

# Иммунологические показатели у ВИЧ / СПИД-инфицированных больных с гнойничковыми поражениями кожи

Куцевляк Л. О., Дашук А. М., Дашук А. А.

*Харьковский национальный медицинский университет*

**Цель** работы – изучение ряда иммунологических показателей у ВИЧ / СПИД-инфицированных больных с гнойничковыми поражениями кожи. **Материалы и методы.** Под нашим наблюдением находились 20 больных в возрасте от 18 до 53 лет (10 мужчин и 10 женщин) с патологией кожи на фоне ВИЧ / СПИД-инфекции. Больные были с гнойничковой патологией (10 больных с фолликулитами, 10 – с вегетирующей пиодермией); у 10 больных была II стадия ВИЧ-инфекции, у 10 – III стадия. **Результаты и обсуждение.** До лечения и через 2 месяца после его окончания у больных проводили иммунологические исследования. Лечение наряду с антиретровирусной терапией включало: при фолликулите и при вегетирующей пиодермии – азитромицин 500 мг 2 раза в сутки, наружно – раствор Цидипол. Основная группа получала антиретровирусную терапию, согласно протоколу, и антибиотики. Группа сравнения получала антиретровирусную терапию, антибиотики и наружно – раствор Цидипол. Результаты проведенного исследования показали, что через 2 месяца комплексного лечения с Цидиполом у пациентов основной группы оказывалось достоверное ( $p < 0,01$ ) повышение  $CD3+$  -клеток ( $p < 0,01$ ); относительное количество  $CD3+$  -клеток имело тенденцию к повышению. Уровни  $CD3 - CD16++ CD56+$  -клеток и фагоцитарной активности нейтрофилов также имели тенденцию к повышению. Кроме этого было установлено достоверное снижение и приближение к нормальному значению уровней  $Ig$  и гетерофильных гемолизинов ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  соответственно). Результаты исследования свидетельствуют о выраженном снижении до нормальных значений уровня активности системы комплемента. По количеству лимфоцитотоксических аутоантител была тенденция к снижению. У пациентов группы сравнения через 2 месяца наблюдения была выявлена тенденция к повышению относительного и абсолютного количества  $CD3+$  -клеток. Относительное значение  $CD3 - CD16++ CD56+$  -клеток так же изменилось в сторону их увеличения. Со стороны гуморального звена иммунитета отмечалось отсутствие нормализации повышенного уровня  $IgA$  и тенденция к повышению уровней  $IgM$  и  $IgG$ ; также наблюдалась тенденция к повышению уровня гетерофильных гемолизинов. **Выводы.** Исследование данных взаимоотношений при гнойничковых поражениях у ВИЧ / СПИД-инфицированных позволит полностью понять цитокиновый ответ, что может повысить эффективность проводимой терапии и профилактики пиодермий у таких пациентов.

**Ключевые слова:** вегетирующая пиодермия, ВИЧ / СПИД-инфекция, лечение, фолликулит, цитокины.

По статистическим данным центра контроля за социально опасными заболеваниями МЗ Украины, по состоянию на 01.01.2017 г. кумулятивное количество официально зарегистрированных случаев составляет для:

- ВИЧ-инфекции с 1987 г. – 297424;
- заболеваний, обусловленных СПИДом, – 92897;
- смертей от заболеваний, обусловленных СПИДом, – 41710.

Число лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, которые находятся на учете в учреждениях здравоохранения, на 01.01.2017 г. составляет 127620 человек, в том числе ВИЧ-инфицированных детей:

- в возрасте до 14 лет – 2543 человек;
- в возрасте 15-17 лет – 471 человек.

Известно, что официальные данные не отражают реальный масштаб эпидемии ВИЧ-инфекции/СПИДа в Украине, в частности, ис-

тинное количество людей, инфицированных ВИЧ; они только дают информацию о лицах, которые прошли тестирование на антитела к ВИЧ и у которых была выявлена ВИЧ-инфекция, и которые были внесены в официальный реестр случаев ВИЧ-инфекции. Значительно большее число жителей Украины может быть инфицированным, но они не знают об этом.

