

О. В. Цико

КОРЕЛЯЦІЯ CRP І TNF- α У ВІЛ-ПОЗИТИВНИХ ОСІБ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ЛЕГЕНЕВОЇ СИСТЕМИ

Харківський національний медичний університет

Мета – дослідити вміст маркерів запалення, CRP (С-реактивного протеїну) і TNF- α (фактора некрозу пухлин-альфа) у ВІЛ-позитивних осіб з бактерійною пневмонією та ко-інфекцією ВІЛ/ТБ.

Пацієнти і методи. На базі КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня» м. Харкова у відділенні для ВІЛ-позитивних осіб, які перебували на стаціонарному лікуванні, досліджено вміст CRP і TNF- α у сироватці крові ВІЛ-інфікованих з ураженням легеневої системи. Дизайн дослідження відповідав ретроспективному (випадок-контроль). Об'єктом дослідження був вміст CRP і TNF- α у сироватці хворих на ВІЛ-інфекцію з патологією легень. Предметом дослідження став клінічний перебіг легеневої патології при ВІЛ-інфекції та ко-інфекції ВІЛ/ТБ. У дослідженні брали участь 77 хворих на ВІЛ-інфекцію з ураженням легень, які відповідали визначенням критеріям. Середній вік пацієнтів становив (38,96 \pm 0,88) років. За статевою ознакою переважали чоловіки – 51 (66,2 %). Залежно від даних клініко-лабораторного обстеження учасники були розподілені на 2 групи: I група (44 особи) – хворі з діагнозом ВІЛ-інфекція, бактерійна пневмонія (БП); II групу (33 особи) склали хворі із ко-інфекцією ВІЛ/ТБ. До складу контрольної групи включили 31 здорову особу. З метою дослідження кількісних параметрів TNF- α і CRP у хворих на ВІЛ-інфекцію з патологією легень набирали цільну кров з кубітальної вени в день ушпиталення, до початку лікування. Показник TNF- α визначали за допомогою «сендвіч» варіанту твердофазного імуноферментного аналізу із застосуванням моно- та поліклональних антитіл до TNF- α . Вміст CRP визначали методом, заснованим на одностадійному «сендвіч»-варіанті твердофазного імуноферментного аналізу із застосуванням моноклональних антитіл до CRP. Використовували реагенти АТ «Вектор-Бест». Вміст TNF- α у дослідній сироватці визначали в пг/мл, CRP – в мг/л. Статистичний аналіз здійснений методами варіаційної та кореляційної статистики із застосуванням програмного забезпечення.

Результати досліджень та їх обговорення.

Вміст CRP у сироватці крові пацієнтів I групи становив (9,6 \pm 0,19) мг/л та у II групі хворих (95,31 \pm 2,21) мг/л відповідно, що порівняно з контролем – (2,29 \pm 0,09) мг/л мало статистично вищі показники ($p_1 < 0,001$), однак значення CRP у групі пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ/ТБ був вищим ($p_2 < 0,001$) порівняно з групою I. Значення TNF- α достовірно підвищувались в обох досліджуваних групах: у групі хворих на ВІЛ/бактерійна пневмонія (БП) – (101,77 \pm 1,79) пг/мл; $p_1 < 0,001$ та у групі хворих на ВІЛ/ТБ – (9,5 \pm 0,78) пг/мл; $p_1 < 0,001$, порівняно з контрольною групою, але статистично вищим був у групі хворих на ВІЛ/БП ($p_2 < 0,001$). Між показниками CRP і TNF- α у групі хворих на ВІЛ з бактерійною пневмонією була виявлена зворотна кореляція (CRP/TNF- α = -0,35; $r < 0,02$) – при зростанні одного з показників інший зменшується. У групі порівняння кореляції між досліджуваними показниками не виявлено.

Висновок. Згідно з результатами дослідження, ми отримали дані, що свідчать про значний негативний вплив на імунітет вірусу імунодефіциту людини, при якому спотворюються захисні реакції, спрямовані на подолання бактерійного інфекційного агента в організмі хворого на ВІЛ-інфекцію, а у разі поєднаної інфекції ВІЛ/ТБ фізіологічні реакції захисту навіть не формуються.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, бактерійна пневмонія, ко-інфекція ВІЛ/ТБ, фактор некрозу пухлин- α , С-реактивний протеїн.

