

**Л.І. Чернишова, Ю.С. Степановський,  
Б.В. Донської, В.П. Чернишов, І.В. Раус, О.В. Юрченко**

## Предиктори швидкого прогресування ВІЛ-інфекції у перинатально інфікованих дітей

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна  
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна  
Київський міський центр профілактики та боротьби зі СНІДом, Україна

**Резюме.** У ході дослідження визначали продукцію цитокінів IL-10, IFN- $\gamma$ , TNF-R1 та кофакторнезалежних антифосфоліпідних антитіл у перинатально інфікованих ВІЛ дітей. Оцінювали фактори з боку матері та дитини, що асоціювалися із швидким або повільним прогресуванням ВІЛ-інфекції, проводили аналіз змін у стані здоров'я дітей першого року життя, народжених ВІЛ-позитивними матерями. Виявилось, що підвищення рівнів TNF-R1 передуює зменшенню кількості CD4+-лімфоцитів та клінічним проявам інфекції. Показана позитивна кореляція антифосфоліпідних антитіл зі зростанням вірусного навантаження. Встановлено, що народження дітей із масою тіла, меншою за 2500 г, зростом менше 47 см, терміном гестації до 35 тижня, а також наявність орофарингеального кандидозу і затримки психомоторного розвитку у 2 та 6 міс. життя асоціюються із швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції у перинатально інфікованих дітей. Вказані ознаки можуть слугувати додатковими критеріями вибору оптимального терміну початку високоактивної антиретровірусної терапії.

**Ключові слова:** діти, ВІЛ-інфекція, швидке прогресування, високоактивна антиретровірусна терапія, цитокіни, антифосфоліпідні антитіла.

### Вступ

ВІЛ-інфекція залишається сьогодні глобальною проблемою медицини у світі, у тому числі в Україні [6]. В Україні щороку реєструється близько 150 випадків дитячої ВІЛ-інфекції [1].

На сучасному етапі ВІЛ-інфекція є невиліковною, так званою «повільною хронічною інфекцією», яка за відсутності лікування неминуче призводить до смерті. Основним методом лікування є високоактивна антиретровірусна терапія (ВААРТ), яка призначається довічно. Проте вибір оптимального терміну призначення ВААРТ залишається однією з актуальних проблем дитячої ВІЛ-інфекції, беручи до уваги частоту побічних явищ і швидкість розвитку резистентності до антиретровірусних препаратів [4,5]. Сьогодні основними критеріями призначення ВААРТ є відсоткові або кількісні значення CD4+ Т-лімфоцитів та клінічні прояви захворювання. Але, з огляду на напередбачуваність ВІЛ-інфекції, ризик швидкого її прогресування, і досі залишається актуальним питання пошуку додаткових критеріїв ранньої діагностики швидкого прогресування ВІЛ-інфекції. Не останню роль відіграє дослідження функціонального стану імунної системи, пошук імунологічних показників, які змогли б передбачити швидкий розвиток захворювання ще до зниження рівня CD4+ Т-лімфоцитів [2,3].

**Мета** дослідження — визначення клінічних та імунологічних предикторів швидкого прогресування ВІЛ-інфекції у дітей.

### Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням перебували 139 дітей, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів. Усі діти знаходились на обліку у Київському міському центрі профілактики та боротьби зі СНІДом (ЦПБС). Критерієм включення було народження дитини ВІЛ-інфікованою матір'ю. Середній вік дітей, що увійшли у дослідження, становив 2,5 року. На проведення досліджень отримано згоду батьків або опікунів.

Для діагностики ВІЛ-інфекції та оцінки важкості її перебігу використовували рекомендації та класифікації ВООЗ.

У 85 дітей мала місце ВІЛ-інфекція, інші 52 дітей виявились не інфікованими ВІЛ. З ВІЛ-інфікованих дітей були виокремлені дві групи: швидких прогресорів — 21 дитина та повільних прогресорів — 64 дитини.

