

ЗМІНИ ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ТА ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ОСІБ ПІД ВПЛИВОМ НУКЛЕКСУ

Б.М. Дикий, І.Г. Грижак, З.Ю. Ткачук

*Івано-Франківський національний медичний університет
Інститут молекулярної біології та генетики НАН України (Київ)*

Вступ

ВІЛ-інфекція є повільною інфекційною недугою. У природному перебігу від моменту зараження відбувається імунопатогенез, що за 10 років призводить до смерті. На темп прогресування впливає вік зараження: якщо інфікування відбулося у підлітковому і юнацькому віці (16-24 роки), розвиток СНІДу відбувається в середньому десь через 15 років після зараження, а у пацієнтів, які набули ВІЛ у віці 35 років і пізніше, на це в середньому треба всього 6 років. Це пов'язано зі зниженням імунорегенераторних можливостей імунної системи, а саме, функціональної здатності кісткового мозку, тимусу та дисбаланс інтерлейкінів – нестача факторів росту і диференціації лімфоцитів. Відомі випадки дуже короткого проміжку часу від виявлення антитіл до появи перших клінічних ознак СНІДу (декілька тижнів), але бувають приклади непрогресування імунodefіциту, яке триває 15-17 років (4-7 % ВІЛ-інфікованих осіб, яких називають «тривалими непрогресорами»). У них понад 5 років без антиретровірусного лікування кількість CD4+Т-лімфоцитів тримається на рівні 600 кл/мкл, а вірусне навантаження не перевищує 2 тисяч копій ВІЛ в 1 мл крові [1-3]. Механізми природного ефективного контролю над ВІЛ-інфекцією ще на етапі вивчення. Перешкоджають інфекційному процесові мутації хемокінових рецепторів CXCR4, CCR5, CCR2, особливості антигену HLA, наявність гену під назвою TRIM22 [4, 5]. У тривалих непрогресорів виявлено, що специфічна CD8+Т-клітинна ефекторна відповідь є ключовою в контролі над ВІЛ-інфекцією [3, 6].

Препарат нуклекс на основі рибонуклеїнової кислоти, володіє протівірусною, протизапальною та імуномодулюючою активністю посилює біосинтез ендогенних нуклеїнових кислот, специфічних про-

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

теїнів та ферментів. Нуклекс підсилює мітогічну активність клітин кісткового мозку, стимулює всі його паростки, сприяє відновленню потенціалу лімфопоєзу, що важливо в підтримуванні імунного статусу ВІЛ-інфікованої особи [7, 8]. Застосування нуклексу може попередити виснаження і збільшити потенціал регенерації імунної системи, що важливо в умовах щоденної інтенсивної втрати імунною системою CD4+Т-лімфоцитів [9]. Окрім того невеликі ланцюжки РНК здатні перешкоджати експресії рецептора CCR5 на поверхні CD4+Т-лімфоцита, впливати на секрецію цитокінів, що матиме непрямий протівірусний ефект та благоприємний вплив на відновлення імунної системи [10, 11].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: робота є фрагментом науково-дослідницьких робіт (НДР) «Інфекції TORCH-групи у ВІЛ-інфікованих жінок репродуктивного віку» (№ держреєстрації 0110U004015) та «TORCH-інфекції у ВІЛ-інфікованих осіб: особливості перебігу, діагностики та лікування» (№ держреєстрації 0112U005012).

Мета роботи: вивчити вплив препарату нуклексу на гематологічні, імунологічні та вірусологічні показники у ВІЛ-інфікованих осіб.

Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням в обласному Івано-Франківському центрі профілактики і боротьби зі СНІДом знаходилися 30 ВІЛ-інфікованих осіб (12 жінок та 18 чоловіків) репродуктивного віку (18-40 років, в середньому - 29 років), які не вживали АРТ у зв'язку з відсутністю невідкладних показань. Одна група хворих із 10 осіб приймали нуклекс за першою схемою - 0,75 г/добу впродовж 1 місяця, 0,5 г/добу - 2-й місяць, 0,25 г/добу - 3-6-й місяць. Інша група пацієнтів з 20 осіб приймали нуклекс за другою схемою - по 1,5 г/добу впродовж 6 місяців. Усім пацієнтам через 1, 2 і 6 місяців лікування проводився моніторинг клінічних даних, гематологічних, біохімічних (білкові фракції крові, білірубін, АЛАТ, АСАТ, тимолова проба) показників CD4+Т-лімфоцитів, вірусного навантаження (ВН). У групі хворих, що отримували препарат за другою схемою, визначали рівні інтерлейкінів (ІЛ) ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10, TNF- α та імуноглобулінів IgG, IgM, IgA (тест системи «Вектор-Бест», Росія) через 3 і 6 місяців лікування нуклексом.

