

Опыт применения Ронколейкина у ВИЧ-инфицированных больных

Тумаш О.Л.,
Жаворонок С.В.,
Козорез Е.И.,
Красавцев Е.Л.,

БелМАПО,
ГоГМУ,
Гомельская областная
инфекционная больница,
Минск

Дифференцирование и взаимодействие клеток системы иммунитета между собой, а так же с клетками других систем организма осуществляется с помощью регуляторных молекул - цитокинов. Цитокины, выделяемые преимущественно клетками системы иммунитета, получили название интерлейкинов (ИЛ) - факторов межклеточного взаимодействия. ИЛ выделяются лейкоцитами при стимуляции продуктами микробов и другими антигенами.

ИЛ-2 секретируется Т-хелперами и стимулирует пролиферацию и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, ЕК-клетками, моноцитов [4].

Разрушительное действие, которое оказывает на иммунную систему ВИЧ-1, не может не отражаться на состоянии цитокинов. Доказано, что при ВИЧ-инфекции уровень эндогенного ИЛ-2 постоянно снижается, что тесно связано с падением числа клеток, продуцирующих цитокины - CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, а также NK [2]. Из-за этого нарушается регуляция иммунитета, пролиферация и дифференцировка наиболее важных иммунокомпетентных клеток. Низкие уровни эндогенного ИЛ-2 значительно повышают риск прогрессирования болезни. Однако ИЛ-2 с одной стороны способен стимулировать репликацию вируса в активированных и пролиферирующих Т-клетках, с другой стороны, ИЛ-2 уменьшает экспрессию рецепторов на антигенпрезентирующих клетках, тем самым, снижая скорость их заражения ВИЧ. Так же ИЛ-2 снижает апоптоз Т-лимфоцитов и увеличивает их выживаемость [5].

Применение препаратов рИЛ-2 (рекомбинантного ИЛ-2) приводит к ликвидации эндогенного дефицита ИЛ-2, подавлению экспрессии первичной репликации ВИЧ на CD4⁺ клетках, лучшей выживаемости CD4⁺ вследствие снижения апоптоза, увеличению количества CD4⁺ за счет улучшения их пролиферации и дифференцировки, нормализации баланса Т1-хелперов/Т2-хелперов, усилению функции ЕК [2].

Доказано, что введение рИЛ-2 снижает способность вируса иммунодефицита человека инфицировать некоторые клетки иммунной системы за счет уменьшения экспрессии на их поверхности специфических рецепторов [5].

■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить влияние рекомбинантного ИЛ-2, вводимого внутривенно, на клинические проявления ВИЧ-инфекции и уровень CD4⁺-лимфоцитов при естественном течении заболевания и на фоне антиретровирусной терапии (АРТ).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ронколейкин применялся у 7 человек (5 женщин и 2 мужчин). Отбор больных производился на базе консультативно-диспансерного кабинета по ВИЧ/СПИД Гомельской областной инфекционной клинической больницы (ГОИКБ). Трое больных заразились половым путем, остальные путем введения загрязненных наркотических веществ. По стадиям болезни (согласно классификации СДС 1993)

больные распределились следующим образом: в стадии А2 был один больной, В3 - один, С2 - один, С3-четыре пациента. Средний возраст больных $29,4 \pm 6,0$ лет.

АРТ на момент начала иммунотерапии принимали 4 пациента. Трём больным АРТ было назначено после первого 5 дневного курса Ронколейкина.

ВИЧ-инфицированные больные условно были разделены на 2 группы:

1 группа - больные, получавших АРТ до начала курса Ронколейкина (4 человека) и 2 группа - не получавших АРТ (3 человека).

Показаниями к назначению рИЛ-2 у ВИЧ-инфицированных пациентов явились [5]:

- появление у пациентов с установленным диагнозом клинических и/или лабораторных проявлений вторичного клеточного иммунодефицита : появление оппортунистических инфекций, увеличение частоты простудных заболеваний верхних дыхательных путей или обострений опоясывающего герпеса более 4 раз в год, появление частых грибковых, бактериальных или ви-

русных поражений кожи и слизистых, снижение содержания CD4⁺ клеток в крови ниже 500 без антиретровирусной терапии или отсутствие положительной динамики CD4⁺ на фоне АРТ;

- при наличии ко-инфекции вирусных гепатитов В и/или С, онкозаболеваний.

