

## ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ АКТИВАЦИИ И АПОПТОЗА ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

В.Б. Денисенко, Э.М. Симованьян

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

### Immunopathogenetic significance of activation and apoptosis of immunocompetent cells in children with HIV infection

V.B. Denisenko, E.M. Simovanyan

Rostov-on-Don State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

#### Резюме

*Цель:* уточнить иммунопатогенетическую значимость активации и апоптоза иммунокомпетентных клеток при ВИЧ-инфекции у детей.

*Материалы и методы.* Проведено клиническое и иммунологическое обследование 92 детей в возрасте от 1 до 5 лет с ВИЧ-инфекцией в латентной стадии 3 (25), в стадии вторичных заболеваний 4А (21), 4Б (22) и 4В (24).

*Результаты.* При клиническом обследовании отмечено последовательное появление ВИЧ-ассоциированных симптомов, оппортунистических инфекций, опухолей. Изменения иммунного статуса включали нарушения в Т-клеточном звене – снижение количества CD4-, CD3-, повышение CD8-лимфоцитов, инверсию коэффициента CD4/CD8, в В-клеточном звене – гипериммуноглобулинемию, увеличение содержания циркулирующих иммунных комплексов, со стороны факторов врожденного иммунитета – снижение интенсивности кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов и его резервных возможностей. Выявлено нарушение позитивной активации лимфоцитов – снижение количества CD25- и увеличение HLA-DR-клеток. Обнаружено увеличение экспрессии CD95-рецепторов на мембране лимфоцитов, повышение количества лимфоцитов на ранних (AnV) и поздних стадиях апоптоза (AnV/Pr). При прогрессировании ВИЧ-инфекции происходило углубление указанных сдвигов иммунологических показателей, особенно при переходе в стадию вторичных заболеваний 4В (СПИД).

*Заключение.* Проведенное иммунологическое обследование и корреляционный анализ показали, что важным иммунопатогенетическим механизмом снижения количества CD4-лимфоцитов у детей с ВИЧ-инфекцией является активация апоптоза с участием рецепторного и митохондриального механизмов. Одной из причин формирования депрессии клеточного звена иммунитета служила гиперактивация иммунокомпетентных клеток. Полученные данные служат обоснованием своевременного назначения антиретровирусной терапии детям с ВИЧ-инфекцией, что позволит предотвратить гиперактивацию и апоптоз клеток иммунной системы.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, дети, гиперактивация иммунокомпетентных клеток, апоптоз.

#### Abstract

*The purpose is to clarify the immunopathogenetic significance of immunocompetent cells activation and apoptosis in children with HIV-infection.*

*Materials and methods.* A clinical and immunological examination of 92 children aged 1 to 5 years old with HIV-infection in latent stage 3 (25), in the stage of secondary diseases 4A (21), 4B (22) and 4V (24) was conducted.

*Results.* During the clinical examination, the consistent appearance of HIV-associated symptoms, opportunistic infections, and tumors was noted. Changes in the immune status included abnormalities in the T-cell component – a decrease in the number of CD4-, CD3-, increase of CD8-lymphocytes, inversion of the CD4/CD8 ratio, in the B-cell component – hyperimmunoglobulinemia, increase in the content of circulating immune complexes, in the part of innate immunity factors – a decrease in the intensity of the oxygen-dependent neutrophil metabolism and its reserve capabilities. Identified impaired positive activation of lymphocytes – a decrease in the number of CD25- and an increase in HLA-DR-cells. An increase in the expression of CD95-receptors on the lymphocyte membrane, an increase in the number of lymphocytes in the early (AnV) and late stages of apoptosis (AnV/Pr) was found. With the progression of HIV infection, there was a deepening of these shifts in immunological parameters, especially during the transition to the stage of secondary diseases 4V (AIDS).

*Conclusion.* An immunological examination and correlation analysis showed that an important immunopathogenetic mechanism for reducing the number of CD4 lymphocytes in children with HIV infection is the activation of apoptosis involving the receptor and mitochondrial mechanisms. One of the reasons for the formation of depressed cellular immunity was the hyperactivation of immunocompetent cells. The findings provide a rationale for the timely prescription of anti-retroviral therapy for children with HIV-infection, which will prevent hyperactivation and apoptosis of immune system cells.