Украина остается лидером в Европе по масштабам распространения ВИЧ-инфекции. По оценкам экспертов UNAIDS, в Украине с ВИЧ-инфекцией живет около 400 тыс. человек – и только каждый второй знает о своем диагнозе.

Индикатор смертности является одним из показателей, который характеризует эпидемическую ситуацию по ВИЧ-инфекции/СПИДа. Количество умерших лиц с ВИЧ-инфекцией, по состоянию на 01.01.2017 г., составило 5305 человек (в том числе 3253 человек, умерших от СПИДа).

**Цель работы** – изучение ряда иммунологических показателей у ВИЧ / СПИД-инфицированных больных с пиодермиями.

**Материалы и методы.** Под нашим наблюдением находилось 20 больных с патологией кожи на фоне ВИЧ / СПИД-инфекции в возрасте от 18 до 53 лет (10 мужчин и 10 женщин). Больные были с гнойничковой патологией (10 больных – с фолликулитами, 10 – с вегетирующей пиодермией); у 10 больных была II стадия ВИЧ-инфекции, у 10 – III стадия.

До лечения и через 2 месяца после его окончания проводили иммунологические исследования.

Исследование крови проводилось до начала терапии и через 2 месяца лечения. В образцах плазмы с помощью энзим-иммуносорбентного метода (*ELISA*) определялись уровни *IL-2*, *IL-6*, *INF-γ*, *INF-α*, *TNF-α*. Супернатанты периферической крови больных были получены и заморожены при  $-20^{\circ}C$  для исследования с помощью метода *ELISA*. Наборы *ELISA* для определения цитокинов *IL-2*, *IL-6*, *INF-γ*, *INF-α*, *TNF-α* были получены от коммерческих производителей. Исследования были выполнены в соответствии с производственным протоколом.

Полученные результаты были проанализированы с помощью системы *STATMOST* (*Dotamost*, *South Sandy*, *UT*). Результаты после двух месяцев лечения были оценены с помощью параметрического и непараметрического критерия Стьюдента. Статистические различия между двумя группами данных, полученных до и в конце терапии, были проанализированы с помощью повторного измерения – *ANOVA*. Непараметрический тест *Kruskal – Wallis* был использован для определения различий между результатами в двух группах, тест Уилкинсона

применялся для сравнения средних уровней. Все статистические расчеты были проведены дважды, и полученные результаты считались значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

Лечение, наряду с антиретровирусной терапией, включало:

- при хроническом фолликулите и при вегетирующей пиодермии – азитромицин 500 мг 2 раза в сутки;

- наружно – раствор Цидипол.

Исследуемые больные были разделены на 2 группы:

- основная группа получала антиретровирусную терапию, антибиотики и наружно – раствор Цидипол;

- группа сравнения получала антиретровирусную терапию согласно протоколу, антибиотики.

**Результаты и обсуждение.** В Табл. 1 представлена динамика абсолютных показателей (среднее  $\pm$  разброс указанных цитокинов). Для лучшей визуализации наблюдаемых изменений, мы привели данные в таблице как процентное соотношение по сравнению с исходным уровнем, который считается как нулевой.

Поскольку были значительные внутригрупповые индивидуальные вариации уровней цитокинов, особенно *TNF-α*, в результате применения двух различных схем терапии наблюдаются различия в продукции цитокинов, которые не были обусловлены популяционной гетерогенностью в начале исследования. При сравнении независимых внутригрупповых средних показателей для каждого цитокина с помощью непараметрического критерия Стьюдента в двух группах не было выявлено каких-либо статистических различий с исходным уровнем. Тест *Kruskal – Wallis*, так же как и тест Уилкинсона и непараметриче-

Таблица 1 - Абсолютные величины до и после лечения уровней цитокинов при двух режимах лечения