Использовалось введение Ронколейкина по 1 млн МЕ 1 раз в день в течение 5 дней ежедневно каждые 8 недель (курсовая доза составляет 5 000 000 МЕ). Препарат вводился внутривенно-капельно [3].

Эффект от иммунотерапии Ронколейкином оценивался по клинической картине заболевания и по динамике содержания CD4⁺ лимфоцитов. Уровень CD4⁺ клеток определялся до введения ронколейкина, сразу после последнего введения и через 4, 8 недель после окончания каждого курса. Уровень CD4⁺ клеток определялся на проточном цитофлуориметре «FACSan» (Becton Dickinson, San Jose, США) с использованием моноклональных антител на база лаборатории ГОИКБ.

Уровень CD4 у пациентов на фоне АРТ

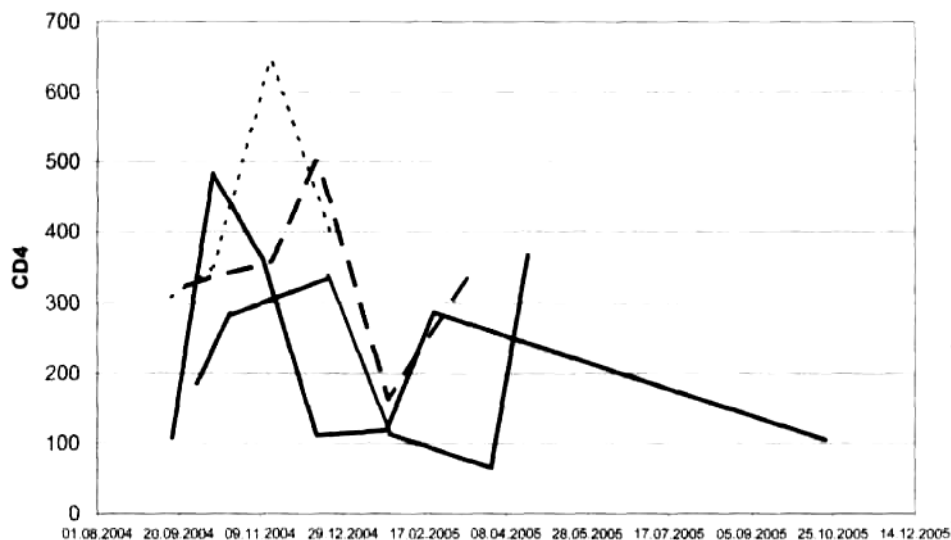


Рисунок 1
Уровень CD4⁺ у пациентов на фоне АРТ и рИЛ-2

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Больные первой группы к моменту начала введения рИЛ-2 находились на специфическом лечении по схеме AZT+ddC+NPV от пяти месяцев до полутора лет и имели следующие стадии болезни (по классификации СДС 1993): С3- у двоих больных, С2 и А2 по одному больному.

Показаниями к назначению АРТ в данной группе являлись:

1. отрицательная иммунологическая динамика на фоне антиретровирусной терапии. Наблюдалась у всех больных в данной группе. Смена схемы антиретровирусной терапии не представлялась возможным на тот момент;
2. наличие ко-инфекции вирусного гепатита В и С, подтвержденных лабораторными данными (у 2 ВИЧ-инфицированных);
3. онкозаболевания (саркома Капоши у 1 больного);
4. рецидивирующий орофарингеальный кандидоз на фоне приема дифлюкана по 150 мг 1 раз в 5-7 дней. Регистрировался у всех ВИЧ-инфицированных в данной группе.

После первого курса Ронколейкина через день после окончания введений у больных данной группы наблюдалось увеличение количества CD4⁺ клеток на 4, 13, 50 и 347%, причем чем ниже первоначальный уровень CD4⁺, тем больше наблюдался подъем (максимально с 108 до 483). Через 4 недели после первого курса у одного пациента количество CD4⁺ осталось без изменений, у больного в стадии С2 увеличение по сравнению с первоначальным уровнем на 110,61%, у пациента с максимальным подъемом рост абсолютного количества CD4⁺ на 234% от первоначального уровня, но снижение на 25,21% от максимального подъема.

