

ХАРАКТЕРИСТИКА УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ (TNF α , IL-6, IL-10) И ИХ РАСТВОРИМЫХ РЕЦЕПТОРОВ (SRp55 TNF α , SRp75 TNF α , SR IL-6) У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Маркелова Е.В.¹, Сотниченко С.А.², Скляр Л.Ф.¹,
Сафронов А.Е.¹

¹ ГОУ ВПО Владивостокский государственный медицинский университет, г. Владивосток

² ГУ Краевой клинический центр по профилактике СПИД и инфекционных заболеваний, г. Владивосток

Резюме. Были обследованы пациенты с ВИЧ-инфекцией (1 группа), с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом (2 группа) и с туберкулезом легких (3 группа). Содержание цитокинов (TNF α , IL-6, IL-10) и их растворимых рецепторов (SRp55 TNF α , SRp75 TNF α , SR IL-6) определяли в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. Больные до начала и на момент исследования не получали противовирусной терапии. Выявлены особенности, отражающие вектор и степень выраженности изменений иммунореактивности обследуемых. У больных туберкулезом на фоне умеренного повышения TNF α зарегистрировано увеличение IL-10 и IL-6, значительное нарастание SR IL-6, относительно более низкие показатели SRp75 TNF α и дефицит SRp55 TNF α . В группах больных ВИЧ-инфекцией и ВИЧ-ассоциированным туберкулезом в целом, за исключением IL-10, направленность изменений была однотипной: гиперпродукция TNF α и его растворимых рецепторов I и II типа, увеличение уровня IL-6 на фоне недостатка его растворимого рецептора. Корреляционный анализ показал наличие сильной прямой зависимости между TNF α и уровнем вирусной нагрузки у больных IVB и V стадиями ВИЧ-инфекции и ВИЧ-ассоциированного туберкулеза, что подтверждает важную роль TNF α в патогенезе ВИЧ-инфекции и ее прогрессировании. Выявлена разнонаправленная динамика уровня исследуемых цитокинов и их растворимых рецепторов по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции в 1 и 2 группах больных, что позволило разработать дополнительные дифференциально-диагностические критерии ВИЧ-ассоциированного туберкулеза.

Ключевые слова: цитокины, растворимые рецепторы цитокинов, ВИЧ-инфекция, ВИЧ-ассоциированный туберкулез.

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

CHARACTERISTICS OF CYTOKINE PROFILE LEVEL (TNF, IL-6, IL-10) AND THEIR SOLUBLE RECEPTORS (SRp55 TNF α , SRp75 TNF α , SR IL-6) IN THE PATIENTS WITH HIV, HIV-ASSOCIATED TUBERCULOSIS AND PULMONARY TUBERCULOSIS

Адрес для переписки:

Маркелова Елена Владимировна
690002, г. Владивосток, пр. Острякова, 2.
Тел./факс: (4232) 45-07-00.
E-mail: patphis-vl@mail.ru

Abstract. Three groups of patients were investigated as follows: 1st group, HIV-infected patients, 2nd group, patients with HIV-associated tuberculosis, the 3rd group, persons with pulmonary tuberculosis. The amounts of cytokines (TNF α , IL-6, IL-10) and their soluble receptors (SRp55 TNF α , SRp75 TNF α , SR IL-6) were

evaluated in blood serum by solid-phase immuno-enzyme technique. The patients did not receive antiviral therapy before, or during the investigations. Some features are revealed reflecting a direction and significance of changes in immune reactivity of the patients. In the patients with tuberculosis, IL-10 and IL-6 levels were increased, along with pronounced rise of srIL-6, relatively low index of SRp75 TNF α and deficiency of SRp55 TNF α , associated with moderate increase in TNF α . In the patients with HIV and HIV-associated tuberculosis, the direction of alterations were found to be similar, except of IL-10, i.e., a hyper-production of TNF α and its soluble type I and II receptors, increased IL-6 level in combination with lack of its soluble receptor. Correlation analysis showed a strict dependence between TNF α and viral load in the patients with IVB and V stage of HIV, and HIV-associated tuberculosis that argues for significance of TNF α in pathogenesis of HIV-infection and its progression. We have found differential trends in dynamics of cytokines under study and their soluble receptors in the course of HIV-infection progression in the groups I and II of patients, that allowing us of elaborating additional diagnostic criteria of HIV-associated tuberculosis. (*Med. Immunol.*, vol. 10, N 6, pp 519-526)

Введение

ВИЧ-инфекция и туберкулез — это две взаимосвязанные эпидемии, являющиеся ведущими инфекционными причинами смертности во всем мире [2, 4, 5, 6].

