

ЛИТЕРАТУРА

1. Appel G. // Cleveland clinic journal of medicine. — 2007. — Vol. 74, № 5. — P. 353—360.
2. Blair C. W., Emily A. B. // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2008. — Vol. 3. — P. 76—86.
3. Boubenider S., Hiesse C., Marchand S., et al. // J. Nephrol. — 1999. — Vol. 12. — P. 24—29.
4. De Clercq E. // The journal of pharmacology and experimental therapeutics. — 2001. — Vol. 297, № 1. — P. 1—10.
5. De Clercq E. // Nature Rev. Drug Discov. — 2002. — Vol. 1. — P. 13—25.
6. Hartmann A., Sagedal S., Hjelmesaeth J. // Transplantation. — 2006. — Vol. 82. — P. 15—17.
7. Merson M. H. // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354. — P. 2414—2417.
8. Sageda S., Nordal K. P., Hartmann A., et al. // Am. J. Transplant. — 2002. — Vol. 2. — P. 850—856.
9. Toyoda M., Puliyaanda D., Amet N., et al. // Transplantation. — 2005. — Vol. 80. — P. 198—205.

10. Новиков М. С., Орлова Ю. А., Озеров А. А., Хартман Т., Букхайт Р. У. // Бюлл. волгоградского научного центра РАМН. — 2006. — Вып. 4. — С. 11—15.

11. Озеров А. А., Новиков М. С., Лобачев А. А., Гнатюк В. П., Букхайт Р. У. // Бюлл. Волгоградского научного центра РАМН. — 2004. — Вып. 1. — С. 26—28.

12. Покровский В. В. и др. Клиническая диагностика ВИЧ-инфекции. Практическое руководство. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. — 90 с.

13. Хабриев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. — 832 с.

Контактная информация

Несмиянов Павел Павлович — ассистент кафедры иммунологии и аллергологии, аспирант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии Волгоградского государственного медицинского университета, e-mail: pecatum@yandex.ru

УДК 615.281.8:612.017.1

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТА «АНАФЕРОН» ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

А. В. Стрыгин

Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолГМУ

В статье представлены данные о иммуномодулирующем действии препарата «Анаферон» на ВИЧ-инфицированных пациентов на разных стадиях развития заболевания в комплексном применении с антиретровирусной терапией и без нее. Отмечается выраженное иммуностимулирующее действие препарата на уровне интерлейкина-4 и Th2 иммунный ответ.

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

IMMUNE MODULATING EFFECTS OF ANAFERON IN TREATMENT OF HIV-INFECTED PATIENTS

A. V. Strygin

Data on immune modulating effects of Anaferon in HIV-infected patients at different stages of disease progressing and different antiretroviral regimens are presented. Anaferon stimulates IL-4 synthesis and promotes Th2 response.

Key words: Anaferon, INF- γ , IL-4, IL-2, lymphocyte subpopulations.

В настоящее время ВИЧ-инфекция во всем мире приобретает характер пандемии. До сих пор не найдено средств, позволяющих провести радикальное лечение ВИЧ-инфекции. Поэтому поиск новых лекарственных средств и разработка оптимальных схем лечения ВИЧ-инфицированных являются актуальной задачей. Эпидемиология ВИЧ-инфекции потерпела драматические изменения [6]. Путем подавления репликации ВИЧ антиретровирусная терапия (АРВТ) позволяет восстановить иммунную систему как в качественном, так и в количественном выражении [1, 2], снижая таким образом риск возникновения оппорту-

нистических инфекций и неоплазий [5, 3]. Снижена заболеваемость и смертность от 15 из 26 СПИД-ассоциированных заболеваний. Тем не менее, риск возникновения оппортунистических инфекций все равно остается значительным, особенно в течение первых месяцев лечения [4]. Частота случаев инфекции вирусом папилломы человека, вызывающей неоплазии, и вирусом гепатита С вовсе не изменилась после появления АРВТ [7]. Оппортунистические инфекции являются наиважнейшей причиной смертности среди ВИЧ-инфицированных больных, при том что проведение АРВТ порой затруднено вследствие непер-

