

РЕЗЮМЕ

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ INTERLEUKIN-2 У
ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ: АНАЛИЗ СИСТЕМАТИЧЕСКИХ
ОБЗОРОВ**

Н.М. Ходжаева, М.Дж. Маджонов

*Кафедра детских инфекционных болезней ГОУ «Таджикский
государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино»,
Душанбе, Республика Таджикистан*

Цель исследования. Целью данного исследования явилось проведение анализа систематических зарубежных и отечественных обзоров по применению препаратов ИЛ -2 при ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы. В исследовании, проведенном сотрудниками Национального Института Аллергии и Инфекционных Болезней, Bethesda США, были включены шестьдесят пациентов с ВИЧ-инфекцией с базовыми количествами CD4 более 200 клеток в кубическом миллиметре крови. Все участники исследования были разделены на 2 группы. В первую группу были включены 31 пациент, которые получали ВААРТ и ИЛ-2.

Результаты исследования. У пациентов первой группы, получавших ВААРТ и interleukin-2, в среднем количество CD4 клеток в течение 12 месяцев увеличилось с 428 +/- 25 клеток в кубическом миллиметре крови до 916 +/- 128 по сравнению с исходными данными. В контрольной группе среднее количество CD4 снизилось с 406 +/- 29 клеток в кубическом миллиметре крови до 349 +/- 41 ($P < 0.001$). В течение 12 месяцев наблюдения в последовательных измерениях уровнях плазменного РНК ВИЧ или концентрации p24 антигена никаких значимых различий между группами выявлено не было. Главными доза-ограничивающими факторами токсичного

эффекта от interleukin-2 терапии были клинические (лихорадка) и субъективные (недомогание, усталость) симптомы, а также бессимптомная гипербилирубинемия.

Заключение. Таким образом, результаты исследований как зарубежных, так и отечественных авторов показывают, что применение курсовых доз interleukin-2 в комплексной этиопатогенетической терапии у пациентов с ВИЧ-инфекцией, находящихся на ВААРТ с уровнем лимфоцитов CD4+ клеток > или < 200 мкл является обоснованным, хорошо переносимым, не токсичным приводящим к значимому и устойчивому увеличению количества CD4+ Т-лимфоцитов одновременно без увеличения плазменного уровня РНК ВИЧ.

Ключевые слова: интерлейкины, инфекция, иммунитет, иммунодефицит, вирус, клетка, репликация.

Для цитирования: Ходжаева Н.М., Маджоновна М.Дж. Резюме эффективность применения interleukin-2 у пациентов с ВИЧ-инфекцией: анализ систематических обзоров. Наука и образование. 2024;1(4): 467-479. <https://doi.org/10.25005/3078-5022-2024-1-4-467-479>

ХУЛОСА

САМАРАИ ИСТИФОДАИ ИНТЕРЛЕЙКИН-2 ДАР БЕМОРОНИ ГИРИФТОРИ ВНМО: ТАҲЛИЛИ БАРНОМАИ СИСТЕМАТӢ

Н.М.Хоҷаева, М.Ҷ. Маҷонова

Кафедраи бемориҳои сироятии кӯдакони Муассисаи давлатии таълимии
"Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибни Сино",
Душанбе, Ҷумҳурии Тоҷикистон

Мақсади омӯзиш. Ҳадафи ин тадқиқот гузаронидани таҳлили баррасиҳои мунтазами хориҷӣ ва дохилӣ оид ба истифодаи доруҳои ИЛ-2 дар сирояти ВНМО буд.

Маводҳо ва усулҳо. Тадқиқот, ки аз ҷониби муҳаққиқони Пажӯҳишгоҳи миллии аллергия ва бемориҳои сироятӣ дар Бетездаи ИМА гузаронида шуд,

шаст нафар беморони гирифтори ВНМО-ро дар бар гирифт, ки шумораи ибтидоии CD4 аз 200 ҳуҷайра барои як миллиметри мукааб хун зиёданд. Ҳамаи иштирокчиёни тадқиқот ба 2 гурӯҳ тақсим карда шуданд. Ба гурӯҳи якум 31 беморон, ки HAART ва IL-2 гирифтанд.

