

Лабораторные предикторы быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции у детей

В. Б. ДЕНИСЕНКО, Э. Н. СИМОВАНЬЯН

ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития,
Ростов-на-Дону

Обследован 91 ребенок, инфицированный ВИЧ вертикальным путем. У 26% пациентов наблюдалось быстрое прогрессирование ВИЧ-инфекции с развитием СПИДа в первые два года жизни. Использование многофакторной модели логистической регрессии показало, что независимыми предикторами быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции у детей являлись уровень вирусной нагрузки крови ВИЧ 300 000 коп./мл и количество CD4⁺-лимфоцитов 20% в возрасте шести месяцев. Использование уровня вирусной нагрузки крови ВИЧ в качестве прогностического теста является предпочтительным в связи с более высокими чувствительностью (91,3%) и специфичностью (97,1%).

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, дети, предикторы быстрого прогрессирования

Laboratory Predictors of Rapid HIV Development in Children

V. B. Denisenko, E. N. Simovanyan

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

91 children vertically infected with HIV were examined. 26% of the patients, developed HIV infection rapidly with its subsequent development into AIDS in the first two years of life. Multifactorial logistic regression model demonstrated that independent predictors of rapid HIV-infection progression in children were HIV blood viral load 300 000 cop./ml and CD4⁺-lymphocytes count 20% in the age of six months. The use of HIV blood viral load level as a prognostic test is preferred because of higher sensitivity (91,3%) and specificity (97,1%).

Key words: HIV infection, children, predictors of rapid progression

Контактная информация: Денисенко Валентин Борисович — к.м.н., ассистент каф. детских инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет»; 8 (863) 232-73-58; dvalentinb@gmail.com

УДК 616.98:578.828

В последние годы в нашей стране наблюдается быстрый рост числа детей с ВИЧ-инфекцией, что связано с интенсификацией полового пути передачи вируса и увеличением количества ВИЧ-инфицированных женщин детородного возраста [1]. Известно, что ВИЧ-инфекция у детей характеризуется различной скоростью прогрессирования [2–4]. У 70–75% больных в течение длительного времени сохраняется баланс между скоростью размножения ВИЧ и его элиминацией иммунной системы. У этих детей достаточно медленно прогрессируют нарушения в иммунной системе, в связи с чем тяжелые оппортунистические инфекции, злокачественные опухоли и полиорганная патология развиваются в поздние сроки после инфицирования ВИЧ. У 25–30% пациентов, напротив, ВИЧ-инфекция характеризуется быстрым прогрессированием. Это дети, инфицированные ВИЧ, как правило, в антенатальном периоде, у которых глубокая иммуносупрессия и клиника стадии вторичных заболеваний имеют место уже при рождении или возникают в грудном возрасте. Без лечения эти больные погибают в первые два года жизни.

В связи с этим важное значение имеет своевременное прогнозирование динамики инфекционного процесса. Установлено, что критериями неблагоприятного прогноза со стороны матери являются поздняя стадия ВИЧ-инфекции, высокий уровень вирусемии, низкое количество CD4⁺-лимфоцитов в крови, со стороны ребенка — недоношенность, задержка внутриутробного развития, наличие клинических симптомов ВИЧ-инфекции при рождении, появление на первом году жизни ВИЧ-ассоциированных симптомов (гепатомегалии, спленомегалии, задержки физического и психомоторного развития, ВИЧ-энцефалопатии, энтеропатии) и оппортунистических инфекций (цитомегаловирусной инфекции, пневмоцистной пневмонии, тяжелых бактериальной инфекции) [3, 4].

У взрослых с ВИЧ-инфекцией независимыми лабораторными критериями прогноза заболевания служат количе-

ство Т-хелперов (CD4⁺-лимфоцитов) в крови и уровень вирусемии ВИЧ [5, 6]. Вирусная нагрузка крови (ВНК) отражает соотношение репликации вируса и его элиминации иммунной системой. Ослабление и утрата контроля за репликацией ВИЧ со стороны иммунной системы характерно для поздних стадий заболевания и свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Содержание CD4⁺-лимфоцитов, которые являются основными клетками-мишенями для ВИЧ, у взрослых больных четко коррелирует со степенью иммуносупрессии и позволяет прогнозировать динамику инфекционного процесса и спектр присоединяющихся оппортунистических инфекций.

