±3,13	P<0,001	P<0,001	P<0,001
С3, пг/мл	1,39±0,10	0,90±0,04	0,68±0,05	P<0,001	P<0,001	P<0,01
С4, пг/мл	0,49±0,08	0,31±0,02	0,27±0,02	Нд	P<0,05	нд

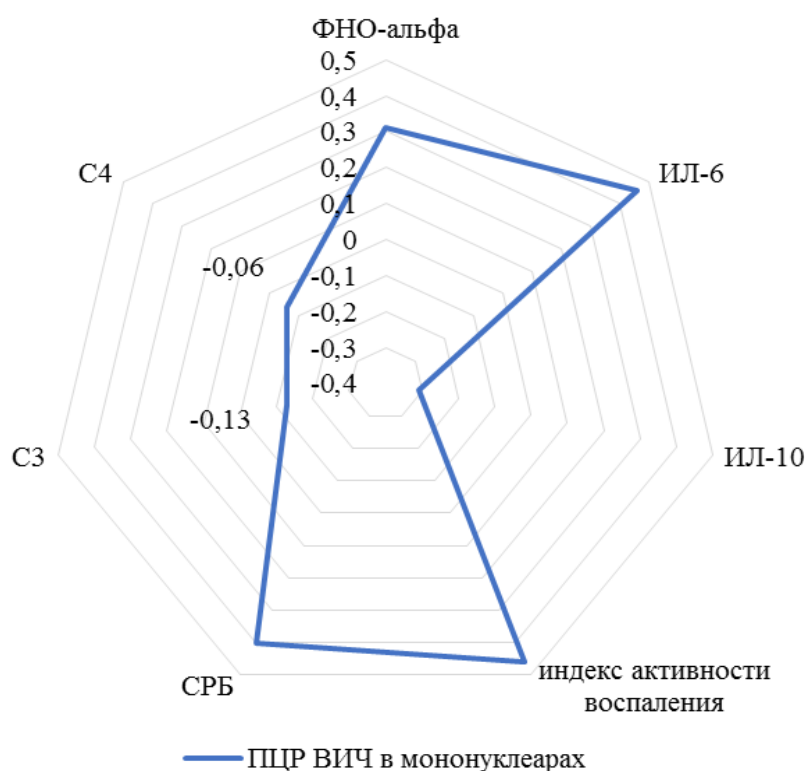


Рис. 1. Коэффициенты корреляции между ПЦР ВИЧ в мононуклеарах и показателями активности системного воспаления и системы комплемента.

Примечание: * - достоверность коэффициента корреляции. Один знак – $p < 0,05$, два знака – $p < 0,01$.

В ходе исследования был проведен анализ предикторной значимости различных параметров, характеризующих активацию системной воспалительной реакции, в аспекте развития симптомной ВИЧЭ. Проведен сравнительный анализ концентрации маркеров воспаления у больных с АНР по сравнению с группой УНР+ВАД, а также определена частота встречаемости симптомной ВИЧЭ в зависимости от диагностической концентрации воспалительного маркера (табл.2). Эта находка, вероятно, объясняется эффекторной ролью системного воспаления в развитии повреждения ЦНС (таблица 2).

Заключение: максимальная предикторная значимость в аспекте развития симптомной ВИЧЭ обнаружена у провоспалительных цитокинов: увеличение концентрации ИЛ-6 выше

Таблица 2.

Предикторная эффективность маркеров воспаления в аспекте развития симптомной ВИЧЭ

