

## ВЛИЯНИЕ ПЕРХЛОЗОНА И АНТИТЕЛ К ГАММА-ИНТЕРФЕРОНУ И ГЛИКОПРОТЕИНУ CD4 НА СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ БОЛЬНЫХ С ВИЧ И АССОЦИИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

*А. В. Стрыгин, А. С. Кляусов, А. М. Доценко, А. О. Стрыгина, Е. И. Морковин*

*Волгоградский государственный медицинский университет,  
Волгоградский медицинский научный центр*

Данная работа посвящена изучению влияния терапии новым отечественным противотуберкулезным препаратом Перхлозон и препаратом антител к гликопротеину CD4 и гамма-интерферону человека у пациентов с коинфекцией туберкулезом легких и ВИЧ на фоне антиретровирусной терапии. Обнаружено, что препарат Перхлозон в комбинации с АРВТ и препаратом антител к гликопротеину CD4 и IFN- $\gamma$  человека способствовал увеличению количества CD4+ клеток и росту плазменных концентраций IL-4, что может носить благоприятный прогностический характер при терапии пациентов с коинфекцией ВИЧ и туберкулезом легких.

*Ключевые слова:* ВИЧ, туберкулез легких, коинфекция, Перхлозон, антиретровирусная терапия, препарат антител к CD4 и гамма-интерферону человека.

DOI 10.19163/1994-9480-2017-2(62)-42-46

## EFFECTS OF PERCHLOZON AND ANTIBODIES AGAINST HUMAN GAMMA-INTERFERON AND CD4 GLYCOPROTEIN ON THE IMMUNE SYSTEM OF HIV-INFECTED PATIENTS WITH ASSOCIATED PULMONARY TUBERCULOSIS

*A. V. Strygin, A. S. Klyausov, A. M. Dotsenko, A. O. Strygina, E. I. Morkovin*

*Volgograd State Medical University,  
Volgograd Medical Research Center*

This article presents the results of a study performed to estimate the effects of combined therapy with Perchlozon and antibodies against human CD4 and gamma-interferon in patients with HIV and pulmonary tuberculosis during the antiretroviral therapy. Perchlozon and antibodies against human CD4 and gamma-interferon combined with antiretroviral therapy were found to increase the number of CD4+ cells and IL-4 concentrations in blood plasma, which could have a good prognostic value for treatment of patients with HIV and lung tuberculosis co-infection.

*Key words:* HIV, pulmonary tuberculosis, co-infection, Perchlozon, antiretroviral therapy, antibodies against human CD4 and gamma-interferon.

При ВИЧ-инфекции ускоряется прогрессирование ряда других патологий, в первую очередь, таких социально значимых заболеваний, как вирусный гепатит и туберкулез. В случае последнего также возможно увеличение рисков реинфицирования и эндогенных рецидивов, обусловленных нарушением способности организма сохранять длительный протективный иммунный ответ из-за угасания клеточного звена иммунитета [12, 14]. ВИЧ является наиболее сильным из известных факторов риска развития туберкулеза. Успешное сдерживание туберкулезной инфекции зависит от индукции адаптивного иммунного ответа первого типа, характеризующегося производством гамма интерферона CD4+ Т-клетками для активации макрофагов и последующего уничтожения внутриклеточных бактерий [11]. Существующие экспериментальные данные демонстрируют, что туберкулез способен увеличивать скорость репликации ВИЧ [15, 16]. Таким образом, актуальной задачей является расширение возможностей своевременной терапии сочетанной патологии, вызванной коинфекцией микобактериями туберкулеза и ВИЧ.

Одним из перспективных направлений терапии может выступать терапия при помощи инновационных отечественных лекарственных средств — противоту-

беркулезного препарата Перхлозон и антител к гликопротеину CD4 и гамма-интерферону человека, для препарата которых было показано специфическое стимулирующее действие на клеточное звено иммунитета и цитокиновую регуляцию при моноинфекции ВИЧ [5, 6].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение влияния комбинированной терапии Перхлозоном и препаратом антител к гликопротеину CD4 и гамма-интерферону человека на состояние иммунной системы у пациентов с коинфекцией ВИЧ и туберкулезом легких.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 57 пациентов в возрасте 18—55 лет с подтвержденным диагнозом ВИЧ и туберкулезом легких, без тяжелых поражений печени и сопутствующих заболеваний в стадии обострения. Беременные женщины, потребители инъекционных наркотиков и лица, не подписавшие информированное согласие, не включались в исследование. Работа проводилась после одобрения Региональным Независимым Этическим Комитетом (ГУ Волгоградский Медицинский Научный Центр)