Следует отметить, что у пациентов детского возраста до настоящего времени не определены значения лабораторных показателей, позволяющие диагностировать вариант течения ВИЧ-инфекции [2–4]. Доказано, что у инфицированных вертикальным путем детей на фоне незрелости иммунной системы и большого числа клеток-мишеней высокий уровень ВНК может сохраняться на протяжении нескольких лет. Кроме того, тяжелые оппортунистические инфекции, маркирующие СПИД, у детей развиваются при достаточно высоком уровне CD4⁺-лимфоцитов. В связи с этим вопрос об использовании лабораторных показателей для прогнозирования течения ВИЧ-инфекции у пациентов детского возраста требует уточнения.

Цель: охарактеризовать лабораторные предикторы быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции у детей.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением в течение первых двух лет жизни находился 91 ребенок, инфицированный ВИЧ вертикальным путем. Диагностику ВИЧ-инфекции осуществляли согласно рекомендациям Российского научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом [7]. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови определяли ДНК провируса ВИЧ (тест-системы «Ампли-сенс», Россия) с регистрацией полученных ре-

зультатов на термоциклере «Rotor Gene» (Австралия). Диагностику ВИЧ-инфекции осуществляли на основании двух положительных результатов ПЦР в возрасте старше 1—2 месяцев. Клиническое обследование детей проводили с интервалом один раз в три месяца, по показаниям чаще. В возрасте шести месяцев исследовали уровень ВНК методом ПЦР. В этом же возрасте исследовали количество Т-хелперов (CD3⁺, CD4⁺-лимфоцитов) в крови в реакции непрямой иммунофлуоресценции с использованием двухпараметрических моноклональных антител производства «Beckman Coulter» (Франция). Учет результатов осуществляли на лазерном проточном цитофлуориметре «Epix-XL Coulter» (Франция).

Диагностику стадии ВИЧ-инфекции у детей проводили согласно классификации В. И. Покровского (2001) [7]. Критерием быстрого прогрессирования считали развитие стадии вторичных заболеваний 4В (СПИДа) в течение первых двух лет жизни [8, 9]. С учетом динамики инфекционного процесса все пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли 23 ребенка (26%) с быстрым прогрессированием ВИЧ-инфекции, во вторую группу — 68 пациентов (74%) с медленным прогрессированием заболевания.

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистической программы «R» (версия 2.11.1). Оценка вариационных рядов лабораторных показателей по критерию Шапиро-Уилкса выявила их несоответствие нормальному распределению, в связи с чем вычисляли медиану (Ме) и интерквартильный интервал (ИКИ; 25 и 75 процентиля), а для характеристики различий показателей использовали тест Манна-Уитни.

Для оценки значимости уровня ВНК и количества CD4⁺-лимфоцитов для диагностики быстрого варианта течения ВИЧ-инфекции использовали ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic — операционные характеристики приемника). Вычисляли чувствительность и специфичность различных значений исследованных показателей — точек отсечения (cut-off value). Для ВНК точками отсечения служили уровни вирусемии 1000 коп./мл, 50 000 коп./мл, 100 000 коп./мл, 150 000 коп./мл, 200 000 коп./мл, 250 000 коп./мл, 300 000 коп./мл, 350 000 коп./мл, 400 000 коп./мл, 450 000 коп./мл, 500 000 коп./мл и более, для CD4⁺-лимфоцитов — 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%,

45% и более. Для каждого показателя строили характеристическую кривую (ROC-curve). По оси ординат для каждой точки отсечения откладывали значение чувствительности, по оси абсцисс — долю ложно положительных результатов (100% минус специфичность). Вычисляли площадь под характеристической кривой (AUC — Area Under Curve). Оптимальную точку отсечения (optimal cut-off value) для показателя определяли по максимальному значению суммы чувствительности и специфичности.