Натиҷаҳои тадқиқот. Дар беморони гурӯҳи якум, ки HAART ва интерлейкин-2 гирифтанд, шумораи миёнаи ҳуҷайраҳои CD4 дар тӯли 12 моҳ аз 428 ± 25 ҳуҷайра дар як миллиметри мукааб хун то 916 ± 128 дар муқоиса бо маълумоти ибтидоӣ афзоиш ёфт. Дар гурӯҳи назоратӣ, миқдори миёнаи CD4 аз 406 ± 29 ҳуҷайра дар як миллиметри мукааб хун то 349 ± 41 коҳиш ёфт ($P < 0.001$). Дар давоми 12 моҳи пайгирӣ, байни гурӯҳҳо дар андозагирии пайдарпайи сатҳҳои RNA плазмаи ВНМО ё консентратсияи антигени p24 фарқияти назаррас пайдо нашуд. Омилҳои асосии маҳдудкунандаи вояи захролудшавӣ аз терапияи интерлейкин-2 аломатҳои клиникӣ (табларза) ва субъективӣ (беморӣ, хастагӣ), инчунин гипербилирубинемияи асимптоматикӣ буданд.

Хулоса. Ҳамин тариқ, натиҷаҳои таҳқиқоти ҳам муаллифони хориҷӣ ва ҳам ватанӣ нишон медиҳанд, ки истифодаи вояи курси интерлейкин-2 дар табобати мураккаби этиопатогенетикӣ дар беморони гирифтори сирояти ВНМО, ки дар HAART бо сатҳи лимфоситҳои CD4+ ҳуҷайраҳо $> 5 < 200$ мкл мебошанд, асоснок, хуб таҳаммулпазир, гайритоксикӣ мебошад, ки боиси назаррас ва устувори зиёдшавии шумораи T+4-ҳо мегардад. сатҳи плазмаи РНК ВНМО.

Калимаҳои калидӣ: интерлейкинҳо, сироят, иммунитет, норасоии масуният, вирус, ҳуҷайра, репликатсия.

ABSTRACT

EFFICACY OF INTERLEUKIN-2 IN HIV-INFECTED PATIENTS: ANALYSIS OF SYSTEMATIC REVIEWS

N.M. Khodzhayeva, M.Dzh. Majonova

***Department of Pediatric Infectious Diseases of the State Educational Institution
"Avicenna Tajik State Medical University", Dushanbe, Tajikistan***

Objective of the study. The objective of this study was to analyze systematic foreign and domestic reviews on the use of IL-2 drugs in HIV infection.

Materials and methods. The study, conducted by employees of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, USA, included sixty patients with HIV infection with baseline CD4 counts of more than 200 cells per cubic millimeter of blood. All study participants were divided into 2 groups. The first group included 31 patients who received HAART and IL-2.

Results. In patients in the first group receiving HAART and interleukin-2, the mean CD4 cell count increased from 428 +/- 25 cells per cubic millimeter of blood to 916 +/- 128 cells per cubic millimeter of blood over 12 months compared with baseline. In the control group, the mean CD4 count decreased from 406 +/- 29 cells per cubic millimeter of blood to 349 +/- 41 ($P < 0.001$). No significant differences between the groups were found in serial measurements of plasma HIV RNA or p24 antigen concentrations during 12 months of follow-up. The main dose-limiting factors for the toxic effect of interleukin-2 therapy were clinical (fever) and subjective (malaise, fatigue) symptoms, as well as asymptomatic hyperbilirubinemia.

Conclusion. Thus, the results of studies by both foreign and domestic authors show that the use of course doses of interleukin-2 in complex etiopathogenetic therapy in patients with HIV infection who are on HAART with a CD4+ lymphocyte level of cells $>$ or $<$ 200 μ l is justified, well tolerated, non-toxic, leading to a significant and sustainable increase in the number of CD4+ T-lymphocytes simultaneously without increasing the plasma level of HIV RNA.

Keywords: *interleukins, infection, immunity, immunodeficiency, virus, cell, replication.*

Актуальность. ВИЧ – инфекция вызывает тяжелое поражение иммунной системы, с последующим развитием синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИДа). Развитие хронической иммунологической дисфункции при ВИЧ-инфекции связано с прямым повреждающим действием вируса на зараженную клетку, влиянием вируса и его компонентов на еще не зараженные клетки, гиперпродукцией противовоспалительных цитокинов, нарушением нормального баланса цитокинов и в целом функционирования цитокиновой сети. Вовлечение цитокиновой сети отмечено на всех этапах развития ВИЧ-инфекции: взаимодействия вирус-клетка, распространения ВИЧ в организме, формирования иммунодефицита и развития оппортунистических инфекций. Повышение противовоспалительных цитокинов на начальной стадии ВИЧ-инфекции играют роль кофакторов активации ВИЧ оказывая влияние на развитие ВИЧ-ассоциированных заболеваний [1-2-3].