ВИЧ-индуцированная иммунодепрессия значительно повышает риск развития туберкулеза как вследствие реактивации латентной микобактериальной инфекции, так и свежего экзогенного заражения, особенно в ситуации широкого распространения туберкулезной инфекции в Российской Федерации. По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции отмечается уменьшение числа и ослабление функции CD4-лимфоцитов, вследствие чего иммунная система теряет способность предупреждать рост и локализовать распространение микобактерий туберкулеза. Именно поэтому при ВИЧ-инфекции наиболее часто встречаются диссеминированные, остро прогрессирующие формы туберкулезного процесса в легких, довольно высока частота его внелегочных форм, а также сочетание легочных и внелегочных поражений [1].

Данные исследований в этой области свидетельствуют, что эпидемия ВИЧ-инфекции влияет на эпидемию туберкулеза: во-первых, ВИЧ-инфекция увеличивает вероятность инфицирования *Mycobacterium tuberculosis* [10]. Во всем мире 7,65% из 8,6 миллиона ежегодно новых случаев туберкулеза регистрируется среди ВИЧ-инфицированных. Во-вторых, ВИЧ-инфекция способствует развитию активной формы туберкулеза у лиц ранее инфицированных *M. tuberculosis*. Также доказано, что ВИЧ-инфекция повышает риск рецидива туберкулеза, который, в свою очередь, является одной из ведущих причин смерти среди лиц, больных ВИЧ-инфекцией [1]. Причем как суперинфекция туберкулез развивается на ранних фазах ВИЧ-инфекции при относительно высоких показателях CD4⁺ клеток [10].

Сложный процесс взаимодействия возбудителей с организмом хозяина складывается из многих компонентов, основными из кото-

рых являются патогенные свойства возбудителя и способность иммунной системы адекватно реагировать на внедрение чужеродного агента.

ВИЧ-индуцированное подавление и потеря CD4⁺, вероятно, объясняют увеличенный риск активации микобактерий туберкулеза, а развитие коинфекции зависит от баланса между состоятельностью микробной агрессии и компетентностью иммунной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов.

В настоящее время известно, что цитокины играют одну из важных ролей в иммунопатогенезе ВИЧ-инфекции [3, 8]. Они действуют в двух направлениях: как положительный и отрицательный фактор. В первом случае — сдерживание, а во втором — репликация вируса и нарушение регуляции иммунитета. Исследования цитокиновой регуляции механизмов развития туберкулезной инфекции у ВИЧ-инфицированных немногочисленны и нередко противоречивы [7, 9].

Целью настоящего исследования было охарактеризовать особенности цитокинового профиля больных ВИЧ-инфекцией, ВИЧ-ассоциированным туберкулезом и туберкулезом легких.

Материалы и методы

Было обследовано 117 пациентов с ВИЧ-инфекцией (1 группа), 90 больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом (2 группа) и 32 человека с туберкулезом легких (3 группа). Диагноз ВИЧ-инфекции устанавливался на основании эпидемиологических, клинических и лабораторных данных. В соответствии с классификацией В.И. Покровского (2001) III стадия ВИЧ-инфекции была диагностирована у 23 больных (19,7%); IVA — у 21 (17,9%) больных; IVB — у 33 чел. (28,2%); IVB — у 29 чел. (24,8%); V стадия — у 11 (9,4%) больных.