Обстеження дітей проводилось за загальноприйнятою методикою клінічного дослідження під час їхнього візиту у ЦПБС або під час огляду у стаціонарі Київської міської дитячої лікарні №1. Вивчали перинатальний анамнез дітей, а також перебіг вагітності у їхніх матерів. Узагальнений висновок про стан здоров'я дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, робили у віці 2,6 та 12 міс. Усі результати занесли у спеціально розроблені таблиці. Забір венозної крові проводили у 73 дітей для дослідження рівнів цитокінів IFN- $\gamma$ , IL-10, TNF-R1, а також антифосфоліпідних антитіл. Серед 73 дітей було 49 ВІЛ-інфікованих, 24 — не інфікованих ВІЛ. Додатково було обстежено 11 здорових дітей, народжених не інфікованими ВІЛ-матерями, з метою отримання нормативів імунологічних факторів, що досліджувались.

Визначення вірусного навантаження, імунофенотипування клітин проводили за стандартними загальноприйнятими методиками, дослідження продукції цитокінів та антифосфоліпідних антитіл здійснювали методом твердофазового ІФА.

**Статистичний аналіз.** Обробку даних проводили методом варіаційної статистики. Оцінку достовірності різниці між двома середніми величинами визначали за критерієм Стьюдента  $t$ . Використовували загальноприйнятую у медичних наукових дослідженнях величину вірогідності безпомилкового прогнозу ( $p$ ). Достовірність різниці між порівнюваними середніми величинами вважалась суттєвою у випадку  $p < 0,05$ . З метою виявлення кореляційних зв'язків між досліджуваними показниками використовували критерій Пірсона. З метою визначення чутливості та специфічності отриманих даних була використана так звана методика «латинського квадрату». Для



**Рис. 1.** Залежність орофарингеального кандидозу від віку та швидкості прогресування ВІЛ-інфекції порівняно з неінфікованими дітьми у віці 2 та 6 міс. ( $p < 0,05$  між групами швидких та повільних прогресорів)

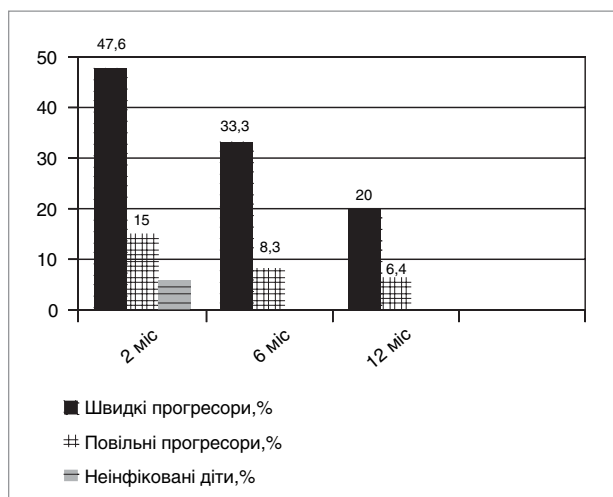
визначення прогностичної значущості проводили розрахунок відношення шансів Fisher Exact Test – Odds Ratio.

**Результати дослідження та їх обговорення**

*Перинатальні предиктори швидкого прогресування ВІЛ-інфекції у дітей*

Для вивчення впливу перинатальних факторів на швидкість прогресування ВІЛ-інфекції нами було проаналізовано історії розвитку 135 дітей, що народились від ВІЛ-позитивних матерів. Оцінювалися перебіг вагітності ВІЛ-інфікованих жінок, наявність інтеркурентних захворювань та шкідливих звичок, клінічна, імунологічна стадія ВІЛ-інфекції, рівень вірусного навантаження на момент пологів, перебіг пологів. Виокремлено основні перинатальні фактори, що асоціювалися із швидкістю перебігу ВІЛ-інфекції у дітей. Встановлено, що серед хворих із швидким прогресуванням захворювання переважали діти з низькою масою тіла при народженні, зростом нижче 47 см та народженні до 35 тижня гестації. При народженні ВІЛ-інфікованої дитини з масою тіла менше 2500 г швидка прогресія зустрічається у 7 разів частіше, ніж повільна, при зрості менше 47 см – у 6 разів і при народженні до 35 тижня гестації – у 3 рази відповідно.