Отримані результати та їх обговорення

Встановлено, що 29 осіб мали I або II стадію ВІЛ-інфекції, а 1 - третю. Як видно з даних, представлених у таблиці 1, 18 осіб страж-

Екологічна і клінічна імунологія та імунореабілітація

дали супутнім хронічним мікст гепатитом В+С, з мінімальною активністю, у двох з них - гепатит С був у фазі реплікації. У пацієнтів спостерігалися генералізована лімфаденопатія, себорейний дерматит, оніхомікоз, ангулярний хейліт. У пацієнта з 3-ю стадією був ротоглотковий кандидоз.

Таблиця 1

Розподіл хворих за основними клінічними проявами ВІЛ-інфекції та супутніми захворюваннями

Симптоми захворювання	Клінічна стадія I (n= 9)	Клінічна стадія II (n= 20)	Клінічна стадія III (n= 1)
Полілімфаденопатія	9	20	1
Себорейний дерматит	-	13	-
Ангулярний хейліт	-	8	1
Оніхомікоз	-	6	1
Герпес шкірно-слизовий губний	-	5	-
Ротоглотковий кандидоз	-	-	1
Хронічний гепатит В+С в ст інтеграції	4	12	1
Хронічний гепатит В+С, з реплікацією С	1	1	-

У групі ВІЛ-інфікованих осіб, які отримували нуклекс за першою схемою (перший місяць - 0,75 г/добу), після місяця лікування, порівняно із показниками до лікування, як видно з даних, представлених у таблиці 2, спостерігалось деяке підвищення еритроцитів ($5,83 \pm 0,03 \times 10^{12}$ /л проти $5,28 \pm 0,09 \times 10^{12}$ /л, $P_1 < 0,05$), загальної кількості лімфоцитів ($2712,8 \pm 52,54$ кл/мкл проти $2133,20 \pm 49,18$ кл/мкл, $P_1 < 0,05$); моноцитів ($804,2 \pm 15,90$ кл/мкл проти $651,67 \pm 19,32$ кл/мкл, $P_1 < 0,05$). Лімфоцити і моноцити для організму ВІЛ-інфікованих осіб є дуже важливими клітинами, оскільки саме вони забезпечують специфічний імунний контроль стосовно ВІЛ і численних мікроорганізмів-опортуністів. На другому місяці лікування, коли пацієнти перейшли з 0,75 г/добу на 0,5 г/добу нуклексу виникла тенденція до зниження рівнів зазначених показників гемограми, порівняно з місячним терміном, проте достовірні зміни стосувалося тільки кількості моноцитів ($692,2 \pm 20,98$ кл/мкл, проти $804,2 \pm 15,90$ кл/мкл,

$P_2 < 0,05$). Суттєвих змін рівнів гемоглобіну, тромбоцитів, лейкоцитів, а також біохімічних показників (АЛАТ, АСАТ, тимолової проби, сечовини, креатиніну, холестерину, білків, глюкози) у даній групі хворих не спостерігалось.

Таблиця 2

Гематологічні та вірусно-імунологічні показники у ВІЛ-інфікованих хворих, які отримували нуклекс за першою схемою