**Key words:** HIV-infection, children, immunocompetent cell hyperactivation, apoptosis.

## Введение

ВИЧ-инфекция (ВИЧ-И) у детей характеризуется неблагоприятным течением с быстрым присоединением оппортунистических инфекций и развитием летального исхода [1]. Это связано с формированием глубоких нарушений в иммунной системе, прежде всего, в ее клеточном звене [2]. Наиболее значимую роль в иммунопатогенезе заболевания играет снижение количества и нарушение функции Т-хелперов – CD4-лимфоцитов (CD4-ЛФ) [3]. В настоящее время установлено, что подавляющее большинство CD4-ЛФ у больных ВИЧ-И погибают за счет не прямых механизмов – в результате хронической активации иммунной системы и апоптоза [4, 5].

Установлена роль нескольких механизмов, приводящих к снижению числа CD4-ЛФ в результате хронической активации иммунной системы, в том числе за счет повышения экспрессии корцептора CCR5, облегчающего инфицирование клеток вирусом, уменьшения субпопуляции «наивных» CD4-ЛФ (CD45RA) и CD4-ЛФ памяти (CD45RO), воспаления и фиброза в органах иммунной системы, который сопровождается уменьшением объема функционально активной лимфоидной ткани и др. [4–6]. Хроническая активация иммунной системы при ВИЧ-И, по современным представлениям, может быть обусловлена как самим ВИЧ, так и опосредованными механизмами – гиперпродукцией макрофагами провоспалительных цитокинов, снижением количества и функциональной активности Т-регуляторных клеток, присоединением оппортунистических инфекций, транслокацией компонентов кишечной микрофлоры в кровь и др. [6–8].

Важную роль в иммунопатогенезе ВИЧ-И играют апоптозу иммунокомпетентных клеток [4, 5, 9]. Установлен факт активации запрограммированной клеточной гибели с участием различных механизмов. К ним относятся рецептор-индуцированный апоптоз, проапоптотическое действие вирусных белков, активационно-индуцированная гибель лимфоцитов и др. [4, 5, 9–11]. Следует отметить, что роль активации и апоптоза иммунокомпетентных клеток в формировании иммунологических нарушений у детей с ВИЧ-И остается до настоящего времени недостаточно изученной.

**Цель исследования** – уточнить иммунопатогенетическую значимость активации и апоптоза иммунокомпетентных клеток при ВИЧ-инфекции у детей.

## Задачи исследования:

1. Изучить клиническую картину ВИЧ-И у детей с учетом стадии заболевания.
2. Оценить состояние иммунного статуса в различные стадии ВИЧ-И у детей.

3. Исследовать показатели, характеризующие позитивную активацию и апоптоз иммунокомпетентных клеток, в динамике ВИЧ-И у детей.

4. Провести корреляционный анализ между показателями иммунного статуса, позитивной активации и апоптоза иммунокомпетентных клеток.

## Материалы и методы

Обследованы 92 ребенка в возрасте от 1 до 5 лет, инфицированных ВИЧ вертикальным путем. Для лабораторного подтверждения диагноза ВИЧ-И использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) на выявление провирусной ДНК в крови (тест-системы «Амплиценс», Россия). Для регистрации полученных результатов использовали термоциклер «Rotor Gene» (Австралия). Обследование проводили двукратно – в возрасте 4–6 недель и 4–6 месяцев. ВИЧ-И диагностировали при наличии 2 положительных результатов ПЦР.