(регистрационный номер IRB 00005839 IORG 0004900 (ONHRP)); протокол № 82-2014 от 20 июня 2014 г). Клинические и лабораторные исследования выполнены в ГКУЗ «Волгоградский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» и ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр».

В соответствии с патологией и схемой терапии, участники исследования были разделены на следующие группы:

1. ВИЧ-инфицированные пациенты с туберкулезом легких, получающие антиретровирусную терапию (АРВТ) и антитела к гамма-интерферону и гликопротеину CD4 человека (18 пациентов).

2. ВИЧ-инфицированные пациенты с туберкулезом легких, получающие АРВТ и антитела к гамма-интерферону и гликопротеину CD4 человека и Перхлозон (19 пациентов).

3. ВИЧ-инфицированные пациенты с туберкулезом легких, получающие только АРВТ (20 пациентов).

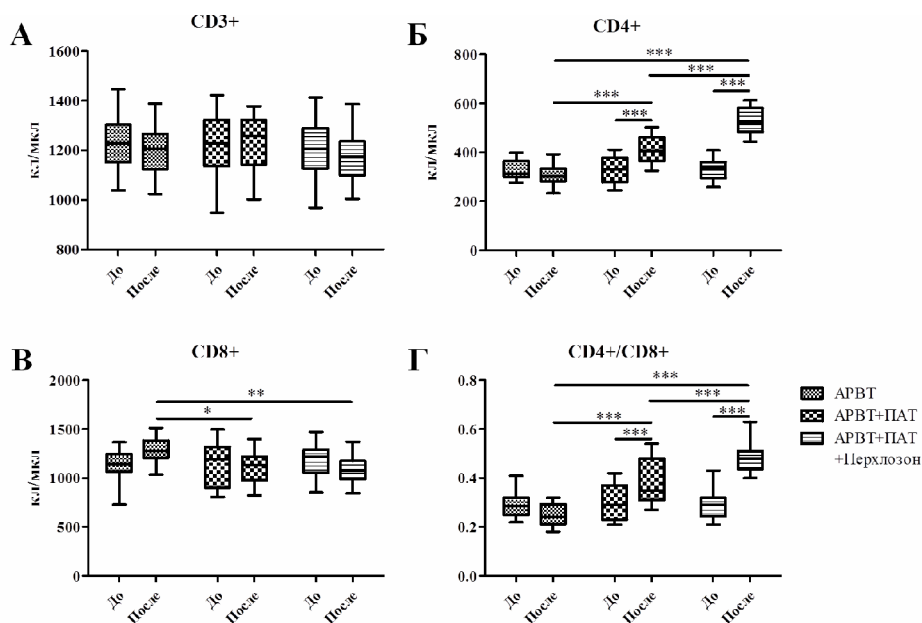
Антиретровирусная терапия включала зидовудин (300 мг, 2 р./сут.), ламивудин (150 мг 2 р./сут.) и эфавиренз (600 мг 1 р./сут.). Перхлозон назначался по 800—1000 мг в сутки. Препарат антител к  $\gamma$ -интерферону и гликопротеину CD4 (ПАТ) назначался 2 раза в день сублингвально до еды по две таблетки (0,03 мг) на прием до полного растворения.

Исследовалась динамика клинико-лабораторных показателей, включавших субпопуляционный состав лимфоцитов (CD3, CD4, CD8), концентрации цитокинов (IL-2, IL-4,  $\gamma$ -INF) и вирусную нагрузку ВИЧ. Срок наблюдения за больными составлял 3 месяца.

