

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ АНТИТЕЛ К CD-4 И ГАММА-ИНТЕРФЕРОНУ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С АССОЦИИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

А. С. Кляусов

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

В статье представлены данные о иммуномодулирующем действии препарата антител к CD4 и гамма-интерферону человека на ВИЧ-инфицированных пациентов с туберкулезом и без в комплексной терапии с базовыми антиретровирусными препаратами. Отмечается положительное влияние курсового приема исследуемого препарата на состояние иммунной системы: повышение выработки эндогенного γ -INF и функционально сопряженных с ним цитокинов IL2, IL4 на фоне увеличения числа CD4 + Т-лимфоцитов.

Ключевые слова: ВИЧ, туберкулез, ИНФ-гамма, ИЛ-4, ИЛ-2, субпопуляции лимфоцитов.

IMMUNOTROPIC EFFECT OF ANTIBODIES TO CD4 AND HUMAN GAMMA-INTERFERON IN TREATMENT OF HIV-INFECTED PATIENTS WITH ASSOCIATED TUBERCULOSIS

A. S. Klyausov

The paper presents data on immune modulating effects of antibodies to CD4 and human gamma-interferon on HIV-infected patients with and without tuberculosis in combined therapy with basic antiretroviral regimens. Antibodies to CD4 and human gamma-interferon stimulate production of endogenous γ -INF; they are functionally associated with cytokines IL2, IL4, with increased numbers of CD4 + T-lymphocytes and a promoted Th2 response.

Key words: HIV, tuberculosis, IFN-gamma, IL-4, IL-2, lymphocyte subpopulations.

Распространение инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), осложняет глобальную борьбу с туберкулезом во всем мире. Туберкулез является лидирующей предотвратимой причиной смерти людей, живущих с ВИЧ [4]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более 30 % населения планеты инфицировано микобактериями туберкулеза и ежегодно регистрируется до 8 миллионов новых случаев [3, 4]. При этом наличие ВИЧ у больных туберкулезом значительно ухудшает течение болезни и ведет к повышению смертности, а риск заражения туберкулезом у ВИЧ-инфицированных лиц повышен более чем в 100 раз [3], что связано с взаимно отягощающим действием этих инфекций. В последние годы появились новые лекарственные препараты, способные усилить эффективность антиретровирусной терапии [1]. Один из таких препаратов создан на основе поликлональных аффинно очищенных антител к CD4 и гамма-интерферону человека. Препарат оказывает стимулирующее действие на различные звенья иммунитета. В связи с этим представляет научно-практический интерес эффективность использования этого препарата в схеме терапии ВИЧ-инфицированных пациентов с ассоциированным туберкулезом.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Сравнительное изучение изменений клеточного звена иммунитета и цитокинового статуса у ВИЧ-инфи-

цированных лиц с ассоциированным туберкулезом и ВИЧ-инфицированных пациентов без туберкулеза после проведения комплексной терапии в сочетании с антителами к CD4 и гамма-интерферону человека.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной цели было обследовано 64 пациента [в среднем (34 + 8) лет] с ВИЧ-инфекцией, находившихся на лечении в ГУЗ «Волгоградский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ» Волгограда, из которых 28 больных [в среднем (36 + 9) лет] с диагностированным туберкулезом легких. Диагноз туберкулез подтверждался бактериоскопическими, бактериологическими и клинико-рентгенологическими исследованиями. В исследуемых группах преобладала инфильтративная форма туберкулеза легких (57 % от общего числа ВИЧ-инфицированных с ассоциированным туберкулезом — 16 чел.), диссеминированный выявлен у 7 (25 %) пациентов, очаговый — 5 (18 %). В результате рандомизации были сформированы 4 группы пациентов: 1-я группа — ВИЧ-инфицированные лица без туберкулеза (базовая АРВТ); 2-я группа — ВИЧ-инфицированные лица без туберкулеза (базовая АРВТ в сочетании с курсовым приемом антител к CD4 и гамма-интерферону); 3-я группа — ВИЧ-инфицированные лица с ассоциированным туберкулезом (базовая АРВТ); 4-я группа — ВИЧ-инфицированные лица с ассоциированным туберкулезом (базовая АРВТ в со-

четании с курсовым приемом антител к CD4 и гамма-интерферону). В группы ВИЧ-инфицированных пациентов без туберкулеза входили лица, сопоставимые по полу, возрасту, стадиям заболевания ВИЧ, без острых патологий, вирусных заболеваний, перенесенных за последние 6 месяца, и без выявленного туберкулеза.