К регуляторам активирующие CD4+клетки и репликацию ВИЧ относятся фактор некроза опухолей (ФНО), фактор, стимулирующий колонии гранулоцитов/макрофагов, интер-лейкин-6 (ИЛ-6). К негативным регуляторам, тормозящим репликацию вируса, относятся интерферон (ИФ) и трансформирующий фактор роста. Морфофункциональные изменения в моноцитах/макрофагах оказывают разнонаправленное действие не только на Т-лимфоциты, но и на активность естественных киллеров (НК-клеток) - главных клеток противоопухолевой защиты по мере прогрессирования заболевания неуклонно снижается. Дефицит ИЛ-2 и γ -интерферона даже при нормальном количестве НК-клеток ведет к снижению функциональной активности их у больных ВИЧ-инфекцией [1-3-4].

Основная черта иммунодефицита при ВИЧ-инфекции — снижение абсолютного и относительного содержания лимфоцитов CD4. По числу лимфоцитов CD4 можно оценивать прогрессирование заболевания, риск оппортунистических инфекций и эффективность терапии. Для полной оценки течения ВИЧ инфекции следует оценивать уровень вирусной РНК в плазме и клинические проявления заболевания.

Несмотря на большую эффективность высоко активной антиретровирусной терапии (ВААРТ), некоторые пациенты с ВИЧ – инфекцией имеют упорно низкий уровень CD4 клеток, что может быть связано с риском прогрессирования ВИЧ-инфекции и предрасполагать к развитию оппортунистических инфекций или злокачественных опухолей.

Исследования эффективности различных методов иммунокорригирующей терапии ведутся в мире с момента идентификации ВИЧ. В частности у ВИЧ-инфицированных был изучен иммунотерапевтический эффект: препаратов рекомбинантных цитокинов IL-2.

Interleukin-2 - цитокин, который является фактором роста и дифференциации Т- (Т-хелперов) и В-лимфоцитов, усиления эффекторного потенциала цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8-клеток) и естественных киллеров (NK-клеток), .ИЛ-2 экспрессируется только при активации Т-лимфоцитов на фоне стимуляции их антигенами или неспецифическими митогенами и в присутствии ИЛ-1. ИЛ-2 синтезируется преимущественно Th1. ИЛ-2 связывается со специфическими рецепторами (CD25), которые находятся на Т-, В-, NK-клетках. Синтез ИЛ-2 начинается через 4–5 ч после стимуляции, достигая максимума к 18–24 ч, затем снижается, в том числе вследствие связывания с растворимой фракцией рецептора [6]. Синтез и репрессия системы ИЛ-2 включены в сложнейшую сеть регуляторных механизмов, обеспечивающих координацию работы иммунной системы.

Цель исследования. Учитывая вышеизложенное целью данного исследования явилось проведение анализа систематических зарубежных и отечественных обзоров по применению препаратов ИЛ -2 при ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы исследования. В исследовании, проведенном сотрудниками Национального Института Аллергии и Инфекционных Болезней, Bethesda США, были включены шестьдесят пациентов с ВИЧ-инфекцией с базовыми количествами CD4 более 200 клеток в кубическом миллиметре крови. Все участники исследования были разделены на 2 группы. В первую группу были включены 31 пациент, которые получали ВААРТ и ИЛ-2. В последующем 1 пациент из данной группы отказался от участия в исследовании. Вторую контрольную группу исследования составили 29 пациентов с ВИЧ инфекцией получающих только ВААРТ без применения ИЛ-2. Лечение ИЛ-2 состояло из шести циклов, по пять дней каждый. Вводился Interleukin-2 каждые два месяца, начиная с дозировки 18 миллионов МЕ в день. Контроль иммунологических и вирусологических показателей, побочных действий препарата проводился ежемесячно, включая последующие четыре месяца после последнего лечебного цикла.

