

Новые направления в лечении пациентов с острыми менингоэнцефалитами на фоне ВИЧ-инфекции

Погорелова Г.А.^{1*}, Мироненко Т.В.¹, Скачко О.Н.²

¹ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»

²ГУ ЛНР «Луганский республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД»

New directions in treatment of patients with acute meningoencephalitis in the setting of HIV-infection

Pogorelova G.A.^{1*}, Mironenko T.V.¹, Skachko O.N.²

¹Luhansk State Medical University named after St. Luke

²Luhansk Republican Center for AIDS Prevention and Response

АННОТАЦИЯ

В комплексном клинико-иммунологическом исследовании приняли участие 146 ВИЧ-инфицированных пациентов с острыми менингоэнцефалитами различной этиологии. Определена эффективность комбинированного применения антиоксиданта цитиколина и иммуномодулятора полиоксидония в комплексном лечении указанного контингента больных. Доказан положительный эффект применения данной схемы в лечении общемозгового, менингеального синдромокомплексов, очаговых неврологических расстройств в более короткие сроки по сравнению с традиционной терапией, а также улучшении показателей клеточного иммунитета.

Ключевые слова: менингоэнцефалиты, ВИЧ-инфекция, лечение.

ABSTRACT

146 HIV-infected patients with acute meningoencephalitis of various etiologies took part in a complex clinical and immunology research. It was determined the efficiency of combined use of citicoline antioxidant and polyoxidonium immunomodulator in complex treatment of this contingent of patients. It was proved the positive effect of the use of this regimen of the treatment of cerebral, meningeal syndrome complexes, focal neurological disorders in a shorter period in comparison with traditional therapy, as well as in improvement the indices of cellular immunity.

Keywords: meningoencephalitis, HIV infection, treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Неврологические осложнения ВИЧ-инфекции являются актуальной проблемой для практикующих врачей. Это связано с ростом распространения ВИЧ-инфекции среди населения во всем мире [1–3]. Особое место занимает проблема лечения и профилактики неврологических осложнений СПИДа, которая не уступает по своей значимости таким аспектам, как клиника и диагностика. Основными направлениями лечения

INTRODUCTION

Neurological complications of HIV-infection are an actual problem for practicing doctors. This is due to the increase in the spread of HIV-infection among people around the world [1–3]. A special place is occupied by the problem of treatment and prevention of neurological complications of AIDS, which do not come short of its significance to such aspects as clinic and diagnosis. The main fields of treatment for HIV-infected patients remain highly active antiret-

Поступила 22.10.2017
Принята 25.10.2017

*Автор, ответственный за переписку
Погорелова Галина Александровна: ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки». 91045, Луганск, квартал 50-летия Оборона Луганска, 1г.
E-mail: galaangel2009@rambler.ru

Received 22.10.2017
Accepted 25.10.2017

*Corresponding author
Pogorelova Galina Alexandrovna: Luhansk State Medical University named after St. Luke. 91045, Luhansk, Quarter of the 50th Anniversary of the Defenses of Luhansk, 1g.
E-mail: galaangel2009@rambler.ru

ВИЧ-инфицированных больных остаются высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ), противовирусные, противогрибковые препараты, антибиотикотерапия. Между тем вопросам патогенетической терапии острых менингоэнцефалитов (МЭ) у ВИЧ-инфицированных с использованием антиоксидантов, нейрометаболитов в комбинации с иммуномодуляторами не уделяется должного внимания [4–6].

Таким образом, высокий удельный вес поражений головного мозга и его оболочек при ВИЧ-инфекции, наличие сопутствующей острой оппортунистической нейроинфекции в виде менингоэнцефалитов различной этиологии на разных стадиях заболевания требуют дифференцированного подхода в вопросах лечения данной патологии.

Назначение таких антиоксидантов и иммуномодуляторов, как полиоксидоний, цитиколин, обосновано их способностью влиять на иммунологические изменения в организме, состояние нейрогенеза, нейрометаболизма [7–10].

Полиоксидоний обладает выраженным иммуномодулирующим, детоксикационным и антиоксидантным эффектами. Иммуномодулирующее действие обусловлено стимуляцией иммунитета за счет активации процессов фагоцитоза и образования антител. Препарат влияет на клетки-фагоциты и натуральные киллеры (НК-клетки), которые начинают производить большее количество цитокинов, уничтожающих патогенные микроорганизмы, что в итоге усиливает иммунный ответ. Препарат увеличивает резистентность организма в отношении бактериальных, грибковых и вирусных инфекций. Детоксицирующая активность полиоксидония обусловлена его полимерной структурой, которая придает мембранам клеток устойчивость к токсическому влиянию медикаментов, химических соединений и микроорганизмов. Антиоксидантное действие полиоксидония заключается в способности нейтрализовать и удалять свободные радикалы, повреждающие мембраны клеток, выводить из организма токсины, соли тяжелых металлов, ингибировать перекисное окисление липидов. Препарат усиливает действие традиционных медикаментов (антибиотиков, противовирусных и антигистаминных, кортикостероидов и т. д.) [11, 12].

Цитиколин обладает ноотропным, мембраностабилизирующим, антиоксидантным и антигипоксическим эффектом, способствует восстановлению поврежденных мембран клеток, ин-

roviral therapy, antiviral, antifungal drugs, antibiotic therapy. The issues of pathogenetic therapy of acute meningoencephalitis in HIV-infected patients with the use of antioxidants, neurometabolites in combination with immunomodulators are not given due attention [4–6].