Показники	До лікування N=10	Через 1 місяць	Через 2 місяці	Через 6 місяців
Еритроцити ($\times 10^{12}$ кл/л)	$5,28 \pm 0,09$	$5,83 \pm 0,03$ $P_1 < 0,05$	$5,20 \pm 0,78$	$5,21 \pm 0,15$
Гемоглобін (г/л)	$158,67 \pm 7,03$	$163,67 \pm 9,10$	$160,33 \pm 10,4$	$160,0 \pm 8,52$
Тромбоцити ($\times 10^3$)	$200,62 \pm 13,07$	$200,62 \pm 14,2$	$198,33 \pm 11,08$	$189,0 \pm 9,88$
Лейкоцити ($\times 10^9$ кл/л)	$7,87 \pm 0,15$	$8,10 \pm 0,17$	$7,13 \pm 0,13$	$7,03 \pm 0,14$
Нейтрофіли (кл/мкл)	$4165,1 \pm 97,43$	$4287 \pm 121,12$	$3546 \pm 103,74$	$3794 \pm 207,25$
Лімфоцити (кл/мкл)	$2133,20 \pm 49,18$	$2712,8 \pm 52,54$ $P_1 < 0,05$	$2502 \pm 105,09$	$2267,93 \pm 79,63$
Моноцити (кл/мкл)	$651,67 \pm 19,32$	$804,2 \pm 15,90$ $P_1 < 0,05$	$692,2 \pm 20,98$ $P_2 < 0,05$	$660,6 \pm 16,74$
CD4+T-лімфоцити (кл/мкл)	$571,67 \pm 28,53$	$856,33 \pm 34,23$ $P_1 < 0,05$	$837,0 \pm 15,76$ $P_1 < 0,05$	$745,0 \pm 16,66$ $P_1 < 0,05$
Вірусне навантаження ВІЛ (РНК копій/мл)	$9606,64 \pm 1398,7$	$4961,67 \pm 664,53$ $P_1 < 0,05$	$1014,38 \pm 389,98$ $P_2 < 0,05$	$2400,32 \pm 848,96$ $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$

Примітка: P_1 - достовірність різниці показника із показником до лікування; P_2 - достовірність різниці показника із показником на 1 місяць лікування.

До застосування нуклексу рівень CD4+Т-лімфоцитів був у межах 503-706 кл/мкл, а в кінці шестимісячного терміну лікування він став у межах 506-1004 кл/мкл. Так, вже через 1 місяць лікування, одночасно з наростанням загальної кількості лімфоцитів, зросла субпопуляція CD4+Т-лімфоцитів, в середньому на 285 кл/мкл крові (з 571,67±28,53 кл/мкл до 856,33±34,23 кл/мкл, $P_1 < 0,05$). У цей період відбулося зниження вірусного навантаження майже удвічі (з 9606,64±1398,7 до 4961,67±664,53 РНК копій ВІЛ в 1 мл крові, $P_1 < 0,05$). Через два місяці лікування, коли пацієнти отримували нуклекс у дозі 0,5 г/добу кількість CD4+Т-лімфоцитів, порівняно з місячним терміном, практично не змінилися (837,0±15,76 кл/мкл), але продовжувалося зниження вірусного навантаження до 1014,38±389,98 РНК копій ВІЛ в 1 мл крові, порівняно з місячним терміном лікування - 4961,67±664,53 РНК копій ВІЛ в 1 мл крові ($P_2 < 0,05$). Через 6 місяців лікування та чотирьох місяців вживання нуклексу в дозі 0,25 гр/добу середня кількість CD4+Т-лімфоцитів знизилася до 745,0±16,66, але все-таки залишалася вищою, ніж до лікування - 571,67±28,53 кл/мкл ($P_1 < 0,05$). Це свідчить про те, що доза 0,25 гр препарату є підтримуючою чи цитопротекторною і може продовжувати час життя лімфоцитів, підтримувати пул Т-хелперів на більш високому рівні тривалий час. Показник вірусного навантаження через 6 місяців лікування становив 2400,37 РНК копій/мл, що удвічі менше показника в місячному терміні лікування (4961,67 РНК копій/мл, $P_2 < 0,05$) і учетверо меншим від початкового (9606,67, $P_1 < 0,05$ РНК копій/мл). Така динаміка вірусного навантаження на зниження відображала посилення контролю імунної системи над вірусною реплікацією, що є позитивним наслідком лікування.