Клиническое и иммунологическое обследование проводили до начала антиретровирусной терапии. В субклинической стадии 3 по Российской классификации ВИЧ-И (2006) обследованы 25 чел. (27,2%), в стадии вторичных заболеваний 4А – 21 чел. (22,8%), в стадии 4Б – 22 чел. (23,9%), в стадии 4В – 24 чел. (26%). С помощью реакции непрямой иммунофлуоресценции в крови определяли количество Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4), цитотоксических Т-ЛФ (CD8), В-ЛФ (CD20), естественных киллерных клеток (CD16) с использованием соответствующих моноклональных антител производства «Beckman Coulter» (Франция). Полученные результаты оценивали на лазерном проточном цитофлуориметре «Epix-XL Coulter» (Франция). Содержание IgA, IgM и IgG определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по G. Mancini (1963) с помощью моноспецифических сывороток, содержащих антитела к тяжелым цепям этих иммуноглобулинов («Микроген», Россия). Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в крови исследовали методом их преципитации полиэтиленгликолем по методу V. Haskova et al. (1978) в модификации Ю.А. Гриневич, А.И. Алферовой (1981). Интенсивность кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов и его адаптационные возможности оценивали в спонтанном и стимулированном тесте восстановления нитро-синего тетразолия (НСТ) (Б.В. Пинегин и др., 1994). Коэффициент стимуляции НСТ-теста (К ст. НСТ) высчитывали по формуле:

$$\text{К ст. НСТ} = \text{НСТ ст.} / \text{НСТ сп.}$$

Для оценки позитивной активации иммунокомпетентных клеток исследовали количество ЛФ, экспрессирующих маркер ранней активации, – рецептор CD25 ( $\alpha$ -цепь рецептора интер-

лейкина-2 – ИЛ-2), для характеристики поздней активации ЛФ – экспрессию рецептора HLA-DR, участвующего в презентации антигена и запускающего иммунный ответ. Инициацию негативной активации (апоптоза) с участием рецепторного механизма (системы FasR-FasL) определяли по экспрессии CD95-рецептора на мембране ЛФ (тест-системы «Beckman Coulter», Франция). Характеристика ранних стадий апоптоза была основана на исследовании экспрессии на клеточной мембране ЛФ молекул фосфатидилсерина, с которым связывается аннексин-V (AnV-позитивные клетки). Позднюю стадию апоптоза оценивали по количеству гиподиплоидных клеток, утративших часть ДНК, количество которых определяли с помощью окраски пропидия йодидом (AnV/PI-позитивные клетки) (тест-системы «Beckman Coulter», Франция). Учет полученных результатов осуществляли на лазерном проточном цитофлуориметре «EpiX-1L Coulter» (Франция).

Для выработки нормативных иммунологических показателей обследованы 20 детей аналогичного возраста, относящихся к I группе здоровья.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью компьютерной программы «Statistica 10.0». В связи с тем, что ряды абсолютных показателей не соответствовали нормальному распределению ( $P < 0,05$  по критерию Шапиро – Уилка), для их характеристики использовали показатели медианы (Me) и интерквартильного интервала (ИКИ). В случае множественных сравнений сначала определяли достоверность различия показателей между группами по критерию Краскелла – Уоллиса. При наличии достоверного различия ( $P < 0,05$ ) проводили попарное сравнение между группами с помощью двустороннего теста Манна – Уитни. Коррекцию уровня статистической значимости осуществляли с учетом поправки Холма – Бонферрони. Для определения корреляционных связей между показателями вычисляли коэффициент корреляции Спирмена. Статистически достоверными считали результаты при  $P < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При клиническом обследовании установлено, что симптоматика ВИЧ-И в субклинической стадии 3 характеризовалась наличием ВИЧ-ассоциированных симптомов – генерализованной лимфаденопатии (ГЛАП, 100%), гепатомегалии (88%), спленомегалии (32%) и дефицита массы тела более 10% (72%). Клиника стадии вторичных заболеваний 4А включала ВИЧ-ассоциированные симптомы и локализованные оппортунистические инфекции без поражения внутренних органов, в том числе ГЛАП (100%), гепатомегалию (90,5%), спленомегалию (42,9%), дефицит массы тела 10% и более (71,4%), бактериальные инфекции (90,5%), кан-