После второго курса рИЛ-2 через день после окончания были получены следующие показатели: дальнейшее нарастание CD4⁺ у двоих пациентов на 80 и 56% от первоначального уровня, снижение на 2,1% от исходного уровня CD4⁺ у больного со стадией С3 и максимальным подъемом на фоне первого введения, уровень остался неизменным у одного больного. Через 4 недели после второго курса у троих больных наблюдалось снижение уров-

ня CD4⁺ клеток, у больного со стадией А2 привело к утяжелению иммунологической стадии и составило 162,54 кл/мкл (снижение от первоначального уровня на 49,58%), у больного с саркомой Капоши снижение уровня CD4⁺ на 38,38%. у ВИЧ-инфицированного с первоначально низкими данными уровень CD4⁺ вернулся к первоначальному значению и только у одного пациента показатели оставались относительно стабильными.

После третьего курса (проводилось трем ВИЧ-инфицированным), который явился заключительным, уровень CD4⁺ клеток вернулся к первоначальному уровню у пациента в стадии А3, у пациента в стадии С3 после падения количества CD4⁺ клеток на фоне второго курса наблюдался подъем количества CD4⁺ в 2 раза от первоначального уровня, у больного с онкозаболеванием уровень CD4⁺ клеток вырос в 2 раза по сравнению с первоначальным уровнем.

По данным литературы наибольшее увеличение содержания CD4⁺ клеток в ответ на иммунотерапию рИЛ-2 происходит у пациентов, имеющих более высокий исходный уровень CD4⁺ лимфоцитов и более молодой возраст [5].

В качестве клинического примера приводим динамику изменения уровня CD4⁺ клеток на фоне иммунотерапии Ронколейкином у ВИЧ-инфицированного пациента с максимальным подъемом в данной группе.

Больной П 1976 года рождения был аттестован по поводу ВИЧ-инфекции в 1996 году (вспышка в городе Светлогорске), путь заражения парентеральный путем введения загрязненных наркотических веществ. Употребление наркотических веществ отрицает с 2001 года. В анамнезе хронический вирусный гепатит С, диагностированный в 2003 году. На момент начала АРТ у больного имелись следующие клинические симптомы: орофарингеальный кандидоз, дисметаболическая миокардиодистрофия, гепатоспленомегалия. Количество CD4⁺ клеток составляло 414,77 кл/мкл крови, вирусная нагрузка 6183124 копий/мкл крови. Учитывая высокую вирусную нагрузку больному консилиумом врачей было решено начать АРТ по схеме зидовудин+хивид+вирасепт. На тот момент была доступна только данная схема АРТ. На фоне проводимой АРТ продолжа-

лось прогрессирование ВИЧ-инфекции в виде отрицательной иммунологической динамики и рецидивирующего орофарингеального кандидоза на фоне профилактического приема Дифлюкана по 150 мг 1 раз в 7 дней с развитием кандидозного эзофагита, прогрессирующее снижение массы тела (на 12 кг за 3 месяца), появление субфебрилитета. Учитывая невозможность замены схемы АРТ из-за отсутствия антиретровирусных препаратов больному был назначен курс Ронколейкина.

Приводим динамику изменения абсолютного количества CD4⁺ клеток у данного пациента на фоне комбинированной терапии АРТ и Ронколейкином.

При проведении комбинированной терапии у больного не наблюдалось побочных и аллергических реакций, ухудшения клинического состояния, появления новых оппортунистических инфекций; отмечалось улучшение самочувствия, повышение работоспособности, стабилизация веса, исчезновение симптомов кандидозного эзофагита, подтвержденных эндоскопией, снижение вы-

раженности орофарингеального кандидоза, уменьшение кратности приема Дифлюкана до 1 раза в 10-14 дней, увеличение абсолютного количества CD4⁺ клеток.

Ко второй группе были отнесены ВИЧ-инфицированные пациенты, не получавшие на момент начала введения рИЛ-2 антиретровирусную терапию. В данной группе применялось введение рИЛ-2 не более 2 курсов по схеме, предложенной выше.