носимости препаратов и по другим причинам. В последнее время появились лекарственные препараты, полученные с использованием методов высоких технологий. Таковыми являются препараты на основе антител к биологически активным веществам в организме человека. Одним из таких препаратов является «Анаферон». Это иммуномодулирующее и противовирусное средство, содержащее антитела к гамма-интерферону человека аффинно-очищенные. Одним из основных действий препарата является иммуностимулирующее действие на различные звенья иммунитета. В этой связи определенный научно-практический интерес представляет оценка использования этого препарата в схеме терапии ВИЧ-инфицированных пациентов.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследование эффективности применения препарата «Анаферон» при профилактическом и в комплексном лечении СПИД-ассоциированных заболеваний на основе клинических данных и показателей состояния иммунной системы у ВИЧ-инфицированных больных.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной цели были обследованы следующие группы пациентов: 1) ВИЧ-инфицированные, получающие анаферон, без АРВТ (11 человек); 2) ВИЧ-инфицированные пациенты, получающие АРВТ и анаферон (16 человек); 3) ВИЧ-инфицированные пациенты, не получающие АРВТ и анаферон (20 человек); 4) ВИЧ-инфицированные пациенты, получающие АРВТ и без анаферона (22 человека); 5) пациенты (стадия 4В), получающие АРВТ и анаферон (14 человек). Всего в исследовании участвовало 83 человека. Пациенты первой и второй групп принимали анаферон в профилактической дозировке 1 таблетка в сутки. Пациенты из пятой группы принимали анаферон в лечебной дозировке: первые 2 часа по 1 таблетке каждые 30 минут (5 приемов), затем в течение первых суток еще 3 таблетки через равные промежутки времени, со вторых суток и далее по 1 таблетке 3 раза в день в течение 1,5 месяцев. У всех пациентов определяли уровни интерферона-гамма, интерлейкинов-2,4, уровень CD4+, CD8+, CD3+ до начала приема анаферона и по окончании курса.

Определение цитокинов проводили методом иммуноферментного анализа с использованием набора BioSource Human Interleukin-2 ELISA (BioSource International Inc., Бельгия). Цитокины, содержащиеся в пробе, специфически связываются с сорбированными на твердой фазе моноклональными антителами к определяемому цитокину, далее с моноклональными антителами той же антигенной специфичности, конъюгированными с ферментом — пероксидазой хрена. После необходимого отмывания лунок полистиролового планшета (твердая фаза) от

несвязавшихся реагентов определяется активность пероксидазы конъюгата, связанного с определяемым цитокином. Интенсивность окраски хромогена пропорциональна концентрации цитокина в анализируемой пробе. Учет результатов проводили фотометрически при длине волны 450 нм на многоканальном автоматическом анализаторе Dynex DSX. Содержание цитокинов в исследуемых образцах определяли по калибровочному графику зависимости оптической плотности от содержания их в калибровочных пробах.

Имунофенотипирование лимфоцитов определяли на проточном цитофлюориметре FACSCount (Becton Dickinson, США). Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программных пакетов «Statistica 6.0». Достоверность различий между сравниваемыми показателями определяли по критериям Вилкоксона и Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования было выявлено, что в первой группе обследованных увеличивалось содержание интерферона-гамма у 91 %, интерлейкина-2,4 у 83 % пациентов. Во второй группе обследованных зарегистрировано возрастание уровня цитокинов: ИНФ-гамма у 87 %, ИЛ-2 у 81 %, ИЛ-4 у 62 % пациентов. В пятой группе обследованных увеличивалось содержание ИНФ-гамма у 93 %, ИЛ-2 у 86 % и ИЛ-4 у 93 %. Обнаружено достоверное влияние препарата «Анаферон» на увеличение ИНФ-гамма ($p < 0,001$); ИЛ-2 ($p < 0,05$); ИЛ-4 ($p < 0,01$) в пятой группе, на повышение ИЛ-2 ($p < 0,01$) во второй группе.

Таблица 1

Содержание цитокинов в сыворотке крови пациентов, пг/мл

Показатели	Здоровые (n = 10)	3-я группа (n = 20)	4-я группа (n = 22)
INF	3,74 ± 0,48	6,20 ± 0,77*	3,87 ± 0,62
IL-2	3,72 ± 0,90	10,32 ± 1,78*	12,11 ± 1,45 *
IL-4	1,29 ± 0,07	2,8 ± 0,05**	0,57 ± 0,05*

* Значимые отличия от здоровых, $p < 0,05$; значимые различия между исследуемыми группами, $p < 0,05$.

Таблица 2

Содержание цитокинов в сыворотке крови пациентов, пг/мл

Показатели	INF	IL-2	IL-4
1-я группа до	4,14 ± 1,19	8,37 ± 2,61	1,14 ± 0,25
после	4,25 ± 0,44	9,04 ± 1,34	1,31 ± 0,11*
2-я группа до	3,81 ± 1,71	5,95 ± 0,73	0,94 ± 0,10
после	3,96 ± 0,36	8,87 ± 1,97*	0,97 ± 0,12*
5-я группа до	2,31 ± 1,11	6,13 ± 1,02	0,69 ± 0,11
после	3,71 ± 0,34**	8,11 ± 0,98**	1,62 ± 0,36**

* Значимые отличия от исходного уровня в группе $p < 0,05$; # значимые различия между исследуемыми группами $p < 0,05$.

При сравнении групп пациентов, принимающих препарат «Анаферон» и не принимающих, достоверные различия были получены по ИЛ-4 во всех группах, по ИЛ-2 при сравнении 2-й и 4-й групп.