дидоз (42,9%), инфекцию простого герпеса (ИПГ, 28,6%) и цитомегаловирусную инфекцию (ЦМВИ, 14,3%). Клиническая картина стадии 4Б определялась наличием ВИЧ-ассоциированных симптомов и локализованных оппортунистических инфекций с поражением внутренних органов: ГЛАП (100%), гепатомегалии (95,5%), спленомегалии (54,5%), дефицита массы тела 10% и более (90,9%), анемии (81,8%), миокардиопатии (27,3%), нефропатии (9,1%), тромбоцитопении (13,6%), бактериальных инфекций (100%), кандидоза (59,1%), ИПГ (40,9%), ЦМВИ (36,4%), туберкулеза (9,1%), опоясывающего герпеса (4,5%). У пациентов в стадии вторичных заболеваний 4В (СПИД) имело место сочетание ВИЧ-ассоциированных симптомов, локализованных и генерализованных оппортунистических инфекций, злокачественных опухолей: ГЛАП (100%), гепатомегалии (100%), спленомегалии (86,4%), дефицита массы тела 10% и более (100%), миокардиопатии (41,7%), нефропатии (20,8%), анемии (91,7%), тромбоцитопении (29,1%), нейтропении (4,2%), ВИЧ-энцефалопатии (58,3%), бактериальных инфекций (100%), туберкулеза (4,2%), ИПГ (54,2%), ЦМВИ (70,8%), опоясывающего герпеса (4,2%), кандидоза (54,2%), пневмоцистоза (20,8%), опухолей (4,2%).

Обследование детей с ВИЧ-И в динамике инфекционного процесса показало, что изменения иммунного статуса, независимо от стадии заболевания, имели, в целом, однонаправленный характер и включали нарушения в Т-клеточном звене – снижение количества Т-хелперов (CD4), CD3-ЛФ, повышение CD8-ЛФ, инверсию коэффициента CD4/CD8, в В-клеточном звене – гипериммуноглобулинемию, увеличение содержания ЦИК, со стороны факторов врожденного иммунитета – снижение интенсивности кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов (НСТ сп.) и его резервных возможностей (К ст. НСТ) (табл.).

Особенностью иммунного статуса пациентов в субклинической стадии 3 являлись преимущественные нарушения в Т-клеточном звене – снижение Т-хелперов (CD4), CD3-ЛФ, повышение CD8-ЛФ, инверсия коэффициента CD4/CD8. Поликлональная стимуляция В-ЛФ была умеренно выраженной – на фоне нормального содержания CD20-ЛФ, IgA, IgM отмечалось повышение IgG и ЦИК. Выявлено уменьшение интенсивности кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов (НСТ сп.) и его адаптационных возможностей (К ст. НСТ). В стадии вторичных заболеваний 4А не только отмечалось прогрессирование изменений в Т-клеточном звене в виде дальнейшего снижения CD4-ЛФ, увеличения CD8-ЛФ, уменьшения коэффициента CD4/CD8, но и происходило усиление поликлональной стимуляции В-ЛФ (повышение IgA, IgM), неуклонное угнетение метаболиче-

Показатели иммунного статуса детей с ВИЧ-инфекцией с учетом стадии заболевания, Ме (ИКИ)