З початком застосування антиретровірусної терапії якість і середня тривалість життя ВІЛ-інфікованих осіб значно покращились, а ВІЛ-інфекція перетворилась із смертельно небезпечної хвороби в хронічне кероване захворювання [1].

Однак, незважаючи на лікування, ВІЛ-позитивні особи мають вищі, ніж у популяції, показники загальної захворюваності та смертності [1].

На сучасному етапі легені вважаються найбільш уразливою системою щодо виникнення захворювань

при ВІЛ-інфекції [2, 3]. При потраплянні ВІЛ до легень підвищується активність медіаторів запалення. Внаслідок дисрегуляції їх взаємодії, виникає тривале локальне хронічне запалення, дисфункція ендотелію судин, розлади коагуляції. Таке хронічне імунне запалення призводить до виснаження місцевого захисту легеневої системи та погіршує перебіг фізіологічних процесів у легенях [3, 4].

За даними Fitzpatrick et al. (2016) [5], збільшення значень TNF- α у крові ВІЛ-інфікованих осіб підвищувало ймовірність виникнення патології легень.

Згідно з дослідженнями Fitzpatrick et al. (2014) [6], підвищений рівень CRP спостерігався при дисфункції легень у ВІЛ-інфікованих.

За даними досліджень, є кореляція між синтезом TNF- α та концентрацією CRP. TNF- α стимулює утворення CRP в клітинах печінки, що призводить до зростання рівня мРНК CRP. У свою чергу збільшений рівень CRP підвищує показник TNF- α , що виробляється макрофагами. TNF- α як біологічно активна речовина сприяє транскрипції CRP. Однак, за даними деяких досліджень, CRP може спричинити пригнічення TNF- α , внаслідок механізму зворотного зв'язку, при якому високі рівні CRP можуть пригнічувати подальший синтез CRP за рахунок зниження синтезу TNF- α [7]. За даними досліджень, у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ відбувається зміна цитокінового профілю. У таких хворих відзначається підвищена активність синтезу TNF- α клітинами периферичного русла, що сприяє прогресуванню ВІЛ-інфекції. Деякі автори відзначають, що при туберкульозі, обумовленому ВІЛ-інфекцією, може пригнічуватися продукція цитокінів [8-10].

Мета – дослідити вміст маркерів запалення, CRP і TNF- α у ВІЛ-позитивних осіб з бактерійною пневмонією.

Пацієнти і методи

На базі КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня» м. Харкова у відділенні для ВІЛ-позитивних осіб, які перебували на стаціонарному лікуванні, досліджено вміст CRP і TNF- α у сироватці крові ВІЛ-інфікованих з ураженням легеневої системи. Дизайн дослідження відповідав ретроспективному (випадок-контроль). Об'єктом дослідження був вміст CRP і TNF- α у сироватці хворих на ВІЛ-інфекцію з патологією легень. Предметом дослідження став клінічний перебіг легеневої патології при ВІЛ-інфекції та ко-інфекції ВІЛ/ТБ. У дослідженні брали участь 77 хворих на ВІЛ-інфекцію з ураженням легень, що відповідали визначеним критеріям. Середній вік пацієнтів становив $(38,96 \pm 0,88)$ років. За статевою ознакою переважали чоловіки – 51 (66,2 %). Залежно від даних клініко-лабораторного обстеження учасники були розподілені на 2 групи: I група (44 особи) – хворі з діагнозом ВІЛ-інфекція, бактерійна пнев-

монія; II групу (33 особи) склали хворі із ко-інфекцією ВІЛ/ТБ. У складі контрольної групи була 31 здорова особа.

З метою дослідження кількісних параметрів TNF- α і CRP у хворих на ВІЛ-інфекцію з патологією легень набирили цільну кров з кубітальної вени в день ушпиталення, до початку лікування. Показник TNF- α визначали за допомогою «сендвіч» варіанту твердофазного імуноферментного аналізу із застосуванням моно- та поліклональних антитіл до TNF- α . Вміст CRP визначали методом, заснованим на одностадійному «сендвіч»-варіанті твердофазного імуноферментного аналізу із застосуванням моноклональних антитіл до CRP. Використовувалися реагенти АТ «Вектор-Бест». Вміст TNF- α у дослідній сироватці визначали в пг/мл, CRP – в мг/л.