Диагноз туберкулеза устанавливался на основании комплексного клинико-рентгенологического, бактериоскопического и бактериологического исследований. У больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом III стадия

ВИЧ-инфекции диагностирована у 14 чел. (15,6%); IVA стадия — у 22 чел. (24,4%); IVB стадия — у 24 чел. (26,7%); IVB стадия — у 20 чел. (22,2%); V стадия — у 10 чел. (11,1%). В структуре заболеваемости туберкулезом у больных ВИЧ-инфекцией легочные формы диагностированы у 83 (92,2%) пациентов, внелегочные — у 7 (7,8%) больных, при этом в 5 случаях отмечалось сочетание легочного и внелегочного процессов. 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%). У 2 больных с изолированным внелегочным процессом наблюдался туберкулез периферических лимфатических узлов. При сочетанном легочном и внелегочном туберкулезе в 5 случаях определялся милиарный процесс. Все больные милиарным (5), а также 3 больных с диссеминированным и 2 с инфильтративным туберкулезом легких были больны СПИДом (V стадией ВИЧ-инфекции).

Содержание цитокинов (TNF α , IL-6, IL-10) и их растворимых рецепторов (SRp55 TNF α , SRp75 TNF, SR IL-6) определяли в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов «R&D Diagnostics Inc.» (США). Расчеты количества цитокинов и их растворимых рецепторов проводили путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы и выражали в пг/мл.

Больные до начала и на момент исследования не получали противовирусной терапии. Контрольную группу составили 50 практически здоровых лиц того же возраста и пола. Результаты исследования обрабатывались с использованием программы «Биостат». Проверку нормальности выборок проводили с помощью оценок коэффициентов асимметрии и эксцесса, а также критериев χ^2 и Колмогорова—Смирнова. При нормальном распределении переменных проверку гипотезы о равенстве выборочных средних выполняли с использованием t-критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок. Для оценки различий между зависимыми выборками применяли непараметрический критерий Вилкоксона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Степень зависимости между различными параметрами внутри исследуемых групп оценивали с помощью ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований выявлены значительные отличия цитокинового профиля у больных анализируемых групп от показателей контроля. Установлена гиперпродукция как раннего (TNF α), так и позднего (IL-6) провоспалительных цитокинов, тогда как уровень противовоспалительного медиатора IL-10 статистически значимо не изменялся (табл. 1). Можно лишь отметить более высокие значения IL-10 в группе больных туберкулезом ($64,10 \pm 21,87$ пг/мл против $14,43 \pm 1,25$ пг/мл; $p > 0,05$) и существенный разброс индивидуальных

ТАБЛИЦА 1. УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ И ИХ РАСТВОРИМЫХ РЕЦЕПТОРОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ РАЗНЫХ ГРУПП И ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

Исследованные показатели M \pm m пг/мл	Группы обследованных			
	Здоровые люди (n = 50)	Обследованные больные		
		Туберкулезом (n = 32)	ВИЧ-инфекцией (n = 117)	ВИЧ-ассоциированным туберкулезом (n = 90)
		1	2	3
TNF α	0,95 \pm 0,32	10,52 \pm 5,96*** $p_{1-2} < 0,001$	108,58 \pm 18,62*** $p_{2-3} < 0,01$	44,22 \pm 10,32*** $p_{1-3} < 0,01$
SRp55 TNF α	390,11 \pm 38,04	167,50 \pm 43,33*** $p_{1-2} < 0,001$	770,12 \pm 20,02*** $p_{2-3} > 0,05$	766,57 \pm 10,32*** $p_{1-3} < 0,001$
SRp75 TNF α	2673,36 \pm 58,00	4902,16 \pm 565,89*** $p_{1-2} < 0,001$	8421,23 \pm 971,02*** $p_{2-3} > 0,05$	10887,45 \pm 851,32*** $p_{1-3} < 0,001$
IL-6	1,99 \pm 0,53	54,51 \pm 24,15* $p_{1-2} > 0,05$	18,46 \pm 7,35* $p_{2-3} > 0,05$	30,57 \pm 8,66** $p_{1-3} > 0,05$
SR IL-6	3120,00 \pm 18,00	4332,00 \pm 31,75*** $p_{1-2} < 0,001$	2812,00 \pm 30,66*** $p_{2-3} < 0,001$	2010,80 \pm 39,44*** $p_{1-3} < 0,001$
IL-10	14,43 \pm 1,25	64,10 \pm 21,87* $p_{1-2} < 0,05$	18,84 \pm 2,60 $p_{2-3} > 0,05$	26,39 \pm 3,11*** $p_{1-3} > 0,05$

Примечание. Статистическая достоверность различий с группой контроля: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; $p_{1,2,3}$ — сравниваемые группы.