Показатели	Стадия 3	Стадия 4А	Стадия 4Б	Стадия 4В	Здоровые дети
CD3, %	69 (63–74) <sup>0</sup>	72 (62–68) <sup>0</sup>	71 (66,5–79) <sup>0</sup>	60 (51,5–69) <sup>0,1,2,3</sup>	79,5 (75,5–84)
CD4, %	37,5 (33–40) <sup>0</sup>	25 (22–28) <sup>0,1</sup>	13 (12–18) <sup>0,1,2</sup>	9,5 (7–15) <sup>0,1,2,3</sup>	49,5 (45,5–53,5)
CD8, %	27 (22–37) <sup>0</sup>	38 (32–47) <sup>0,1</sup>	51 (44–57) <sup>0,1,2</sup>	50,5 (38–68) <sup>0,1,2</sup>	21,5 (17,5–26)
CD4/CD8	1,27 (0,9–1,9) <sup>0</sup>	0,7 (0,5–0,9) <sup>0,1</sup>	0,2 (0,1–0,4) <sup>0,1,2</sup>	0,2 (0,1–0,3) <sup>0,1,2</sup>	1,86 (1,79–3,1)
CD20, %	15 (12–21)	17,5 (13–21)	12,5 (7–20) <sup>0</sup>	12 (7–17) <sup>0</sup>	21,5 (17–25,5)
IgA, г/л	0,75 (0,3–1,6)	1,36 (0,7–2,1) <sup>0,1</sup>	1,6 (1,1–2) <sup>0,1</sup>	0,4 (0,1–1) <sup>0,3</sup>	0,74 (0,7–0,79)
IgM, г/л	1,05 (0,69–1,3)	1,48 (1,03–2) <sup>0,1</sup>	1,2 (1,1–2) <sup>0</sup>	1 (0,7–2)	0,79 (0,75–0,82)
IgG, г/л	11,8 (8,9–14,5) <sup>0</sup>	14,9 (11,4–17,5) <sup>0</sup>	13,9 (12–17) <sup>0</sup>	13,1 (10,1–14,1) <sup>0</sup>	9 (8,6–9,5)
ЦИК, усл. ед.	94 (90–98) <sup>0</sup>	97 (95–99) <sup>0</sup>	98 (95–101) <sup>0</sup>	99 (97,5–102) <sup>0</sup>	47,5 (43–51,5)
CD16, %	5 (3–16)	7 (3–11)	6,5 (5–10)	3,5 (2–5) <sup>0</sup>	6 (5,6–6,5)
НСТ сп., усл. ед.	137 (98–241) <sup>0</sup>	149 (128–213) <sup>0,1</sup>	115 (114–161) <sup>0,1,2</sup>	105 (98–134) <sup>0,1,2,3</sup>	161,5 (149–174)
К ст. НСТ	1,23 (0,9–1,5) <sup>0</sup>	1,2 (1–1,4) <sup>0</sup>	1,1 (1–1,3) <sup>0</sup>	1 (0,9–1,3) <sup>0</sup>	1,6 (1,5–1,7)
CD25, %	2,1 (1,3–2,8) <sup>0</sup>	1,9 (1,6–2,8) <sup>0</sup>	1,7 (1,2–2,1) <sup>0</sup>	1,3 (1–1,6) <sup>0,1,2</sup>	6 (5–7)
HLA-DR, %	18,5 (15–22) <sup>0</sup>	18,1 (15,1–20,5) <sup>0</sup>	17,3 (10–21) <sup>0</sup>	9 (7–11) <sup>0,1,2,3</sup>	9 (8–10)
CD95, %	6,5 (5–9) <sup>0</sup>	8 (6,5–9,5) <sup>0,1</sup>	8,5 (7–9) <sup>0,1</sup>	10 (8–12) <sup>0,1,2,3</sup>	4 (3–5)
AnV, %	4,1 (3,8–5,9) <sup>0</sup>	5,7 (5,2–7,1) <sup>0,1</sup>	6,4 (6–7) <sup>0,1</sup>	12,6 (10–14) <sup>0,1,2,3</sup>	2,4 (1,4–3,2)
AnV/Pr, %	2,1 (1,5–3,2) <sup>0</sup>	3,3 (2,7–4,3) <sup>0,1</sup>	3,8 (2,8–4,9) <sup>0,1</sup>	7,7 (5–9) <sup>0,1,2,3</sup>	0,7 (0,3–1)

<sup>0</sup> – достоверность различий показателей по сравнению со здоровыми детьми;

<sup>1</sup> – достоверность различий показателей по сравнению со стадией 3;

<sup>2</sup> – достоверность различий показателей по сравнению со стадией 4А;

<sup>3</sup> – достоверность различий показателей по сравнению со стадией 4Б.

ской активности нейтрофилов (НСТ сп.). В стадии 4Б выявлены дальнейшее углубление нарушений в Т-клеточном звене (снижение CD4-ЛФ, повышение CD8-ЛФ, уменьшение CD4/CD8), появление признаков депрессии В-клеточного звена (снижение CD20-ЛФ), угнетения метаболизма нейтрофилов (уменьшение НСТ сп.). В стадии 4В развивался глубокий тотальный иммунодефицит за счет прогрессирования нарушений в Т-клеточном звене (снижение CD4-ЛФ), угнетения функции В-ЛФ (снижение продукции IgA) и факторов врожденного иммунитета (уменьшение НСТ сп., CD16-ЛФ).

