**Самарін Дмитро Вікторович. Клінічні особливості ВІЛ-інфекції, функціональний стан лімфоцитів та критерії початку АРТ-терапії у перинатально інфікованих дітей : Дис... д-ра наук: 14.01.13 – 2009**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | Самарін Д.В. Клінічні особливості ВІЛ-інфекції, функціональний стан лімфоцитів та критерії початку АРТ-терапії у перинатально інфікованих дітей. – Рукопис.  Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – Інфекційні хвороби. – ДУ „Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України”, Київ, 2009р.  Дисертацію присвячено вдосконаленню діагностики порушень імунної системи та визначенні оптимальних термінів початку антиретровірусної терапії (АРТ) у перинатально інфікованих ВІЛ дітей раннього віку.  Проведено дослідження анамнестичних даних, клінічних проявів, рівнів основних популяцій та субпопуляцій лімфоцитів, функціонального стану Т-хелперів (експресії активаційних молекул, внутрішньоклітинної продукції цитокінів) у 187 дітей, які народилися від ВІЛ-позитивних матерів. Встановлено, що у 56,7% ВІЛ-інфікованих дітей спостерігався швидкопрогресуючий перебіг захворювання. Було описано клінічні прояви, притаманні дітям на різних стадіях ВІЛ-інфекції в Україні. Визначено, що на підставі початкових клінічних проявів неможливо прогнозувати прогресуючий перебіг ВІЛ-інфекції у дітей. Також розгортання клінічних проявів ВІЛ-інфекції з розвитком III–IV клінічних стадій у дітей раннього віку не завжди супроводжується відповідним зниженням умісту Т-хелперів. Показано, що значення вірусного навантаження як показника швидкості прогресування захворювання та ступеня ураження імунної системи є недостатньо інформативним у дітей раннього віку.  З’ясовано, що зміни функціонального стану Т-лімфоцитів випереджають появу клінічних проявів, зниження рівнів Т-хелперів під час розвитку швидкопрогресуючого перебігу ВІЛ-інфекції в перинатально інфікованих дітей. Визначено перелік функціональних показників, за якими можна визначити належність дитини до групи швидких прогресорів. Встановлено, що проведення АРТ сприяє не лише зростанню рівнів Т-хелперів, але й відновленню їхньої функції. За результатами проведених досліджень розроблено прогностичні моделі оцінки швидкості прогресування перебігу ВІЛ-інфекції та оцінки ефективності АРТ.  Визначено, що ко-інфікування ВІЛ-позитивних дітей, які мають прояви III та IV клінічних стадій ВІЛ-інфекції, HSV та CMV призводить до порушення функціонального стану Т-хелперів, зокрема балансу в системі Т-хелперів 1 та 2 типу. | |
| |  | | --- | | У дисертації наведено теоретичне узагальнення та запропоновано нове вирішення однієї з найбільш актуальних наукових проблем дитячої інфектології – прогнозування перебігу ВІЛ-інфекції та оцінка ефективності АРТ у перинатально інфікованих дітей раннього віку шляхом розробки й запровадження методів оцінки функціонального стану імунної системи.   1. Серед перинатально інфікованих ВІЛ-позитивних дітей, залежно від швидкості прогресування ВІЛ-інфекції, можна виділити три групи: надзвичайно швидких прогресорів (18,55%), у яких захворювання маніфестує протягом перших 6 місяців життя, швидких прогресорів (38,14%), у яких розвиток захворювання відбувається під час першого року життя, повільних прогресорів (43,3%), у яких клінічні прояви захворювання виникають у віці старше 1 року. Найбільш специфічними клінічними ознаками швидкого прогресування ВІЛ-інфекції виявилися спленомегалія, рецидивуючий орофарингеальний кандидоз, рецидивуючий пелюшковий дерматит, рецидивуючий неепідемічний паротит, хронічна