

УРОВЕНЬ CD4+ ЛИМФОЦИТОВ И ВИРУСНАЯ НАГРУЗКА У ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Таджиев Б.М.¹, Динмухаммадиев Н.А.¹, Файзуллаева Д.Б.²

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, Ташкент, Узбекистан

²Специализированная больница при Республиканском центре по борьбе со СПИД, Ташкент, Узбекистан

BRONXOPULMONER PATOLOGIYASI BO‘LGAN BOLALARDA CD4 + LIMFOTSITLAR DARAJASI VA VIRUSLI YUK

Tojiyev B.M.¹, Dinmuxammadiyev N.A.¹, Fayzullayeva D.B.²

¹Respublika ixtisoslashtirilgan epidemiologiya, mikrobiologiya, yuqumli va parazitlar kasalliklar ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, Toshkent, O‘zbekiston

²Respublika OITSga qarshi kurash markazi qoshidagi ixtisoslashtirilgan shifoxona, Toshkent, O‘zbekiston

LEVEL OF CD4+ LYMPHOCYTES AND VIRAL LOAD IN CHILDREN WITH BRONCHOPULMONARY PATHOLOGY

Tadjiev B.M.¹, Dinmukhammadiev N.A.¹, Faizullaeva D.B.²

¹Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases, Tashkent, Uzbekistan

²Specialized hospital at the Republican AIDS Center, Tashkent, Uzbekistan

https://doi.org/10.62209/SPJ/vol3_iss3-4/art3

Аннотация. Своевременное начало лечения имеет решающее значение для улучшения показателей CD4+ лимфоцитов к моменту достижения взрослой жизни. Возможно, что продолжающаяся репликация вируса может увеличить риск рецидивирующих вирусных и бактериальных инфекций дыхательных путей, а также хронического воспаления легких. Материал и методы. Обследовано 179 детей инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) в возрасте от 5 до 18 лет, которым была проведена спирометрия. Условное разделение на основную и группу сравнения. Из данных анамнеза собраны количество CD4+ лимфоцитов и вирусная нагрузка (РНК ВИЧ). Результаты. Средний возраст детей 15,9 ± 1,84 лет. 106 (59,2%) составили мальчики. Дети в группах сопоставимы по возрасту и росту. У детей с бронхолегочной патологией более низкое количество CD4+ лимфоцитов (M=451, p=0,058), процент (M=20,8%, p=0,046), больше доля детей с тяжёлым иммунодефицитом (24,2%, p=0,009; ОШ 3,5 (ДИ 1,32-9,63, p=0,02)), чаще вирусная нагрузка > 1000 коп/мкл (27,3%, p=0,099). Выводы. Дети с бронхолегочной патологией имеют тенденцию к достоверно сниженному показателю CD4+ лимфоцитов, больше доля детей с тяжёлым иммунодефицитом и вирусной нагрузкой > 1000 коп/мкл.

Ключевые слова: ВИЧ, CD4+ лимфоциты, спирометрия, вирусная нагрузка, детская бронхолегочная патология

Annotatsiya. Davolanishni o‘z vaqtida boshlash, balog‘at yoshiga yetganida CD4+ limfotsitlar sonini normallashtirish uchun juda muhimdir. Davom etayotgan virus replikatsiyasi nafas yo‘llarining retsidivlanuvchi virusli va bakterial infeksiyalari, shuningdek, surunkali pnevmoniya rivojlanish xavfini oshirishi mumkin. **Materiallar va usullar.** Biz 5 yoshdan 18 yoshgacha bo‘lgan, odamning immunitet tanqisligi virusiga (OIV) chalingan 179 nafar bolani spirometriyadan o‘tkazdik. Barcha bolalarni tajribamiz ishonchliligini tekshirish maqsadida asosiy va solishtirma guruhlariga shartli ravishda bo‘ldik. Kasallik tarixidan CD4+ limfotsitlar soni va virus yuklamasi (OIV RNK) natijalarini analiz qildik. **Natijalar.** Bolalarning o‘rtacha yoshi 15,9 ± 1,84 tashkil etdi. 106 nafari (59,2%)