Показатель	Медиана	АНР УНР+ВАД	Частота симптомной ВИЧЭ при наличии критерия Частота симптомной ВИЧЭ при отсутствии критерия	Относительный риск, % увеличе- ния риска
ФНО-альфа, пг/мл	$\geq 12,50$	$9,69 \pm 0,24$ $15,01 \pm 0,27^{***}$	$117/134 (87,31\%)$ $27/126 (21,43\%)^{^^}$	$4,07 (75,46\%)$
ИЛ-6, пг/мл	$\geq 19,6$	$14,60 \pm 0,24$ $29,90 \pm 0,75^{***}$	$130/131 (99,24\%)$ $14/129 (10,85\%)^{^^}$	$9,14 (89,06\%)$
ИЛ-10, пг/мл	$\leq 6,09$	$6,77 \pm 0,13$ $5,18 \pm 0,12^{***}$	$97/131 (74,05\%)$ $47/129 (36,43\%)^{^^}$	$2,03 (50,80\%)$
Индекс активности воспаления, отн.ед	$> 5,61$	$3,75 \pm 0,10$ $10,00 \pm 0,47^{***}$	$125/130 (96,15\%)$ $19/130 (14,62\%)^{^^}$	$6,58 (84,80\%)$
СРБ, ед	$> 11,00$	$7,93 \pm 0,38$ $23,48 \pm 1,63^{***}$	$105/131 (80,15\%)$ $39/129 (30,23\%)^{^^}$	$2,65 (62,28\%)$
С3, пг/мл	$< 0,90$	$1,39 \pm 0,10$ $0,81 \pm 0,03^{***}$	$93/124 (75,00\%)$ $51/136 (37,5\%)^{^^}$	$2,00 (50,00\%)$
С4, пг/мл	$\leq 0,30$	$0,49 \pm 0,08$ $0,30 \pm 0,01^{***}$	$98/143 (68,53\%)$ $46/117 (39,32\%)^{^^}$	$1,74 (42,63\%)$

Примечание: * - достоверность между показателями между группами асимптомной и симптомной ВИЧЭ, ^ - достоверность частотного различия встречаемости симптомной ВИЧЭ у детей с наличием изучаемого критерия и с отсутствием критерия. Один знак - $p < 0,05$, два знака - $p < 0,01$, три знака - $p < 0,001$.

19,6 пг/мл ассоциируется с увеличением риска развития симптомной ВИЧЭ в 9,14 раз, увеличение концентрации ФНО-альфа выше 12,5 пг/мл – в 4,07 раз ($p < 0,001$ для обоих факторов).

Использованная литература:

1. Саидходжаева Саида Набиевна, Нурходжаев Сабир Насирходжаевич, Абдуллаева Умида Умидовна. "Поражение нервной системы при ВИЧ-инфекции" Медицина: теория и практика, vol. 4, no. S, 2019, pp. 488-488.
2. Chiriboga CA, Fleishman S, Champion S, et al: Incidence and prevalence of HIV encephalopathy in children with HIV infection receiving highly active anti-retroviral therapy (HAART). J Pediatr 146:402-407, 2005
3. Ellis RJ, Badiee J, Vaida F, Letendre S, Heaton RK, Clifford D, Collier AC, Gelman B, McArthur J, Morgello S, McCutchan JA, Grant I, 2011. CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. AIDS 25:1747-1751
4. Govender R, Eley B, Walker K, et al: Neurologic and neurobehavioral sequelae in children with human immunodeficiency virus (HIV-1) infection. J Child Neurol 26:1355-1364, 2011
5. Kovacs A: Early immune activation predicts central nervous system disease in HIV-infected infants: Implications for early treatment. Clin Infect Dis 48:347-349, 2009
6. Mellins CA, Brackis-Cott E, Dolezal C, et al: Psychiatric disorders in youth with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. Pediatr Infect Dis J 25:432-437, 2006
7. Saidkhodjaeva S., Madjidova Ya., Abduvakhitova A. Effectiveness of the method of NIRVANA innovative system in the neurorehabilitation of children with HIV-encephalopathy. International Journal of Pharmaceutical Research | Oct - Dec 2020 | Vol 12 | Issue 4: 557-564
8. Tardieu M, Le Chenadec J, Persoz A, et al: HIV-1-related encephalopathy in infants compared with children and adults. French Pediatric HIV Infection Study and the SEROCO Group. Neurology 54:1089-1095, 2000
9. Tozzi V, Balestra P, Bellagamba R, Corpolongo A, Salvatori MF, Visco-Comandini U, Vlassi C, Giulianelli M, Galgani S, Antinori A, Narciso P. 2007. Persistence of neuropsychologic deficits despite long-term highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: prevalence and risk factors. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 45:174-182
10. Van Rie A, Harrington PR, Dow A, et al: Neurologic and neurodevelopmental manifestations of pediatric HIV/AIDS: A global perspective. Eur J Paediatr Neurol 11:1-9, 2007
11. Van Rie A, Mupuala A, Dow A: Impact of the HIV/AIDS epidemic on the neurodevelopment of preschool-aged children in Kinshasa, Democratic Republic of the Congo. Pediatrics 122: e123-e128, 2008