Исследуемые группы находились на амбулаторном лечении. Продолжительность лечения составляла 3 месяца. Исследовались состав периферической крови (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺) и цитокиновый статус (IL-2, IL-4, INF- γ). Периферическая кровь забиралась утром натощак из локтевой вены, центрифугировалась, замораживалась и хранилась при температуре -76 °С. Уровень CD4⁺ Т-лимфоцитов определялся на цитофлюориметре FACSCount (Becton Dickinson, США) методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител. Концентрации цитокинов определялись методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем («Biosource», Invitrogen, США) согласно прилагаемым протоколам. Результаты получали фотометрически при длине волны 450 нм на многоканальном автоматическом анализаторе Dynex DSX.

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 больными с ассоциированным туберкулезом и без были выявлены достоверные различия по CD3⁺: у больных без ассоциированного туберкулеза их концентрация оказалась достоверно ($p < 0,05$) выше. По остальным показателям группы оказались сопоставимы.

В результате терапии произошло достоверное изменение уровней CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, IL2, IL4, γ -INF (табл. 1). При этом между группами больных был отмечен ряд достоверных отличий. Так, в группе больных туберкулезом, после терапии антителами к CD4 и гамма-интерферону человека уровни CD3⁺ ($p < 0,05$), CD4⁺ ($p < 0,01$), γ -INF ($p < 0,05$) были достоверно выше не только чем у больных, не получавших исследуемый препарат, но и у больных без ассоциированного туберкулеза.

В ходе исследования также отмечено повышение содержания в периферической крови разных субпопуляций лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺) (рис. 1).

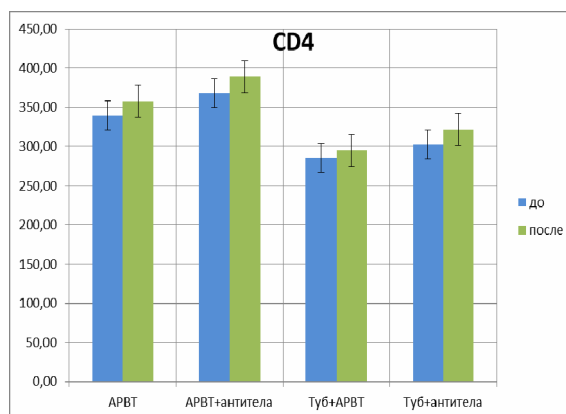


Рис. 1. Изменения уровней CD4⁺Т-лимфоцитов до и после проведения исследования

Таблица 1

Динамика основных изменений показателей клеточного иммунитета у больных ВИЧ и ВИЧ/ТБ, получавших и не получавших препарат антитела к CD4 и гамма-интерферону человека

Антитела	ВИЧ (APBT)		ВИЧ (APBT+антитела)		ВИЧ/ТБ (APBT)		ВИЧ/ТБ (APBT+антитела)	
	исходно	3 мес.	исходно	3 мес.	исходно	3 мес.	исходно	3 мес.
CD3 ⁺ , кл/мкл	1169,50 ± 254,60	1246,63 ± 256,89	1200,13 ± 259,19	1285,31 ± 255,92	1104,21 ± 103,72	1153,14 ± 85,48	917,29 ± 183,39	973,29 ± 168,05
	$\Delta = 7,00 \% (3,39; 8,05)$		$\Delta = 7,43 \% (4,22; 10,69)$		$\Delta = 3,83 \% (-2,80; 13,08)$		$\Delta = 6,33 \% (-0,63; 11,29)$	
CD4 ⁺ , кл/мкл	364,81 ± 147,23	385,63* ± 140,56	376,00 ± 103,39	399,31 ± 91,24	249,00 ± 144,62	260,14 ± 151,77	269,71 ± 118,16	290,07* ± 124,22
	$\Delta = 6,39 \% (2,27; 8,91)$		$\Delta = 8,38 \% (3,99; 10,57)$		$\Delta = 4,10 \% (2,99; 9,46)$		$\Delta = 8,60 \% (4,49; 12,83)$	
CD8 ⁺ , кл/мкл	685,13 ± 187,38	723,06 ± 207,04	653,88 ± 136,96	671,81* ± 122,19	589,43 ± 184,90	655,43 ± 234,83	730,79 ± 199,51	721,57 ± 225,19
	$\Delta = 6,59 \% (-1,82; 18,30)$		$\Delta = 2,50 \% (1,72; 5,50)$		$\Delta = 9,68 \% (2,07; 14,93)$		$\Delta = 3,45 \% (-14,69; 13,63)$	
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0,52 ± 0,13	0,53 ± 0,07	0,60 ± 0,19	0,62 ± 0,18	0,38 ± 0,17	0,36 ± 0,16	0,36 ± 0,13	0,40 ± 0,14
	$\Delta = 1,52 \% (-9,26; 10,74)$		$\Delta = 4,69 \% (1,97; 7,60)$		$\Delta = -3,35 \% (-11,02; 2,17)$		$\Delta = 3,53 \% (-6,04; 20,67)$	