Thus, the high specific gravity of lesions of the brain and its membranes during HIV-infection, the presence of concomitant acute opportunistic neuroinfection in the form of meningoencephalitis of various etiologies at different stages of the disease require a differentiated approach in the treatment of this pathology.

The purpose of such antioxidants and immunomodulators, as polyoxidonium, citicoline, is justified by their ability to influence immunological changes in the body, the state of neurogenesis, neurometabolism [7–10].

Polyoxidonium has a pronounced immunomodulating, detoxifying and antioxidant effects. Immunomodulating effect is caused by stimulation of immunity due to activation of phagocytosis and formation of antibodies. The drug affects phagocyte cells and natural killer cells, which begin to produce more cytokines that destroy pathogenic microorganisms, which ultimately enhances the immune response. The drug increases the body's resistance against bacterial, fungal and viral infections. The detoxifying activity of polyoxidonium is due to its polymeric structure, which gives the cell membranes resistance to the toxic effects of drugs, chemicals and microorganisms. The antioxidant effect of polyoxidonium is the ability to neutralize and remove free radicals that damage cell membranes, remove toxins from the body, salts of heavy metals, inhibit lipid peroxidation. The drug enhances the effect of traditional medicines (antibiotics, antiviral and antihistamines, corticosteroids, etc.) [11, 12].

Citicoline has nootropic, membranostabilizing, antioxidant and antihypoxic effect, promotes the restoration of damaged cell membranes, inhibits the effect of phospholipases, prevents the excessive formation of free radicals, prevents the death of cells, affecting the mechanisms of apoptosis. Citicoline improves cholinergic transmission, reduces cerebral edema, the extent of brain tissue injury, duration and severity of neurologic symptoms and contributes to a reduction in the duration of the recovery period [13, 14].

The technology of combined use of the administered drugs in the treatment of HIV-infected pa-

гибирует действие фосфолипаз, препятствует избыточному образованию свободных радикалов, предотвращает гибель клеток, воздействуя на механизмы апоптоза. Цитиколин улучшает холинергическую передачу, уменьшает отек головного мозга, объем поражения ткани головного мозга, длительность и выраженность неврологических симптомов, способствует снижению продолжительности восстановительного периода [13, 14].

Методика комбинированного применения вышеперечисленных препаратов в лечении ВИЧ-инфицированных пациентов с острыми менингоэнцефалитами, согласно данным литературы, ранее не применялась.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить эффективность комбинированного применения антиоксидантов и иммуномодуляторов в комплексном лечении острых менингоэнцефалитов у ВИЧ-инфицированных пациентов на основании результатов клинико-иммунологических исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 146 ВИЧ-инфицированных пациентов с острыми менингоэнцефалитами различной этиологии (туберкулезные МЭ — 58 чел., токсоплазмозные МЭ — 46 чел., цитомегаловирусные МЭ — 31 чел., криптококковые МЭ — 11 чел.), которые проходили курс лечения в стационарном отделении Луганского республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД. Все обследуемые были распределены на четыре группы, рандомизированные по полу, возрасту и этиологическому фактору заболевания. Первая (I) группа больных получала только общепринятое лечение, согласно клиническим протоколам. Больные второй (II) группы в комплексе лечения получали в качестве ноотропа и антиоксиданта дополнительно цитиколин по 500–1000 мг в/м или в/в капельно 1–2 раза в сутки в течение 14–21 дня. Третья (III) группа дополнительно к общепринятому лечению получала полиоксидоний 6 мг в/м в первые три дня ежедневно, затем через день в количестве 10 инъекций на курс лечения. Больные четвертой (IV) группы в комплексе лечения получали комбинацию цитиколина и полиоксидония.

Объем иммунологического исследования включал определение количественных показателей клеточного иммунитета: общее количество лимфоцитов, CD3+, CD4+, CD8+, CD22+,

tients with acute meningoencephalitis was not previously used according to the literature.

AIM OF THE RESEARCH

To study the efficiency of combined use of antioxidants and immunomodulators in the complex treatment of acute meningoencephalitis in HIV-infected patients based on the results of clinical and immunology researches.

MATERIALS AND METHODS

We observed 146 HIV-infected patients with acute meningoencephalitis of various etiologies (tuberculous meningoencephalitis — 58 patients, toxoplasmosis meningoencephalitis — 46 patients, cytomegalovirus meningoencephalitis — 31 patients, cryptococcal meningoencephalitis — 11 patients), who underwent course of treatment at in-patient department of Luhansk Republican Center for AIDS Prevention and Response. All patients were divided into four groups, randomized by sex, age and the etiologic factor of the disease. According to the clinical protocols the first (I) group of patients received only the general treatment. As a nootropic and antioxidant in a complex of treatment patients of the second (II) group received additional citicoline (500–1000 mg intramuscular or intravenously by drop infusion 1–2 times per day during 14–21 days). In addition to the general treatment the third (III) group received 6 mg of polyoxidonium intramuscular during the first three days daily, then every other day in the amount of 10 injections per course of treatment. In complex of treatment patients of the fourth (IV) group received a combination of citicoline and polyoxidonium.

The dimension of the immunology research included the determination of quantitative indices of cellular immunity: the total number of lymphocytes, CD3+, CD4+, CD8+, CD22+, CD25+, CD95+, CD16+, HLA-DR+, immunoregulatory index.

A study of the population / subpopulation structure of blood lymphocytes was performed using the fluorescence-based flow cytometry device EPICS XL Beckman Coulter (USA, year of manufacture — 2007). Conjugates of the monoclonal antibodies AIDS CD4-FITC/CD8-PE/CD3-PC5FC/CD16-FITC/CD25-FITC/HLA-DR-PC5/CD95-Fas/RPE were used.

