

ных менингококковой инфекцией остается высокой (рис. 7) и колеблется от 8 (2004 г.) до 12,5% (2003 г.).

Причиной летальных исходов при менингококковой инфекции является инфекционно-токсический шок (78-80%) (рис. 8), отек и набухание головного мозга (2005 г. — 22%, 2006 г. — 20%, 2007 г. — 28%).

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют сделать вывод о том, что в Хабаровском крае отмечается напряженная эпидемическая обстановка по заболеваемости менингококковой инфекцией. Менингококковая инфекция по-прежнему представляет серьезную проблему для жизни больных, в первую очередь для детей раннего возраста. Несмотря на то, что уровень заболеваемости менингококковой инфекцией по Хабаровскому краю не превышает допустимых показателей (20 случаев на 100 тыс. населения), требующих введения на территории обязательной вакцинации, мы ставим вопрос перед

Министерством здравоохранения Хабаровского края и Роспотребнадзором о введении обязательной вакцинации против менингококковой инфекции в связи с высокой летальностью, превышающей общероссийскую в 2-3 раза.

Л и т е р а т у р а

1. Демина А.А. Эпидемический надзор и прогноз // Новости вакцинации. - 2000. - № 5. - С. 5-6.
2. Коршунов М.Ф. Менингококковая инфекция у детей. - Воронеж: Медицина, 1999. - 180 с.
3. Платонов А.А., Николаев М.И. Заболеваемость гнойными менингитами у детей в регионах России // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2007. - №3. - С. 10-18.
4. Скрипченко Н.В., Сорокина М.Н., Иванова В.В. Бактериальные менингиты у детей. - М. : Медицина, 2003. - 313 с.

Координаты для связи с автором: Макарова Т.Е. тел. 8-(4212)-54-56-89



УДК 616.98 : 578.828.6] - 085.281 + 616 - 005.2 - 085.724.8

С.А. Сотниченко¹, Л.Ф. Скляр², Е.В. Маркелова²

ВЛИЯНИЕ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ НА ПРОДУКЦИЮ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ

*ГУЗ «Краевой клинический центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»¹;
Владивостокский государственный медицинский университет², г. Владивосток*

Неуклонный рост заболеваемости СПИДом выдвигает изучение этого заболевания в ряд важнейших медико-социальных проблем [1, 2, 7]. ВИЧ-инфекция является мощным фактором риска развития активного туберкулеза [7]. Среди больных, умерших от СПИДа в России, треть имела туберкулез, а из числа пациентов, у которых он подтвержден при патолого-анатомическом исследовании, последний является ведущей причиной смерти в 86,7% случаев [3, 6]. В последние годы появились работы по изучению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией [3, 4, 6, 7]. Однако остаются неизученными клинико-иммунологические особенности ВИЧ-инфекции, ассоциированной с туберкулезом, в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции, времени выявления активного туберкулеза и лечения. Вышеизложенное послужило основанием для выполнения настоящей работы.

Целью исследования являлось изучение особенностей цитокинового профиля у больных с ВИЧ-инфекцией, ассоциированной с туберкулезом, на разных стадиях заболевания с учетом антиретровирусной терапии (АРВТ).

Материалы и методы

Объектом исследования были 90 пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом в возрасте от 19 до 53 лет (в среднем 27,3±3,3 г.; 85% мужчин), находившихся на учете в ГУЗ «Краевой клинический центр по профилактике и борьбе со СПИД» г. Владивостока. Предполагаемая давность инфицирования, определяемая периодом времени с момента появления фактора риска, составляла от 3 до 7 лет. В 85% случаев инфицирование происходило парентеральным путем. Группу сравнения составили 117 больных ВИЧ-инфекцией, идентичных по возрасту, полу, срокам и факторам риска инфицирования в основной группе. Диагноз туберкулеза выставлен на основании комплексного клинико-рентгенологического, бактериоскопического и бактериологического исследований. Среди легочных форм ВИЧ-ассоциированного туберкулеза преобладали инфильтративный — 37 пациентов (44,6%), и диссеминированный — 28 (33,7%). Очаговый туберкулез обнаружен у 11 больных (13,3%), фиброзно-кавернозный — у 9 (10,8%) и милиарный туберкулез — у

5 (6%). Все больные милиарным (5 больных), а также 3 больных с диссеминированным и 2 чел. с инфильтративным туберкулезом легких были больны СПИДом (V стадии ВИЧ-инфекции).