o'g'il bolalar. Guruhlardagi bolalar yoshi va bo'yi deyarli farqlanmadi. Bronx-o'pka patologiyasi bo'lgan bolalarda CD4+ limfotsitlar soni kamroq ($M=451$, $p=0,058$), foizda ($M=20,8\%$, $p=0,046$), og'ir immunitet tanqisligi ($24,2\%$, $p=0,009$; shanslar nisbati 3,5 (ishonchlilik chegaralar 1,32-9,63, $p=0,02$)) va virus yuklamasi >1000 nusxa/mkl ($27,3\%$, $p=0,099$) bo'lgan bolalar ko'proq uchradi. **Xulosa.** Bronx-o'pka patologiyasi bo'lgan bolalarda CD4+ limfotsitlar soni sezilarli darajada kamayadi; og'ir immunitet tanqisligi va virus yuklamasi >1000 nusxa/mkl bo'lgan bolalar foizi ko'proq. **Kalitso'zlar:** OIV, CD4+ limfotsitlar, spirometriya, virus yuklamasi, bolalar bronx-o'pkapatologiyasi.

Abstract. Timely initiation of treatment is critical to improving CD4+ lymphocytes counts by adulthood. It is possible that ongoing viral replication may increase the risk of recurrent viral and bacterial respiratory tract infections, as well as chronic pneumonia. **Material and methods.** We examined 179 children infected with human immunodeficiency virus (HIV) aged 5 to 18 years who underwent spirometry. Conditional division into the main and comparison groups. The CD4+ lymphocyte count and viral load (HIV RNA) were collected from the medical history. **Results.** The average age of the children was 15.9 ± 1.84 years. 106 (59.2%) were boys. Children in groups are comparable in age and height. Children with bronchopulmonary pathology have a lower number of CD4+ lymphocytes ($M=451$, $p=0.058$), percentage ($M=20.8\%$, $p=0.046$), a higher proportion of children with severe immunodeficiency (24.2% , $p=0.009$; OR 3.5 (CI 1.32-9.63, $p=0.02$)) and more often viral load >1000 copecks/ μ l (27.3% , $p=0.099$). **Conclusions.** Children with bronchopulmonary pathology tend to have a significantly reduced count of CD4+ lymphocytes; the proportion of children with severe immunodeficiency and viral load >1000 cop/ μ l is higher.

Keywords: HIV, CD4+ lymphocytes, spirometry, viral load, children's broncho-pulmonary pathology

Введение. По оценкам, в 2019 году во всем мире с ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) жили 1,7 миллиона подростков в возрасте 10–19 лет, 90% из них — в странах Африки к югу от Сахары, а 8% — в Азиатско-Тихоокеанском регионе. Они либо заразились ВИЧ в подростковом возрасте, либо являются подростками, живущими с перинатально приобретенным ВИЧ (ППВ). ППВ сталкиваются с особыми проблемами из-за пожизненного инфицирования и длительного наблюдения при ВИЧ-инфекции. Они подвергаются риску неадекватной приверженности антиретровирусной терапии (АРТ) и плохого удержания на лечении в подростковом возрасте. ППВ, в свою очередь, может иметь плохие последствия для здоровья, с высоким уровнем смертности, вирусологической неудачей и лекарственной устойчивостью ВИЧ, плохим ростом и иммунным статусом. Кривая роста в подростковом возрасте существенно различались в зависимости от пола и региона, в то время как уровень CD4+ лимфоцитов был схожим, при этом наблюдалось снижение CD4, которое требует дальнейшего изучения. Ранняя диагностика и своевременное начало ле-