Результаты исследования. Были получены следующие результаты. У пациентов первой группы, получавших ВААРТ и interleukin-2, в среднем количество CD4 клеток в течение 12 месяцев увеличилось с 428 ± 25 клеток в кубическом миллиметре крови до 916 ± 128 по сравнению с исходными данными. В контрольной группе среднее количество CD4 снизилось с 406 ± 29 клеток в кубическом миллиметре крови до 349 ± 41 ($P < 0.001$). В течение 12 месяцев наблюдения в последовательных измерениях уровнях плазменного РНК ВИЧ или концентрации р24 антигена никаких значимых различий между группами выявлено не было. Главными доза-ограничивающими факторами токсичного эффекта от interleukin-2 терапии были клинические (лихорадка) и

субъективные (недомогание, усталость) симптомы, а также бессимптомная гипербилирубинемия.

В другом клинических исследование ILSTIM ANRS 082 применение ИЛ-2 проходило у 72 пациентов с ВИЧ-инфекцией, с количеством CD4 клеток $25-200 \times 10(6)$ кл/мл (медиана -145) и уровня плазменного РНК ВИЧ < 1000 коп/мл. Лечение Ил-2 проводилась пациентам на фоне продолжения ВААРТ (первая группа) и пациенты получающие только ВААРТ без применения ИЛ-2 (контрольная группа). Все пациенты обеих групп получали interleukin-2, в дозе $4.5 \times 10(6)$ IU ежедневно, подкожно два раза в день в течение 5 дней каждые 6 недель. После 24-й недели все пациенты из группы получавших, interleukin-2 на фоне ВААРТ продолжали применение ИЛ -2 вплоть до 80 недели.

Для сравнения полученных результатов исходный уровень количества CD4 клеток был взят до 24 недель включительно.

Результаты исследования ILSTIM ANRS 082 показывают, что после четырех циклов приема interleukin-2, процент пациентов в двух группах с количеством клеток CD4 $> 200 \times 10(6)$ кл/л составил 81% и 33%, соответственно ($P < 0.0001$). В то же время данные полученные на 80 неделе применения ИЛ- 2, с медианой количества CD4 клеток в двух группах составили 380 и 270 $\times 10(6)$ кл/л, соответственно. Было отмечено, что в течение всего исследования лечение Interleukin-2 не оказало влияния на увеличение уровня плазменных РНК ВИЧ.

Отечественные исследования в данном направлении проводятся и в России . Так было проведено исследование по возможности использования отечественного препарата рекомбинантного rIL-2 - Ронколейкина® при ВИЧ-инфекции в Череповецком городском центре по профилактике и борьбе со СПИДом (Попович А.М.) В исследовании участвовало 47 пациентов с ВИЧ-

инфекцией на разных стадиях заболевания (2А-3Б по классификации В.В. Покровского) с давностью заболевания от 6 месяцев до 4 лет, возраст исследуемых от 19 до 33 лет. Исходные показатели CD4+ лимфоцитов составляли от 240 до 1000 в мкл. Перед началом лечения у пациентов наблюдался высокий и крайне высокий уровень вирусной нагрузки (от 1200 тыс. копий до 300 тыс. копий в 1 мл крови).

Результаты продемонстрировали, что все пациенты хорошо перенесли терапию Ронколейкином® и субъективно отмечали улучшение своего состояния. Нарушений биохимических показателей крови, связанных с введением Ронколейкина® или его эффектами не выявлено. Наоборот, в ряде случаев отмечалась положительная динамика со стороны указанных биохимических показателей крови. За период лечения Ронколейкином® (в том числе между курсами лечения) у пациентов отмечалось уменьшение частоты рецидивов оппортунистических инфекций, а также сезонных простудных заболеваний верхних дыхательных путей. Практически у всех пациентов после первого курса иммунотерапии Ронколейкином® происходило увеличение абсолютного количества CD4+ лимфоцитов в 1,5-2 раза по сравнению с исходным уровнем. Также по данным иммунологического обследования наблюдалось увеличение функциональной активности CD4+ лимфоцитов, и в 85% случаев – увеличение абсолютного количества CD16+/CD56+ лимфоцитов и NK-клеток, что свидетельствует не только о пролиферационном эффекте введённого ИЛ-2, но и стимуляции функции главных защитных факторов клеточного звена иммунитета. Пациенты отмечали лучшую переносимость антиретровирусных препаратов, у них реже наблюдались астеновегетативный и депрессивный синдромы, диспептические нарушения.