Evaluation of the efficiency of the prolonged treatment was carried out based on the dynamics of clinical neurological and immunological indices. Statistical reduction was carried out with a personal

CD25+, CD95+, CD16+, HLA-DR+, иммунорегуляторный индекс (ИРИ).

Изучение популяционного/субпопуляционного состава лимфоцитов крови проводили с использованием проточного цитофлуориметра EPICS XL Beckman Coulter (США, год выпуска — 2007). Использовали конъюгаты моноклональных антител AIDS CD4-FITC/CD8-PE/CD3-PC5FC/CD16-FITC/CD25-FITC/HLA-DR-PC5/CD95-Fas/RPE.

Оценка эффективности предложенного лечения проводилась на основании динамики клинико-неврологических и иммунологических показателей. Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере (пакеты программ Microsoft Office 2007, Stadia 6.1/prof и Statistica 5.5) с применением методов вариационной статистики с вычислением средних величин (M), оценкой вероятности расхождений (m) и достоверности изменений с использованием t -критерия Стьюдента, при этом учитывали основные принципы использования статистических методов в клинических испытаниях лекарственных препаратов [15].

Все исследования проводили при поступлении больных в стационар (до начала проведения лечения) и затем после полного завершения курса лечения, т. е. непосредственно перед выпиской из стационара или посмертно.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика клинических проявлений заболевания оценивалась на момент начала и завершения лечения. Полученные данные обобщены в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что у больных IV группы (которые в комплексе лечения получали комбинацию полиоксидония с цитиколином) длительность сохранения клинических признаков МЭ была наименьшей по сравнению с пациентами I группы, получавшей только общепринятое лечение МЭ. У пациентов II и III групп также наблюдалась положительная динамика заболевания.

При изучении динамики ведущих клинических показателей было установлено следующее. У больных IV группы длительность менингеального синдрома составляла 9.1 ± 2.5 дня, тогда как у больных I группы — 12.4 ± 1.7 дня, а у пациентов II и III групп — 10.1 ± 0.9 и 11.5 ± 1.5 дня соответственно. Длительность общемозговых симптомов у пациентов IV группы — 20.6 ± 3.2 дня, в отличие от пациентов I (26.4 ± 3.1 дня) и II и III групп (22.1 ± 2.8 и 24.5 ± 1.8 дня соответствен-

но). computer (Microsoft Office 2007, Stadia 6.1/prof and Statistica 5.5) using variation statistics with the calculation of the average values (M), estimating the probability of discrepancies (m) and the reliability of the changes using the t -test of Student, while taking into account the basic principles of the use of statistics in clinical testing of products [15].

All investigations were carried out at admission of patients to the hospital (before the beginning of the treatment) and then after the end of treatment, i.e. before discharge from the hospital or posthumously.

RESULTS AND DISCUSSION

The dynamics of clinical manifestations of the disease was assessed at the time of initiation and the end of treatment. The obtained data are summarized in Table 1.

In patients with IV group (who received a combination of polyoxidonium and citicoline in the complex of treatment) the duration of persistence of clinical signs of meningoencephalitis was the smallest in comparison with patients of group I receiving only general treatment of meningoencephalitis. Patients of groups II and III also had a positive disease course.

During the studying of the dynamics of main clinical indices it was established the following. In patients with IV group, the duration of the meningeal syndrome was 9.1 ± 2.5 days, whereas in patients of the I group it was 12.4 ± 1.7 days and in patients of the II and III group — 10.1 ± 0.9 and 11.5 ± 1.5 days respectively. In patients of the IV group the duration of general cerebral symptoms composed 20.6 ± 3.2 days, in comparison with patients I (26.4 ± 3.1 days) and II and III groups (22.1 ± 2.8 and 24.5 ± 1.8 days respectively). In patients of the IV group, the duration of the headache was 9.3 ± 2.9 days, whereas in the I group it was 19.6 ± 2.8 and in the II and III groups — 14.3 ± 1.9 and 16.1 ± 1.7 days respectively. The duration of dizziness was 8.6 ± 2.0 days for the IV group, group I in 18.7 ± 2.5 days and 13.4 ± 2.6 and 15.1 ± 1.9 days in groups II and III respectively. In patients of the IV group the impairment of consciousness and mental status lasted 4.6 ± 2.1 days, whereas in group I patients it was 8.8 ± 1.9 days, II and III groups — 5.8 ± 1.8 and 7.2 ± 0.9 days respectively. In patients with IV group the duration of fever was 11.3 ± 2.9 days, whereas in the I group I it was 25.7 ± 3.5 days, and in patients of groups II and III — 19.1 ± 1.9 and 16.4 ± 1.6 days respectively.

Impairments of the T cellular component of immune system (decrease in the number of T lympho-

Таблица 1. Динамика клинических симптомов на фоне лечения ВИЧ-инфицированных больных с МЭ (дней)
Table 1. Dynamics of clinical symptoms on the background of treatment of HIV-infected patients with meningoencephalitis (days)

Клиническая симптоматика / Clinical symptomatology	I группа I group (n = 40)	II группа II group (n = 35)	III группа III group (n = 35)	IV группа IV group (n = 36)
Менингеальный синдром / Meningeal syndrome	12.4 ± 1.7	10.1 ± 0.9**	11.5 ± 1.5*	9.1 ± 2.5**
Общемозговой синдромокомплекс / General cerebral syndrome	26.4 ± 3.1	22.1 ± 2.8**	24.5 ± 1.8*	20.6 ± 3.2**
Головная боль / Headache	19.6 ± 2.8	14.3 ± 1.9**	16.1 ± 1.7**	9.3 ± 2.9***
Головокружение / Dizziness	18.7 ± 2.5	13.4 ± 2.6**	15.1 ± 1.9**	8.6 ± 2.0***
Нарушение сознания / Impairment of consciousness	8.8 ± 1.9	5.8 ± 1.8**	7.2 ± 0.9*	4.6 ± 2.1***
Лихорадка / Fever	25.7 ± 3.5	19.1 ± 1.9*	16.4 ± 1.6**	11.3 ± 2.9***

* $p < 0.05$.

