

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ АНТИТЕЛ К CD4 И ГАММА-ИНТЕРФЕРОНУ ЧЕЛОВЕКА НА ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С АССОЦИИРОВАННЫМ ГЕПАТИТОМ С

С. А. Осипов

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии
с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ*

В данной статье описаны полученные данные иммуотропного действия препарата на основе антител к CD4 и гамма-интерферону человека при лечении ко-инфицированных пациентов ВИЧ и вирусным гепатитом С и больных ВИЧ-инфекцией без гепатита С в комплексной терапии с базовыми антиретровирусными препаратами. В результате проведенных исследований наблюдался положительный эффект курсового приема антител на иммунный статус. В частности, отмечалось достоверное повышение выработки ИНФ-гамма, ИЛ-2 и ИЛ-4.

Ключевые слова: ВИЧ, вирусный гепатит С, цитокины, ИНФ-гамма, ИЛ-2, ИЛ-4.

ANTIBODIES TO CD4 AND HUMAN γ -IFN AFFECT CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH HIV AND HCV COINFECTION UNDER HAART

S. A. Osipov

We here describe immunotropic effects of antibodies to CD4 and human gamma-interferon in HIV/HCVcoinfected patients that undergo HAART. We examined HIV and HIV/HCV infected patients and found a significant increase in IFN- γ , IL-2 and IL-4 production in the group of patients that were taking antibodies to CD4 and human gamma-interferon in addition to their basic HAART regimens.

Key words: HIV, hepatitis C, cytokines, IFN- γ , IL2, IL4.

В последние годы распространение ВИЧ в России было связано, в первую очередь, с большой частотой регистрации случаев выявления ВИЧ-инфицированных среди лиц, использующих интравенозное введение наркотических веществ [1, 2, 3]. В данной категории лиц одновременно с вирусом иммунодефицита человека распространяются вирусы гепатитов с парентеральным механизмом передачи, в том числе вирус гепатита С (ВГС) [1, 2]. По всему миру выявлено около 130 млн случаев хронических инфекций, вызванных ВГС, общая распространенность которых составляет 3 %. От 4 до 5 млн человек ко-инфицированы ВИЧ. Хорошо известно, что ВИЧ негативно влияет на естественное течение ВГС, в том числе обуславливая более высокий уровень персистенции вирусов, увеличение вирусной нагрузки и более быстрое прогрессирование фиброза, терминальной стадии гепатита, и смерти [5]. Несмотря на сокращение заболеваемости и смертности среди ВИЧ-инфицированных после антиретровирусной терапии (АРВТ), в настоящее время основной причиной смерти у этой группы лиц являются заболевания печени, в первую очередь связанные с ко-инфекцией ВГС. ВГС-связанные заболевания печени, в том числе фиброз, цирроз печени и терминальная стадия заболевания печени развиваются раньше у ВИЧ-инфицированных лиц. Развитие цирроза происходит в три раза чаще у ко-инфицированных, чем моноинфицированных пациентов, а его прогрес-

сирование выше на 33 % за 20 лет [6]. В последнее годы появились новые лекарственные препараты, способные усилить эффект применения базовой терапии [4]. Один из таких препаратов создан на основе поликлональных аффинно очищенных антител к CD4 и гамма-интерферону человека. Препарат оказывает стимулирующее действие на показатели иммунного статуса. Поэтому представляет научно-практический интерес эффект применения этого препарата в комбинации с базовой терапией коинфицированных больных ВИЧ с ВГС.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Сравнительное изучение изменений выработки ИНФ-гамма, ИЛ-2, ИЛ-4 у ВИЧ-инфицированных лиц с ассоциированным гепатитом С и ВИЧ-инфицированных пациентов и без гепатита С до и после проведения комплексной антиретровирусной терапии в сочетании с препаратом на основе антител к CD4 и гамма-интерферону человека.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной цели было обследовано 72 пациента [в среднем (36 \pm 8) лет] с ВИЧ-инфекцией, находившихся на лечении в ГУЗ «Волгоградский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ» Волгограда. Из них 35 больных [в среднем (38 \pm 9) лет] с сочетанным гепатитом С. Диагноз гепатита С верифицировался серо-

логическими тестами. В результате рандомизации, были сформированы 4 группы пациентов: 1-я группа — ВИЧ-инфицированные лица без вирусного гепатита С (базовая АРВТ); 2-я группа — ВИЧ-инфицированные лица без гепатита С (базовая АРВТ в сочетании с курсовым приемом исследуемого препарата); 3-я группа — ВИЧ-инфицированные лица с ассоциированным гепатитом С (базовая АРВТ); 4-я группа — ВИЧ-инфицированные лица с ассоциированным гепатитом С (базовая АРВТ в сочетании с курсовым приемом исследуемого препарата). В группы ВИЧ-инфицированных пациентов без гепатита С входили лица, сопоставимые по полу, возрасту, стадиям заболевания ВИЧ, без острых патологий, вирусных заболеваний, перенесенных за последние 6 месяца, и без гепатита С.