Уровень цитокинов (пг/мл)	Противовирусная терапия + антибиотики		Противовирусная терапия + антибиотики + Цидипол	
	начало	через 2 месяца	начало	через 2 месяца
<i>IL-2</i>	33,6 $\pm$ 18,4	22,2 $\pm$ 14,9	28,6 $\pm$ 16,1	45,5 $\pm$ 23,5
	$P=0,002$		$P=0,005$	
<i>IL-6</i>	28,5 $\pm$ 17,0	33,4 $\pm$ 26,0	31,3 $\pm$ 21,2	23,4 $\pm$ 12,6
	$P=0,15$		$P=0,0067$	
<i>TNF-α</i>	237,5 $\pm$ 475,2	270,5 $\pm$ 390,7	208,7 $\pm$ 467,4	168,5 $\pm$ 479,9
	$P=0,42$		$P=0,06$	
<i>INF-γ</i>	43,2 $\pm$ 34,4	28,5 $\pm$ 19,5	41,5 $\pm$ 37,5	48,3 $\pm$ 38,8
	$P=0,004$		$P=0,33$	
<i>INF-α</i>	26,3 $\pm$ 26,5	23,5 $\pm$ 20,1	27,5 $\pm$ 25,8	26,6 $\pm$ 20,6
	$P=0,25$		$P=0,74$	

ские тесты не выявили каких-либо различий среди больных двух групп ( $P = 0,852$ ).

*INF-α* является мультифункциональным цитокином с установленной активностью при различных инфекционных заболеваниях. *INF-α* синергирует с *IL-12* и играет важную роль в подавлении *Th2* цитокинов путем антагонизирующего эффекта на *IL-4*, *IL-10* или иммуносупрессивные клеточные факторы, таким путем повышая *Th1* ответ через индукцию *IL-2* и *INF-γ*.

*TNF* является противовоспалительным цитокином, который может усиливать клинические проявления ВИЧ-инфекции.

*INF-γ* считается наиболее важным цитокином в защитном ответе против инфекции, являясь существенным компонентом в активации

каскада других цитокинов, таких как *GM-CSF*, *IL-2* и *IL-4*. Продукция *INF-γ* значительно подавляется при активном течении вирусного процесса, коррелирует с тяжестью течения заболевания и увеличивается во время терапии.

Динамика показателей субпопуляций *T*-лимфоцитов и иммунологических показателей у ВИЧ-инфицированных пациентов, которые получали комплексную терапию и наружно – «Цидипол», иллюстрируется Табл. 2. До начала исследования у больных обеих групп отмечалось выраженное снижение общего количества лейкоцитов, абсолютного количества лимфоцитов, нейтрофилов ( $p < 0,01$ ). Уровень относительного количества лимфоцитов был достоверно повышен ( $p < 0,05$ ). Со стороны субпопуляци-

Таблица 2 - Динамика показателей субпопуляций *T*-лимфоцитов и иммунологических показателей у ВИЧ-инфицированных пациентов, которые получали комплексную терапию и наружно – «Цидипол»