** $p < 0.01$.

*** $p < 0.001$.

но). У пациентов IV группы длительность головной боли составляла 9.3 ± 2.9 дня, тогда как в I группе — 19.6 ± 2.8 , а во II и III группах — 14.3 ± 1.9 и 16.1 ± 1.7 дня соответственно. Длительность головокружения равнялась 8.6 ± 2.0 дня у обследуемых IV группы, в I группе — 18.7 ± 2.5 дня и 13.4 ± 2.6 и 15.1 ± 1.9 дня во II и III группе соответственно. Нарушения сознания и психического статуса у пациентов IV группы длились 4.6 ± 2.1 дня, тогда как у пациентов I группы — 8.8 ± 1.9 дня, II и III группы — 5.8 ± 1.8 и 7.2 ± 0.9 дня соответственно. Длительность лихорадки у больных IV группы составила 11.3 ± 2.9 дня, тогда как у обследуемых I группы — 25.7 ± 3.5 дня, а у пациентов II и III группы — 19.1 ± 1.9 и 16.4 ± 1.6 дня соответственно.

При проведении иммунологических исследований состояния клеточного иммунитета у больных с МЭ всех четырех групп до начала лечения были выявлены нарушения со стороны Т-клеточного звена иммунитета (уменьшение численности Т-лимфоцитов и угнетение их функциональных свойств). Так, общий уровень лимфоцитов при МЭ составил $0.59 \pm 0.35 \cdot 10^9$ /л (9.96 ± 2.4 %). Уровень общей популяции Т-лимфоцитов (клетки с фенотипом CD3+) при МЭ на фоне лечения составил $0.2 \pm 0.13 \cdot 10^9$ /л (10.86 ± 7.44 %). Уровень клеток с фенотипом CD4+ после лечения был равен $0.076 \pm 0.05 \cdot 10^9$ /л (5.06 ± 3.1 %) при достаточно выраженном уменьшении количества CD8+: до $0.27 \pm 0.09 \cdot 10^9$ /л (13.46 ± 1.5 %). Иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 при этом равнялся 0.36 ± 0.26 . Уровень NK-клеток на момент поступления в стационар составил $0.16 \pm 0.06 \cdot 10^9$ /л (11.8 ± 3.7 %). Уровень активированных HLA-DR+ экспрессированных клеток — $0.76 \pm 0.1 \cdot 10^9$ /л

cytes and inhibition of their functional properties) were detected during immunology research of the state of cellular immunity in patients with meningoencephalitis of all four groups before the start of treatment. Thus, in meningoencephalitis the total level of lymphocytes was $0.59 \pm 0.35 \cdot 10^9$ /l (9.96 ± 2.4 %). In meningoencephalitis in the course of the treatment the level of the general population of T lymphocytes (cells with the phenotype CD3+) was $0.2 \pm 0.13 \cdot 10^9$ /l (10.86 ± 7.44 %). After treatment the level of cells with the CD4+ phenotype was $0.076 \pm 0.05 \cdot 10^9$ /l (5.06 ± 3.1 %) in case of evident decrease in the amount of CD8+ to $0.27 \pm 0.09 \cdot 10^9$ /l (13.46 ± 1.5 %). The immunoregulatory index of CD4/CD8 was 0.36 ± 0.26 . The level of NK cells was $0.16 \pm 0.06 \cdot 10^9$ /l (11.8 ± 3.7 %) at the moment of admission to the hospital. The level of activated HLA-DR+ expressed cells was $0.76 \pm 0.1 \cdot 10^9$ /l (14.5 ± 1.8 %). The level of CD25+ cells was $0.033 \pm 0.02 \cdot 10^9$ /l (1.66 ± 0.6 %) before treatment. There was an increase of CD95+ to $0.34 \pm 0.1 \cdot 10^9$ /l (26.36 ± 9.2 %).

In the course of the immunological reinvestigation performed before discharge from the hospital it was found, that the kind of the treatment influenced significantly the dynamics of the immunological indices (Table 2).

As one can see (from Table 2) after the treatment in patients with meningoencephalitis of the I group the studied indices of cellular immunity were the lowest. In meningoencephalitis the total level of lymphocytes was $0.66 \pm 0.21 \cdot 10^9$ /l (11.1 ± 0.76 %). The level of the general population of T lymphocytes (cells with the phenotype CD3+) was $0.39 \pm 0.09 \cdot 10^9$ /l (21.01 ± 7.08 %). In the I group the level of cells with the CD4+ phenotype was $0.085 \pm 0.006 \cdot 10^9$ /л

($14.5 \pm 1.8 \%$). Уровень CD25+ клеток до лечения был равен $0.033 \pm 0.02 \cdot 10^9/\text{л}$ ($1.66 \pm 0.6 \%$). Имело место повышение CD95+ до $0.34 \pm 0.1 \cdot 10^9/\text{л}$ ($26.36 \pm 9.2 \%$).

В ходе повторного иммунологического исследования, проведенного перед выпиской из стационара, было установлено, что на динамику иммунологических показателей существенное влияние оказывал характер проводимого лечения (табл. 2).