Исследуемые группы находились на амбулаторном лечении. Продолжительность лечения составляла 3 месяца. Исследовался цитокиновый статус, в частности IL-2, IL-4 и INF- γ . Периферическая кровь забиралась утром натощак из локтевой вены, центрифугировалась, отбиралась и сыворотка и замораживалась с последующим хранением при температуре -76°C .

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программных пакетов «Statistica 8.0». Достоверность различий между сравниваемыми показателями определялась с использованием *t*-критерия Стьюдента (при нормальном распределении, для зависимых и независимых выборок), непараметрических критериев Вилкоксона и Манна-Уитни (при отсутствии нормального распределения данных для зависимых и независимых выборок). Для данных, подчиняющихся закону нормального распределения, приводили значения

среднего и ошибки среднего. Данные, не подчиняющиеся закону нормального распределения, описывали значением медианы (Me), первого и третьего квартилей (Q1, Q3).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходно между группами с моноинфекцией ВИЧ и группами с ко-инфицированными лицами были значительные различия по содержанию ИЛ-4. Его концентрация была значительно выше в группах с гепатитом С. Кроме того, отмечалось достоверное ($p < 0,05$) увеличение выработки ИЛ-4 в результате проведенной терапии исследуемыми антителами по сравнению с группой, получавшей базовую АРВТ. Достоверных отличий концентрации ИЛ-4 в 1-й и 2-й группах (без сочетанного гепатита С) отмечено не было.

Также было обнаружено достоверное повышение содержания ИЛ-2 в группе с микст-инфекцией после комбинированного лечения АРВТ и антителами к CD4 и ИНФ-гамма человека по сравнению с пациентами, не получавшими исследуемый препарат (табл.). В группах с ВИЧ-инфекцией без ассоциированного гепатита С значения ИЛ-2 оказались сопоставимы.

Сравнение полученных результатов определения уровней ИНФ-гамма позволило установить следующее: в группах с моноинфекцией ВИЧ и группе с ассоциированным гепатитом С, принимающей базовую АРВТ, достоверных изменений обнаружено не было, в то время как в 4-й группе (коинфекция), получавшей исследуемые антитела в комбинации с базовой терапией, отмечалось достоверно значимое увеличение концентрации ИНФ-гамма (рис.).

Динамика основных изменений уровней цитокинов у больных ВИЧ и ВИЧ в сочетании с гепатитом С, получавших и не получавших антитела к CD4 и гамма-интерферону человека

Цитокины	ВИЧ (АРВТ)		ВИЧ (АРВТ+антитела)		ВИЧ/ВГС (АРВТ)		ВИЧ/ВГС (АРВТ+антитела)	
	исходно	3 мес	исходно	3 мес	исходно	3 мес	исходно	3 мес
IL2, пг/мл	8,75 (7,15;9,30)	8,90 (7,18;9,20)	7,91 (6,58;9,43)	8,99 (7,75;10,25)	8,48 (7,34;9,09)	8,02 (7,38;8,90)	8,28 (7,98;9,34)	9,29 ^{*#} (8,97;9,41)
	$\Delta = 1,19\% (-3,31;9,88)$		$\Delta = 10,71\% (5,85;18,01)$		$\Delta = -6,43\% (-11,54;8,34)$		$\Delta = 4,45\% (2,02;12,15)$	
IL4, пг/мл	2,39 (1,58;4,13)	2,75 (1,78;5,70)	2,14 (1,58;3,99)	2,75 (1,80;4,60)	4,23 (3,34;4,89)	4,86 ^{*#} (3,51;5,93)	4,28 (3,89;5,91)	4,89 ^{*#} (3,75;5,56)
	$\Delta = 17,71\% (9,60;38,63)$		$\Delta = 18,71\% (5,17;45,43)$		$\Delta = 2,54\% (-20,02;23,76)$		$\Delta = 15,67\% (9,45;29,48)$	
γ -INF, пг/мл	4,80 (4,30;5,40)	4,64 (4,00;5,10)	4,75 (4,38;5,58)	5,55 (4,98;6,45)	4,82 (4,35;5,22)	5,12 (4,64;5,32)	4,79 (4,21;5,87)	5,41 ^{*#} (5,21;6,52)
	$\Delta = -1,79\% (-8,34;3,56)$		$\Delta = 8,61\% (6,20;23,53)$		$\Delta = 3,31\% (-6,75;2,48)$		$\Delta = 12,41\% (7,56;18,45)$	

*Достоверные различия с исходными показателями ($p < 0,05$);

#значимые различия между исследуемыми группами ($p < 0,05$).