При исследовании активационных маркеров у пациентов в субклинической стадии 3 обнаружено нарушение ранней позитивной активации ЛФ в виде снижения количества CD25-клеток. Проведенный корреляционный анализ выявил положительную связь между содержанием CD25- и CD4-ЛФ ( $r_{xy} = + 0,678$ ;  $P = 0,012$ ), CD25- и CD3-ЛФ ( $r_{xy} = + 0,711$ ;  $P = 0,008$ ), CD25- и CD16-ЛФ ( $r_{xy} = + 0,511$ ;  $P = 0,027$ ). С другой стороны, наблюдалось увеличение числа клеток, экспрессирующих маркер поздней активации (HLA-DR). Имела место отрицательная корреляционная связь между числом HLA-DR- и CD4-ЛФ ( $r_{xy} = - 0,598$ ;  $P = 0,019$ ). При переходе в стадию вторичных заболеваний 4А и 4Б сохранялось отклонение указанных активационных маркеров по отношению к возрастной

норме. У пациентов в стадии 4В отмечалось дальнейшее уменьшение количества CD25-ЛФ, а число HLA-DR-позитивных клеток снижалось до уровня здоровых детей.

Исследование апоптоза иммунокомпетентных клеток показало, что у пациентов в субклинической стадии 3 отмечалось увеличение экспрессии CD95-рецепторов на мембране ЛФ. Содержание CD95-ЛФ имело отрицательную корреляционную связь с количеством CD4-ЛФ ( $r_{xy} = - 0,774$ ;  $P = 0,009$ ). Обнаружено увеличение количества клеток на ранних (AnV) и поздних стадиях апоптоза (AnV/Pr). При этом выявлена отрицательная корреляционная связь между содержанием CD4- и AnV-ЛФ ( $r_{xy} = - 0,844$ ;  $P = 0,003$ ), CD4- и AnV/Pr-ЛФ ( $r_{xy} = - 0,899$ ;  $P = 0,002$ ), а также отрицательная корреляция между количеством HLA-DR- и AnV-ЛФ ( $r_{xy} = - 0,613$ ;  $P = 0,014$ ), HLA-DR- и AnV/Pr-ЛФ ( $r_{xy} = - 0,511$ ;  $P = 0,027$ ). Указанные сдвиги показателей, характеризующие апоптоз иммунокомпетентных клеток, прогрессировали в динамике ВИЧ-И, особенно при переходе в стадию вторичных заболеваний 4В (СПИД).

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что по мере прогрессирования ВИЧ-И происходило последовательное появление ВИЧ-ассоциированных симптомов, локализованных и генерализованных оппортунистических ин-

фекций, злокачественных опухолей. Утяжеление клинической симптоматики происходило в результате углубления нарушений в иммунной системе и, прежде всего, в его клеточном звене, о чем свидетельствовало неуклонное снижение количества основных клеток-мишеней для ВИЧ — CD4-ЛФ. Изменения иммунного статуса включали также поликлональную активацию В-ЛФ с последующим угнетением функции этих клеток, прогрессирующую депрессию факторов врожденного иммунитета (нейтрофилов, CD16-ЛФ).

Одним из механизмов формирования иммунной дисфункции, как показало проведенное исследование, служило нарушение активации и апоптоз иммунокомпетентных клеток. Полученные данные свидетельствуют об активации запрограммированной гибели иммунокомпетентных клеток, что документировано увеличением количества AnV- и AnV/Pr-ЛФ, особенно в стадии вторичных заболеваний 4В (СПИД), причем апоптоз играл важную роль в элиминации Т-хелперов, о чем свидетельствовала отрицательная корреляционная связь между содержанием CD4- и AnV-, AnV/Pr-ЛФ.

Касаясь механизмов запуска апоптоза, следует отметить участие рецепторного механизма — системы FasR-FasL, что подтверждено повышением экспрессии CD95-рецептора на ЛФ [11]. О роли рецепторного механизма инициации апоптоза в элиминации Т-хелперов свидетельствовала отрицательная корреляционная связь между количеством CD95- и CD4-ЛФ. С другой стороны, возможна индукция митохондриального механизма апоптоза в результате нарушения рецепции ИЛ-2 как следствия снижения экспрессии CD25, что подтверждено положительной корреляционной связью между количеством CD25- и CD4-ЛФ [9].