Контрольную группу составили 50 практически здоровых лиц того же возраста и пола. Исследование изучаемых параметров крови проводили до лечения ВИЧ-инфекции и в динамике через 3 мес. от ее начала. У больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом антиретровирусная терапия проводилась на фоне противотуберкулезного лечения. Все пациенты, включенные в исследование, имели клинические и/или лабораторные показания для назначения АРВТ согласно рекомендациям, представленным в руководстве по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции (В.В. Покровский, 2006) [2]. АРВТ была назначена по совокупности клинико-иммунологических показаний (уровень CD4+ ниже 200 в мкл и наличие вторичных заболеваний) 77 пациентам (37,2%) и включала в себя препараты первой линии по рекомендуемому схемам.

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований выявлены значительные отличия цитокинового профиля у больных анализируемых групп от показателей контроля до лечения. Установлена гиперпродукция как раннего (TNF- α), так и позднего (IL-6) провоспалительных цитокинов. При этом среди больных анализируемых групп степень изменения цитокинового профиля была различной. Наиболее высокий уровень TNF- α регистрировался у больных с ВИЧ-инфекцией (88,58 \pm 18,62 пг/мл), он в 50-100 раз превышал показатели контрольной группы и в 20-30 раз у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом ($p < 0,001-0,01$). Содержание в сыворотке крови SRI TNF- α и SRII TNF- α также значительно превосходило результаты контроля в исследуемых группах. Так, уровень SRI TNF- α при ВИЧ-инфекции, ассоциированной с туберкулезом, составлял 766,57 \pm 10,32 пг/мл против 390,11 \pm 38,04 пг/мл в контроле ($p < 0,05$). У больных с ВИЧ-инфекцией без туберкулеза этот показатель также превысил нормальные значения в 2 раза. Содержание SRII TNF- α в сыворотке крови больных исследуемых групп превысило показатели контроля более чем в 4 раза. Полученные данные подтверждают мнение большинства авторов, что TNF- α играет особую роль в патогенезе ВИЧ-инфекции, вызывая репликацию вируса иммунодефицита человека и горизонтальное распространение инфекции. Содержание IL-6 в сыворотке крови больных было в 5-30 раз выше, чем в контрольной группе. Однако не выявлено статистически значимых отличий содержания IL-6 в сыворотке крови больных разных групп ($p > 0,05$). Уровень растворимого рецептора IL-6 в сыворотке крови больных ВИЧ-инфекцией исследуемых групп достоверно снижался по сравнению с контролем ($p < 0,001$) и наиболее низким фиксировался в терминальной стадии.

Учитывая, что клинические проявления и показатели клеточного иммунитета зависят от стадии ВИЧ-инфекции, нами проведен анализ уровня цитокинов и их растворимых рецепторов в группах с разной стадией заболевания. Результаты позволили констатировать, что как у больных с ВИЧ-инфекцией, ассоциированной с туберкулезом, так и у пациентов с ВИЧ-инфекцией без туберкулеза гиперциtokинемия коррелировала с тяжестью персистирующей

Резюме

В работе продемонстрированы особенности цитокинового профиля у больных с ВИЧ-инфекцией, ассоциированной с туберкулезом, на разных стадиях заболевания на фоне антиретровирусной терапии (АРВТ).

Объектом исследования были 90 пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом в возрасте от 19 до 53 лет (в среднем 27,3 \pm 3,3 г.; 85% мужчин). В результате проведенных исследований выявлены значительные отличия цитокинового профиля у больных анализируемых групп от показателей контроля до лечения.

На фоне лечения у всех больных динамика изменений цитокинов и их рецепторов была разнонаправленной: значительно повышалась концентрация TNF- α , IL-6, SRI TNF- α и резко снижалось содержание SR IL-6. Разнонаправленная динамика уровня растворимых рецепторов цитокинов в условиях АРВТ в исследуемых группах больных позволяет разработать дополнительные критерии как показаний к ее назначению, так и эффективности лечения.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, ВИЧ-сочетанный туберкулез, цитокины, антиретровирусная терапия.

S.A. Sotnichenko, L.F. Sklyar, E.V. Markelova

ANTIRETROVIRAL THERAPY INFLUENCE ON CYTOKINE PRODUCTION IN TUBERCULOSIS ASSOCIATED HIV-PATIENTS.

State Institution of Public Health Care Regional Clinical Center of AIDS and Infectious Diseases Prevention; State Medical University, Vladivostok

Summary

This paper presents the peculiarities of cytokine profile in tuberculosis associated HIV patients at various stages of the disease at the background of antiretroviral therapy (ART).

The research included 90 tuberculosis associated HIV patients in the age of 19 to 53 (in average 27,3 \pm 3,3; 85% male) In the result of the investigation we revealed considerable differences between cytokine profiles of the target patient groups and control figures recorded prior to the therapy.