Статистичний аналіз здійснений методами варіаційної та кореляційної статистики із застосуванням програмного забезпечення. Обчислена середня величина ряду (M), похибка середньої арифметичної величини (m), середнє квадратичне відхилення (σ). Достовірні відмінності між середніми величинами (p) розраховували за критерієм Стьюдента (t). Для оцінки відмінностей між групами застосовували критерій згоди, χ^2 Пірсона. Для визначення взаємозв'язків між досліджуваними показниками використано коефіцієнт кореляції (r). Статистичну обробку даних виконували за допомогою ПК з пакетом прикладних програм «Microsoft Excel 2007» (Microsoft Corporation) і додатковим набором програм статистичного аналізу (Statistica v 6.0 «StatSoft»). Відмінності вважали статистично значущими при $p \leq 0,05$.

Діагноз ВІЛ-інфекція встановлювали на підставі наказу МОЗ України № 794 від 05.04.2019 р «Про удосконалення системи управління якістю лабораторних досліджень у сфері протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу» із змінами від 23.09.2021 № 2019, наказу МОЗ України «Про затвердження Стандартів медичної допомоги «ВІЛ-інфекція» № 2092 від 16.11.2022 р.

Діагноз «пневмонія» встановлено на підставі наказу МОЗ України № 1292 від 05.06.2019 р. «Новий клінічний протокол із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції», адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах «Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антимікробна терапія та профілактика», 2019 р.

Діагноз туберкульозу встановлювали згідно з рішенням Центральної лікарсько-консультативної комісії (ЦЛКК) на базі КНП ХОР «Харківський обласний протитуберкульозний диспансер № 1».

Результати досліджень та їх обговорення

Після об'єктивного обстеження ВІЛ-інфікованих хворих з ознаками інтоксикації, гарячкового синдрому

та ущільнення легеневої тканини, дослідження зразків крові, наданих добровільно, хворих розподілили на 2 групи. Основну групу склали ВІЛ-позитивні особи з бактерійною пневмонією (n=44) та група порівняння (n=33) – хворі на ко-інфекцію ВІЛ/туберкульоз (ВДТБ легень). До клінічної стадії III були віднесені всі ВІЛ-інфіковані з бактерійною пневмонією (44 особи) та 10 осіб з групи порівняння, 23 хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ ввійшли до IV клінічної стадії (поєднаний туберкульоз легеневий та позалегеновий).

У всіх хворих були клінічні прояви наступних опортуністичних інфекцій або хронічних хвороб, з яких переважали рецидивний кандидоз слизової оболонки ротової порожнини (100 %), дефіцитна анемія різного ступеня (81,8 %), ознаки синдрому виснаження (97,4 %), хронічна HCV-інфекція у стадії мінімальної активності (33,8 %), астеничний синдром зі зниженням маси тіла (100 %). За результатами рентгенологічного обстеження легень в основній групі частіше реєстрували однобічні зміни, характерні для пневмонії (52,3 %), двобічні (47,7 %) та два випадки пневмонії, поєднаної з плевритом. У групі порівняння переважали випадки з ознаками пневмонії (93, 9 %), з них два випадки з плевритом, і лише у 2 (6,1 %) випадках виявлено дисемінований туберкульоз легень.

Бактеріологічно збудник у мокротинні ВІЛ-інфікованих хворих виявлено у 36,4 %. За даними обстеження, рівень CD4⁺T-лімфоцитів був значно нижчим у групі порівняння – від 1 до 356 клт/мкл, що в середньому склало (96,24±14,66) клт/мкл, а рівень вірусного навантаження, навпаки, значно вищим – (1 720 607,82±446 783,73) РНК-копій/мл.