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о роли нарушений активации иммунокомпетентных клеток в прогрессировании иммуносупрессии. Так, значимость активационно-индуцированной гибели ЛФ путем апоптоза подтверждена отрицательной корреляционной связью между экспрессией активационного маркера HLA-DR и количеством клеток AnV-, AnV/Pr-ЛФ [9]. Кроме того, у обследованных пациентов имело место снижение экспрессии CD25 —  $\alpha$ -цепи рецептора ИЛ-2, основным биологическим эффектом которого является пролиферация и дифференцировка CD3- и CD16-ЛФ [9]. В результате происходило углубление недостаточности клеточного звена иммунитета, что подтверждено результатами корреляционного анализа, выявившего положительную связь между содержанием CD25- и CD3-, CD16-ЛФ.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости своевременного назначения антиретро-

вирусной терапии, которая не только эффективно подавляет репликацию ВИЧ, но и способствует положительной динамике иммунного статуса, в том числе за счет уменьшения гиперактивации и апоптоза иммунокомпетентных клеток, что в конечном итоге приводит к повышению продолжительности и качества жизни больных [3, 7, 11].

### Выводы

1. В динамике ВИЧ-И у детей происходит последовательное появление ВИЧ-ассоциированных симптомов, оппортунистических инфекций, опухолей, что связано с прогрессированием нарушений иммунного статуса, особенно его клеточного звена.

2. Важным иммунопатогенетическим механизмом снижения количества CD4-ЛФ у детей с ВИЧ-И является активация апоптоза с участием рецепторного (повышение CD95) и митохондриального механизмов (снижение CD25).

3. Формированию депрессии клеточного звена иммунитета способствуют гиперактивация иммунокомпетентных клеток (повышение HLA-DR) и снижение экспрессии  $\alpha$ -цепи рецептора ИЛ-2 (CD25).

4. Полученные данные служат обоснованием своевременного назначения антиретровирусной терапии детям с ВИЧ-И, что позволит предотвратить гиперактивацию и апоптоз иммунокомпетентных клеток.

### Литература

1. Ястребова, Е.Б. Дети, рожденные с ВИЧ: проблемы развития и возможности для здоровой жизни / Е.Б. Ястребова, Л.В. Гутова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2016. — Т. 8, № 4. — С. 94.
2. Тимченко, В.Н. Иммунологические и лабораторные особенности ВИЧ-инфекции у детей первого года жизни / В.Н. Тимченко, Ю.А. Архипова, Н.Д. Джангавадзе // Вопросы инфектологии. — 2013. — Т. 5, №1. — С. 63–68.
3. Леонова, О.Н. Клиническое состояние, иммуносупрессия и вирусная активность у пациентов с ВИЧ-инфекцией / О.Н. Леонова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2018. — Т. 10, № 2. — С. 54–68.
4. Симбирцев, А.С. Иммунопатогенез и перспективы иммуномодулирующей терапии ВИЧ-инфекции. Часть 1. Общие вопросы иммунологии и ВИЧ / А.С. Симбирцев // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2017. — Т. 9, № 1. — С. 22–35.
5. Sankari S.L. Apoptosis in immune-mediated diseases / S.L. Sankari, N.A. Babu, E. Rajesh, M. Kasthuri // J. Pharm. Bioallied Sci. — 2015. — Vol. 7, N 1. — P. 200-202.
6. Хасанова, Г.Р. К вопросу о патогенезе ВИЧ-инфекции: роль активации иммунной системы в прогрессировании заболевания / Г.Р. Хасанова, И.Г. Мустафин, В.А. Анохин // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2012. — № 3. — С. 47–52.
7. Sinha B. Systemic immune activation in HIV and potential therapeutic options / B. Sinha, M. Rubens // Immunopharmacol. Immunotoxicol. — 2014. — Vol. 36, N 2. — P. 89-95.
8. Singh A., Vajpayee M., Ali S.A., Chauhan N.K. Cellular interplay among Th17, Th1 and Treg cells in HIV-1 subtype «C»

infection / A. Singh, M. Vajpayee, S.A. Ali, N.K. Chauhan // J. Med. Virol. — 2014. — Vol. 86, N 3. — P. 372-384.