Статистическую обработку результатов производили с помощью программ MS Excel, Statistica 8.0 и GraphPad Prism 5.0. Параметры распределения данных оценивали при помощи методов Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Межгрупповые различия по количественным показателям оценивали в ходе двухфакторного дисперсионного анализа; различия по качественным признакам оценивали по методу  $\chi^2$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у пациентов исследуемых групп представлена на рис. 1. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий между группами в общем количестве Т-лимфоцитов (рис. 1 А), соотношение CD4+ и CD8+ клеток значительно повысилось в группах, получавших препарат антител к гамма-интерферону и CD4 человека и его комбинацию с Перхлозоном (рис. 1 Г). Увеличение данного показателя было статистически значимым как по сравнению с исходными значениями в группах, так и по сравнению с группой, получавшей только АРВТ ( $p < 0,001$ ); при этом изменения, произошедшие в группе, получавшей Перхлозон, оказались более выраженными и превосходили таковые в группе, получавшей ПАТ и АРВТ ( $p < 0,001$ ). Произошедшее повышение иммунорегуляторного индекса, в первую очередь, связано с аналогичным ростом количества CD4+ клеток (рис. 1 Б). В группах, получавших препарат антител, также отмечалось снижение количества CD8+ клеток, статистически значимое по отношению к группе, получавшей только АРВТ ( $p < 0,01-0,05$ ; рис. 1 В).



\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ .

Рис. 1. Динамика субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез на фоне проводимой терапии: А — CD3+ клетки, Б — CD4+ клетки, В — CD8+ клетки, Г — иммунорегуляторный индекс. Выполнен двухфакторный дисперсионный анализ (RANOVA) с пост-хок тестом Ньюмена-Кеулса; сравниваемые группы данных обозначены горизонтальными линиями

Добавление препарата антител к гамма-интерферону и CD4 сопровождалось также статистически значимым увеличением плазменных концентраций  $\gamma$ IFN и IL-4 ( $p < 0,001$ ; рис. 2 А, В), превосходящим изменения, произошедшие в группе больных, получавших исключительно АРВТ. Описанные изменения привели к статистически значимому снижению соотношения между  $\gamma$ IFN и IL-4 в группах, получавших препарат антител ( $p < 0,05$ ; рис. 2 Г). Статистически значимых изменений плазменных концентраций IL-2 во всех исследуемых группах выявлено не было (рис. 2 Б), что может быть связано с угнетением пролиферации Т-лимфоцитов микобактериями туберкулеза. Статистически значимых различий между эффектами препарата антител, а также препарата антител и Перхлорзона на состояние цитокиновой регуляторной сети не выявлено.

Снижение вирусной нагрузки было отмечено во всех группах больных (рис. 3 А), при этом доля больных со сни-

жением менее  $50 \text{ мл}^{-1}$  составила от 31,5% до 45% (рис. 3 Б). Достоверных межгрупповых различий выявлено не было.

У больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулез, получавших только АРВТ, отмечалось достоверное снижение вирусной нагрузки, которое, в то же время, не сопровождалось значимыми изменениями в клеточном звене иммунитета и в соотношении цитокинов. По-видимому, это связано с влиянием туберкулеза на Т-лимфоциты и сопряженными с этим нарушениями в цитокиновой регуляторной сети [2, 3, 4, 7]. С этих позиций добавление препарата антител к гликопротеину CD4 и IFN- $\gamma$  человека к схеме терапии представляется оправданным в силу иммуномодулирующих эффектов, включающих достоверное увеличение CD4+ клеток, повышение отношения CD4+ к CD8+ клеткам, а также достоверный рост плазменных концентраций IFN- $\gamma$  и IL-4, участвующих в противовирусном и противомикробном иммунитете [10]. При этом отмечалось достоверное снижение соотноше-