значений (от 0,12 пг/мл до 648,3 пг/мл), что отражает гетерогенность типов иммунного реагирования у этой категории больных. При этом среди больных анализируемых групп степень изменения цитокинового профиля была различной. Наиболее высокий уровень TNF α регистрировался у больных с ВИЧ-инфекцией ($108,58 \pm 18,62$ пг/мл), он в 50-100 раз превышал показатели контрольной группы, в 10 раз – у больных туберкулезом и 2-3 раза – у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом ($p < 0,001-0,01$). Полученные данные подтверждают мнение большинства авторов [8, 11, 18], что TNF α играет особую роль в патогенезе ВИЧ-инфекции, вызывая репликацию вируса иммунодефицита человека и горизонтальное распространение инфекции. Как уже отмечалось, 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 (табл. 1). В то же время уровень IL-10 был максимальным в группе больных туберкулезом и наиболее низким у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Для суждения о состоянии баланса раннего и позднего провоспалительных цитоки-

нов к противовоспалительному медиатору нами проведен расчет коэффициентов TNF α /IL-10 и IL-6/IL-10. Как видно на рисунке 1, у больных с ВИЧ-инфекцией преобладает продукция TNF α , у больных туберкулезом, напротив, позднего провоспалительного цитокина (IL-6), тогда как у пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом регистрируется одновременное, практически равнозначное повышение обоих коэффициентов. Как было показано ранее, все эти цитокины способны активировать процессы транскрипции генов ВИЧ-1 и экспрессию вирусных белков [15]. Это согласуется с мнением авторов, что изменение цитокинового профиля может быть значительно более сложным, чем первоначально предполагаемое простое перераспределение от Th1- к Th2-субпопуляциям [13]. Полученные данные важны как для понимания особенностей патогенеза изучаемых инфекций, так и для практического здравоохранения в качестве критериев диагностики.

Как известно, реализация функциональной активности цитокинов происходит в результате их взаимодействия с соответствующими рецепторами на клетках-мишенях. Рецепторы цитокинов могут отделяться от клетки путем органического протеолиза (шеддинга) с появлением их в биологических жидкостях. Имеется два типа рецептора для TNF α . Рецептор 1-го типа (CD 120a) имеет молекулярную массу около 55 kDa (SRp55 TNF α), рецептор 2-го типа (CD 120b) – около 75 kDa (SRp75 TNF α). Цитоплазматические домены этих рецепторов лишены сходства, что указывает на их различные сигнальные функции. Рецепторы TNFR1 и TNFR2 индуцируют в клетках разный ответ. Через рецептор 75 kDa TNF α стимулирует пролиферацию Т-клеток, через рецептор 55 kDa – индуцирует гибель клетки путем апоптоза. Растворимые рецепторы связывают TNF и действуют как ингибиторы его биологической активности [4].

В наших исследованиях установлено повышение количества растворимого рецептора TNF α II типа (SRp75) в сыворотке крови больных всех групп по сравнению с их уровнем в контроле (табл. 1). Наиболее высокие его значения зафиксированы при ВИЧ-ассоциированном туберкулезе ($10887,45 \pm 851,32$ пг/мл). Изменения показателей растворимых рецепторов TNF α I типа (SRp55) и SR IL-6 было не столь однозначным. У больных ВИЧ-инфекцией и ВИЧ-ассоциированным туберкулезом выявлено повышение уровня SRp55 TNF α и снижение количества SR IL-6 ($p < 0,001$). Тогда как у больных туберкулезом, напротив, зарегистрировано двухкратное, по сравнению с контрольной группой и в 3-5 раз по отношению к больным