Как видно из табл. 2, у больных МЭ I группы после лечения изученные показатели клеточного иммунитета были самыми низкими. Общий уровень лимфоцитов при МЭ составил $0.66 \pm 0.21 \cdot 10^9/\text{л}$ ($11.1 \pm 0.76 \%$). Уровень общей популяции Т-лимфоцитов (клетки с фенотипом CD3+) был равен $0.39 \pm 0.09 \cdot 10^9/\text{л}$ ($21.01 \pm 7.08 \%$). Уровень клеток с фенотипом CD4+ у обследуемых I группы составил $0.085 \pm 0.006 \cdot 10^9/\text{л}$ ($7.18 \pm 0.58 \%$) при достаточно выраженном уменьшении количества CD8+: до $0.139 \pm 0.03 \cdot 10^9/\text{л}$

($7.18 \pm 0.58 \%$) in case of evident decrease in the CD8+ to $0.139 \pm 0.03 \cdot 10^9/\text{л}$ ($11.77 \pm 0.13 \%$). The immunoregulatory index of CD4/CD8 was 0.61 ± 0.05 . In patients of group I the level of NK cells (CD16+) was $0.235 \pm 0.05 \cdot 10^9/\text{л}$ ($12.68 \pm 0.05 \%$); the level of activated HLA-DR+ expressed cells was $0.64 \pm 0.03 \cdot 10^9/\text{л}$ ($12.2 \pm 0.44 \%$). The level of CD25+ cells was $0.039 \pm 0.002 \cdot 10^9/\text{л}$ ($2.07 \pm 0.06 \%$); the level of CD95+ cells was $0.388 \pm 0.088 \cdot 10^9/\text{л}$ ($21.51 \pm 0.48 \%$).

While analyzing the state of cellular immunity of patients of group II (who received citicoline in the standard treatment complex) a more positive dynamics of the studied indices of cellular immunity was revealed in comparison with patients of group I. Thus, after treatment in patients of group II the total level of lymphocytes was $0.68 \pm 0.19 \cdot 10^9/\text{л}$ ($11.35 \pm 0.51 \%$); the level of the general population of T lymphocytes (cells with the phenotype CD3+) was $0.45 \pm 0.03 \cdot 10^9/\text{л}$ ($24.24 \pm 4.31 \%$); the level of cells with the phenotype CD4+ was $0.087 \pm 0.004 \cdot 10^9/\text{л}$

Таблица 2. Показатели клеточного иммунитета у больных МЭ после лечения (M $\pm$ m)

Table 2. Indices of cellular immunity in patients with meningoencephalitis after treatment (M $\pm$ m)

Показатели / Indices	I группа / I group (n = 40)	II группа / II group (n = 35)	III группа / III group (n = 35)	IV группа / IV group (n = 36)
Лимфоциты / Lymphocytes:				
$10^9/\text{л}$	0.66 ± 0.21	0.68 ± 0.19	0.73 ± 0.14	0.77 ± 0.1
%	11.1 ± 0.76	11.35 ± 0.51	$12.1 \pm 0.24^{**}$	$12.9 \pm 1.04^{**}$
CD3+:				
$10^9/\text{л}$	0.39 ± 0.09	0.45 ± 0.03	0.52 ± 0.05	0.56 ± 0.08
%	21.01 ± 7.08	$24.24 \pm 4.31^*$	$28.01 \pm 0.16^{**}$	$30.17 \pm 0.33^{***}$
CD4+:				
$10^9/\text{л}$	0.085 ± 0.006	0.087 ± 0.004	0.094 ± 0.003	0.101 ± 0.01
%	7.18 ± 0.58	$7.41 \pm 0.35^{**}$	$7.94 \pm 0.18^{**}$	$8.51 \pm 0.75^{***}$
CD8+:				
$10^9/\text{л}$	0.139 ± 0.03	0.138 ± 0.04	0.138 ± 0.04	0.140 ± 0.02
%	11.77 ± 0.13	11.76 ± 0.12	11.68 ± 0.02	11.82 ± 0.18
ИРИ / Immunoregulatory index	0.61 ± 0.05	0.63 ± 0.03	$0.68 \pm 0.02^*$	$0.72 \pm 0.06^{**}$
CD16+:				
$10^9/\text{л}$	0.235 ± 0.05	0.236 ± 0.6	0.236 ± 0.05	0.237 ± 0.04
%	12.68 ± 0.05	12.71 ± 0.02	12.75 ± 0.02	$12.78 \pm 0.05^*$
HLA-DR+ :				
$10^9/\text{л}$	0.64 ± 0.03	0.63 ± 0.02	0.60 ± 0.01	0.57 ± 0.04
%	12.2 ± 0.44	12.04 ± 0.28	$11.46 \pm 0.3^{**}$	$10.89 \pm 0.87^{***}$
CD25+ :				
$10^9/\text{л}$	0.039 ± 0.002	0.040 ± 0.001	0.041 ± 0.001	0.042 ± 0.001
%	2.07 ± 0.06	2.11 ± 0.02	$2.15 \pm 0.02^*$	$2.19 \pm 0.06^{**}$
CD95+:				
$10^9/\text{л}$	0.388 ± 0.088	0.385 ± 0.085	0.379 ± 0.079	0.366 ± 0.066
%	21.51 ± 0.48	$21.33 \pm 0.3^*$	$21.01 \pm 0.02^{**}$	$20.27 \pm 0.76^{**}$

* $p < 0.05$.