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

В первых двух группах антитела к CD4 и гамма-интерферону человека по увеличению уровней CD4⁺ оказались эффективнее: 1-я группа — 6,39 % [2,27; 8,91], 2-я — 8,38 % [3,99; 10,57]. По уровням CD3⁺, CD8⁺ достоверных различий после терапии исследуемым препаратом не обнаружено. В группах с туберкулезом в 4-й группе уровень CD4⁺ достоверно повышался на 8,60 % [4,49; 12,38] (3-я группа — 4,10 % [2,99; 9,46]).

При сравнении цитокинового профиля групп пациентов было выявлено стимуляция секреции γ -INF при приеме антител к CD4 и гамма-интерферону человека (2-я группа — 8,61 % [6,20; 23,53]) на фоне снижения уровней γ -INF при применении лишь базовой терапии (1-я группа — -1,79 % [-8,34; 3,56], 3-я группа — -3,91 % [-7,62; 2,02]). В группе с туберкулезом после приема исследуемого препарата уровень γ -INF увеличился на 15,06 % [8,78; 21,05]. Также отмечались изменения уровней IL2, IL4. Причем

антитела к CD4 и гамма-интерферону человека стимулировали выработку IL2 в группе без туберкулеза (10,71 % [5,85; 18,01]), а в группе с туберкулезом — незначительное повышение на 4,64 % [1,37; 13,48]. Уровень же IL4 в 4-й группе с туберкулезом после приема препарата вырос на 19,31 % [10,84; 35,71], а в отсутствие препарата лишь на 1,92 % [-24,68; 26,85] (рис. 2, табл. 2).

Таким образом, антитела к CD4 и гамма-интерферону человека оказывают стимулирующее действие на выработку эндогенного γ -INF и функционально сопряженных с ним цитокинов IL2, IL4 на фоне увеличения числа CD4⁺Т-лимфоцитов, тем самым усиливая влияние базовой АРВТ. Косвенно оказывая влияние на патогенетический механизм развития бактериального заболевания туберкулеза, тормозя его прогрессирование. В группах с применением исследуемого препарата не было зарегистрировано ни одного случая нежелательных лекарственных реакций.

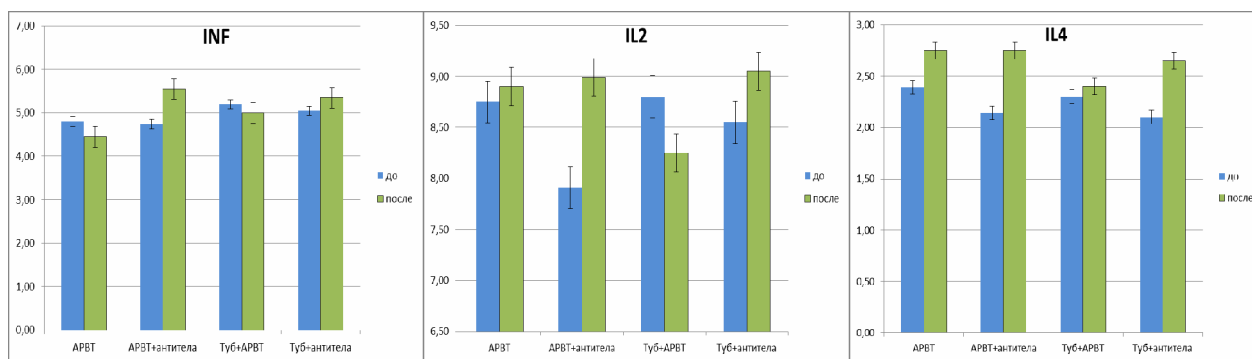


Рис. 2. Изменения уровней цитокинов до и после проведения исследования

Таблица 2

Динамика основных изменений цитокинового профиля у больных ВИЧ и ВИЧ/ТБ, получавших и не получавших антитела к CD4 и гамма-интерферону человека