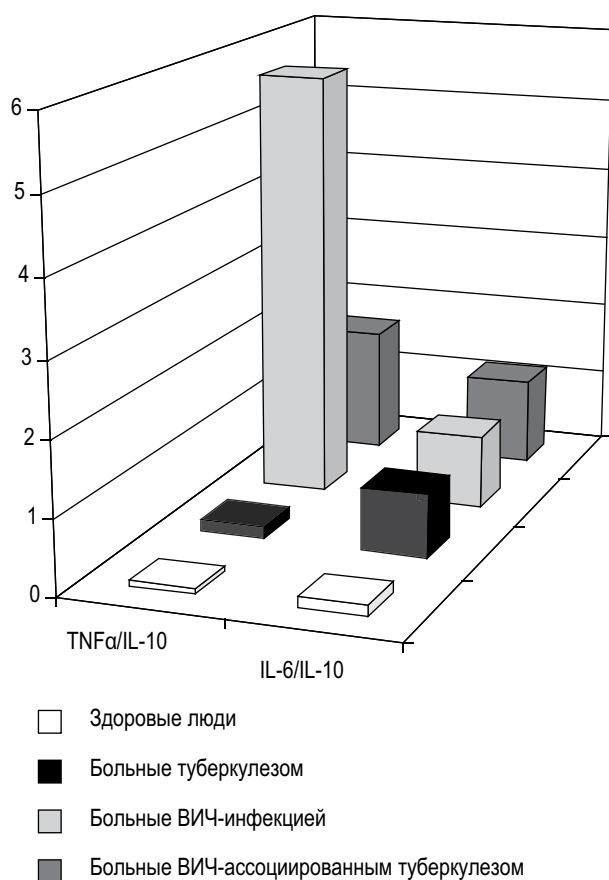


Рисунок 1. Соотношение про- и противовоспалительных цитокинов в крови больных разных групп

ВИЧ-инфекцией и ВИЧ-ассоциированным туберкулезом снижение SR TNF α I типа и статистически значимое увеличение SR IL-6. Выявленная разнонаправленная динамика уровня растворимых рецепторов позволила разработать дополнительные дифференциально-диагностические критерии туберкулеза и ВИЧ-инфекции.

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 ВИЧ-инфекции. Результаты позволили констатировать, что как у больных ВИЧ-инфекцией, так и у пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом гиперцитокинемия коррелировала с тяжестью персистирующей инфекцией (табл. 2-5). Показано, что TNF α способствует вирусной репликации и, следовательно, гибели CD4⁺ иммунных клеток. Кроме того, TNF α подает сигнал смерти через рецептор TNF α I типа (p55) и Fas-антиген (Apo-1, CD95⁺), инициируя каскад реакций, приводящих к апоптозу CD4⁺ клеток [17]. Большое значение имеют характеристики возбудителя, в частности существование штаммов с разной патогенностью, с менее выраженной способностью к репродукции и низкой вирусной нагрузкой [6]. Проведенный корреляционный анализ между уровнем цитокинов и величиной вирусной нагрузки (ВН) 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 ($r = 0,78$; $p < 0,05$; $r = 0,83$; $p < 0,05$ соответственно). Известно, что TNF α оказывает наиболее сильное воздействие на ВИЧ-экспрессию в хронически инфицированных клетках в постинтегративной фазе жизненного цикла вируса [3]. Полученные нами результаты подтверждают важную роль TNF α в патогенезе ВИЧ-инфекции и ее прогрессировании. Высокий уровень IL-6 у больных ВИЧ-инфекцией IVA-V стадий, а у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом с IVB-V стадиями свидетельствует о выраженности острофазного ответа и об ослаблении у них функциональной активности Т-хелперов I типа, что способствует прогрессии ВИЧ-инфекции [16]. Существует гипотеза, согласно которой при ВИЧ-инфекции постоянно циркулирует IL-6. Этот провоспалительный цитокин опосредованно (через активацию моноцитов и Т-хелперов) используется вирусом для усиления своей репликации и играет ключевую роль в обеспечении В-клеточной активации при ВИЧ-инфекции [15].