Проаналізовано та виявлено залежність швидкості прогресування захворювання від відсутності спостереження ВІЛ-позитивної вагітної у ЦПБС та жіночій консультації. У літературі нами не знайдено даних про те, що такий фактор розглядався з точки зору швидкості розвитку ВІЛ-інфекції у дітей. Відсутність нагляду є інтегральним показником, який об'єднує у собі низку факторів, що мають негативний вплив на перебіг вагітно-



**Рис. 2.** Зміна частоти затримки психомоторного розвитку залежно від віку та швидкості прогресування ВІЛ-інфекції порівняно з неінфікованими дітьми у віці 2 та 6 міс. ( $p < 0,05$  між групами швидких та повільних прогресорів)

сті. Різниця між групами дітей – швидких та повільних прогресорів була істотною за фактом спостереження у ЦПБС чи жіночій консультації. Виявлено, що у ВІЛ-інфікованих дітей, чії матері не знаходилися на обліку у жіночій консультації чи ЦПБС, ризик швидкого прогресування ВІЛ-інфекції зростає в 11 разів.

*Клінічні предиктори швидкого прогресування ВІЛ-інфекції у дітей*

Для встановлення клінічних маркерів швидкості прогресування ВІЛ-інфекції проводили оцінку стану здоров'я дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, протягом першого року життя. Узагальнення результатів проводили у віці 2-х, 6-и та 12-и міс. життя. Оцінювали психомоторний розвиток, стан шкіри та слизових оболонок, шлунково-кишкового тракту, розміри печінки, селезінки та лімфатичних вузлів. Установлено, що такі зміни у стані здоров'я, як персистуюча генералізована лімфаденопатія, гепато-, спленомегалія, достовірно частіше зустрічаються у групі ВІЛ-інфікованих дітей, проте відмінностей у частоті між групами швидких та повільних прогресорів не виявлено. Натомість спостерігалася істотна різниця у частоті виявлення затримки психомоторного розвитку та орофарингеального кандидозу між двома групами дітей. Окрім цього, у віці 2-х та 6-и міс. орофарингеальний кандидоз та затримка психомоторного розвитку мали прогностичне значення щодо швидкого перебігу ВІЛ-інфекції (рис. 1 і 2).

Частота орофарингеального кандидозу та затримки психомоторного розвитку значно відрізнялась не тільки між групами швидких та повільних прогресорів у віці 2-х та 6-и міс., але й між групами інфікованих та неінфікова-

Таблиця 1

**Чутливість та специфічність орофарингеального кандидозу та затримки психомоторного розвитку як критеріїв швидкого прогресування ВІЛ-інфекції у дітей\***

Показник	Зміни у стані здоров'я			
	Затримка психомоторного розвитку		Орофарингеальний кандидоз	
Вік, міс.	2	6	2	6
Чутливість, %	48,00	33,00	38,00	43,00
Специфічність, %	85,00	92,00	87,00	92,00

Примітка: розрахунки проводилися методом "латинського квадрату".

**Залежність функціональних показників імунної системи від стадії імуносупресії при ВІЛ-інфекції**

Імунологічний фактор	Число CD4 <sup>+</sup> Т-лімфоцитів				Неінфіковані діти від ВІЛ-інфікованих матерів (n=24)	Конт-роль (n=11)	p
	CD4 <sup>+</sup> <25%, (n=11)	Рівні CD4 <sup>+</sup> у межах норми					
		Кількість дітей (n=38)	у тому числі				
			Отримували ВААРТ (n=23)	Не отримували ВААРТ (n=15)			
1	2	3	4	5	6		
IL10, пг/мл	20,5±10,3	26,5±8,3	23,9±9,4	32,9±15,8	18,5±5,5	12,6±3,3	n/s
IFN-γ, пг/мл	28,2±14,8	42,7±10,8	26,7±9,7	67,2±21,8	48,8±15,6	-	n/s
TNF-R1, пг/мл	1,0±0,1	2,6±0,6	2,3±0,6	3,0±1,2	1,3±0,3	1,8±0,8	1-2 = 0,08 1-4 = 0,02 2-5 = 0,003 3-5 = 0,02 4-5 = 0,003 2-6 = 0,03 4-6 = 0,02

них дітей. Різниця у частоті вказаних змін у віці 12 міс. була несуттєвою.