Для оценки значимости оптимальных точек отсечения показателей ВНК и уровня CD4⁺-лимфоцитов для прогнозирования быстрого варианта течения ВИЧ-инфекции использовали метод логистической регрессии. На первом этапе показатели исследовали в однофакторной модели. Для каждого предиктора определяли отношение шансов (ОШ), его 95% доверительный интервал (95% ДИ) и достоверность модели. На втором этапе при наличии статистической значимости показатели тестировали в многофакторной модели. Независимыми считали предикторы, продемонстрировавшие статистическую значимость в многофакторной модели ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

При исследовании лабораторных показателей в возрасте шести месяцев установлено, что у детей с быстрым прогрессированием ВИЧ-инфекции уровень ВНК колебался от 23 128 коп./мл до 10 000 000 коп./мл (Ме 513 812 коп./мл; ИКИ 252 083—1 826 286 коп./мл). У пациентов с медленным прогрессированием уровень вирусемии находился в пределах от 2190 коп./мл до 451 448 коп./мл и был более низким по сравнению с первой группой (Ме 31 427 коп./мл, ИКИ 9940—94 936 коп./мл; $p < 0,001$). Что касается количества CD4⁺-лимфоцитов, то у пациентов с неблагоприятным течением заболевания значения этого показателя колебались от 4 до 25% (Ме 14%; ИКИ 10—21%). У детей с медленным прогрессированием содержание Т-хелперов колебалось от 15 до 55% и было более высоким относительно детей первой группы (Ме 28%; ИКИ 21—34%; $p < 0,001$).

При изучении площади под характеристической кривой установлено, что для ВНК ВИЧ показатель AUC составил 0,983, для количества CD4⁺-лимфоцитов — 0,947. Согласно экспертной шкале, характеристические кривые для обо-

Таблица 1. Чувствительность и специфичность различных значений вирусной нагрузки крови для прогнозирования быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции у детей

Точки отсечения ВНК (коп./мл)	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Сумма чувствительности и специфичности (%)
1000	100	0	100
50 000	100	55,9	155,9
100 000	100	70,5	170,5
150 000	100	82,4	182,4
200 000	95,7	88,2	183,9
250 000	91,3	94,1	185,4
300 000	91,3	97,1	188,4
350 000	73,9	97,1	171
400 000	69,6	98,5	168,1
450 000	60,9	100	160,9
500 000 и более	52,2	100	152,2

Таблица 2. Чувствительность и специфичность различных значений относительного содержания CD4⁺-лимфоцитов в крови для прогнозирования быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции у детей

Точки отсечения количества CD4 ⁺ -лимфоцитов (%)	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Сумма чувствительности и специфичности (%)
5	100	0	100
10	100	26	126
15	100	52,1	152,1
20	88,2	87	175,2
25	61,7	100	161,7
30	41,2	100	141,2
35	23,5	100	123,5
40	8,8	100	108,8
45 и более	2,9	100	102,9

Таблица 3. Независимые лабораторные предикторы быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции у детей

Факторы риска	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
ОШ	95% ДИ	Р	ОШ	95% ДИ	Р	
ВНК 300 000 коп./мл	42,5	6,7—267,1	0,000	12,9	1,6—102,1	0,015
CD4 ⁺ -лимфоцитов 20%	30	5,3—170,1	0,000	9,7	1,3—70,9	0,024

их показателей соответствовали отличному качеству модели (AUC 0,9 — 1,0) [10].

Проведен анализ чувствительности и специфичности различных точек отсечения для показателя ВНК (табл. 1). Установлено, что оптимальной точкой отсечения являлся уровень вирусемии 300 000 коп./мл. Чувствительность этого значения ВНК составляла 91,3%, специфичность — 97,1%, сумма чувствительности и специфичности — 188,4%.

При изучении чувствительности и специфичности различных значений количества CD4⁺-лимфоцитов установлено, что оптимальной точкой отсечения данного показателя служил уровень 20% (табл. 2). Чувствительность (88,2%), специфичность (86,9%) и сумма чувствительности и специфичности (175,2%) этого показателя несколько уступали аналогичным значениям для ВНК 300 000 коп./мл.