Показатели	Размерность	Нормальные значения	Группа сравнения <i>n</i> = 10		Основная группа с Цидиполом <i>n</i> = 10	
			До начала исследования	Через 2 месяца	До начала исследования	Через 2 месяца
<i>M</i> ± <i>m</i>						
Показатели субпопуляций <i>T</i> -лимфоцитов						
<i>T</i> -лимфоциты <i>CD3+</i>	%	68,54±4,25	47,4±2,31* <sup>1</sup>	48,2±2,25	50,5±1,34	55,4±1,4* <sup>4,5</sup>
<i>T</i> -лимфоциты <i>CD3+</i>	абс.	1325,5±113,0	443,7±32,7** <sup>1</sup>	491,8±34,6	1044,1±53,9** <sup>5</sup>	1271,3±65,0** <sup>4,5</sup>
Субпопуляции лимфоцитов <i>CD3+ CD4+</i>	%	41,04±6,24	26,7±1,62* <sup>1</sup>	26,5±1,55	27,3±0,9	28,5±0,97
Субпопуляции лимфоцитов <i>CD3+ CD8+</i>	%	28,04±1,94	20,3±1,28	21,3±1,15	19,2±0,4	22,6±1,16
Иммунорегуляторный индекс <i>CD3+ CD4+/CD3+ CD8+</i>	1	1,85±0,15	1,34±0,07* <sup>1</sup>	1,36±0,05	1,35±0,06	1,39±0,08
Иммунологические показатели						
<i>B</i> -лимфоциты <i>CD20+</i>	%	10,02±1,82	15,4±0,5* <sup>1</sup>	15,2±0,7	14,7±0,9	14,94±0,65
Фогацитоз активных клеток	%	80,04±6,05	72,4±0,6	70,1±1,0	76,4±0,9	75,5±0,91* <sup>4</sup>
<i>NK</i> -клетки ( <i>CD3+</i> , <i>CD16+</i> , <i>CD56+</i> ) натуральные киллеры		19,04±2,85	15,6±0,79	16,4±0,75	18,7±0,57	18,2±0,78
<i>IgA</i>	мг/мл	1,7±0,31	4,05±0,3** <sup>1</sup>	4,5±0,7	2,5±0,08* <sup>5</sup>	2,59±0,06** <sup>4,5</sup>
<i>IgG</i>	мг/мл	11,7±1,24	15,67±0,624* <sup>1</sup>	16,26±0,3	16,19±0,1	14,87±0,34* <sup>5</sup>
<i>IgM</i>	мг/мл	1,25±0,13	1,78±0,16	1,86±0,11	1,79±0,03	1,48±0,02* <sup>4</sup>
ЦИК: с 7 % ПЭГ		не более 0,06	0,069±0,007	0,04±0,009	0,062±0,04	0,054±0,005* <sup>4,5</sup>
Лимфоцитотоксические аутоантитела	%	до 10	16,3±1,05** <sup>1</sup>	16,7±0,9	15,9±0,6	14,013±1,05
Комплемент	у. е.	55,04±5,0	62,3±3,5* <sup>1</sup>	63,8±2,3	53,25±3,2	56,4±2,73
Гетерофильные гемоллизины		0,4±0,14	0,59±0,04* <sup>1</sup>	0,65±0,04	0,37±0,04** <sup>5</sup>	0,36±0,04* <sup>4,5</sup>

ПРИМЕЧАНИЕ: \* – уровень значимости различия показателей  $p \leq 0,05$ ;

\*\* – уровень значимости различия показателей  $p \leq 0,01$ .

Цифры у звёздочек – сравниваемые показатели.

онного состава Т-лимфоцитов было выявлено снижение показателей:

- CD3+ -, CD3+ CD4+ -клеток ( $p < 0,05$ );
- CD3+ CD8+ -клеток;
- иммунорегуляторного индекса CD3+ CD4+ / CD3+ CD8+.

Уровни CD3 – CD16++ CD56+ -клеток и фагоцитарной активности нейтрофилов были снижены по сравнению с нормальными значениями. Отмечалось достоверное повышение:

- относительного количества CD20+ -клеток ( $p < 0,05$ );
- показателей всех классов иммуноглобулинов, лимфоцитотоксичных аутоантител, гетерофильных гемолизинов ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ).

Кроме этого, наблюдалось выраженное увеличение активности системы комплемента ( $p < 0,05$ ). Количество циркулирующих иммунных комплексов имело тенденцию к повышению.

Результаты проведенного исследования показали, что через 2 месяца комплексного лечения с Цидиполом у пациентов основной группы оказывалось достоверное ( $p < 0,01$ ) повышение CD3+ -клеток; также имели тенденцию к повышению:

- относительное количество CD3+ -клеток;
- уровни CD3 – CD16++ CD56+ -клеток;
- уровни фагоцитарной активности нейтрофилов.

Кроме этого было установлено достоверное снижение и приближение к нормальному значению:

- уровня Ig ( $p < 0,05$ );
- уровня гетерофильных гемолизинов ( $p < 0,01$ ).

Результаты исследования свидетельствуют о выраженном снижении до нормальных значений уровня активности системы комплемента; была также тенденция к снижению по количеству лимфоцито-токсических аутоантител.