чения в раннем детстве для предотвращения задержки роста и иммунодефицита имеют решающее значение для улучшения показателей CD4 к моменту достижения ими взрослой жизни [1]. Лица, живущие с ВИЧ (ЛЖВ), по-видимому, имеют более агрессивную и более раннюю форму ХОБЛ по сравнению с их сверстниками, не инфицированными ВИЧ [2]. У людей с очень плохо контролируемым ВИЧ, о чем свидетельствует высокая нагрузка вирусной РНК и низкое количество CD4, наблюдается более быстрое клиническое ухудшение, чем у людей с хорошо контролируемым ВИЧ [3]. Механизм повреждения легких, вызванного ВИЧ, коррелирует с несколькими факторами, включая повышенную вирусную нагрузку РНК ВИЧ и повышенную иммуносупрессию, активацию Т-клеток CD8 и повышенные уровни воспалительных цитокинов, включая протеазы. Эти элементы создают провоспалительную среду, которая увеличивает вероятность повреждения легких [4]. Патогенез ХОБЛ у курильщиков со стажем включает высвобождение медиаторов воспаления, таких как лейкотриен В4, IL-8 и TNF-альфа, из альвеолярных эпите-

IL-8 и TNF-альфа, из альвеолярных эпителиальных клеток и макрофагов, усиливающих воспалительный процесс и вызывающих структурные изменения в легких [5]. Хроническое заболевание легких чаще возникает у детей, поздно начавших АРТ, и, вероятно, сохраняется даже после начала АРТ и последующей вирусной супрессии [6]. Однако возможно, что продолжающаяся репликация вируса может увеличить риск рецидивирующих вирусных и бактериальных инфекций дыхательных путей, а также хронического воспаления легких. Они, в свою очередь, могут иметь долгосрочные последствия, такие как бронхоэктатическая болезнь и облитерирующий бронхиолит [7], что может объяснить более высокую вероятность наличия ВИЧ-инфекции при включении этих детей в исследование. Кроме того, лекарства, используемые детьми для лечения хронических заболеваний легких, способствуют увеличению количества принимаемых лекарственных средств, что потенциально ведёт к ухудшению соблюдения режима лечения и, как следствие, к повышению уровня вирусной нагрузки [8].

Цель исследования. Изучить показатели CD4+ лимфоцитов и вирусной нагрузки ВИЧ-инфицированных детей с бронхолегочной патологией.

Материал и методы. Дизайн исследования: кросс-секционное. Исследование проводилось в стационаре, расположенном в г. Ташкент, Узбекистан с ежегодным приемом 500-1000 детей. Обследовано 179 детей в возрасте от 5 до 18 лет, которым была проведена спирометрия с помощью портативного спирометра Contec SP80B (КНР). Спирометрия проведена на основании рекомендаций Российского респираторного сообщества (2021) [9]. Для расчета результатов использовался калькулятор предоставленный на веб-сайте Global Lung Function Initiative (GLI) - <http://gli-calculator.ersnet.org/index.html>. Z-баллы, рассчитанные на этом сайте, использовались для определения изменений функции легких для объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), ОФВ1/ФЖЕЛ (индекс Генслера), максимальной объемной скорости при выдохе 75% ФЖЕЛ