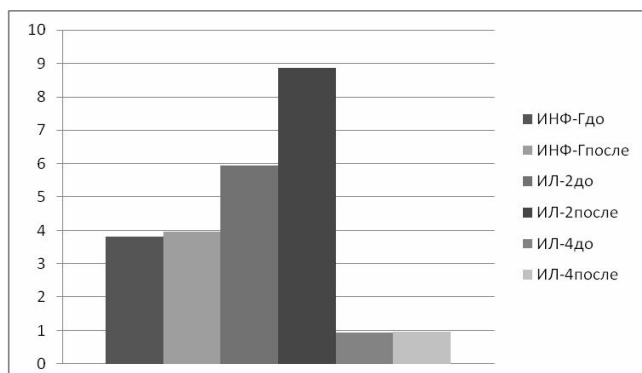


Рис. 1. Содержание цитокинов у пациентов до и после приема препарата в 1-й группе

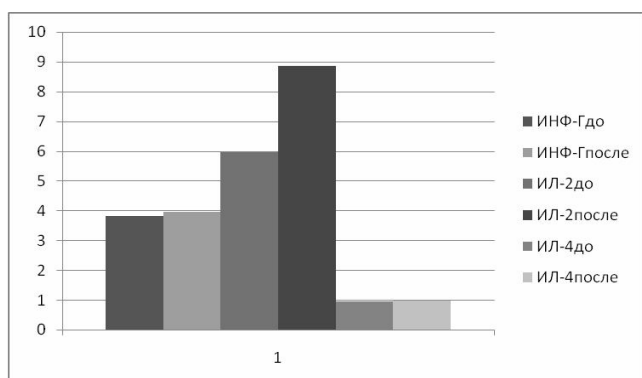


Рис. 2. Содержание цитокинов у пациентов до и после приема препарата во 2-й группе

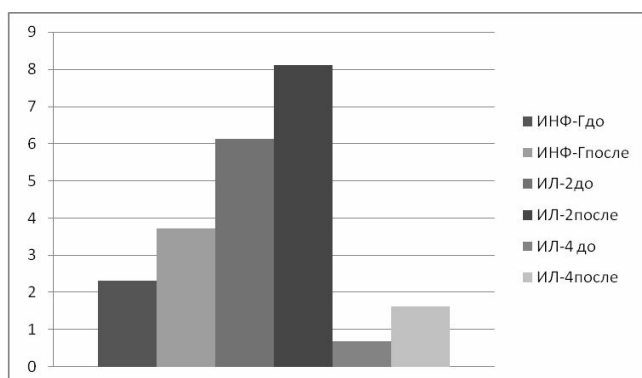


Рис. 3. Содержание цитокинов у пациентов до и после приема препарата в 5-й группе

Оценивая влияние курсового профилактического приема препарата у ВИЧ-инфицированных больных, получающих антиретровирусную терапию и не получающих таковую, на частоту возникновения

СПИД-ассоциированных заболеваний и качество жизни пациентов, можно говорить о прямом воздействии препарата на индукцию иммунного ответа, вызванной увеличением количества ИЛ-4. Однако прямой зависимости между повышением уровня ИЛ-4 и увеличением, либо снижением количества субпопуляций Т-лимфоцитов, а также количеством вируса ВИЧ в крови обнаружено не было. Можно предположить, что повышение уровня ИЛ-4 косвенным образом влияет на соотношение CD4+ и CD8+, стимулируя Th2 иммунный ответ и тормозя Th1 иммунный ответ. Также можно отметить влияние препарата на ВИЧ-инфицированных пациентов с терминальной стадией, когда содержание количества Т-лимфоцитов значительно снижено. Увеличение основных цитокинов на фоне угнетения иммунной системы вирусом иммунодефицита человека может положительно сказаться на лечении сопутствующих СПИД-ассоциированных заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе проведенных исследований было выявлено иммуностимулирующее действие препарата «Анаферон» у ВИЧ-инфицированных пациентов независимо от приема антиретровирусной терапии, что свидетельствует о целесообразности применения препарата для профилактики и лечения СПИД-ассоциированных заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов в комплексе с АРВТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aufran B., Carcelain G., Li T. S., et al. // Science. — 1997. — Vol. 277. — P. 112—116.
2. Battegay M., Nuesch R., Hirschel B., Kaufmann G. R. // Lancet Infect Dis. — 2006. — Vol. 6. — P. 280—287.
3. Egger M., May M., Chene, et al. // Lancet. — 2002. — Vol. 360. — P. 119—129.
4. Lawn S. D., Robert J. // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. — 2008. — Vol. 177. — P. 680—685.
5. Navas E., Martin-Davila P., Moreno L. // Arch Intern Med. — 2002. — Vol. 162. — P. 97—99.
6. Palella F. J Jr., Delaney K. M., Moorman A. C. // N Engl J. Med. — 1998. — Vol. 338. — P. 853—860.
7. Wislez M., Bergot E., Antoine M., et al. // Am J. Respir Crit Care Med. — 2001. — Vol. 164. — P. 847—851.

Контактная информация

Стрыгин Андрей Валерьевич — ассистент кафедры иммунологии и аллергологии, аспирант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии Волгоградского государственного медицинского университета, e-mail: drum1@rambler.ru