Також проаналізовано чутливість та специфічність даних клінічних ознак (табл. 1).

Виявилось, що затримка психомоторного розвитку та орофарингеальний кандидоз мали високу специфічність, але низьку чутливість. І хоча за відсутності даних змін у стані здоров'я швидкий перебіг ВІЛ-інфекції не виключений, за їх наявності, особливо у віці 2-х та 6-и міс., існує висока імовірність швидкого прогресування ВІЛ-інфекції у дітей.

*Імунологічні предиктори швидкого прогресування ВІЛ-інфекції у дітей*

При проведенні імунологічних досліджень визначали у сироватці крові рівні IL-10, IFN-γ, TNF-α, IL-6, розчинного рецептора до фактора некрозу пухлин (TNF-R1), а також рівні кофакторнезалежних антифосфоліпідних антитіл.

Із швидкістю прогресування ВІЛ-інфекції і, особливо, із рівнями CD4<sup>+</sup> Т-лімфоцитів найбільше корелювали рівні TNF-R1: встановлено, що підвищення їх кількості у крові передуює зменшенню кількості CD4<sup>+</sup> Т-лімфоцитів і, власне, погіршенню клінічного перебігу ВІЛ-інфекції (табл. 2).

Найнижчі значення TNF-R1 спостерігались при III–IV стадіях імуносупресії, що мало відрізнялось від груп неінфікованих дітей та контролю. Натомість статистично значущу відмінність виявлено між дітьми з нормальними рівнями CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів, що не отримували АРТ, та дітьми із III–IV стадіями імуносупресії, групами

неінфікованих та контролю. Очевидно, що продукція TNF-R1 посилюється на тлі дисфункції імунної системи внаслідок впливу на неї вірусу, знижується, коли реплікація вірусу контролюється прийомом ВААРТ, та пригнічується, коли імунна система поступово втрачає здатність контролювати інфекцію.

Подібність значень TNF-R1 у дітей з III–IV ступенем імуносупресії, неінфікованими дітьми та здоровими можна пояснити тим, що у неінфікованих дітей імунна система функціонує повноцінно та за відсутності стимулу продукція TNF знаходиться на низькому рівні, тоді як при значному зниженні числа CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів здатність продукувати TNF втрачається при постійній, так званій «хронічній» активації імунної системи, що спостерігається при ВІЛ-інфекції. Адже відомо, що при зростанні рівнів TNF у крові зростає і кількість його антагоніста – TNF-R1. Слід зазначити, що діти з III–IV стадіями імуносупресії ще не почали отримувати ВААРТ. Оскільки показники TNF-R1 нормалізуються після призначення ВААРТ, можна зробити висновок, що високі значення TNF-R1 у ВІЛ-інфікованих дітей з нормальними значеннями CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів свідчать про порушення функції імунної системи та можуть бути додатковим критерієм вибору початку ВААРТ, а також слугувати для контролю її ефективності.

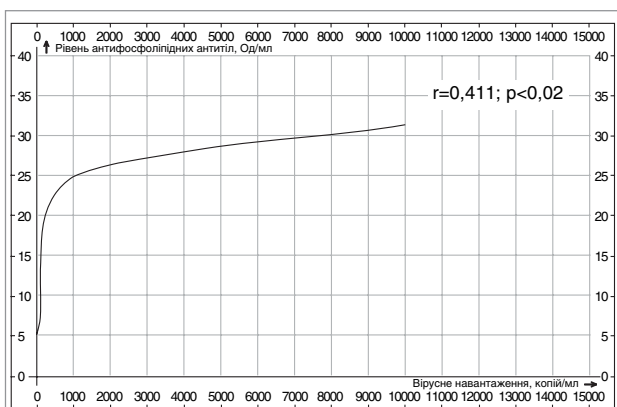
Рівні цитокінів IL-10, IL-6, IFN-γ суттєво не відрізнялись, ні між групами ВІЛ-інфікованих дітей, ніж між групами неінфікованих та здорових дітей.