** $p < 0.01$.

*** $p < 0.001$.

(11.77 ± 0.13 %). Иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 при этом был 0.61 ± 0.05 . Уровень NK-клеток (CD16+) у пациентов I группы составил $0.235 \pm 0.05 \cdot 10^9/\text{л}$ (12.68 ± 0.05 %); уровень активированных HLA-DR+ экспрессированных клеток — $0.64 \pm 0.03 \cdot 10^9/\text{л}$ (12.2 ± 0.44 %). Уровень CD25+ клеток был равен $0.039 \pm 0.002 \cdot 10^9/\text{л}$ (2.07 ± 0.06 %); уровень CD95+ клеток — $0.388 \pm 0.088 \cdot 10^9/\text{л}$ (21.51 ± 0.48 %).

При анализе состояния клеточного иммунитета пациентов II группы, которые в комплексе стандартного лечения получали цитиколин, была выявлена более интенсивная положительная динамика изученных показателей клеточного иммунитета по сравнению с больными I группы. Так, общий уровень лимфоцитов после лечения у пациентов II группы составил $0.68 \pm 0.19 \cdot 10^9/\text{л}$ (11.35 ± 0.51 %); уровень общей популяции Т-лимфоцитов (клетки с фенотипом CD3+) — $0.45 \pm 0.03 \cdot 10^9/\text{л}$ (24.24 ± 4.31 %); уровень клеток с фенотипом CD4+ — $0.087 \pm 0.004 \cdot 10^9/\text{л}$ (7.41 ± 0.35 %) при достаточно выраженном уменьшении количества CD8+ до $0.138 \pm 0.04 \cdot 10^9/\text{л}$ (11.76 ± 0.12 %). Иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 был равен 0.63 ± 0.03 ; уровень NK-клеток (CD16+) — $0.236 \pm 0.6 \cdot 10^9/\text{л}$ (12.71 ± 0.02 %); уровень активированных HLA-DR+ экспрессированных клеток — $0.63 \pm 0.02 \cdot 10^9/\text{л}$ (12.04 ± 0.28); уровень CD25+ клеток — $0.040 \pm 0.001 \cdot 10^9/\text{л}$ (2.11 ± 0.02 %); уровень CD95+ клеток — $0.385 \pm 0.085 \cdot 10^9/\text{л}$ (21.33 ± 0.3 %).

У ВИЧ-инфицированных больных МЭ III группы, которая в комплексе лечения получала полиоксидоний, общий уровень лимфоцитов составил $0.73 \pm 0.14 \cdot 10^9/\text{л}$ (12.1 ± 0.24 %); уровень общей популяции Т-лимфоцитов (клетки с фенотипом CD3+) — $0.52 \pm 0.05 \cdot 10^9/\text{л}$ (28.01 ± 0.16 %); уровень клеток с фенотипом CD4+: $0.094 \pm 0.003 \cdot 10^9/\text{л}$ (7.94 ± 0.18 %); уровень клеток CD8+: $0.138 \pm 0.04 \cdot 10^9/\text{л}$ (11.68 ± 0.02 %). Иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 был равен 0.68 ± 0.02 ; уровень NK-клеток (CD16+) — $0.236 \pm 0.05 \cdot 10^9/\text{л}$ (12.75 ± 0.02 %); уровень активированных HLA-DR+ экспрессированных клеток — $0.60 \pm 0.01 \cdot 10^9/\text{л}$ (11.46 ± 0.3 %); уровень CD25+ клеток — $0.041 \pm 0.001 \cdot 10^9/\text{л}$ (2.15 ± 0.02 %); уровень CD95+ клеток — $0.379 \pm 0.079 \cdot 10^9/\text{л}$ (21.01 ± 0.02 %).

При лечении больных с включением комбинации цитиколина и полиоксидония (IV группа) показатели клеточного иммунитета на момент выписки имели наиболее выраженную положительную динамику. Так, общий уровень лимфоцитов составил $0.77 \pm 0.1 \cdot 10^9/\text{л}$ (12.9 ± 1.04 %);

(7.41 ± 0.35 %) in case of evident decrease in the amount of CD8+ to $0.138 \pm 0.04 \cdot 10^9/\text{л}$ (11.76 ± 0.12 %). The immunoregulatory index of CD4/CD8 was 0.63 ± 0.03 ; the level of NK cells (CD16+) was $0.236 \pm 0.6 \cdot 10^9/\text{л}$ (12.71 ± 0.02 %); the level of activated HLA-DR+ expressed cells was $0.63 \pm 0.02 \cdot 10^9/\text{л}$ (12.04 ± 0.28); level of CD25+ cells was $0.040 \pm 0.001 \cdot 10^9/\text{л}$ (2.11 ± 0.02 %); the level of CD95+ cells was $0.385 \pm 0.085 \cdot 10^9/\text{л}$ (21.33 ± 0.3 %).

In HIV-infected patients the meningoencephalitis III group (which received polyoxidonium in the treatment complex) the total level of lymphocytes was $0.73 \pm 0.14 \cdot 10^9/\text{л}$ (12.1 ± 0.24 %); the level of the general population of T lymphocytes (cells with the phenotype CD3+) was $0.52 \pm 0.05 \cdot 10^9/\text{л}$ (28.01 ± 0.16 %); the level of cells with the phenotype CD4+ was $0.094 \pm 0.003 \cdot 10^9/\text{л}$ (7.94 ± 0.18 %); the level of CD8+ cells was $0.138 \pm 0.04 \cdot 10^9/\text{л}$ (11.68 ± 0.02 %). The immunoregulatory index of CD4/CD8 was 0.68 ± 0.02 ; the level of NK cells (CD16+) was $0.236 \pm 0.05 \cdot 10^9/\text{л}$ (12.75 ± 0.02 %); the level of activated HLA-DR+ expressed cells was $0.60 \pm 0.01 \cdot 10^9/\text{л}$ (11.46 ± 0.3 %); the level of CD25+ cells was $0.041 \pm 0.001 \cdot 10^9/\text{л}$ (2.15 ± 0.02 %); the level of CD95+ cells was $0.379 \pm 0.079 \cdot 10^9/\text{л}$ (21.01 ± 0.02 %).