(МОС75), средней объемной скорости от 25 до 75% ФЖЕЛ (СОС25-75). Показателем z ниже нижней границы нормы взят -1,645 (80% от долженствующей в соответствии возрасту и росту). Количество CD4+ лимфоцитов и вирусная нагрузка ВИЧ инфекции (РНК ВИЧ) собраны из данных анамнеза наиболее близких ко времени проведения оценки вентиляционной функции лёгких. КС ВИЧ, степень иммунодефицита и степень вирусной нагрузки установлена на основании утвержденных Министерством здравоохранения Республики Узбекистан адаптированных национальных клинических протоколов ВОЗ [10]. На основании полученных данных мы распределили детей на 2 группы. В группу 1 (основная, условно с бронхолегочной патологией) мы определили детей с ограничением 2 и более из указанных выше показателей. В группу 2 (сравнения, условно без бронхолегочной патологии) вошли дети с показателями z в пределах нормальных и/или с ограничением только одного из изученных показателей спирометрии. В группу 1 и группа 2 вошли 33 и 146 детей соответственно. Все выборки проверялись на нормальность распределения тестом одновыборочного критерия Колмогорова-Смирнова с коррекцией значимости Лилефорса. Достоверность данных с нормальным распределением рассчитывалась по t критерию для независимых выборок. Для распределений отличных от нормального рассчитывался уровень значимости по критерию Краскелла Уоллиса (H) для независимых выборок. Для расчёта отношения шансов (ОШ) использовалась четырёхпольная таблица, достоверность вычислена с помощью критерия хи квадрат с поправкой на непрерывность Йетса. Для статистической обработки использовался Microsoft Excel 2019 и пакет программ IBM SPSS statistics 26.

Результаты. До разделения на группы средний возраст детей составил $15,9 \pm 1,84$ года. 106 (59,2%) составили мальчики. 134 (75%) и 41 (23%) находились в третьей и четвертой клинической стадии ВИЧ-инфекции (КС ВИЧ) соответственно. 1 и 3 ребенка находились в первой и второй КС ВИЧ соответственно и достигли 2%. Результаты после разделения на группы представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Сопоставимость групп по возрасту и росту.

Критерии	Группа (n)	M±m	SD	Me (Q1;Q3)	p1	p2
Возраст (лет)	1(n=33)	16 ± 0,3	1,9	17 (15,4;17,7)	0,154	0,093
	2(n=146)	16 ± 0,2	1,9	16,05 (15,1;16,9)		
Рост	1(n=33)*	156 ± 1,7	10	157 (152;161)	0,182	0,109
	2(n=146)*	159 ± 1	11,9	160 (152;168)		
Отклонение роста	1(n=33)*	-1 ± 0,2	1,1	-1,1 (-2,2;-0,7)	0,164	0,133
	2(n=146)*	-1 ± 0,1	1,2	-1 (-1,8;-0,1)		

Примечание: * - подтверждена гипотеза о нормальности распределения выборки. p1 – уровень значимости по t критерию для независимых выборок. p2 – уровень значимости по критерию Краскелла Уоллиса (H) для независимых выборок

Таблица 2. Сопоставимость групп по КС ВИЧ и полу.

Критерии	Группа 1		Группа 2		p
	n1	% (ДИ)	n2	% (ДИ)	
КС ВИЧ					0,383
1	0	0 (0±0)	1	0,9 (0,1±4,1)	
2	0	0 (0±0)	3	1,8 (0,4±5,6)	
3	24	72,7 (56,1±85,6)	110	75,3 (67,9±81,8)	
4	9	27,3 (14,4±43,9)	32	21,9 (15,8±29,1)	
Пол (мальчики)	14	42,4 (26,8±59,3)	92	63 (55±70,5)	0,03

Примечание. p – уровень значимости по критерию Краскелла Уоллиса (H) для независимых выборок.

Доли детей с различными степенями иммунодефицита достоверно не отличалась по группам (рисунок 1). Дети в группе 1 имеют меньший показатель CD4+ лимфоцитов в абсолютных и относительных (%) значени-

ях в сравнении с группой 2 (Таблица 3). Дети с тяжёлым иммунодефицитом (CD4+лимфоциты <200 кл/мкл) достоверно преобладали в группе 1 (ОШ 3,5 (ДИ 1,32-9,63, p=0,02)) (Таблица 4).