Значимость выявленных значений оптимальных точек отсечения ВНК и количества Т-хелперов для прогнозирования варианта динамики инфекционного процесса исследовали с помощью метода логистической регрессии, который позволяет выявить влияние количественных и качественных показателей на ОШ возникновения того или иного события. На первом этапе оба предиктора тестировали в однофакторной модели (табл. 3). Оба показателя продемонстрировали статистическую значимость ($p < 0,001$), однако для уровня ВНК 300 000 коп./мл показатель ОШ (42,5; 95% ДИ 6,7—267,1) был более высоким, чем для количества CD4⁺-лимфоцитов 20% (30; 95% ДИ 5,3—170,1). Тестирование в многофакторной модели выявило статистическую значимость для обоих показателей ($p < 0,05$), что позволило считать их независимыми предикторами прогнозирования динамики ВИЧ-инфекции у детей. Показатель ОШ в многофакторной модели для уровня ВНК 300 000 коп./мл (12,9; 95% ДИ 1,6—102,1) был также более высоким, чем для количества CD4⁺-лимфоцитов 20% (9,7; 95% ДИ 1,3—70,9).

В связи с тем, что в клинической практике для прогнозирования динамики ВИЧ-инфекции широко применяют совместный анализ уровня ВНК и количества CD4⁺-лимфоци-

тов, представляло интерес изучение характеристик параллельного и последовательного использования этих лабораторных тестов. При параллельном тестировании положительным результатом считали ВНК ВИЧ 300 000 коп./мл и/или количество CD4⁺-лимфоцитов 20%. Чувствительность параллельного тестирования превышала аналогичные значения при использовании предикторов по отдельности и составила 95,7%. Однако при этом происходило снижение специфичности (61,8%) и суммы чувствительности и специфичности (157,5%), в связи с чем параллельное использование тестов не представлялось целесообразным.

При последовательном тестировании положительным результатом считали ВНК 300 000 коп./мл и количество CD4⁺-лимфоцитов 20%. Чувствительность последовательного использования лабораторных предикторов составила 82,6%, специфичность — 98,5%, сумма чувствительности и специфичности — 181,1%. По уровню чувствительности, а также суммы чувствительности и специфичности последовательное тестирование уступало аналогичным показателям при использовании только уровня ВНК 300 000 коп./мл (91,3%; 188,4%).

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у инфицированных вертикальным путем детей с различной скоростью прогрессирования ВИЧ-инфекции уже в возрасте шести месяцев имели место различия лабораторных показателей. В группе пациентов с быстрым прогрессированием заболевания регистрировались более высокие показатели ВНК и снижение числа CD4⁺-лимфоцитов в крови. Проведенный ROC-анализ показал, что оптимальными точками отсечения для ВНК служил уровень вирусемии 300 000 коп./мл, для CD4⁺-лимфоцитов — 20%. При тестировании в многофакторной модели логистической регрессии установлено, что оба показателя являлись независимыми предикторами быстрого прогрессирования заболевания. Значение уровня ВНК и количества CD4⁺-лимфоцитов в формировании варианта течения заболевания можно объяснить тем, что они характеризуют основные патогенетические механизмы ВИЧ-ин-

фекции — скорость репликации вируса и степень угнетения иммунной системы [5–7]. Значение уровня ВНК имело ряд преимуществ по сравнению с количеством Т-хелперов и совместным применением обоих показателей — более высокие значения показателя ОШ как предиктора неблагоприятного течения ВИЧ-инфекции и чувствительности в качестве критерия диагностики быстрого варианта течения заболевания. Это можно объяснить тем, что при прогрессировании ВИЧ-инфекции сначала ускоряется репликация вируса, а затем происходит гибель CD4⁺-лимфоцитов в результате прямого цитопатогенного действия ВИЧ, активации процессов апоптоза, вторичных иммунопатологических процессов [5, 6]. В связи с этим уровень вирусемии 300 000 коп./мл в возрасте шести месяцев является более значимым для прогнозирования неблагоприятного течения ВИЧ-инфекции у ребенка.