9. Бедулаева, Л.В. Роль аутоиммунных реакций против CD4 в патогенезе СПИДа / Л.В. Бедулаева, И.В. Меньшиков, П.В. Иванов // Вестник Удмуртского университета. — 2013. — №3. — С. 64–72.

10. Сомова, Л.М. Апоптоз и инфекционные болезни / Л.М. Сомова, Н.Н. Беседнова, Н.Г. Плехова // Инфекции и иммунитет. — 2014. — № 4. — С. 303–318.

11. Mbita Z. Human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) mediated apoptosis: new therapeutic targes / Z. Mbita, R. Hull, Z. Dlamini // Viruses. — 2014. — Vol. 6. — P. 3181-3227.

#### References

1. Yastrebova E.B. Children born with HIV: development problems and opportunities for a healthy life / E.B. Yastrebova, L.V. Gutov. — HIV Infection and Immunosuppression. — 2016. — Vol. 8, N 4. — P. 94.

2. Timchenko V.N. Immunological and laboratory features of HIV infection in children of the first year of life / V.N. Timchenko, Yu.A. Arkhipova, N.D. Jangavadze. — Issues of Infectology. — 2013. — Vol. 5, N1. — P. 63-68.

3. Leonova O.N. Clinical status, immunosuppression and viral activity in patients with HIV infection. — HIV Infection and Immunosuppression. — 2018. — Vol. 10, N 2. — P. 54-68.

4. Simbirtsev A.S. Immunopathogenesis and prospects of immunomodulatory therapy for HIV infection. Part 1. General

questions of immunology and HIV / A.S. Simbirtsev. — HIV Infection and Immunosuppression. — 2017. — Vol. 10, N 1. — P. 22-35.

5. Sankari S.L. Apoptosis in immune-mediated diseases / S.L. Sankari, N.A. Babu, E. Rajesh, M. Kasthuri // J. Pharm. Bioallied Sci. — 2015. — Vol. 7, N 1. — P. 200-202.

6. Khasanova G.R. On the pathogenesis of HIV infection: the role of activation of the immune system in disease progression / G.R. Khasanova, I.G. Mustafin, V.A. Anokhin // Epidemiology and Infectious Diseases. — 2012. — N 3. — P. 47-52.

7. Sinha B. Systemic immune activation in HIV and potential therapeutic options / B. Sinha, M. Rubens // Immunopharmacol. Immunotoxicol. — 2014. — Vol. 36, N 2. — P. 89-95.

8. Singh A., Vajpayee M., Ali S.A., Chauhan N.K. Cellular interplay among Th17, Th1 and Treg cells in HIV-1 subtype «C» infection / A. Singh, M. Vajpayee, S.A. Ali, N.K. Chauhan // J. Med. Virol. — 2014. — Vol. 86, N 3. — P. 372-384.

9. Bedulaeva L.V. The role of autoimmune reactions against CD4 in the pathogenesis of AIDS / L.V. Bedulaeva, I.V. Menshchikov, P.V. Ivanov // Bulletin of Udmurt University. — 2013. — N 3. — P. 64-72.

10. Somova L.M. Apoptosis and infectious diseases / L.M. Somova, N.N. Besednova, N.G. Plekhova // Infections and Immunity. — 2014. — N 4. — P. 303-318.

11. Mbita Z. Human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) mediated apoptosis: new therapeutic targes / Z. Mbita, R. Hull, Z. Dlamini // Viruses. — 2014. — Vol. 6. — P. 3181-3227.

#### Авторский коллектив:

Денисенко Валентин Борисович — доцент кафедры детских инфекционных болезней Ростовского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: 8(863)232-73-58; e-mail: dvalentinb@gmail.com

Симованьян Эмма Мкртчевна — заведующая кафедрой детских инфекционных болезней Ростовского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(863)232-73-58, e-mail: emmasim@yandex.ru