При оцінці продукції кофакторнезалежних антифосфоліпідних антитіл (антикардіоліпінові антитіла) було виявлено чітку позитивну кореляцію між рівнем кофакторнезалежних антифосфоліпідних антитіл та рівнем вірусного навантаження (рис. 3). Відомо, що антифосфоліпідні антитіла продукуються не лише при розвитку антифосфоліпідного синдрому, але й при деяких інфекційних захворюваннях, у тому числі при ВІЛ-інфекції. Особливо на тлі хронічної активації імунної системи, що має місце при перебігу захворювання.

Така кореляція дає можливість рекомендувати визначення рівня кофакторнезалежних антифосфоліпідних антитіл в якості додаткового і доступного до використання у широкій практиці показника швидкого прогресування ВІЛ-інфекції у перинатально інфікованих дітей.

**Висновки**

Частота прогресування захворювання істотно зростає за відсутності спостереження ВІЛ-інфікованих жінок під час вагітності у центрі профілактики та боротьби зі СНІДом та жіночій консультації (OR 11,2; p<0,001).



**Рис. 3.** Залежність між рівнем антифосфоліпідних антитіл та рівнем вірусного навантаження

Ризик швидкого прогресування захворювання підвищений при народженні ВІЛ-інфікованої дитини до 35 тижня гестації (OR 3,3;  $p < 0,05$ ), з масою тіла при народженні меншою за 2500 г (OR 7,3;  $p < 0,01$ ) та народженні зі зростом менше 47 см (OR 6;  $p < 0,05$ ).

Найважливішими клінічними критеріями швидкого прогресування ВІЛ-інфекції у дітей у віці 2 та 6 місяців є затримка психомоторного розвитку (у віці 2-х міс.: Se=48%, Sp=85%; у віці 6 міс.: Se=33%, Sp=92%) та орофарингеальний кандидоз (у віці 2 міс.: Se=38%, Sp=87%; у віці 6 міс.: Se=43%, Sp=92%).

У дітей з ВІЛ-інфекцією продукція цитокінів IL-10, IFN- $\gamma$  та TNF-R1 CD4+ Т-лімфоцитами найбільше змі-

нюється залежно від імунологічної стадії. Найбільші зміни спостерігались при продукції TNF-R1 — зростання рівня розчинного рецептора до фактора некрозу пухлин передувало зниженню числа CD4+ Т-лімфоцитів та погіршенню клінічного перебігу хвороби.

Чітка позитивна кореляція ( $r=0,411$ ,  $p < 0,02$ ) рівня кофакторнезалежних антифосфоліпідних антитіл з рівнем вірусного навантаження дозволяє рекомендувати визначення рівня кофакторнезалежних антифосфоліпідних антитіл у якості додаткового і доступного для використання у широкій практиці показника швидкого прогресування ВІЛ-інфекції у перинатально інфікованих дітей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. ВІЛ-інфекція в Україні : інформ. бюл. / МОЗ України. — К., 2012.
2. Самарін Д. В. Визначення сироваткових рівнів MIP-1-альфа та IL-7 у перинатально інфікованих ВІЛ дітей для оцінки ефективності антиретровірусної терапії / Д. В. Самарін // Сімейна медицина. — 2008. — № 2 (24). — С. 14—18.
3. Functional state of CD4+ and CD8+ T-lymphocytes and their role in the slow progression of HIV infection in pediatric patients / Alfonso M. A., Diaz A., Siciliano L., Lopez M. G. [et al.] // *Jornal de Pediatria*. — 2012. — Vol. 88, №2. — P. 162—168.
4. Harrington M. Hit HIV-1 hard, but only when necessary / M. Harrington, C. C. J. Carpenter // *Lancet*. — 2000. — Vol. 355. — P. 2147—2152.
5. Steven B. Welch When Should Children with HIV Infection Be Started on Antiretroviral Therapy? / Steven B. Welch, Di Gibb // *The PLoS Medicine Debate*. — 2008. — Vol. 5, Issue 3. — P. 73.
6. UNAIDS. UNAIDS world AIDS day report 2011.