Выводы

1. У 26% детей ВИЧ-инфекция характеризуется быстрым прогрессированием с развитием клиники СПИДа в первые два года жизни.
2. Уровень ВНК ВИЧ 300 000 коп./мл и количество CD4⁺-лимфоцитов 20% в возрасте шести месяцев являются независимыми предикторами неблагоприятного течения заболевания.
3. Использование уровня ВНК с качестве прогностического теста обладает наиболее высокими чувствительностью (91,3%) и специфичностью (97,1%).

Литература:

1. Садовникова В.Н. Эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции у беременных женщин и рожденных ими детей // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2010. — № 1. — С. 8–13.
2. Рахманова А.Г. ВИЧ-инфекция у детей / А.Г. Рахманова, Е.Е. Воронин, Ю.А. Фомин. — СПб.: Питер, 2003. — 448 с.
3. Textbook of pediatric HIV care / S. Zeichner et al. — Cambridge, 2005. — 784 p.
4. Фризе К. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных. Пер. с нем. / К. Фризе, В. Кахель. — М.: Медицина, 2003. — 424 с.
5. Бартлетт Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. 2009–2010 / Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, П. Фам. — М.: Р. Валент, 2010. — 490 с.
6. Вирус иммунодефицита человека: медицина / Под ред. Н.А. Белякова и А.Г. Рахмановой. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. — 752 с.
7. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение / В. В. Покровский и др. — М.: Геотар-Медицина, 2004. — 496 с.
8. Genotypic and phenotypic characterization of viral isolates from HIV-1 subtype C infected children with slow and rapid disease progression / I. Choge et al. // AIDS Res. Hum. Retroviruses. — 2006. — V. 22, № 5. — P. 458–465.
9. Short-term risk of HIV disease progression and death in Ugandan children not eligible for antiretroviral therapy / E.D. Charlebois et al. // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. — 2010. — V. 55, № 3. — P. 330–335.
10. Кельмансон И.А. Принципы доказательной педиатрии. — СПб.: Фолиант, 2004. — 240 с.

Клинико-лабораторные особенности лихорадки Западного Нила у детей

Л. В. КРАМАР¹, А. М. АЛЮШИН²

ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет МЗ РФ¹,
ГБУЗ Волгоградская областная детская клиническая инфекционная больница²

В статье приведены данные, полученные при наблюдении за 18 детьми, перенесшими лихорадку Западного Нила (ЛЗН). Показано, что для ЛЗН в Нижнем Поволжье характерна крайне низкая заболеваемость детей. В отличие от взрослых пациентов, основной клинической формой ЛЗН в детском возрасте является остролихорадочная без поражения центральной нервной системы. Выделены ведущие клинические и лабораторные синдромы: длительная лихорадка, нейтрофильный лейкоцитоз, высокая частота вторичных гнойно-бактериальных осложнений.

Ключевые слова: дети, лихорадка Западного Нила, клиника, диагностика

Clinical Laboratory Peculiarities of West Nile Encephalitis in Children

L. V. Kramar¹, A. M. Alyushin²

Volgograd State Medical University, Volgograd Regional Infectious Hospital for Children

The article presents data obtained during the observation of 18 children who had suffered from West Nile encephalitis. It is shown that WNE in the Lower Volga region is characterized by extremely low morbidity in children. Unlike adults, the main clinical form of WNE in childhood is acute fever without damage to the central nervous system. The authors highlighted the leading clinical and laboratory syndromes: prolonged fever, neutrophilic leukocytosis, high frequency of secondary purulent bacterial complications.

Key words: children, West Nile encephalitis, clinics, diagnostics

Контактная информация: Крамарь Любовь Васильевна — д.м.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ; 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1; (8442) 23-69-00; lubov-kramar@yandex.ru

УДК 616.98:578.833.28

Лихорадка Западного Нила (ЛЗН) широко распространена в странах Африки, Азии, Средиземноморья и Америки [1]. В настоящее время доказано существование

ее природных очагов в Астраханской, Волгоградской, Ростовской и других областях, а также в среднеазиатских и закавказских странах СНГ [2].