Во второй группе по стадиям болезни согласно классификации CDC 1993 больные распределились следующим образом в стадии С3-двое больных и в В3 -один больной.

Показаниями для назначения курса рИЛ-2 у данных ВИЧ-инфицированных больных явились:

1. Критическое снижение уровня CD4⁺-клеток, которое составляло 17,16 кл/мкл крови у одного ВИЧ-инфицированного. В данном случае введением Ронколейкина пытались увеличить количество CD4⁺ клеток до старта АРТ с целью уменьшить

Уровень CD4 у больного П

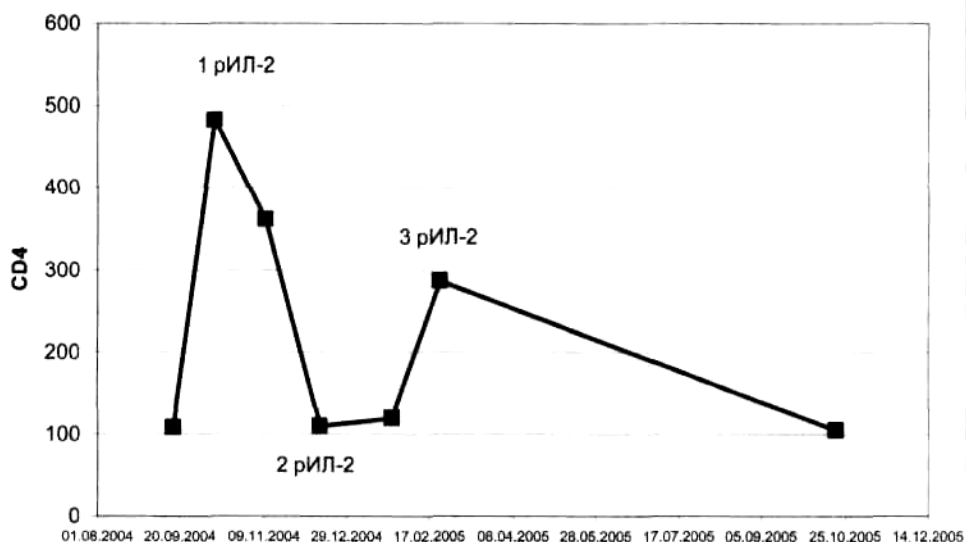


Рисунок 2
Уровень CD4⁺ у больного П на фоне АРТ и рИЛ-2

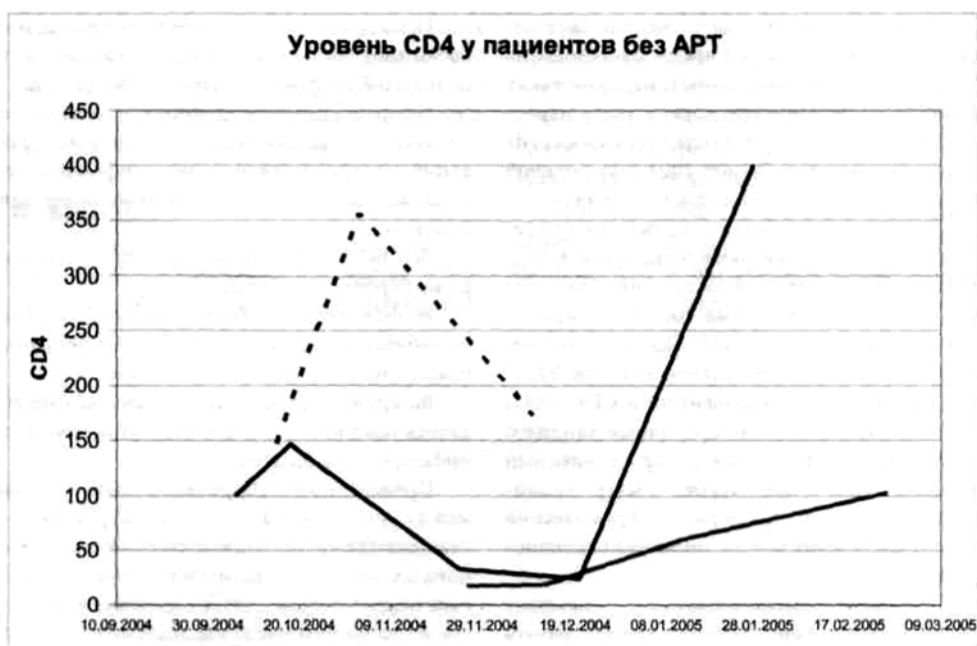


Рисунок 3
Уровень CD4+ у пациентов без АРТ

- риск развития острого реставрационного синдрома (это была терапия отчаяния).
- Наличие ко-инфекции вирусных гепатитов С и В, подтвержденной лабораторными данными (у двоих больных).
 - Рецидивирующий орофарингеальный кандидоз на фоне приема Дифлюкана по 150 мг 1 раз в 5-7 дней. Наличие у двоих больных диссеминированного кандидоза кожи и слизистых с транзиторной кандидемией, подтвержденного выделением грибов рода *Candida* из элементов на коже, слизистой желудочно-кишечного тракта и крови.
 - Быстрое прогрессирование ВИЧ-инфекции (от момента заражения до 3 иммунологической стадии прошло 4 года).

У ВИЧ-инфицированных больных из второй группы были получены следующие данные:

У ВИЧ-инфицированного с заведомо критическим уровнем CD4⁺ лимфоцитов после первого курса наблюдалось увеличение показателей в 3 раза, что составило в перес-

чете на абсолютные цифры 59,4 кл/мкл крови, еще через месяц количество CD4⁺ поднялось до 102,96 кл/мкл крови. Учитывая риск прогрессирования ВИЧ-инфекции, было решено не продлевать курс иммунотерапии у данного больного.

У второго пациента после первого курса количество клеток возросло на 45,51%, но через 4 недели уменьшилось в 3 раза от первоначального значения, и сохранялось критически низким на фоне второго введения 24,5 кл/мкл (снижение от первоначального уровня на 75,60%) с увеличением на 297% от исходного уровня через 5 недель после окончания второго курса.