The dynamics of cytokine and receptor changes was diversified in the course of treatment: TNF- α , IL-6 and SRI TNF- α concentration increased sharply, while SR IL-6 contents decreased. The diversified dynamics of soluble cytokine receptors under antiretroviral therapy conditions in the target patient groups allow developing additional criteria for both indications for the therapy and its effectiveness.

Key words: HIV-infection, tuberculosis, HIV-associated tuberculosis, cytokines, antiretroviral therapy.

инфекции (табл. 1, 2). В группах больных с ВИЧ-инфекцией, ассоциированной с туберкулезом в IVB и V стадии заболевания, содержание TNF- α в сыворотке крови больных превышало нормальные показатели почти в 50 раз и составляло 59,70 \pm 27,25 и 88,38 \pm 12,58 пг/мл соответственно против 0,95 \pm 0,32 пг/мл у здоровых лиц ($p < 0,001$). С достоверным отличием эти различия регистрировались в V стадии ВИЧ-инфекции. Так, у больных этой стадии с

Уровень цитокинов и их растворимых рецепторов у больных с разными стадиями ВИЧ-инфекции, ассоциированной с туберкулезом легких

Показатели M±m, пг/мл (норма)	Больные ВИЧ-ассоциированным туберкулезом (n=90)				
	III ст.	IVA ст.	IVB ст.	IVB ст.	V ст.
TNF-α (0,95 ±0,32)	9,05 ±4,38	5,69 ±2,05*	37,31 ±20,64	59,70 ±27,25*	88,38 ±12,58***
SRI TNF-α (390,11 ±38,04)	750,30 ±49,67***	800,00 ±10,00***	677,30 ±34,03***	772,80 ±24,73***	712,10 ±56,08***
SRII TNF-α (2673,36 ±58,00)	8223,33 ±347,80***	8667,35 ±964,80***	10052,41 ±1242,31***	11863,22 ±624,55***	6426,54 ±424,52***
IL-6 (1,99 ±0,53)	3,18 ±1,08	3,03 ±1,78	25,25 ±8,59**	33,23 ±12,84*	45,34 ±11,26**
SRIL-6 (3120,00 ±18,00)	1492,00 ±45,31***	2515,40 ±245,20***	4589,50 ±281,80***	4583,40 ±349,10***	2178,30 ±127,90***

Примечания. Статистическая достоверность различий с группой контроля: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

ВИЧ-инфекцией без туберкулеза уровень TNF-α составлял $104,1 \pm 3,63$ пг/мл против $88,38 \pm 12,58$ пг/мл у больных с ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом ($p < 0,05$). TNF-α способствует гибели СВ4+-иммуноцитов, в том числе через рецептор TNF-α I типа (p 55) и Fas-антиген (Apo-1, CD95+), инициирующих каскад реакций, приводящих к апоптозу СВ4+-клеток [8].

По мере прогрессирования заболевания в двух анализируемых группах отмечен разнонаправленный характер изменений уровня растворимых рецепторов TNF-α II типа и SR IL-6. У больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом уже в бессимптомной стадии (III ст.) уровень SR TNF-α II типа в 1,5 раза превышал значения в крови больных ВИЧ-инфекцией ($8223,33 \pm 347,80$ пг/мл против $5940,84 \pm 346,80$ пг/мл; $p < 0,05$) с последующей аналогичной динамикой в IVA-IVB стадиях. Тогда как в V стадии ВИЧ-инфекции зафиксирована противоположная закономерность: у больных терминальной стадией содержание SR TNF-α II типа возрастало ($p > 0,05$), в то время как у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, напротив, вдвое снижалось ($11863,22 \pm 624,55$ пг/мл против $6426,54 \pm 424,52$ пг/мл соответственно; $p < 0,01$). В терминальной стадии ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом, вероятно, происходит истощение его продукции, что может свидетельствовать о глубоких нарушениях функции Т-клеток. Уровень сывороточного IL-6 в группах больных с IVB и V стадией ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом, в 10-20 раз превышал норму ($33,23 \pm 12,84$ и $45,34 \pm 11,26$ пг/мл соответственно против $1,99 \pm 0,53$ пг/мл, $p < 0,05$). Высокий уровень ИЛ-6 свидетельствует об ослаблении функциональной активности Т-хелперов I типа. Уровень IL-6 в сыворотке крови у пациентов с ВИЧ-инфекцией без туберкулеза составлял $19,66 \pm 4,1$ пг/мл, что отличалось от показателей исследуемого цитокина у пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом ($45,34 \pm 11,26$ пг/мл) ($p < 0,05$). Уровень растворимого рецептора IL-6 в сыворотке крови больных ВИЧ-инфекцией был максимально высоким в бессимптомную стадию, снижаясь в 3 раза в IVB и IVB стадиях, с последующим увеличением