In the treatment of patients with the inclusion of a combination of citicoline and polyoxidonium (IV group) the indices of cellular immunity at the time of discharge had the most evident positive dynamics. Thus, the total level of lymphocytes was $0.77 \pm 0.1 \cdot 10^9/\text{л}$ (12.9 ± 1.04 %); the level of the general population of T lymphocytes (cells with the phenotype CD3+) was $0.56 \pm 0.08 \cdot 10^9/\text{л}$ (30.17 ± 0.33 %); the level of cells with the phenotype CD4+ was $0.101 \pm 0.01 \cdot 10^9/\text{л}$ (8.51 ± 0.75 %); the level of cells CD8+ was $0.140 \pm 0.02 \cdot 10^9/\text{л}$ (11.82 ± 0.18 %). The immunoregulatory index of CD4/CD8 was 0.72 ± 0.06 ; the level of NK cells (CD16+) was $0.237 \pm 0.04 \cdot 10^9/\text{л}$ (12.78 ± 0.05 %); the level of activated HLA-DR+ expressed cells was $0.57 \pm 0.04 \cdot 10^9/\text{л}$ (10.89 ± 0.87 %); the level of CD25+ cells was $0.042 \pm 0.001 \cdot 10^9/\text{л}$ (2.19 ± 0.06 %); the level of CD95+ cells was $0.366 \pm 0.066 \cdot 10^9/\text{л}$ (20.27 ± 0.76 %).

CONCLUSION

The inclusion of polyoxidonium in combination with citicoline in the complex therapy of acute meningoencephalitis in HIV-infection (regardless of the etiological factor) helps to reduce the severity of clinical and neurological disorders and positively affects individual indices of cellular immunity. The proposed therapeutic regimen helps to reduce the severity of cerebral disorders and normalize the neu-

уровень общей популяции Т-лимфоцитов (клетки с фенотипом CD3+) — $0.56 \pm 0.08 \cdot 10^9/\text{л}$ ($30.17 \pm \pm 0.33 \%$); уровень клеток с фенотипом CD4+: $0.101 \pm 0.01 \cdot 10^9/\text{л}$ ($8.51 \pm 0.75 \%$); уровень клеток CD8+ — $0.140 \pm 0.02 \cdot 10^9/\text{л}$ ($11.82 \pm 0.18 \%$). Иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 был равен 0.72 ± 0.06 ; уровень NK-клеток (CD16+) — $0.237 \pm \pm 0.04 \cdot 10^9/\text{л}$ ($12.78 \pm 0.05 \%$); уровень активированных HLA-DR+ экспрессированных клеток — $0.57 \pm 0.04 \cdot 10^9/\text{л}$ ($10.89 \pm 0.87 \%$); уровень CD25+ клеток — $0.042 \pm 0.001 \cdot 10^9/\text{л}$ ($2.19 \pm 0.06 \%$); уровень CD95+ клеток — $0.366 \pm 0.066 \cdot 10^9/\text{л}$ ($20.27 \pm 0.76 \%$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Включение полиоксидония в сочетании с цитиколином в комплексную терапию острых МЭ при ВИЧ-инфекции, вне зависимости от этиологического фактора, способствует уменьше-

роlogical status in HIV-infected patients with meningoencephalitis in a shorter time than in traditional therapy.

Conflict of interest. The authors declare is no conflict of interest.

нию выраженности клинико-неврологических нарушений и положительно влияет на отдельные показатели клеточного иммунитета. Предложенная схема лечения способствует снижению выраженности общемозговых расстройств и нормализации неврологического статуса у ВИЧ-инфицированных больных с МЭ в более короткие сроки по сравнению с традиционной терапией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Покровский В.В., Ермак Т.Н., В.Б. Беляева. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение. М.: Медицина, 2000. 489 с.
2. Покровский В.В., Юрин О.Г., Беляева В.В. Основные характеристики ВИЧ-инфекции и ее диагностика // Круглый стол. 2002. № 4. С. 48–76.
3. Dal Pan G.J., McArthur J.C. Neuroepidemiology of HIV infection // *Neurologic Clinics*. 1996. Vol. 14, No. 2. P. 359–441.
4. Приказ МЗ и мед. промышленности РФ № 170 от 16.08.1994. Прил. № 1: Методические указания по организации лечебно-диагностической помощи и диспансерного наблюдения за больными ВИЧ-инфекцией и СПИДом.
5. Brinley F.J., Pardo C.A., Verma A. Human immunodeficiency virus and the peripheral nervous system workshop // *Arch. Neurol.* 2001. Vol. 58. P. 1561–1566.
6. Emery S., Lane H.C. Immune-based therapies in HIV infection: Recent developments // *AIDS*. 1996. Vol. 10. P. 159.
7. Dragic T., Litwin V., Allaway G.P. et al. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5 // *Nature*. 1996. Vol. 381. P. 667–673.
8. Holley M.M., Kielian T. Th1 and Th17 cells regulate innate immune responses and bacterial clearance during central nervous system infection // *J. Immunol.* 2012. 188 (3). P. 1360–1370.
9. Jensen S.S., Gad. M. Differential induction of inflammatory cytokines by dendritic cells treated with novel TLR-agonist and cytokine based cocktails: targeting dendritic cells in autoimmunity // *J. Inflamm. (London)*. 2010. 7. P. 37
10. Licata S.C., Penetar D.M., Ravichandran C. et al. Effects of daily treatment with citicoline: A double-blind, placebo-controlled study in cocaine-dependent volunteers // *J. Addict. Med.* 2011 March. 5 (1). P. 57–64. doi:10.1097/ADM.0 b013e3181d80c93.
11. Латышева Т.В., Сетдикова Н.Х. Эффективность Полиоксидония при некоторых формах первич-