діарея, втрата маси тіла, відставання в прибавці маси тіла, інтерстиційна пневмонія, водночас вони мали недостатню чутливість. Визначення в дітей названих проявів вказує на прогресування ВІЛ-інфекції, що вимагає екстреного обстеження методом ПЛР для верифікації діагнозу та визначення оптимального терміну призначення АРТ. 2. Для ВІЛ-позитивних дітей, інфікованих внаслідок реалізації перинатального контакту з ВІЛ, які мали повільнопрогресуючий перебіг захворювання, порівняно з дітьми, що мали перинатальний контакт із ВІЛ, але виявилися неінфікованими, притаманними були генералізована лімфаденопатія, затяжна діарея, відставання в прибавці маси тіла. Однак чутливість цих симптомів виявилася недостатньою для прогнозування інфікованості дітей ВІЛ. 3. Найбільш чутливими та специфічними ознаками, які можуть використовуватися для ранньої діагностики СНІДу в перинатально інфікованих ВІЛ дітей, виявилися підвищені відсоткові рівні Т-хелперів пам’яті (CD3+CD4+CD45RO+) до 44,54±1,52% та знижені до 626,35±45,33/мм3 абсолютні рівні цих клітин; знижені відсоткові й абсолютні рівні Т-хелперів, у яких має місце утворення TNF-, до 20,01±0,58% та 377,62±22,47/мм3 відповідно; а також знижені до 0,005±0,005 pg/ml сироваткові рівні IL-7. Ознакою швидкого прогресування ВІЛ-інфекції є підвищення функціональної активності Т-хелперів 2 типу, на що вказують підвищені до 2,59±0,11% відсоткові рівні Т-хелперів, у яких відбувається продукція IL-10. 4. Функціональне відновлення імунної системи на тлі АРТ супроводжується посиленням формування лімфоцитів пам’яті, які експресують CD45RO до 858,50±29,23/мм3, активацією Т-хелперів 1 типу та пригніченням Т-хелперів 2 типу, на що вказують підвищені рівні Т-хелперів у яких відбувається внутрішньоклітинна продукція IFN- до 27,98±1,14% та 682,72±20,89/мм3, та знижені відсоткові й абсолютні рівні Т-хелперів, у яких відбувається внутрішньоклітинна продукція IL-10 до 1,52±0,06% та 30,36±0,86/мм3 відповідно. 5. Під час вирішення питання щодо початку проведення АРТ та оцінки її ефективності в перинатально інфікованих ВІЛ дітей доцільно використовувати визначення не лише клінічних проявів та показників абсолютного вмісту Т-хелперів, але й дослідження функціонального стану Т-лімфоцитів. Виявлення в дитини, яка має клінічні прояви І–ІІ стадії ВІЛ-інфекції, змін функціональних показників, що відповідають швидкопрогресуючому перебігу захворювання, вказують на несприятливий прогноз і вимагають невідкладного початку АРТ. 6. Умовами розвитку повільнопрогресуючого перебігу ВІЛ-інфекції є підвищені відсоткові рівні Т-цитотоксичних лімфоцитів пам’яті (CD3+CD8+CD45RO+) до 49,18±1,83%, а також підвищені абсолютні та відсоткові рівні Т-хелперів, у яких відбувалася внутрішньоклітинна продукція TNF- до 25,81±0,96% та 650,25±28,71/мм3, і відсоткові рівні Т-хелперів, у яких відбувалася внутрішньоклітинна продукція IFN- до 8,65±0,53% в поєднанні із підвищеними до 2,59±0,29 pg/ml рівнями MIP1a та IL 7 до 0,56±0,18 pg/ml. 7. Зміни функціонального стану Т-лімфоцитів випереджають появу клінічних проявів, зниження рівнів Т-хелперів при розвитку швидкопрогресуючого перебігу ВІЛ-інфекції в перинатально інфікованих дітей. 8. Ко-інфікування ВІЛ-позитивних дітей, які мають прояви III та IV клінічних стадій ВІЛ-інфекції, HSV та CMV призводить до порушення балансу в системі Т-хелперів 1 та 2 типу, на що вказують підвищені абсолютні рівні Т-хелперів, які продукували інтерферон гамма до 108,83±9,04/мм3 у CMV-позитивних пацієнтів та знижені рівні цих клітин до 70,11±5,27/мм3 у пацієнтів, ко-інфікованих HSV. | |