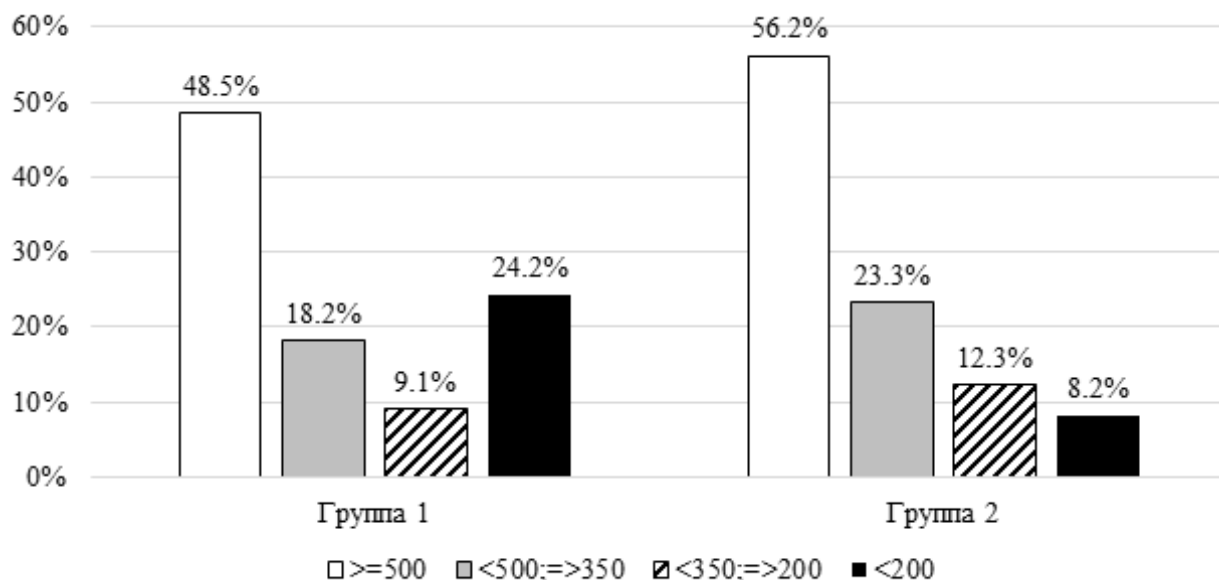


Рисунок 1. Степень иммунного дефицита на основе доли (%) CD4+ лимфоцитов по группам (p=0,168)

Примечание. p – уровень значимости по критерию Краскелла Уоллиса (H) для независимых выборок.

Таблица 3. Показатели абсолютного числа CD4+ лимфоцитов по группам.

Критерии	Группа (n)	M±m	SD	Me (Q1;Q3)	p1	p2
CD4+ лимфоциты (n)	1(n=33)*	451 ± 43	248	465 (247;665)	0,058	0,183
	2(n=145)*	554 ± 24	286	525 (375;699)		
CD4+ лимфоциты (%)	1(n=21)	20,8 ± 2,3	10,7	25,45 (12,6;27)	0,046	0,079
	2(n=84)*	25,8 ± 1,1	10,05	26,55 (20,22;31,92)		

Примечание: * - подтверждена гипотеза о нормальности распределения выборки. p1 – уровень значимости по t критерию для независимых выборок. p2 – уровень значимости по критерию Краскелла Уоллиса (H) для независимых выборок.

Таблица 4. Число и доля детей с выраженным иммунодефицитом (CD4+ лимфоциты <200 кл/мкл) по группам.

Критерии	Группа 1 n (%)	Группа 2 n (%)	p
<200 кл/мкл	8 (24,2%)	12 (8,2%)	0,009
>=200 кл/мкл	25 (75,8%)	134 (91,8%)	

Примечание. p – уровень значимости по критерию Краскелла Уоллиса (H) для независимых выборок.

Таблица 5. Показатели вирусной нагрузки по группам.