По мере прогрессирования заболевания в двух анализируемых группах отмечен разнонаправленный характер изменений уровня рас-

творимых 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 ВИЧ содержание SRp75 TNF α возрастало ($p > 0,05$), в то время как у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, напротив, вдвое снижалось ($11047,82 \pm 486,00$ пг/мл против $6426,54 \pm 424,52$ пг/мл соответственно, $p < 0,01$). Полученные данные согласуются с результатами о раннем (уже в бессимптомной стадии) увеличении растворимого рецептора TNF α II типа и нарастании его содержания при прогрессировании ВИЧ-инфекции [11, 12]. В терминальной стадии ВИЧ-ассоциированного туберкулеза, вероятно, происходит истощение его продукции, что может свидетельствовать о глубоких нарушениях функции Т-клеток.

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 в стадию СПИДа (табл. 2, 3). 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 стадии ВИЧ-инфекции (табл. 4, 5).

При анализе уровня IL-10 в сыворотке крови больных с разными стадиями ВИЧ-инфекции выявлено статистически значимое ($p < 0,001$) снижение его содержания в III и IVA стадиях, тенденция к увеличению в IVB стадии и достоверно увеличение IL-10 в стадии СПИДа (V стадии). Тогда как у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом содержание IL-10 в сыворотке крови было повышенным на всех стадиях ВИЧ-инфекции с наиболее высокими значениями в IVB и IVB стадиях (табл. 4). Полученные данные подтверждают мнение авторов, показавших, что доля клеток, продуцирующих IL-10, наиболее высока у пациентов с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции [8, 15].

Проведенное исследование позволило выявить целый ряд особенностей, отражающих вектор изменений иммунореактивности обследуемых. У больных туберкулезом на фоне умеренного повышения TNF α зарегистрировано увеличение IL-10 и IL-6, значительное нарастание SR IL-6, относительно более низкие показатели SRp75 TNF α и дефицит SRp55 TNF α .

ТАБЛИЦА 2. УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ И ИХ РАСТВОРИМЫХ РЕЦЕПТОРОВ У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ СТАДИЯМИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Исследованные показатели M±m пг/мл	Исследуемые группы				
	Больные ВИЧ-инфекцией, n = 117				
	III ст.	IVA ст.	IVB ст.	IVC ст.	V ст.
TNFα	160,20±34,23***	79,01±26,08**	48,00±7,43***	58,97±7,09***	104,09±3,63***
SRp55 TNFα	800,00±0,50***	748,77±37,08***	770,46±57,37***	703,40±37,84***	673,30±58,66***
SRp75 TNFα	5940,84±346,80***	5045,00±689,36***	6475,90±1420,00**	9862,26±246,62***	11047,82±486,00***
IL-6	2,55±1,27	6,70±1,82***	9,34±2,80***	31,13±10,99**	19,66±4,10***
SR IL-6	5530,00±60,00***	2975,50±24,65**	1232,60±356,80***	1471,80±565,10**	2848,50±176,00
IL-10	5,62±0,80***	4,91±0,01***	11,57±5,25	41,33±15,56	46,11±10,50***

Примечание. Статистическая достоверность различий с группой контроля: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001.

ТАБЛИЦА 3. СТАТИСТИЧЕСКАЯ ДОСТОВЕРНОСТЬ РАЗЛИЧИЙ УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ И ИХ РАСТВОРИМЫХ РЕЦЕПТОРОВ У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ СТАДИЯМИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Исследованные показатели	Статистическая достоверность различий между группами									
	III ст.		IV ст.		IVB ст.		IVC ст.		V ст.	
	p ₁ -p ₂	p ₁ -p ₃	p ₁ -p ₄	p ₁ -p ₅	p ₂ -p ₃	p ₂ -p ₄	p ₂ -p ₅	p ₃ -p ₄	p ₃ -p ₅	p ₄ -p ₅
TNFα	> 0,05	< 0,01	< 0,01	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
SRp55 TNFα	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
SRp75 TNFα	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001	> 0,05	< 0,001	< 0,001	< 0,05	< 0,01	> 0,05
IL-6	> 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,001	> 0,05	< 0,05	< 0,001	> 0,05	< 0,05	> 0,05
SR IL-6	< 0,001	< 0,001	< 0,01	< 0,001	< 0,001	< 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,01	< 0,05
IL-10	> 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,01	> 0,05	< 0,001	< 0,001	> 0,05	< 0,01	> 0,05

Примечание. p₁₋₅ – стадии ВИЧ-инфекции, где p₁ – III, p₂ – IV, p₃ – IVB, p₄ – IVC, p₅ – V стадия.