Уровень цитокинов и их растворимых рецепторов у больных с разными стадиями ВИЧ-инфекции

Показатели M±m, пг/мл (норма)	Больные ВИЧ-инфекцией (n=117)				
	III ст.	IVA ст.	IVB ст.	IVB ст.	V ст.
TNF-α (0,95 ±0,32)	160,20 ±34,23***	79,01 ±26,08**	48,00 ±7,43***	58,97 ±7,09***	104,09 ±3,63***
SRI TNF-α (390,11 ±38,04)	800,00 ±0,50***	748,77 ±37,08***	770,46 ±57,37***	703,40 ±37,84***	673,30 ±58,66***
SRII TNF-α (2673,36 ±58,00)	5940,84 ±346,80***	5045,00 ±689,36***	6475,90 ±1420,00**	9862,26 ±246,62***	1147,82 ±486,00***
IL-6 (1,99 ±0,53)	2,55 ±1,27	6,70 ±1,82***	9,34 ±2,80***	31,13 ±10,99**	19,66 ±4,10***
SRIL-6 (3120,00 ±18,00)	5530,00 ±60,00***	2975,50 ±24,65**	1232,60 ±356,80***	1471,80 ±565,10**	2848,50 ±176,00

Примечания. Статистическая достоверность различий с группой контроля: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

в стадию СПИДа, в то время как у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом в III стадии определялся дефицит SR IL-6 с нарастанием уровня в IVB и IVB стадиях и значительным (в 2 раза) снижением в V стадию ВИЧ-инфекции.

Проведенный корреляционный анализ между уровнем цитокинов и величиной вирусной нагрузки показал наличие сильной прямой зависимости между уровнем TNF-α и ВН у больных IVB и V стадиями ВИЧ-инфекции ($r = 0,73$; $p < 0,05$ и $r = 0,81$; $p < 0,05$) и ВИЧ-ассоциированного туберкулеза ($r = 0,78$; $p < 0,05$ и $r = 0,83$; $p < 0,05$ соответственно).

При изучении динамики цитокинов через 3 мес. от начала АРВТ было установлено, что у больных с ВИЧ-инфекцией, ассоциированной с туберкулезом на стадиях IVB, IVB и V, уровень TNF-α имел тенденцию к увеличению и статистически значимо был отличен от показателей до лечения в IVB и V стадиях ($P_w < 0,048$ и $P_w < 0,02$ соответственно). У пациентов с IVB стадией ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом, различий в показателях TNF-α до и после лечения не установлено ($P_w > 0,05$). Это свидетельствует об увеличении активности цитотоксических Т-лимфоцитов в противовирусном и антибактериальном иммунитете. У пациентов с ВИЧ-инфекцией без туберкулеза на фоне АРВТ во всех стадиях (IVB, IVB и V) существенной динамики показателей уровня TNF-α через 3 мес. от начала терапии не зафиксировано ($p > 0,05$).

Известно, что присутствие TNF-α — обязательное условие образования гранулемы. Этот цитокин продуцируется CD4+-лимфоцитами и моноцитами. Увеличение продукции TNF-α установлено в разных моделях гранулематозного воспаления, в том числе при туберкулезе. TNF-α стимулирует синтез эндотелиальными клетками мощного хемокина MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), обладающего хемотаксической активностью и способствующего миграции моноцитов к месту гранулематозного воспаления [4, 7]. Гиперпродукция TNF-α является одним из основных механизмов активации инфекционного процесса при его переходе из латентного состояния в фазу клинических проявлений и свидетельс-

твует о прогрессировании заболевания. Действие TNF- α на клетки опосредуется специфическими рецепторами. В настоящее время идентифицированы два типа его рецепторов [5, 9]. Рецепторы I типа с молекулярной массой 55 кД (SRI TNF- α) экспрессируются почти всеми типами клеток и опосредуют, главным образом, воспалительные и цитотоксические эффекты TNF- α . Рецепторы II типа с молекулярной массой 75 кД (SRII TNF- α) экспрессируются преимущественно клетками крови, лимфоидными и эпителиальными клетками и участвуют в реализации пролиферативных процессов.