Цитокины	ВИЧ		ВИЧ, Полиферон		ВИЧ/ТБ		ВИЧ/ТБ, Полиферон	
	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)	8,80 (7,18; 9,85)	8,25 (7,38; 8,90)	8,55 (7,78; 8,85)	9,05 [#] (8,83; 9,18)
	$\Delta = 1,19\%$ (-3,31; 9,88)		$\Delta = 10,71\%$ (5,85; 18,01)		$\Delta = -6,78\%$ (-12,27; 8,71)		$\Delta = 4,64\%$ (1,37; 13,48)	
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)	2,30 (1,55; 2,78)	2,40* (1,75; 2,78)	2,10 (1,70; 2,68)	2,65* (2,10; 3,10)
	$\Delta = 17,71\%$ (9,60; 38,63)		$\Delta = 18,71\%$ (5,17; 45,43)		$\Delta = 1,92\%$ (-24,68; 26,85)		$\Delta = 19,31\%$ (10,84; 35,71)	
γ -INF, пг/мл	4,80 (4,30; 5,40)	4,45* (4,00; 5,10)	4,75 (4,38; 5,58)	5,55 (4,98; 6,45)	5,20 (4,80; 5,40)	5,00 (4,63; 5,18)	5,05 (4,63; 5,30)	5,35 [#] (5,10; 6,28)
	$\Delta = -1,79\%$ (-8,34; 3,56)		$\Delta = 8,61\%$ (6,20; 23,53)		$\Delta = -3,91\%$ (-7,62; 2,02)		$\Delta = 15,06\%$ (8,78; 21,05)	

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

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате работы была проведена сравнительная оценка изменений клеточного звена иммунитета и цитокинового статуса у ВИЧ-инфицированных лиц с ассоциированным туберкулезом и ВИЧ-инфицированных пациентов без туберкулеза после проведения базовой терапии в сочетании с антителами к CD4 и гамма-интерферону человека. Полученные данные свидетельствуют о достоверном восстановлении функциональных резервов мононуклеарных клеток периферической крови, улучшении показателей цитокинового статуса, что говорит об иммуностимулирующем действии антител к CD4 и гамма-интерферону человека у ВИЧ-инфицированных пациентов с туберкулезом легких. Более того, изменения показателей на фоне комбинированной терапии с исследуемым препаратом были более значимыми, чем на фоне базовой терапии. Таким образом, препарат на основе антител к CD4 и гамма-интерферону человека может быть рекомен-

дован для включения в состав комплексной терапии у больных данной категории.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эпштейн О. И., Штарк М. Б., Дыгай А. М. // РАМН. — 2005. — С. 131—167.
2. Battegay M., Nuesch R., Hirschel B., Kaufmann G. R. // Lancet Infect Dis. — 2006. — Vol. 6. — P. 280—287.
3. Havlir D., et al. // N Engl J Med. — 2011. — Oct 20; 365 (16). — P. 1482—1491.
4. WHO. WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. — 2012. — P. 10—17.

Контактная информация

Кляусов Андрей Сергеевич — аспирант, ассистент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: ak-flash@mail.ru

УДК 577:613.956

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБРАЗА ЖИЗНИ ДЕВУШЕК, УЧАЩИХСЯ В ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ РАЗНОГО ВИДА

Н. И. Латышевская, Л. А. Давыденко, А. Н. Новикова, А. В. Беляева

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра общей гигиены и экологии*

Выполнен сравнительный анализ образа жизни девушек — учащихся общеобразовательных школ и колледжей.

Ключевые слова: образ жизни, режим дня, режим питания, поведенческие факторы риска.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF LIFESTYLE OF GIRLS STUDYING AT DIFFERENT EDUCATIONAL INSTITUTIONS

N. I. Latyshevskaya, L. A. Davydenko, A. N. Novikova, A. V. Belyaeva

A comparative analysis of lifestyle of girls studying at schools and colleges was carried out.

Key words: lifestyle, daily routine, diet, behavioral risk factors.

Исследования показывают, что в образе жизни населения России, в том числе детей и подростков, преобладают факторы риска на фоне существенного снижения доли проективных факторов [1]. При этом среди подрастающего поколения в последние годы увеличивается распространенность рискованных форм поведения, деформирующих стиль жизни [2].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Научно обосновать дифференцированный подход к формированию здорового образа жизни учащихся девушек в зависимости от вида образовательного учреждения.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие девушки, учащиеся 9-х — 11-х классов общеобразовательных школ (150 человек) и девушки, учащиеся медицинского и технологического колледжей (158 человек). Средний возраст в группах сравнения сопоставим: 15,6 и 16,8 лет соответственно. Все девушки школьницы, коренные жительницы Волгограда, проживали в семьях. Среди учащихся колледжа 31,6 % — приезжие из сельской местности: 21,5 % девушек проживали в общежитии, 10,1 % — на съемных квартирах.

Изучение суточного бюджета времени девушек, организации и характера питания, поведенческих фак-