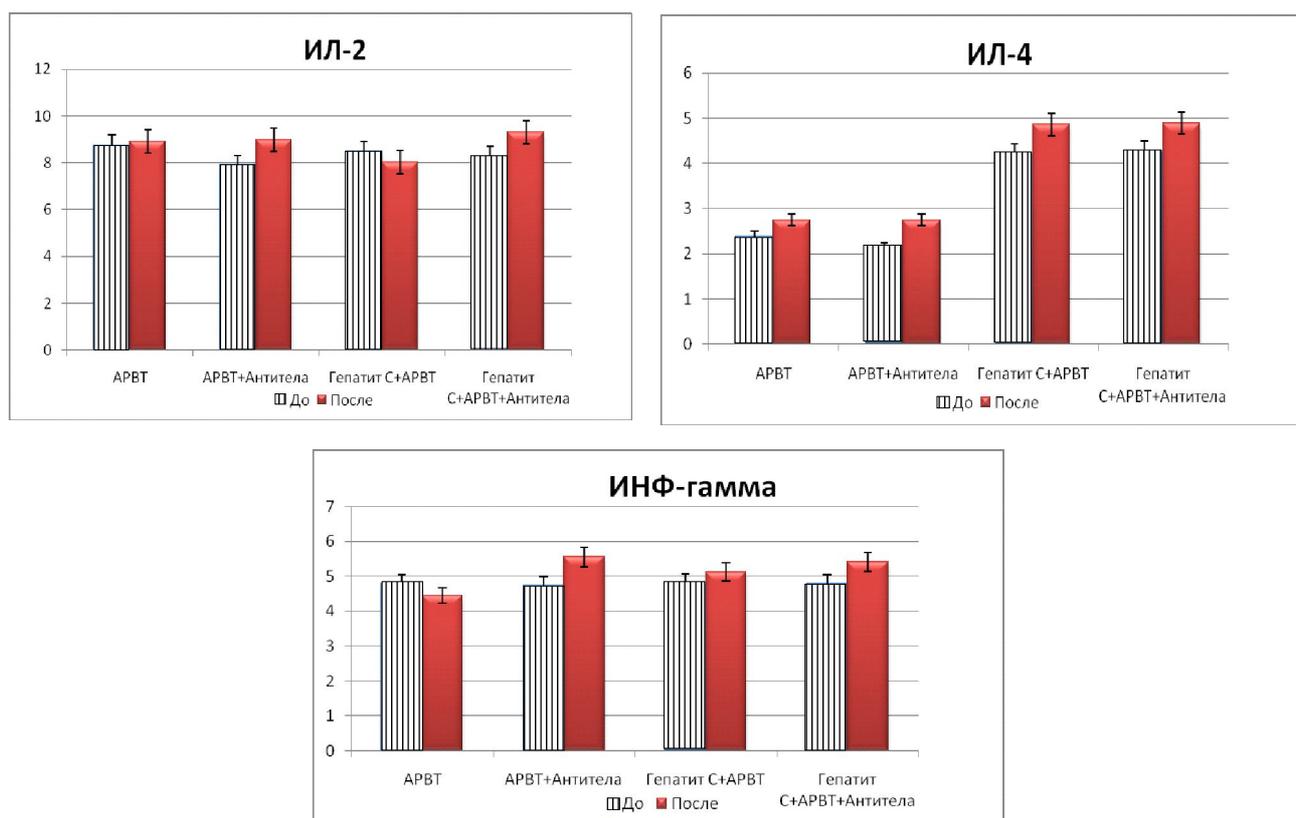


Рис. Изменения содержания уровней цитокинов до и после терапии

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Была проведена сравнительная оценка изменений показателей цитокинового профиля у ВИЧ-инфицированных лиц с ассоциированным гепатитом С и ВИЧ-инфицированных пациентов без гепатита С после проведения базовой терапии в сочетании с антителами к CD4 и гамма-интерферону человека. Полученные данные указывают на достоверное повышение значений показателей цитокинового статуса, что свидетельствует об иммуностимулирующем действии антител к CD4 и гамма-интерферону человека у ВИЧ-инфицированных пациентов с вирусным гепатитом С.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайцев И. А., Кобзева В. В. // Гепатологический форум. — 2008. — № 4. — С. 2—7.
2. Зигаленко Д. П., Волжанин В. М., Болехан В. Н., Чабаненко А. И. Сопутствующие заболевания у ВИЧ-инфицированных лиц молодого возраста // Материалы VI Российского съезда врачей-инфекционистов. — СПб., 2003. — С. 149.

3. Канетри В. Г., Кравченко А. В., Тишкевич О. А. // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2001. — № 1. — С. 56—57.

4. Эпштейн О. И., Штарк М. Б., Дыгай А. М. // РАМН. — 2005. — С. 131—167.

5. Alter M. J. // J Hepatol. — 2006. — Vol. 44 (1). — P. 6—9.

6. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and Adolescents. Department of Health and Human Services. — 2009. — P. 1—161.

Контактная информация

Осипов Сергей Аркадьевич — аспирант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ, ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: osipov.volgmed@gmail.com