У групі ВІЛ-позитивних пацієнтів з бактерійною пневмонією продемонстрований вищий, ніж у групі порівняння, рівень CD4⁺T-лімфоцитів (від 3 до 994 клт/мкл), середнє значення становило (219,07±37,82) клт/мкл, тоді як рівень вірусного навантаження був достовірно нижчим – (810 525,91±382 183,38) РНК-копій/мл, ніж у групі порівняння. Під час дослідження виявлене низьке охоплення хворих обох груп АРТ – 34,1 % (15 осіб) та 15,15 % (5 осіб) відповідно.

Вміст CRP у сироватці крові пацієнтів I групи становив (9,6±0,19) мг/л та у II групі – (95,31±2,21) мг/л відповідно, що порівняно з контролем – (2,29±0,09) мг/л мало статистично вищі показники ($p_1 < 0,001$), однак значення CRP у групі хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ був вищим ($p_2 < 0,001$) порівняно з групою I.

Значення TNF- α підвищувалось в обох досліджуваних групах: у хворих на ВІЛ/БП – (101,77±1,79) пг/мл ($p_1 < 0,001$) та на ВІЛ/ТБ – (9,5±0,78) пг/мл; $p_1 < 0,001$) порівняно з контрольною групою, але статистично вищим було у хворих на ВІЛ/БП ($p_2 < 0,001$).

При аналізі між показниками CRP і TNF- α у групі хворих на ВІЛ із бактерійною пневмонією була виявлена зворотна кореляція (CRP/TNF- α = -0,35; $p < 0,02$), яка вказує на те, що при зростанні одного з показників інший зменшується. У групі порівняння кореляції між досліджуваними показниками не виявлено.

Таким чином, за результатами дослідження ми отримали дані, що свідчать про значний негативний вплив на імунітет вірусу імунодефіциту людини, при якому спотворюються захисні реакції, спрямовані на подолання інфекційного агента в організмі хворого на ВІЛ-інфекцію, а в разі поєднаної інфекції ВІЛ/ТБ фізіологічні реакції захисту навіть не формуються.

Література

1. Nakagawa F., May M., Phillips A. (2013). Life expectancy living with HIV: Recent estimates and future implications. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 26(1), 17–25.
2. Cilloniz C., Torres A., Polverino E., Gabarrus A., Amaro R., Moreno E., et al. (2014). Community-acquired lung respiratory infections in HIV-infected patients: Microbial aetiology and outcome. *Eur Respir J.*, 43(6), 1698–1708.
3. Brune K. A., Ferreira F., Mandke P., Chau E., Aggarwal N. R., D'alessio F. R., et al. (2016). HIV Impairs Lung Epithelial Integrity and Enters the Epithelium to Promote Chronic Lung Inflammation. *PLoS One*, 11 (3).
4. Kristoffersen U. S., Lebech A.-M., Mortensen J., Gerstoft J., Gutte H., Kjaer A. (2012). Changes in lung function of HIV-infected patients: A 4-5-year follow-up study. *Clin. Physiol. Funct. Imaging.*, 32(4), 288–295.
5. Fitzpatrick M. E., Nouraei M., Gingo M. R., Camp D., Kessinger C. J., Sincebaugh J. B., et al. (2016). Novel relationships of markers

of monocyte activation and endothelial dysfunction with pulmonary dysfunction in HIV-infected persons. *Aids*, 30(9), 1327–1339.

6. Fitzpatrick M. E., Singh V., Bertolet M., Lucht L., Kessinger C., Michel J., et al. (2014). Relationships of pulmonary function, inflammation, and T-cell activation and senescence in an HIV-infected cohort. *AIDS*, 28(17), 2505–2515.

7. Krayem I., Bazzi S., Karam M. (2017). The combination of CRP isoforms with oxLDL decreases TNF- α and IL-6 release by U937-derived macrophages. *Biomed. Rep.*, 7, 272–276.

8. Shearer, G. M. (2017). Cellular immunity in long-term nonprogressors looking beyond. *J. Acquir Immune Defic. Syndr. Human Retrovirol.*, 15, 40–42.

9. Winkler, S. (2015). Increased specific T cell cytokine responses in patients with active pulmonary tuberculosis from Central. *Microbes Infect.*, 7 (9-10), 1161–1169.