ТАБЛИЦА 4. УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ И ИХ РАСТВОРИМЫХ РЕЦЕПТОРОВ У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ СТАДИЯМИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Исследованные показатели M±m, пг/мл	Исследуемые группы				
	Больные ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, n = 90				
	III ст.	IVA ст.	IVB ст.	IVC ст.	V ст.
TNFα	9,05±4,38	5,69±2,05*	37,31±20,64	59,70±27,25*	88,38±12,58***
SRp55 TNFα	750,30±49,67***	800,00±10,00***	677,30±34,03***	772,80±24,73***	712,10±56,08***
SRp75 TNFα	8223,33±347,80***	8667,35±964,80***	10052,41±1242,31***	11863,22±624,55***	6426,54±424,52***
IL-6	3,18±1,08	3,03±1,78	25,25±8,59**	33,23±12,84*	45,34±11,26**
SR IL-6	1492,00±45,31***	2515,40±245,20**	4589,50±281,80***	4583,40±349,10***	2178,30±127,90***
IL-10	20,00±1,15**	18,64±4,82	29,57±4,59**	33,12±5,06**	19,22±1,99*

Примечание. Статистическая достоверность различий с группой контроля: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001.

ТАБЛИЦА 5. СТАТИСТИЧЕСКАЯ ДОСТОВЕРНОСТЬ РАЗЛИЧИЙ УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ И ИХ РАСТВОРИМЫХ РЕЦЕПТОРОВ У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ СТАДИЯМИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Исследованные показатели	Статистическая достоверность различий между группами									
	P ₁ -P ₂	P ₁ -P ₃	P ₁ -P ₄	P ₁ -P ₅	P ₂ -P ₃	P ₂ -P ₄	P ₂ -P ₅	P ₃ -P ₄	P ₃ -P ₅	P ₄ -P ₅
TNF α	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,001	> 0,05	> 0,05	< 0,001	> 0,05	> 0,05	> 0,05
SRp55 TNF α	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,01	> 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05
SRp75 TNF α	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,05	> 0,05	< 0,01	< 0,05	< 0,001	< 0,05	> 0,001
IL-6	> 0,05	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,05	< 0,01	> 0,05	> 0,05	> 0,05
SR IL-6	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,01	< 0,001	< 0,01	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,01
IL-10	> 0,05	< 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Примечание. P₁₋₅ – стадии ВИЧ-инфекции, где P₁ – III, P₂ – IVА, P₃ – IVБ, P₄ – IVВ, P₅ – V стадия.

В группах больных ВИЧ-инфекцией и ВИЧ-ассоциированным туберкулезом в целом, за исключением IL-10, направленность изменений была однотипной: гиперпродукция TNF α и его растворимых рецепторов I и II типа, увеличение уровня IL-6 на фоне недостатка его растворимого рецептора, тогда как содержание IL-10 было повышенным только у больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом. Следует отметить также и различия в степени выраженности указанных изменений. В бессимптомной стадии ВИЧ-ассоциированного туберкулеза в крови выявлено значительное повышение растворимого рецептора II типа TNF α , дефицит растворимого рецептора IL-6 и увеличение IL-10. Уровень TNF α < 20 пг/мл, SR IL-6 < 2000 пг/мл и SR II TNF α > 7000 пг/мл являются дополнительными дифференциально-диагностическими признаками бессимптомной стадии ВИЧ-ассоциированного туберкулеза, тогда как у больных ВИЧ-инфекцией в бессимптомную стадию зарегистрирована гиперпродукция TNF α , дефицит IL-10, резкое увеличение растворимого рецептора IL-6 и относительно меньшее нарастание SR II TNF α .