У третьего пациента было отмечено нарастание уровня CD4⁺ клеток через 4 недели после первого курса на 143,56% и снижение после второго курса до первоначальных данных.

В качестве наглядного примера приводим данные изменения уровня CD4⁺-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированного больного с минимальным снижением абсолютного количества CD4⁺ клеток на фоне иммунотерапии рИЛ-2.

Больной X 1970 года рождения был аттестован в 1997 году во время обследования потребителей инъекционных наркотических веществ в Светлогорске. Снят с учета нарколога в 2002 году. До 2003 года чувствовал себя удовлетворительно. Зимой 2004 года больной стал отмечать ухудшение самочувствия, понижение работоспособности, появление субфебрильной лихорадки, появление сыпи в подмышечной и паховой областях, снижение веса на 14 кг за 3 месяца. Был госпитализирован для обследования в ГОИКБ. После обследования больному был выставлен диагноз: ВИЧ-инфекция С3 (по классификации CDC 1993) ВИЧ-кахекия, диссеминированный кандидоз (кандидурия, кандидемия, распространённый кандидоз слизистых), герпес Зостер, хроническая язвенная пиодермия. Хронический вирусный гепатит С с минимальной активностью.

Учитывая вышеизложенное, больному было решено консилиумом врачей начать введение Ронколейкина с присоединением на фоне иммунотерапии АРТ.

Приводим данные изменения уровня абсолютного количества CD4⁺-лимфоцитов у больного X на фоне иммунотерапии рИЛ-2.

На фоне иммунотерапии у пациента не наблюдалось аллергических и побочных реакций, прогрессирования ВИЧ-инфекции, отмечалась положительная иммунологическая динамика.

Все ВИЧ-инфицированные пациенты хорошо перенесли терапию.

На фоне введения Ронколейкина у больных не наблюдалось значимых побочных реакций, появления токсических симптомов.

Во время курсов Ронколейкина не наблюдалось появления новых оппортунистических инфекций у пациентов.