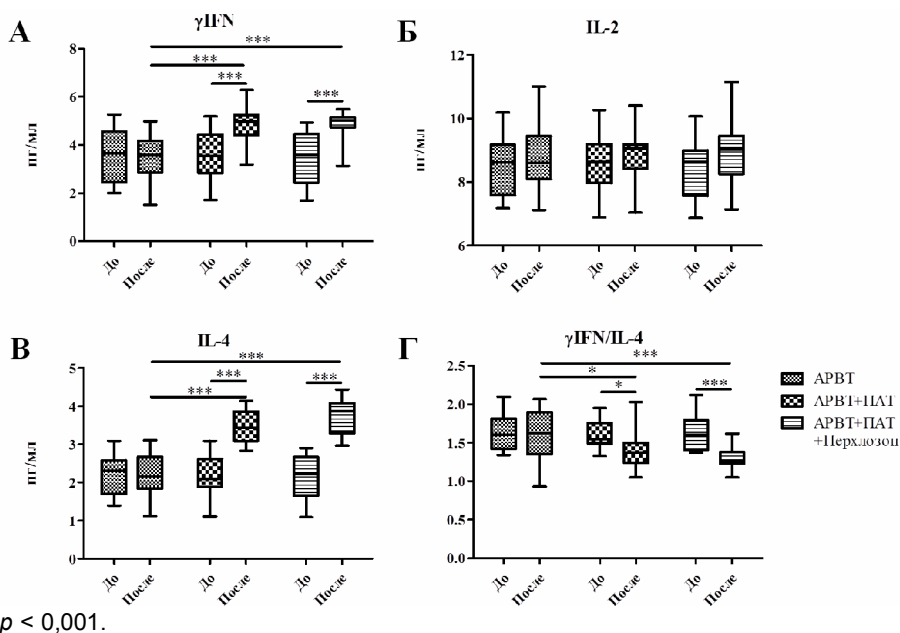


Рис. 2. Динамика состояния цитокиновой регуляторной сети у пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез на фоне проводимой терапии: А — плазменные концентрации  $\gamma$ IFN, Б — концентрации IL-2, В — концентрации IL-4, Г — соотношение плазменных концентраций  $\gamma$ IFN и IL-4. Выполнен двухфакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с пост-хок тестом Ньюмена-Кеулса; сравниваемые группы данных обозначены горизонтальными линиями

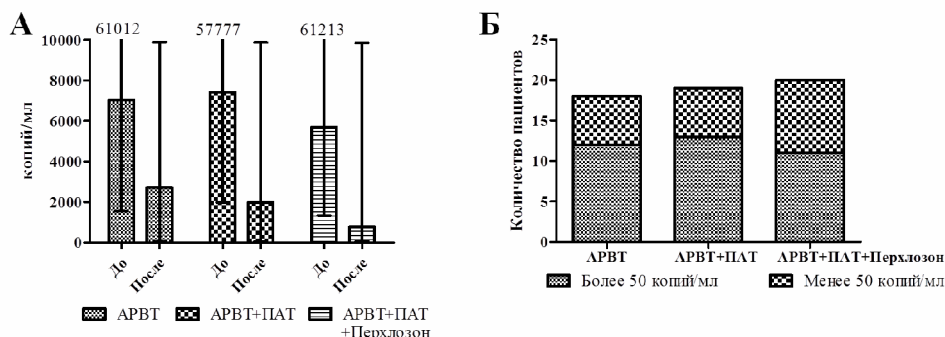


Рис. 3. Динамика вирусной нагрузки у пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез: А — вирусная нагрузка ВИЧ, данные представлены в виде медиан, числами обозначены максимальные значения, превышающие 10 тыс.  $\text{мл}^{-1}$ ; Б — соотношение пациентов по вирусной нагрузке ВИЧ