Проводилися динамічні спостереження за 20-ма ВІЛ-інфікованими пацієнтами, які отримували другу схему лікування нуклексом у дозі 1,5 г/добу впродовж 6 місяців. Як видно з представлених даних у таблиці 3, спостерігалася виражена стимуляція трьох паростків кісткового мозку. Через 1 місяць лікування зростала кількість еритроцитів з 4,59±0,07×10¹²/л до 5,47±0,04 ×10¹²/л, $P < 0,01$, і через 6 місяців вона залишалася вищою від початкового рівня (5,69±0,04×10¹²/л проти 4,59±0,07×10¹²/л, $P < 0,01$). Через 2 місяці лікування, у порівнянні з показниками до лікування, зросла кількість лейкоцитів (8,87±0,49 ×10⁹/л проти 6,17±0,19×10⁹/л, $P < 0,01$), нейтрофілів (4661,35±52,23 проти 3564,20±37,43 кл/мкл, $P < 0,05$) та загальної кількості лімфоцитів (3026,83±44,98 кл/мкл проти 1785,42±20,65, $P < 0,05$). У периферичній крові пул моноцитів, порівняно із показником до лікування (534,37±25,09 кл/мкл, суттєво підвищився вже через 2 місяці лікуван-

ня (883,05±25,70 кл/мкл, $P < 0,001$) і утримувався на тому ж рівні до 6-го місяця (870,1±33,51 кл/мкл). Через 6 місяців лікування зросла кількість тромбоцитів з 154,0±11,54×10⁹/л до 215,84±16,35, $P < 0,01$.

Субпопуляція CD4+Т-лімфоцитів в периферійній крові хворих на початку лікування була у межах 351-689 кл/мкл, а по завершенню шестимісячного лікування, була в межах 547-935 кл/мкл. Суттєво вона збільшилася вже наприкінці двомісячного терміну лікування (679,20±15,11 кл/мкл проти 536,41±19,90 кл/мкл – до лікування, $P < 0,01$). Кількість Т-хелперів продовжувала зростати до показника (755,23±14,33 кл/мкл, $P < 0,001$).

Таблиця 3

Гематологічні та вірусно-імунологічні показники у ВІЛ-інфікованих хворих, які отримували нуклекс за другою схемою (1,5 гр/добу)

Показники	До лікування (n=20)	Через 1 місяць	Через 2 місяці	Через 6 місяців
Еритроцити (×10 ¹² кл/л)	4,59±0,07	5,47±0,04 $P < 0,01$	5,78±0,65 $P < 0,01$	5,69±0,46 $P < 0,01$
Гемоглобін (г/л)	125,13±13,25	148,66±8,41	134,92±9,74	145,65±11,09
Тромбоцити (×10 ³)	154,0±11,54	169,0±19,03	172,91±17,17	215,84±16,35 $P < 0,01$
Лейкоцити (×10 ⁹ кл/л)	6,17±0,39	6,70±0,50	8,87±0,59	8,35±0,68
Нейтрофіли (кл/мкл)	3564,2±37,43	3719,90±91,20	4661,35±52,23 $P < 0,05$	4720,0±49,23 $P < 0,05$
Лімфоцити (кл/мкл)	1785,42±20,65	2078,60±59,87	3026,83±44,98 $P < 0,05$	2562,98±20,13
Моноцити (кл/мкл)	534,37±25,09	653,1±16,09	883,05±25,70 $P < 0,001$	870,1±33,51 $P < 0,05$
CD4+Т-лімфоцити (кл/мкл)	536,41±19,90	424,09±81,20	679,20±15,11 $P < 0,05$	755,23±14,33 $P < 0,05$
Вірусне навантаження ВІЛ (РНК копій/мл)	15949,77±7318,85	13105,67±6039,81	10018,02±2002,74	5894,66±1005,22 $P < 0,05$

Примітка: P – достовірність різниці даного показника із показником до лікування.

Показовою була динаміка показника CD4+Т-лімфоцитів в одного хворого із III клінічною стадією ВІЛ-інфекції. До лікування у нього показник становив 351 кл/мкл та були прояви ротоглоткового кандидозу. Пацієнту призначено флуконазол 200 мг/добу впродовж 10 днів та розпочато шестимісячний курс нуклексу 1,5 г/добу. Явища кандидозу незабаром минули. Через 1 місяць лікування нуклексом CD4+Т-лімфоцити ще знизилися до 284 кл/мкл і постало питання про призначення АРТ. Проте, вирішено продовжити терапію нуклексом ще 1 місяць і сконтролювати рівень CD4+Т-лімфоцитів. Проте, в терміні 3-х місяців лікування кількість CD4+Т-лімфоцитів зросла більше, ніж удвічі і вже становила 610 кл/мкл, тож негайна необхідність у АРТ відпала. Надалі рівень CD4+Т-лімфоцитів стійко утримувався високим – 669 на 4-му місяці і 547 на 6-му місяці лікування, що відповідало нормальному рівню імунітету.