Проведенный корреляционный анализ между уровнем CD4⁺ до и после курса ронколейкина для групп пациентов с АРТ и без не показал наличие зависимости ($p=0,38$). Данный анализ нельзя считать достоверным, так как из-за малого числа обследуемых больных невозможно учесть такие факторы влияния на уровень клеток, как стадия заражения, возраст

Уровень CD4 у больного X

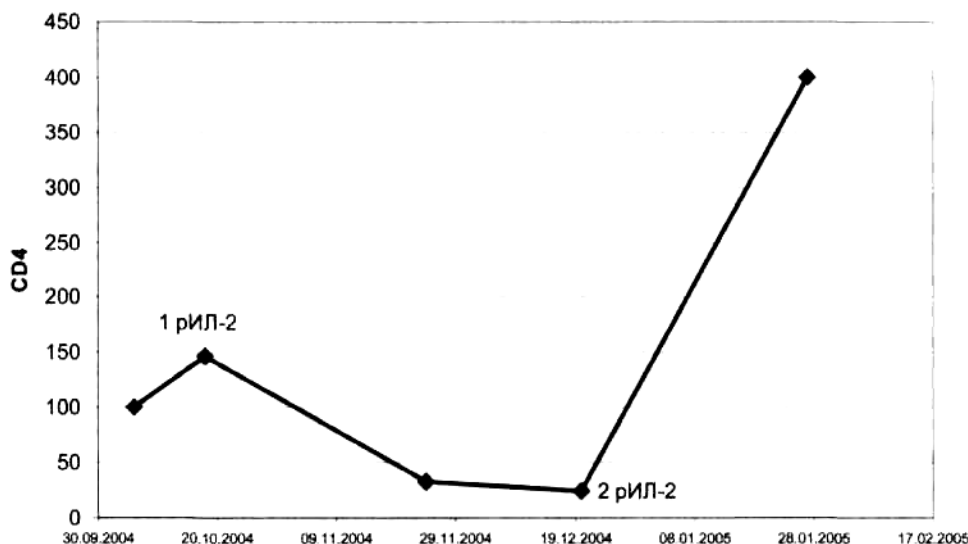


Рисунок 4
Уровень CD4+ у больного X на фоне рИЛ-2

пациента и т.д. При этом графический анализ показывает существенные минимумы и максимумы. Следовательно, более точный анализ влияния курса Ронколейкина возможен при увеличении числа обследуемых.

■ ВЫВОДЫ

В большинстве случаев было отмечено увеличение абсолютного количества CD4⁺ клеток после первого курса, что подтвержда-

ется данными литературы (Попович А. М.). Критическое падение уровня CD4⁺ клеток через 4 недели после второго курса и увеличение у большинства больных после третьего курса Ронколейкина требует дальнейшего более детального исследования.

Использование рекомбинантного интерлейкина-2 у больных с ВИЧ-инфекцией на фоне АРТ и без специфической терапии требует дальнейшего исследования.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Бобкова М.Р. Иммуитет и ВИЧ-инфекция. (Популярные лекции).- Москва: Олимпия press, 2006. - 240с.
2. Козлов В.К., Калинина Н.М., Егорова В.Н. Патогенез ВИЧ-инфекции. Возможности иммунотерапии цитокинами.- СПб.:изд. СПбГУ, 2001. - 27 с.
3. Николаева З. К., Егорова В. Н., Козлов В. К. Ронколейкин - рекомбинантный интерлейкин-2 человека: фармакология и биологическая активность. Пособие для врачей. - СПб: изд. СПбГУ, 2002. - 34с.
4. Новиков Д. К. Медицинская иммунология: учеб. пособие. - Мн.: Выш. шк.,2005. - 301 с.
5. Попович А. М. Иммунотерапия при ВИЧ-инфекции рекомбинантными интерлейкинами-2. - СПб.: Издательство «Знаменитые университеты», 2002. - 52с.
6. Ahlers JD, Belyakov IM, Berzofsky JA Cytokine, chemokine and costimulatory molecule modulation to enhance efficacy of HIV vaccines/ Current molecular medicine.- 2003.-Vol. 3.-P.285-301
7. Appay V, Rowland-Jones SL. Premature ageing of the immune system: the cause of AIDS?/ TRENDS in Immunology.-2002.- Vol.23(12).-P.580-585