У пациентов группы сравнения через 2 месяца наблюдения была выявлена тенденция к повышению относительного и абсолютного количества CD3+ -клеток; относительное значение CD3 – CD16++ CD56+ -клеток так же изменилось в сторону их увеличения. Со стороны гуморального звена иммунитета привлекало внимание отсутствие нормализации повышенного уровня IgA и тенденция к повышению уровней

IgM и IgG; также наблюдалась тенденция к повышению уровня гетерофильных гемолизинов.

Сохранилась тенденция увеличения абсолютного количества CD3+ -лимфоцитов. Со стороны гуморального звена иммунитета отмечалось незначительное снижение показателей IgA и IgG.

Уже на ранних стадиях ВИЧ-инфекции нарушается функциональное состояние натуральных киллеров, что существенно снижает их способности реагировать на различные митогены и антигены. Как повышение цитопатогенности активности можно трактовать тенденцию к повышению уровня CD3 – CD16++ CD56+ -клеток у больных основной группы. Кроме того, с НК-клетками связана продукция ИФН- $\gamma$ .

Одной из важнейших реакций, обеспечивающих как естественную резистентность организма (неспецифический иммунный ответ), так и представление антигена, необходимое для развития специфического иммунного ответа, является фагоцитоз. При ВИЧ-инфекции наблюдается угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов. Достоверный рост уровня показателя фагоцитарного звена иммунной системы в основной группе свидетельствует об усилении функциональной активности гранулоцитов и является хорошим прогностическим признаком.

**Выводы.** Использование Цидипола в комплексной терапии больных с гнойничковыми поражениями кожи на фоне ВИЧ / СПИД-инфекции приводит к положительной клинической динамике и удлиняет периоды ремиссии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дашук А. М., Черникова Л. И. ВИЧ / СПИД-инфекция. Харьков : Водный спектр, 2017. 254 с.
2. Вольф К., Голдсмит Л. А., Кац С. И. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. В 3 т. Пер. с англ. под общ. ред. А. А. Кубановой. М.: Издательство Панфилова; БИНОМ; Лаборатория знаний, 2013. Т. 3. С. 2100-2114.
3. Степаненко В. И., Сизон О. О., Шупенько Н. М. Дерматология, венерология : учебник. К.: КИМ, 2012. 904с.
4. Хэбиф П. М. Кожные болезни. Диагностика и лечение. Пер. с англ. М.: Практика, 2007. 672 с.

## Імунологічні показники у ВІЛ / СНІД-інфікованих хворих з гнійними ураженнями шкіри

Куцевляк Л. О., Дащук А. М., Дащук А. А.  
Харківський національний медичний університет

**Мета** роботи – вивчення ряду імунологічних показників у ВІЛ / СНІД-інфікованих хворих з гнійними ураженнями шкіри. **Матеріали та методи.** Під нашим спостереженням перебувало 20 хворих у віці від 18 до 53 років (10 чоловіків і 10 жінок) з патологією шкіри на тлі ВІЛ / СНІД-інфекції. Хворі були з гнійною патологією (10 хворих з фолікулітами, 10 – з вегетуючою піодермією); у 20 хворих була II стадія ВІЛ-інфекції, у 10 – III стадія. **Результати та обговорення.** До лікування і через 2 місяці після його закінчення у хворих проводили імунологічні дослідження. Лікування поряд з антиретровірусною терапією включало: при фолікуліті і при вегетуючій піодермії – азитроміцин 500 мг 2 рази на добу, зовнішньо – розчин Цидипол. Основна група отримувала антиретровірусну терапію відповідно до протоколу, антибіотики. Група порівняння отримувала антиретровірусну терапію, антибіотики та зовнішньо – розчин Цидипол. Результати проведеного дослідження показали, що через 2 місяці комплексного лікування з Цидиполом у пацієнтів основної групи виявлялося достовірне ( $p < 0,01$ ) підвищення CD3+ -клітин; відносна кількість CD3+ -клітин мала тенденцію до підвищення. Рівні CD3 – CD16++ CD56+ -клітин і фагоцитарної активності нейтрофілів також мали тенденцію до підвищення. Крім цього було встановлено достовірне зниження і наближення до нормального значення рівнів Ig і гетерофільних гемолізінів ( $p < 0,05$  і  $p < 0,01$  відповідно). Результати дослідження свідчать про виражене зниження до нормальних значень рівня активності системи комплементу. За кількістю лімфоцитотоксичних аутоантитіл була тенденція до зниження. У пацієнтів групи порівняння через 2 місяці спостереження була виявлена тенденція до підвищення відносно і абсолютної кількості CD3+ -клітин. Відносне значення CD3 – CD16++ CD56+ -клітин так само змінилось у бік їх збільшення. З боку гуморальної ланки імунітету зазначено відсутність нормалізації підвищеного рівня IgA і тенденція до підвищення рівнів IgM та IgG; також спостерігалася тенденція до підвищення рівня гетерофільних гемолізінів. **Висновки.** Дослідження даних взаємин при гнійних ураженнях у ВІЛ / СНІД-інфікованих дозволить повністю зрозуміти цитокінову відповідь, що може підвищити ефективність проведеної терапії і профілактики піодермії у таких пацієнтів.