Как свидетельствуют наши исследования, несмотря на значительное повышение исследуемых рецепторов, по сравнению с нормальными значениями во всех группах больных, уровень SR TNF- α II типа снижался через 3 мес. после лечения у больных ВИЧ-инфекцией IVB-V стадиями, тогда как у пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом — только в V стадии. Уровень рецептора SRI TNF- α в группе больных с ВИЧ-инфекцией IVB, ассоциированной с туберкулезом, на фоне лечения в 3,5 раза превысил значения до лечения ($2419,40 \pm 90,33$ против $794,90 \pm 20,30$ пг/мл соответственно, $P_w < 0,018$), в то время как у пациентов с аналогичной стадией ВИЧ-инфекции без туберкулеза — в 2,5 раза ($1708,20 \pm 107,50$ против $700,00 \pm 40,52$ пг/мл соответственно, $P_w < 0,024$), что свидетельствует о выраженном его шеддинге в условиях АРВТ и может в последующем приводить к изменению цитотоксических и проапоптотических эффектов TNF- α . Циркулирующий SRI TNF- α может играть важную роль в качестве эндогенного модулятора активности TNF- α при ВИЧ-инфекции, а также индуктора синтеза соответствующих провоспалительных медиаторов лимфоцитарного (IL-2, IFN- γ) и макрофагального происхождения (IL-1, IL-6, IL-8 и др.). Вероятно, редкие формы туберкулезного процесса на фоне ВИЧ-инфекции, характеризующиеся фиброзом и капсуляцией туберкулем, связаны с иммунодефицитом и утратой способности организма формировать туберкулезную гранулему со специфической клеточной трансформацией и соединительно-тканными изменениями, тем самым способствуя диссеминации и генерализации туберкулеза. Содержание IL-6 у пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом на фоне АРВТ имело тенденцию к увеличению во всех стадиях заболевания. Параллельно уровень SRIL-6 в исследуемой группе по мере прогрессирования заболевания снижался в 2-4 раза по сравнению с исходным ($p < 0,05$). У пациентов с ВИЧ-инфекцией без туберкулеза наблюдалось статистически значимое снижение содержания IL-6 в сыворотке крови в IVB и V стадиях, в отличие от предыдущей группы. И практически при всех

стадиях заболевания отмечено снижение показателя SR IL-6 в 2 раза ($p < 0,05$) через 3 мес. после начала АРВТ.

Таким образом, у больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом и у пациентов с ВИЧ-инфекцией без туберкулеза гиперцитокинемия коррелировала с тяжестью персистирующей инфекции. На фоне лечения у всех больных динамика изменений цитокинов и их рецепторов была разнонаправленной: значительно повышалась концентрация TNF- α , IL-6, SRI TNF- α и резко снижалось содержание SR IL-6. Разнонаправленная динамика уровня растворимых рецепторов цитокинов в условиях АРВТ в исследуемых группах больных позволяет разработать дополнительные критерии как к показателям по назначению, так и к эффективности лечения.

Л и т е р а т у р а

1. Белозеров Е.С., Змушко Е.И. ВИЧ-инфекция. - СПб.: Питер, 2003. - 368 с.
2. Покровский В.В. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция и СПИД. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 128 с.
3. Растворов А.А., Шарапова И.М., Скороходова Н.О. и др. ВИЧ/СПИД-ассоциированный туберкулез в Запорожской области // Дальневосточный вестник дерматовенерологии, дерматокосметологии и сексопатологии. - 2007. - № 1. - С. 72-76.
4. Сахарова И.Я., Алешина Г.М., Вишневецкий Б.И. Показатели иммунитета и жизнеспособность микобактерий туберкулеза при инфильтративном туберкулезе легких // Медицинская иммунология. - 2004. - Т.6, №3-5. - С. 333-334.
5. Смольникова М.В., Прокофьев В.Ф., Сизякина Л.П. Аллельные варианты генов IL-4, IL-10 и TNF- α при ВИЧ-инфекции // Цитокины и воспаление. - 2002. - Т.1, №1. - С. 29-32.
6. Сячина Е.А., Плотникова Ю.К., Передельская Г.И. Течение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных // Журнал инфекционной патологии. - 2003. - Т.10, №4. - С. 102-103.
7. Хонина Л.Б., Никонов С.Д., Шпилевский С.В. Особенности иммунитета у больных различными формами туберкулеза легких // Проблемы туберкулеза. - 2000. - №1. - С. 30-32.
8. Ferbas J. Perspectives on the role of CD8+ cell suppressor factors and cytotoxic T lymphocytes during HIV infection // AIDS Res. Hum. Retrovir. - 1998. - Vol. 14, Suppl. 2. - P. 153-160.
9. Saile Mih B., Ramodori F., Apoptosis J. Apoptosis // Mediana Virai Join. - 2003. - Vol. 69, №1. - P. 50-58.

Координаты для связи с авторами: Сотниченко С.А.
e-mail: kcspid@mail.ru