У цій групі пацієнтів впродовж 6 місяців лікування спостерігалася динаміка вірусного навантаження на зниження, але достовірною різниця стала тільки наприкінці курсу ($5894,66 \pm 1005,22$ копій/мл, у порівнянні з $15949,77 \pm 7318,85$ копій/мл на початку лікування, $P_1 < 0,001$). Невизначального рівня вірусне навантаження не досягло в жодного хворого, що говорило про непрямий опосередкований характер противірусної дії препарату.

Порівнюючи динаміку гематологічних показників між двома групами пацієнтів, які отримували різні схеми лікування нуклексом, можна відзначити, що дози препарату 0,75 і 1,5 г/добу володіли достатньою ефективністю стосовно гематологічних, імунологічних та вірусологічних показників у хворих, які вивчалися. Різниця полягала в більш вираженій активації еритроцитарного, тромбоцитарного та гранулоцитарного паростка у хворих, які отримували 1,5 г/добу нуклексу впродовж шести місяців. Крім того, вже через 1 місяць лікування в останній групі хворих, спостерігалася підвищення рівнів альбумінів ($78,3 \pm 5,91$ проти $46,7 \pm 6,02$ г/л, $P < 0,05$) і таким утримувалося надалі, що свідчило про посилення білковосинтетичної функції печінки. Інші біохімічні показники – АЛАТ, АСАТ, сечовина, креатинін, холестерин, глюкоза крові впродовж лікування залишалися без змін. Клінічних симптомів побічних ефектів препарату в усіх застосованих дозах чи алергізувальної дії не зафіксовано.

Виявлені під впливом нуклексу динамічні зміни таких трьох показників як загальна кількість лімфоцитів, CD4+Т-лімфоцитів і вірусно-

го навантаження взаємопов'язані і виразно пояснюють одне одного. Так, збільшення субпопуляції CD4+ Т-лімфоцитів зумовлена посиленою регенерацією всієї популяції лімфоцитів. Ймовірно також, що дріжджовий РНК-олігонуклеотид здатен забезпечувати оптимальні процеси диференціації лімфоцитів, підвищувати пластичні та функціональні можливості інфікованих та неінфікованих лімфоцитів, зменшувати процеси апоптозу. Ця сприятлива обставина сприяє збереженню субпопуляції Т-хелперів та супроводжується посиленням імунологічного контролю за вірусною реплікацією, знешкодженням вільних віріонів у сироватці крові. Оптимізація функціональної активності Т-хелперів має непрямі підтвердження у тому факті, що зниження кількості CD4+Т-лімфоцитів з переходом на вживання 0,25 г/добу нуклексу поєднується із низьким вірусним навантаженням. З результатів дослідження випливає, що стимуляція регенераторних можливостей імунокомпетентної системи проявляється вже при 0,75 г/добу нуклексу, а цитопротекторна дія – при 0,25 г/добу.

Вивчено цитокіни й імуноглобуліни крові 20 хворих, які отримували нуклекс у схемі 1,5 г/добу – 6 місяців. Як видно з представлених даних у таблиці 4, при обстеженні пацієнтів до лікування, порівняно із показниками у донорів, виявлено знижений рівень ІЛ-2 ($1,35 \pm 0,55$ пг/мл проти $2,7 \pm 0,37$ пг/мл, $P < 0,05$), підвищений ІЛ-4 ($3,27 \pm 0,18$ пг/мл проти $0,81 \pm 0,09$ пг/мл, $P < 0,05$) і підвищений ІЛ-10 ($12,04 \pm 1,64$ пг/мл проти $6,71 \pm 0,73$ пг/мл, $P < 0,001$). Такі зміни характеризують основні ланки ВІЛ-імунопатології: пригнічення Т1-хелперної функції і посилення ролі Т2-хелперної функції, що призводить до переключення регульованої імунної противірусної відповіді з клітинної на гуморальну. Підвищеним виявився TNF- α – $2,82 \pm 0,14$ пг/мл, порівняно із $1,90 \pm 0,44$ пг/мл у донорів, $P < 0,05$, що є проявом поліклональної активації макрофагів та В-клітин. TNF- α є потужним прозапальним цитокіном, він посилює респіраторний вибух нейтрофілів, сприяє проліферації Т- і В-лімфоцитів, активує природні кілери та макрофаги, посилює продукцію простагландинів E_2 і I_2 . У ВІЛ-інфікованих осіб він посилює реплікацію ВІЛ та прогресування хвороби.