**Ключові слова:** вегетуюча піодермія, ВІЛ / СНІД-інфекція, лікування, фолікуліт, цитокін.

## Immunological indices in HIV / AIDS-infected patients with pustular skin diseases

Kutsevlyak L. O., Dashchuk A. M., Dashchuk A. A.

Kharkiv National Medical University

**The purpose** of the research – studying a number of immunological indices in HIV / AIDS-infected patients with pustular skin diseases. **Materials and methods** Our follow-up involved 20 cases with skin pathology against a background of HIV / AIDS infection at the age of 18-53 years (10 men and 10 women). The patients had pustular pathology (10 patients with folliculitis, 10 patients with vegetative pyoderma); there were 10 patients with HIV infection stage 2, and 10 with stage 3. **Results and discussion.** Immunological studies were carried out before the treatment and 2 months after it. The treatment for folliculitis and for vegetative pyoderma with ART included azithromycin, 500 mg 2 times a day, and Cidipol solution externally. The treatment group received ART according to the protocol and antibiotics. The comparison group received ART, antibiotics and Cidipol solution externally. Results of the conducted study showed that after 2 months of the complex therapy with Cidipol patients from the treatment group revealed a reliable increase in the count of CD3+-cells ( $p < 0.01$ ). The levels of CD3-, CD16+ and CD56+-cells and phagocytic activity of neutrophils tended to increase too. Besides, a reliable decrease and approaching to the normal value of the Ig-levels and heterophil haemolysins ( $p < 0.05$  and  $p < 0.01$ , respectively) were found out. Results of the study demonstrate a marked decrease in the activity level of the complement system down to its normal values. As for the count of lymphocytotoxic autoantibodies, these tended to decrease. After 2 months of their follow-up patients from the comparison group revealed a tendency to increase the relative and absolute values of CD+-cells. The relative values of CD3 – CD16++ and CD56+-cells changed in the direction of their increase too. As for the humoral link of immunity, our attention was attracted by absence of normalization in the elevated level of IgA and a tendency to increase levels of IgM and IgG; the level of heterophil haemolysins tended to rise too. **Conclusion.** Studies of the mutual relations in cases of viral lesions in HIV / AIDS-infected patients will make it possible to understand the cytokine response fully, thereby enabling us to increase the efficacy of the given therapy and prevention of viral dermatoses in such patients.

**Keywords:** cytokine, folliculitis, HIV / AIDS infection, treatment, vegetative pyoderma.

Куцевляк Людмила Олеговна – ассистент кафедры дерматологии, венерологии и СПИДа Харьковского национального медицинского университета.

Дащук Андрей Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматологии, венерологии и СПИДа Харьковского национального медицинского университета.

Дащук Андрей Андреевич – студент медицинского факультета Харьковского национального медицинского университета.

[kafedradermahnmu@gmail.com](mailto:kafedradermahnmu@gmail.com)