### Предикторы быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции у перинатально инфицированных детей

*Л.И. Чернышова, Ю.С. Степановский, Б.В. Донской, В.П. Чернышов, И.В. Раус, О.В. Юрченко*

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина  
 ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев  
 Киевский городской центр профилактики и борьбы со СПИДом, Украина

**Резюме.** В ходе работы исследовали продукцию цитокинов IL-10, IFN- $\gamma$ , TNF-R1 и кофакторнезависимых антифосфолипидных антител у перинатально инфицированных ВИЧ детей. Оценивали факторы со стороны матери и ребенка, которые ассоциировались с быстрым или медленным прогрессированием ВИЧ-инфекции, проводили анализ изменений в состоянии здоровья детей первого года жизни, рожденных ВИЧ-позитивными матерями. Оказалось, что повышение уровней TNF-R1 предшествует уменьшению количества CD4+ Т-лимфоцитов и клиническим проявлениям инфекции. Показана позитивная корреляция уровней антифосфолипидных антител с нарастанием вирусной нагрузки. Установлено, что рождение детей с массой тела ниже 2500 г, ростом меньше 47 см, термином гестации до 35 недели, а также наличие орофарингеального кандидоза и задержки психомоторного развития в 2 и 6 месяцев жизни ассоциируются с быстрым прогрессированием ВИЧ-инфекции у перинатально инфицированных детей. Указанные показатели могут использоваться в качестве дополнительных критериев выбора оптимального термина начала высокоактивной антиретровирусной терапии.

**Ключевые слова:** дети, ВИЧ-инфекция, быстрое прогрессирование, высокоактивная антиретровирусная терапия, цитокины, антифосфолипидные антитела.

### Predictors of rapid HIV-infection progression of in perinatally infected children

*L.I. Chernyshova, Y.S. Stepanovskyy, V.P. Chernyshov, B.V. Donskoy, I.V. Raus, O.V. Yurchenko*

National medical academy of postgraduated education after P.L. Shoupyk  
 Institute «Pediatrics, obstetrics and gynecology» (National medical academy)  
 Kiev city AIDS center

**Summary.** Levels of the cytokines such as IL-10, IFN- $\gamma$ , TNF-R1 and antiphospholipid antibodies were evaluated in the sera of perinatally HIV infected children. We analyzed different factors from the mother's and child's sides which were associated with either fast or low speed of HIV-infection progression. Children born to HIV-infected mother were under our surveillance during first year of life. Revealed, that elevation of TNF-R1 levels precedes the depletion of CD4+ counts and HIV-symptoms. It turned out the positive correlation of increased viral load and levels of antiphospholipid antibodies. Weight in birth <2500 g and height less than 47 cm, prematurely birth < 35 weeks of gestation - these were factors which significantly increased chances for the fast progression of the infection. The psycomotor retardation and oropharyngeal candidiasis are markers of rapid disease progression in HIV-infected children on 2 and 6 month of life. Such mentioned marks can be used as additional criteria for choosing the best time of HAART start.

**Key words:** children, HIV-infection, rapid progression, HAART, cytokines, antiphospholipid antibodies

### Сведения об авторах:

**Чернышова Людмила Ивановна** — д.мед.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 412-26-98

**Степановский Юрий Степанович** — ассистент каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 412-26-93.

**Чернышов Виктор Павлович** — д.мед.н., проф., зав. лабораторией иммунологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8, тел. (044) 482-91-63.

**Донской Борис Владиславович** — к.мед.н., ст. научн. сотр. лаборатории иммунологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8, тел. (044) 482-91-63.

**Раус Ирина Владимировна** — врач-педиатр Киевского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом. г. Киев, ул. Отдыха 11; тел. (044) 420-09-81.

**Юрченко Александр Владимирович** — к.мед.н., главный врач Киевской городской больницы №5. г. Киев, ул. Отдыха 11; тел. (044) 420-09-81.

Статья поступила в редакцию 4.03.2014 г.