Серед основних класів імуноглобулінів виявився підвищеним IgG ($21,83 \pm 3,16$ г/л, порівняно із $1,90 \pm 0,44$ г/л у донорів), що відображає поліклональну активацію В клітин (див. табл. 4).

Через 3 місяці лікування зміни стосувалися протизапальних цитокинів ІЛ-4, який знизився з $3,27 \pm 0,18$ пг/мл до $2,03 \pm 0,11$ пг/мл ($P_1 < 0,05$) та ІЛ-10, який знизився з $12,04 \pm 1,64$ г/л до $8,93 \pm 1,08$ г/л, $P_1 < 0,05$).

Ці інтерлейкіни пригнічують функцію ключової клітини ВІЛ-імунопатогенезу – Т-хелперів 1 типу (CD4+Т-лімфоцити). Зниження їх активності дало можливість відновитися тим клітинним реакціям, які залежні від Т-хелперів 1 типу. Через 6 місяців лікування зріс до норми ІЛ-2 ($2,91 \pm 0,36$, порівняно із показником до початку лікування - $1,35 \pm 0,55$, $P_1 < 0,05$), що пов'язано із відновленням популяції та функціональної здатності Т-хелперів 1 типу (табл. 4).

Таблиця 4

Імунологічні показники у ВІЛ-інфікованих жінок

Показники	Донори	ВІЛ-інфіковані особи (n=20)		
	(n=30)	До лікування	Через 3 міс. лікування	Через 6 міс. лікування
ІЛ-2 (пг/мл)	$2,7 \pm 0,37$	$1,35 \pm 0,55$ $P < 0,05$	$2,38 \pm 0,61$	$2,91 \pm 0,36$ $P_1 < 0,05$
ІЛ-4 (пг/мл)	$0,81 \pm 0,09$	$3,27 \pm 0,18$ $P < 0,05$	$2,03 \pm 0,11$ $P_1 < 0,05$	$2,14 \pm 0,37$
ІЛ-10 (пг/мл)	$6,71 \pm 0,73$	$12,04 \pm 1,64$ $P < 0,001$	$8,93 \pm 1,08$ $P_1 < 0,05$	$9,88 \pm 1,11$
TNF- α (пг/мл)	$1,90 \pm 0,44$	$2,82 \pm 0,14$ $P < 0,05$	$2,52 \pm 0,24$	$1,96 \pm 0,39$ $P_1 < 0,05$
IgG (г/л)	$10,32 \pm 3,14$	$21,83 \pm 3,16$ $P < 0,05$	$19,13 \pm 3,21$ $P < 0,05$	$18,82 \pm 2,81$ $P < 0,05$
IgA (г/л)	$2,51 \pm 1,12$	$2,39 \pm 0,43$	$2,97 \pm 0,23$	$1,94 \pm 0,31$
IgM (г/л)	$2,31 \pm 0,37$	$2,97 \pm 0,45$	$2,59 \pm 0,27$	$2,11 \pm 0,14$

Примітки: Р-достовірність різниці показників між ВІЛ-інфікованими особами до лікування та донорами, P_1 - достовірність різниці даного показника з показником до лікування.

Висновки

1. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які не отримують антиретровірусної терапії, нуклекс у дозі 0,75 і 1,5 г/добу спричинював гемопоетичний вплив на кістковий мозок – підвищувався рівень еритроцитів, тромбоцитів, нейтрофілів, лімфоцитів, моноцитів у периферійній крові.

2. Під впливом 0,75 і 1,5 г/добу нуклексу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів проявлялося стійке зростання субпопуляції CD4+Т-лімфоцитів в периферійній крові.