REFERENCES

1. Pokrovsky V.V., Ermak T.N., Belyaeva V.B. (2000). *HIV-infection: clinic, diagnosis and treatment*. Moscow: Medicine, 489 p. In Russ.
2. Pokrovsky V.V., Yurin O.G., Belyaeva V.V. (2002). The main characteristics of HIV-infection and its diagnosis. *Kruglyi stol*, 4, 48–76. In Russ.
3. Dal Pan G.J., McArthur J.C. (1996). Neuroepidemiology of HIV infection. *Neurologic Clinics*, 14, 2, 359–441.
4. Order of the Ministry of Health and Medical Industry of the Russian Federation No. 170 of 16.08.1994. Suppl. 1: Methodical instructions on the organization of medical-diagnostic care and dispensary observation of patients with HIV-infection and AIDS. In Russ.
5. Brinley F.J., Pardo C.A., Verma A. (2001). Human immunodeficiency virus and the peripheral nervous system workshop. *Arch. Neurol.*, 58, 1561–1566.
6. Emery S., Lane H.C. (1996). Immune-based therapies in HIV infection: Recent developments. *AIDS*, 10, 159.
7. Dragic T., Litwin V., Allaway G.P. (1996). HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature*, 381, 667–673.
8. Holley M.M., Kielian T. (2012). Th1 and Th17 cells regulate innate immune responses and bacterial clearance during central nervous system infection. *J. Immunol.*, 188, 3, 1360–1370.
9. Jensen S.S., Gad M. (2010). Differential induction of inflammatory cytokines by dendritic cells with novel TLR-agonist and cytokine-based cocktails: targeting dendritic cells in autoimmunity. *J. Inflamm. (London)*, 7, 37.
10. Licata S.C., Penetar D.M., Ravichandran C. et al. (2011). Effects of daily treatment with citicoline: A double-blind, placebo-controlled study in cocaine-dependent volunteers. *J. Addict. Med.*, 5, 1, 57–64. Doi: 10.1097/ADM.0 b013e3181d80c93.

- ных иммунодефицитов (ОВИН) и при вторичных иммунодефицитных состояниях // Аллергия, астма и клин. иммунология. 2000. № 1. С. 41–43.
12. Петров Р.В., Хайтов Р.М., Некрасов А.В. и др. Полиоксидоний — иммуномодулятор последнего поколения: итоги трехлетнего клинического применения // Аллергия, астма и клиническая иммунология. 1999. № 3. С. 3–6.
13. Бойко А.Н., Кабанов А.А. Цитиколлин: новые возможности нейропротекции и фармакотерапии при заболеваниях нервной системы // Фарматека. 2007. № 15. С. 42–48.
14. Secades J.J. Citicoline: pharmacological and clinical review. 2010 update // Rev. Neurol. 2011. Vol. 52, Suppl. 2. S1–S62.
15. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабищ П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морион, 2000. 320 с.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Погорелова Галина Александровна — аспирант кафедры нервных болезней с нейрохирургией ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки».

Мироненко Татьяна Васильевна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой нервных болезней с нейрохирургией ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки».

Скачко Оксана Николаевна — заведующий стационарным отделением ГУ ЛНР «Луганский республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД».

Образец цитирования: Погорелова Г.А., Мироненко Т.В., Скачко О.Н. Новые направления в лечении пациентов с острыми менингоэнцефалитами на фоне ВИЧ-инфекции // Journal of Siberian Medical Sciences. 2018. № 3. С. 11–19.

11. Latysheva T.V., Setdikova N.Kh. (2000). Efficiency of Polyoxidonium in some forms of primary immunodeficiencies (OVIN) and in secondary immunodeficiency states. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*, 1, 41–43. In Russ.
12. Petrov R.V., Khaitov R.M., Nekrasov A.V. et al. (1999). Polyoxidonium — immunomodulator of the last generation: the results of a three-year clinical application. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*, 3, 3–6. In Russ.
13. Boyko A.N., Kabanov A.A. (2007). Citikoline: new possibilities of neuroprotection and pharmacotherapy in diseases of the nervous system. *Pharmateca*, 15, 42–48. In Russ.
14. Secades J.J. (2011). Citicoline: pharmacological and clinical review. 2010 update. *Rev. Neurol.*, 52, 2, S1–S62.
15. Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. (2000). *Statistical Methods in Biomedical Research Using Excel*. Kiev: Morion, 320 p. In Russ.

ABOUT THE AUTHORS

Pogorelova Galina Aleksandrovna — Post-graduate Student of the Department of Nervous Diseases with Neurosurgery of the Luhansk State Medical University named after St. Luke.

Mironenko Tatyana Vasilievna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Nervous Diseases with Neurosurgery of the Luhansk State Medical University named after St. Luke.

Skachko Oksana Nikolaevna — Head of the In-patient Department of the Luhansk Republican Center for AIDS Prevention and Response.

Citation example: Pogorelova G.A., Mironenko T.V., Skachko O.N. (2018). New directions in treatment of patients with acute meningoencephalitis in the setting of HIV-infection. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 3, 11–19.