ния между данными цитокинами, что говорит о развитии противовоспалительных реакций. Несмотря на отсутствие достоверных различий между группами по вирусной нагрузке ВИЧ, изменения, произошедшие в гуморальном и клеточном звене, наиболее значимым из которых является увеличение пула CD4+ клеток, несут благоприятный прогностический характер [1, 8, 9, 13]. Это позволяет рекомендовать совместное использование противотуберкулезного препарата Перхлорон и препарата антител к гликопротеину CD4 и  $\gamma$ -интерферону человека в качестве терапевтического средства у больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулез легких.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Включение в схему терапии больных с коинфекцией ВИЧ и туберкулезом легких препарата антител к гликопротеину CD4 и  $\gamma$ -интерферону человека и противотуберкулезного препарата Перхлорон не сопровождалось значимыми изменениями количества CD3+ и CD8+ клеток, а также концентрации IL-2, однако увеличение количества CD4+ клеток и отношения CD4+ клеток к CD8+ клеткам, а также значительное повышение концентрации IL-4 может рассматриваться как благоприятный признак в терапии пациентов с коинфекцией ВИЧ и туберкулезом легких.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зими́на В. Н. Лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / Зими́на В. Н., Кравченко А. В., Викторова И. Б. и др. // Туберкулез и болезни легких. — 2011. — № 11. — С. 3—9.
2. Новицкий В. В. Молекулярно-генетические аспекты прогнозирования и иммунотерапии туберкулезной инфекции / В. В. Новицкий, О. В. Воронкова, О. И. Уразова и др. // Успехи физиологических наук. — 2009. — № 40 (2). — С. 40—46.
3. Новицкий В. В. Особенности функциональной активности лимфоцитов крови у больных туберкулезом легких / В. В. Новицкий, А. К. Стрелис, О. И. Уразова и др. // Иммунология. — 2006. — № 27 (2). — С. 76—79.
4. Сахарова И. Я. Некоторые закономерности иммунного ответа у больных туберкулезом легких с лекарственно-устойчивыми штаммами микобактерий / И. Я. Сахарова, Б. М. Ариэль, Б. Е. Кноринг и др. // Проблемы туберкулеза и болезни легких. — 2008. — № 12. — С. 22—27.
5. Стрыгин А. В. Влияние антител к гамма-интерферону на показатели клеточного звена иммунитета и цитокиновый профиль ВИЧ-инфицированных больных / А. В. Стрыгин, П. П. Несмиянов, А. О. Стрыгина // Российский аллергологический журнал. — 2012. — № 1. — С. 298—299.
6. Стрыгин А. В. Влияние препарата антител к гамма-интерферону и CD4 на показатели иммунной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов / А. В. Стрыгин, А. О. Стрыгина, Е. И. Морковин // Вестник ВолГМУ. — 2017. — № 1 (61). — С. 46—49.
7. Шкарин А. В. Уровень цитокинов в плазме крови у больных активным инфильтративным туберкулезом легких / А. В. Шкарин, С. С. Белоусов, О. А. Аникина // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2008. — № 8 (1) — С. 34—38.
8. Appay V. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences / Appay V., Sauce D. // J Pathol. — 2008. — Vol. 214 (2). — P. 231—241.
9. Autran B. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4 $\pm$  T cell homeostasis and function in advanced HIV disease / Autran B., Carcelain G., Li T. S., et al. // Science. — 1997. — Vol. 277. — P. 112—116.
10. De Andrea M. The interferon system: an overview / De Andrea M., Ravera R., Gioia D., et al. // Eur. J. Paediatr. Neurol. — 2002. — Vol. 6. Suppl A: A41—6; discussion A55—8.
11. Kaufmann S. H. How can immunology contribute to the control of tuberculosis? // Nat. Rev. Immunol. — 2001. — Vol. 1. — P. 20—30.
12. Korenromp E. L. Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment: an analytical review. / Korenromp E. L., Scano F., Williams B.G., et al. // Clin. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 37. — P. 101—112.
13. Palella F. J. Jr. Durability and predictors of success of highly active antiretroviral therapy for ambulatory HIV-infected patients / Palella F. J. Jr., Chmiel J. S., Moorman A. C., et al. // AIDS. — 2002. — Vol. 16. — P. 1617—26.
14. Small P. M. Exogenous reinfection with multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis in patients with advanced HIV