По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции нарастал уровень TNF α , SR II типа TNF α , IL-6 и снижался (в IVБ и IVВ стадиях) SR IL-6, количество IL-10 возрастало только в терминальную стадию. У больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом при прогрессировании инфекции до IVВ стадии возрастало содержание TNF α , его растворимого рецептора II типа, IL-6, IL-10 и SR IL-6. Тогда как в терминальной стадии ВИЧ-ассоциированного туберкулеза зарегистрировано относительное снижение растворимого рецептора TNF α II типа, IL-10 и растворимого рецептора IL-6 по сравнению с больными ВИЧ-инфекцией аналогичной стадии.

Выявленные различия иммунной реактивности больных разных групп позволяют разработать дополнительные критерии дифференциальной диагностики на разных стадиях ВИЧ-инфекции, ВИЧ-ассоциированного туберкулеза и прогноза течения болезни.

Список литературы

1. Бородулин Б.Е., Бородулина Е.А., Куликова И.И., Курбатова Е.В. Марченко Г.Р., Калинин А.В. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных в крупном промышленном центре // Пульмонология. – 2007. – № 2. – С. 56-58.
2. Ермак Т.Н., Кравченко А.В., Груздев Б.М. Вторичные заболевания у больных ВИЧ-инфекцией – 15-летнее наблюдение // Тер. архив. – 2004. – № 4. – С. 18-20.

3. Козлов В.К., Егорова В.Н. Патогенез ВИЧ-инфекции. Возможности иммунотерапии цитокинами. — СПб., 2001. — 32 с.
4. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы. — СПб.: Наука, 2001. — 423 с.
5. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Соколова Е.В., Юрин О.Г. Эпидемиология ВИЧ-инфекции в Российских регионах в 2004 г. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2005. — № 10. — С. 3-13.
6. Рахманова А.Г. ВИЧ-инфекция. Клиника и лечение. — СПб.: ССЗ, 2000. — 370 с.
7. Соколова Ю.В., Сизякина Л.П. Особенности секреции цитокинов и их рецепции в динамике ВИЧ-инфекции // Иммунология. — 2007. — № 7. — С. 324-327.
8. 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.
9. Хонина Л.Б., Никонов С.Д., Шпилевский С.В. Особенности иммунитета у больных различными формами туберкулеза легких // Проблемы туберкулеза. — 2000. — № 1. — С. 30-32.
10. Aliyu M.H., Salihu H.M. Tuberculosis and HIV coinfection — a symbiotic relationship // Eur. J. Med. — 2004. — Vol. 115. — P. 685-697.
11. Aziz N., Nishanian P., Taylor J.M., Hallahan G., Chang N.K. Stability of plasma levels of cytokines and soluble activation markers in patients with human immunodeficiency virus infection. // J. Infect. Dis. — 1999. — Vol. 179, N 4. — P. 843-848.
12. Fahry J.L., Taylor J.M., Manna B. Prognostic significance of plasma markers of immune activation, HIV viral load and CD4 T-cell measurements // AIDS. — 1998. — Vol. 12, N 13. — P. 1581-1590.
13. Fakoya A., Matear P.M., Filley E. HIV infection alters the production of both type 1 and 2 cytokines but does not induce a polarized type 1 or 2 state // AIDS. — 1997. — Vol. 11, N 12. — P. 1445-1452.
14. 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.
15. Klein S.A., Dohmeyer J.M. Demonstration of the Th1 to Th2 cytokine shift during the course of HIV-I infection using cytoplasmic cytokine detection on single cell level by flow cytometry // AIDS. — 1997. — Vol. 11, N 9. — P. 1111-1118.
16. Lefeuvre A., Poizat-Martin I., Quilichini R. Increased IL-6 production is associated with disease progression on HIV infection // AIDS. — 1991. — Vol. 5, N 9. — P. 1139-1140.
17. Saile Mih B., Ramadori F.J. Apoptosis // Mediana Viral Join. — 2003. — Vol. 69, N 1. — P. 50-58.
18. Shearer G.M., Clerici M. Cytokine profiles in HIV type 1 disease and protection // AIDS Res. Human Retrovir. — 1998. — Vol. 14, suppl. 2. — P. 149-152.

поступила в редакцию 08.07.2008
отправлена на доработку 15.08.2008
принята к печати 05.10.2008