3. У дозі 0,25-0,5 г/добу нуклекс проявляв цитопротекторний ефект стосовно лімфоцитів і забезпечував стабільний рівень субпопуляції CD4+Т-лімфоцитів у ВІЛ-інфікованих осіб, які не отримували антиретровірусної терапії.

4. Зростання субпопуляції CD4+Т-лімфоцитів посилювало механізми імунологічного специфічного контролю над вірусною реплікацією ВІЛ та супроводжувалося зниженням вірусного навантаження, але, невизначального рівня воно не досягало.

5. Нуклекс у дозі 1,5 г/добу впродовж 3-6 місяців призводив до відновлення рівня ІЛ-2 та зниження підвищених рівнів ІЛ-4, ІЛ-10, TNF- α .

Література

1. Запорожан В.М. ВІЛ-інфекція і СНІД / В.М. Запорожан, М.Л. Аряєв. - [2-ге вид., перероб. і доп.]. - Київ: Здоров'я, 2004. - 636 с.
2. Бартлетт Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции / Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, П. Фам. - М.: Р.Валент, 2010. - 490 с.
3. Comprehensive analysis of unique cases with extraordinary control over HIV replication / D. Mendoza, S.A. Johnson, B.A. Peterson [et al.] // Blood. - 2012. - Vol. 119 (20). - P. 4645-4655.
4. Развитие ВИЧ-инфекции: что на него влияет, а что нет [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <http://www.aids.ru/whatnext/progress.shtml>
5. Найден ген, блокирующий прогрессирование ВИЧ-инфекции [Електронний ресурс] // Новости медицины и фармации. - 2008. - № 5 (237). - Режим доступу: <http://novosti.mif-ua.com/archive/issue-4611/#rubric-4683>
6. HIV-1-specific IL-21+ CD4+ T cell responses contribute to durable viral control through the modulation of HIV-specific CD8+ T cell function [Електронний ресурс] / M.F. Chevalier, B. Julg, A. Pyo [et al.] // J. Virol. - 2010. - № 3. - Режим доступу: <http://www.hem-aids.ru/node/1950>.
7. Ткачук З.Ю. Вплив препаратів дріжджової РНК на проліферацію стовбурових клітин кісткового мозку мишей при сингенній трансплантації / З.Ю.Ткачук, Т.Г. Яковенко // Доп. НАН України. - 2006. - № 12. - С. 161-166.
8. Ткачук З.Ю. Спосіб лікування запальних захворювань та пов'язаних з ним розладів та спосіб покращення рівня показників крові з використанням очищеної дріжджової РНК / Патент України, 2004. - № 66416.
9. HIV disease progression despite suppression of viral replication is associated with exhaustion of lymphopoiesis / Delphine Sauce, Martin Larsen, Solène Fastenackels [et al.] // Blood. - 2011. - Vol. 117. - P. 5142-5151.
10. CD4 - CCR5 interaction in intracellular compartments contributes to receptor expression at the cell surface [Електронний ресурс] / L. Achour, M.G. Scott, H. Shirvani [et al.] - Режим доступу: <http://www.hem-aids.ru/node/1841>
11. Фролов В.М. Вплив противірусного препарату нуклексу на показники клітинної ланки імунітету у хворих на хронічний вірусний гепатит С / В.М. Фролов, Я.А. Соцька, О.В. Круглова, З.Ю. Ткачук // Український морфологічний альманах. - 2012. - Т. 10, № 1. - С. 99-105.

Дикий Б.М., Грижак І.Г., Ткачук З.Ю. *Зміни гематологічних та імунологічних показників у ВІЛ-інфікованих осіб під впливом нуклеусу.*

30 ВІЛ-інфікованих осіб (12 жінок і 18 чоловіків) с рівнем CD4+Т-лімфоцитів 351-706 клітин в мікролітрі крові, яким не застосовано антиретровірусної терапії, отримували нуклекс впродовж 6 місяців. Встановлено, що в пацієнтів зростали рівні CD4+Т-лімфоцитів та інтерлейкіну-2. Знижувалися рівні інтерлейкінів 4, 10 і TNF- α . Вірусне навантаження зменшувалося та не досягало невизначально-го значення. Імунологічні та протівірусні ефекти нуклексу вищі при застосуванні препарату у дозі 0,75 і 1,5 г/добу.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, нуклекс, імунотропний і протівірусний ефекти.