10. Kolotylo, T. R. (2019). Modern views on the immunopathogenesis of HIV infection and tuberculosis. *Infektsiyni khvoroby – Infectious Diseases*, 2 (96), 58–65 [in Ukrainian].

CORRELATIONS OF CRP AND TNF- α IN HIV-POSITIVE PERSONS WITH DISEASES OF THE PULMONARY SYSTEM

O. V. Tsyko

Kharkiv National Medical University

SUMMARY. Conduct a study to determine the content of inflammatory markers, CRP and TNF- α , in HIV-positive individuals with bacterial pneumonia and HIV/TB co-infection.

Patients and methods. A study of CRP and TNF- α content in the blood serum of HIV-infected persons with pulmonary lesions was conducted on the basis of the Regional Clinical Infectious Disease Hospital in Kharkiv in the department for HIV-positive persons who were undergoing inpatient treatment. The study design was a retrospective (case-control) study. The object of the study was the content of CRP and TNF- α in the serum of patients with HIV infection with lung pathology. The subject of the study was the clinical course of pulmonary pathology in HIV infection and HIV/TB co-infection. 77 patients with HIV infection with lung damage who met the specified criteria took part in the study. The average age of the patients was (38.96 \pm 0.88) years. By gender, men predominated – 51 (66.2 %). Depending on the clinical and laboratory examination data, the participants were divided into 2 groups: group 1 (44 people) – patients diagnosed with HIV infection, bacterial pneumonia; group 2 (33 people) consisted of patients with HIV/TB co-infection. The control group consisted of 31 healthy people. In order to study the quantitative parameters of TNF- α and CRP in patients with HIV infection with lung pathology, whole blood was collected from the cubital vein on the day of hospitalization, before the start of treatment. The TNF- α indicator was determined using the “sandwich” version of the solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay with the use of mono- and polyclonal antibodies to TNF- α . The content of CRP was determined by the method based on the one-stage “sandwich” variant of solid-phase immunoenzymatic analysis using monoclonal antibodies to CRP. The reagents of JSC “Vector-Best” were used. The content of TNF- α in the experimental serum was determined in pg/ml, CRP in mg/l. Statistical analysis was carried out by the methods of variation and correlation statistics with the use of software.

Results and discussion. The content of CRP in the blood serum of patients of the I group was (9.6 \pm 0.19) mg/l and in the II group of patients (95.31 \pm 2.21) mg/l, respectively, which compared to the control – (2.29 \pm 0.09) mg/l had statistically higher indicators ($p_1 < 0.001$), however, the value of CRP in the group of patients with HIV/TB co-infection was higher ($p_2 < 0.001$) compared to group I. TNF- α values increased significantly in both studied groups: in group of patients with HIV/BP (101.77 \pm 1.79) pg/ml; $p_1 < 0.001$ and in the group of patients with HIV/TB – (9.5 \pm 0.78) pg/ml ($p_1 < 0.001$) compared to the control group, but was statistically higher in the group of patients with HIV/BP ($p_2 < 0.001$). When conducting an analysis between CRP and TNF- α indicators in the group of HIV patients with bacterial pneumonia, an inverse correlation was found (CRP/TNF- α = -0.35; $p < 0.02$), which means that with growth of one of the indicators, the other indicator decreases. In the comparison group, no correlation was found between the studied indicators.

Conclusion. According to the results of the conducted research, we received data indicating a significant negative impact on the immunity of the human immunodeficiency virus, in which the protective reactions aimed at overcoming the bacterial infectious agent in the body of a patient with HIV infection are distorted, and in the case of combined HIV/TB infection, physiological defense reactions are not even formed.

Key words: HIV infection, bacterial pneumonia, HIV/TB co-infection, tumor necrosis factor- α , C-reactive protein.

Відомості про автора:

Цико Олена Володимирівна – асистентка кафедри інфекційних хвороб та фтизіатрії Харківського національного медичного університету; e-mail: tsikoelena20111981@gmail.com

Information about the autor:

Tsyko O. V. – Assistant of the Infectious Diseases and Phthiology, Department of Kharkiv National Medical University; e-mail: tsikoelena20111981@gmail.com

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 22.07.2023 р.