## REFERENCES

1. Zimina V. N. Lechenie tuberkuleza u bol'nyh VICH-infekciej / Zimina V. N., Kravchenko A. V., Viktorova I. B. i dr. // Tuberkulez i bolezni legkih. — 2011. — № 11. — S. 3—9.
2. Novickij V. V. Molekuljarno-geneticheskie aspekty prognozirovaniya i immunoterapii tuberkuljoznoj infekcii / V. V. Novickij, O. V. Voronkova, O. I. Urazova i dr. // Uspehi fiziologicheskikh nauk. — 2009. — № 40 (2). — S. 40—46.
3. Novickij V. V. Osobennosti funkcional'noj aktivnosti limfocitov krovi u bol'nyh tuberkulezom legkih / V. V. Novickij, A. K. Strelis, O. I. Urazova i dr. // Immunologija. — 2006. — № 27 (2). — S. 76—79.
4. Saharova I. Ja. Nekotorye zakonomernosti immunnogo otveta u bol'nyh tuberkulezom legkih s lekarstvenno-ustojchivymi shtammami miko-bakterij / I. Ja. Saharova, B. M. Arijel', B. E. Knoring i dr. // Problemy tuberkuleza i bolezni legkih. — 2008. — № 12. — S. 22—27.
5. Strygin A. V. Vlijanie antitel k gamma-interferonu na pokazateli kletocchnogo zvena immuniteta i citokinovyj profil' VICH-inficirovannyh bol'nyh / A. V. Strygin, P. P. Nesmijanov, A. O. Strygina // Rossijskij allergologicheskij zhurnal. — 2012. — № 1. — S. 298—299.
6. Strygin A. V. Vlijanie preparata antitel k gamma-interferonu i CD4 na pokazateli immunnnoj sistemy u VICH-inficirovannyh pacientov / A. V. Strygin, A. O. Strygina, E. I. Morkovin // Vestnik VolgGMU. — 2017. — № 1 (61). — S. 46—49.
7. Shkarin A. B. Uroven' citokinov v plazme krovi u bol'nyh aktivnym infil'trativnym tuberkulezom legkih / A. B. Shkarin, S. S. Belousov, O. A. Anikina // Problemy tuberkuleza i boleznej legkih. — 2008. — № 8 (1) — S. 34—38.
8. Appay V. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences / Appay V., Sauce D. // J Pathol. — 2008. — Vol. 214 (2). — R. 231—241.
9. Autran B. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4 $\pm$  T cell homeostasis and function in advanced HIV disease / Autran B., Carce-lain G., Li T. S., et al. // Science. — 1997. — Vol. 277. — P. 112—116.
10. De Andrea M. The interferon system: an overview / De Andrea M., Ravera R., Gioia D., et al. // Eur. J. Paediatr. Neurol. — 2002. — Vol. 6. Suppl A: A41—6; discussion A55—8.
11. Kaufmann S. H. How can immunology contribute to the control of tuberculosis? // Nat. Rev. Immunol. — 2001. — Vol. 1. — P. 20—30.
12. Korenromp E. L. Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment: an analytical re-view. / Korenromp E. L., Scano F., Williams B.G., et al. // Clin. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 37. — P. 101—112.
13. Palella F. J. Jr. Durability and predictors of success of highly active an-tiretroviral therapy for ambulatory HIV-infected patients / Palella F. J. Jr., Chmiel J. S., Moorman A. C., et al. // AIDS. — 2002. — Vol. 16. — P. 1617—26.
14. Small P. M. Exogenous reinfection with multidrug-resistant Mycobacte-rium tuberculosis in patients with advanced HIV

infection. / Small P. M., Shafer R. W., Hopewell P. C., et al. // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 328. — P. 1137—1144.

15. *Wallis R. S.* A study of the safety, immunology, virology, and microbiology of adjunctive etanercept in HIV-1-associated tuberculosis. / Wallis R. S., Kyambadde P., Johnson J. L., et al. // AIDS. — 2004. — Vol. 18 (2). — P. 257—264.

16. *Zhang Y.* Mycobacterium tuberculosis enhances human immunodeficiency virus-1 replication by transcriptional activation at the long terminal repeat. / Zhang Y., Nakata K., Weiden M., Rom W. N. // J. Clin. Invest. — 1995. — Vol. 95. — P. 2324—2331.

infection. / Small P. M., Shafer R. W., Hopewell P. C., et al. // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 328. — P. 1137—1144.

15. *Wallis R. S.* A study of the safety, immunology, virology, and microbiology of adjunctive etanercept in HIV-1-associated tuberculosis. / Wallis R. S., Kyambadde P., Johnson J. L., et al. // AIDS. — 2004. — Vol. 18 (2). — P. 257—264.

16. *Zhang Y.* Mycobacterium tuberculosis enhances human immunodeficiency virus-1 replication by transcriptional activation at the long terminal repeat. / Zhang Y., Nakata K., Weiden M., Rom W. N. // J. Clin. Invest. — 1995. — Vol. 95. — P. 2324—2331.

## **Контактная информация**

**Стрыгин Андрей Валерьевич** — к. м. н., зав. кафедрой фундаментальной медицины и биологии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: drumsav@mail.ru