Резюме

Дикий Б.М., Грижак І.Г., Ткачук З.Ю. *Изменения гематологических и иммунологических показателей у ВИЧ-инфицированных лиц под влиянием нуклеуса.*

30 ВИЧ-инфицированных лиц (12 женщин и 18 мужчин) с уровнем CD4+Т- лимфоцитов 351-706 клеток в микролитре крови, которые не употребляли антиретровирусную терапию, принимали нуклекс на протяжении 6 месяцев. Установлено, что у пациентов возрастали уровни клеток крови, количество CD4+Т-лимфоцитов и интерлейкина-2. Уменьшался уровень интерлейкинов 4, 10 и TNF- α . Вирусная нагрузка уменьшалась, но не достигала неопределяемого значения. Иммунологические и противовирусные эффекты нуклекса более выражены при применении препарата в дозе 0,75 и 1,5 г/сутки.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, нуклекс, иммунотропный и противовирусный эффекты.

Summary

Dikiy B.M., Grigak I.G., Tkachuk Z.Yu. *Changes of haematological and immunological indexes at the HIV-infected persons under influencing of nuclex.*

30 HIV-infected person (12 women and 18 man) with the level of CD4+T-lymphocytes 351-706 cells in 1 cu mm was accepting nuclex during 6 month but they was not using antiviral therapy. It is set that the level of CD4+T-lymphocytes, interleucine 2 was increase. The interleucines 4, 10, TNF- α and viral loading was decrease but do not one get the undetermining level. The immunological and antiviral effects of nuclex are most expressive in the person which used preparation in dose 0.75 and 1.5 gram per day.

Key words: HIV-infections, nuclex, immunological and antiviral effects.

Рецензент: д.мед.н., проф. І.В. Лоскутова

РОЛЬ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ФОРМУВАННІ ЕКСУДАТИВНОГО СЕРЕДЬНОГО ОТИТУ

Т.Ю. Запорожець

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ

Останнім часом спостерігається зростання кількості хворих на ексудативний середній отит (ЕСО), в тому числі з формуванням хронічного рецидивного характеру. Встановлено, що у хворих на хронічний ЕСО мають місце порушення функції клітин макрофагальної фагоцитуючої системи (МФС) – зниження фагоцитарної активності в організмі в цілому на тлі збільшення функції макрофагів в осередку запалення [1, 2, 4, 7, 9, 12]. Проведені дослідження довели, що в обстежених з хронічною формою ЕСО було виявлено порушення клітинної та гуморальної ланок системного імунітету. Так, у 40% пацієнтів зафіксовано зменшення кількості Т-лімфоцитів та клітин з фенотипом CD4+, НК-клітин, пригнічення метаболічної активності нейтрофілів. Дослідження рівня прозапальних ЦК (IL-1 β , TNF α та IL-6) у сироватці крові виявили їх суттєве зростання в період загострення при хронічному перебігу ЕСО [3, 5, 10, 11]. Водночас встановлено зниження концентрації γ -IFN у сироватці крові у спонтанному та індукованому тестах у всіх пацієнтів на ЕСО [6].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи на тему «Імунні та імунопатологічні особливості ексудативних середніх отитів, імунорекорекція, імунореабілітація» (№ держреєстрації 0111U009618).

Метою роботи було дослідження змін концентрації прозапальних цитокінів у сироватці крові хворих в залежності від форми клінічного перебігу ексудативного середнього отиту.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 83 хворих на ЕСО віком від 19 до 50 років, з яких було 39 (47%) жінок та 44 (53%) чоловіків. Хворих із гострим перебігом ЕСО було 38 пацієнтів і з хронічним – 45 хворих. По тяжкості клінічного перебігу у хворих із гострим процесом запального процесу у середньому вусі 39 пацієнтів діагностовано катаральна форма (до 1 місяця) та секреторна (до 3-х місяців) – 17 пацієнтів. У 10 хворих з хронічним перебігом хвороби встановлена секреторна форма (рецидиви хвороби) та у 17 осіб зареєстрована мукозна форма ЕСО.

Екологічна і клінічна імунологія та імунореабілітація