Критерии	Группа 1 n (%)	Группа 2 n (%)	p
>1000 коп/мл	9 (27,3%)	22 (15,2%)	0,099
<1000 коп/мл	24 (72,7%)	123 (84,8%)	

Примечание. p – уровень значимости по критерию Краскелла Уоллиса (H) для независимых выборок

Обсуждение. Полученные нами результаты соотносятся с мировыми данными. Особенно это касается уровня CD4+ лимфоцитов. Вероятно, различия будут более значимыми при сокращении периода между определением CD4+ лимфоцитов и/или вирусной нагрузки и проведением спирометрии. Вирусная нагрузка определяется реже в сравнении с определением количества CD4+ лимфоцитов, что делает этот параметр менее показательным при определении бронхолегочной патологии. Более низкие значения CD4+ лимфоцитов и более высокая вирусная нагрузка у детей в группе 1 позволяют предполагать более низкую приверженность к АРТ. Тре-

буется дальнейшее изучение вышеуказанных показателей с целью более точного и раннего распознавания бронхолегочной патологии у детей с ВИЧ инфекцией.

Выводы. Для детей с бронхолегочной патологией характерны более сниженные абсолютные (кл/мкл) и процентные показатели CD4+ лимфоцитов (M=451, p=0,058 и M=20,8%, p=0,046 соответственно), меньшая доля мальчиков (42,4%, p=0,03), большая доля детей с тяжёлым иммунодефицитом (p=0,009, ОШ 3,5 (ДИ 1,32-9,63, p=0,02)). Доля детей с вирусной нагрузкой >1000 коп/мкл также преобладала у детей с бронхолегочной патологией (27,3%, p=0,099).

Список литературы

- [1] K. Sabapathy et al., “Achieving the UNAIDS 90–90-90 targets: a comparative analysis of four large community randomised trials delivering universal testing and treatment to reduce HIV transmission in sub-Saharan Africa,” BMC Public Health, vol. 22, no. 1, Dec. 2022, doi: 10.1186/s12889-022-14713-5.
- [2] R. B. Effros et al., “Workshop on HIV infection and aging: What is known and future research directions,” Clinical Infectious Diseases, vol. 47, no. 4, pp. 542–553, Aug. 15, 2008. doi: 10.1086/590150.
- [3] R. F. Thudium et al., “Faster lung function decline in people living with HIV despite adequate treatment: a longitudinal matched cohort study”, doi: 10.1136/thoraxjnl-2022-218910.
- [4] M. B. Drummond et al., “Association between obstructive lung disease and markers of HIV infection in a high-risk cohort,” Thorax, vol. 67, no. 4, pp. 309–314, 2012, doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-200702.
- [5] C. Wejnert et al., “Achieving Greater HIV Prevention Impact Through CDC’s National HIV Behavioral Surveillance System,” 2017. [Online]. Available: www.cdc.gov/hiv/pdf/library/reports/surveillance/cdc-hiv-surveillance-
- [6] J. Rylance et al., “Chronic lung disease in HIV-infected children established on antiretroviral therapy,” AIDS, vol. 30, no. 18, pp. 2795–2803, Nov. 2016, doi: 10.1097/QAD.0000000000001249.
- [7] A. Lan and F. B. Arker, “BRONCHIECTASIS,” Review Article Medical Progress MEDICAL PROGRESS N Engl J Med, vol. 346, no. 18, 2002, [Online]. Available: www.nejm.org
- [8] C. Jackson et al., “Risk factors for sustained virological non-suppression among children and adolescents living with HIV in Zimbabwe and Malawi: a secondary data analysis,” BMC Pediatr, vol. 22, no. 1, Dec. 2022, doi: 10.1186/s12887-022-03400-4.
- [9] “Методическое пособие по спирометрии Российского респираторного сообщества.” 2021. [Online]. Available: https://spulmo.ru/upload/spirometriya_16_12_2021_extEd.pdf?t=1
- [10] “Приказ Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан «О внедрении в практику национальных клинических протоколов по ВИЧ-инфекции» от 30 апреля 2018 г.” Accessed: Oct. 22, 2023. [Online]. Available: <https://ssv.uz/ru/documentation/o-vnedrenii-v-praktiku-natsionalnyh-klinicheskikh-protokolov-po-vich-infektsii>