Заключение. Таким образом, результаты исследований как зарубежных, так и отечественных авторов показывают, что применение курсовых доз

interleukin-2 в комплексной этиопатогенетической терапии у пациентов с ВИЧ-инфекцией, находящихся на ВААРТ с уровнем лимфоцитов CD4+ клеток $>$ или $<$ 200 мкл является обоснованным, хорошо переносимым, не токсичным приводящим к значимому и устойчивому увеличению количества CD4+ Т-лимфоцитов одновременно без увеличения плазменного уровня РНК ВИЧ. Комплексная терапия ИЛ-2 на фоне ВААРТ особенно важна у пациентов с неблагоприятным течением болезни и сопровождающиеся развитием оппортунистических инфекций.

Однако с учетом неоднозначной ролью IL-2 в плане контроля репликации ВИЧ, способности его стимулировать репликацию ВИЧ в активированных и пролиферирующих Т-лимфоцитах и с другой стороны, не однотипной динамикой показателей иммунитета в разных группах пациентов необходимы дальнейшие исследования и углублённого анализа в данном направлении [8].

Литература

1. Козлов ВК, Калинина НМ, Егорова ВН. Патогенез ВИЧ-инфекции, возможности иммунотерапии цитокинами. *С.-Пб: С.Пб ГУ*. 2001.
2. Перминова НГ, Варакин НА, Рябичева ТГ. *Мед. Иммунология*. 2005;7(2-3):278.
3. Elliott AM, Hodsdon WS. Negative sputum smear results in HIV-positive patients with pulmonary tuberculosis in Lusaka, Zambia. *J. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2004;98(11):660.
4. Hardy GA, Imami N, Sullivan AK. Reconstitution of CD4⁺ T cell responses in HIV-1 infected individuals initiating highly active antiretroviral therapy (HAART) is associated with renewed interleukin-2 production and responsiveness. *Clin. Exp. Immunol.* 2003;134(1):98.

5. Kovacs JA, Vogel S, Albert JM, et al. Controlled trial of interleukin-2 infusions in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N. Engl. J. Med.* 1996;335:1350.
6. Бабаченко ИВ, Егорова ВН. Перспективные направления применения рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексной терапии инфекционных заболеваний. *Государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия, Государственный университет, Санкт-Петербург, Россия.*
7. Kovacs JA, Baseler M, Dewar RJ, et al. Increases in CD4 T lymphocytes with intermittent courses of interleukin-2 in patients with human immunodeficiency virus infection: a preliminary study. *N Engl J Med.* 1995;332:567-575.
8. Ronald J Bosch, Richard B Pollard, Alan Landay Evgenia Aga, Lawrence Fox and Ronald Mitsuyasu. Continuing or adding IL-2 in patients treated with antiretroviral therapy (ACTG Protocol A5051, a rollover исследование of ACTG Protocol A328), 2005.
9. Попович АМ. особенности проведения иммунотерапии рекомбинантными интерлейкинами-2 при ВИЧ-инфекции Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург. *Дальневосточный Журнал Инфекционной патологии.* 2004;4.

REFERENCES

1. Kozlov VK, Kalinina NM, Yegorova VN. Patogenez VICH-infektsii, vozmozhnosti immunoterapii tsitokinami [Pathogenesis of HIV infection, possibilities of cytokine immunotherapy]. *S.-Pb: S.Pb GU.* 2001.
2. Perminova NG, Varaksin NA, Ryabicheva TG. *Med. Immunologiya - Med. Immunology.* 2005;7(2-3):278.
3. Elliott AM, Hodsdon WS. Negative sputum smear results in HIV-positive patients with pulmonary tuberculosis in Lusaka, Zambia. *J. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2004;98(11):660.

4. Hardy GA, Imami N, Sullivan AK. Reconstitution of CD4+ T cell responses in HIV-1 infected individuals initiating highly active antiretroviral therapy (HAART) is associated with renewed interleukin-2 production and responsiveness. *Clin. Exp. Immunol.* 2003;134(1):98.
5. Kovacs JA, Vogel S, Albert JM, et al. Controlled trial of interleukin-2 infusions in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N. Engl. J. Med.* 1996;335:1350.
6. Babachenko IV, Yegorova VN. Perspektivnyye napravleniya primeneniya rekombinantnogo interleykina-2 v kompleksnoy terapii infektsionnykh zabolevaniy [Promising areas of use of recombinant interleukin-2 in the combination therapy of infectious diseases]. *Gosudarstvennaya pediatricheskaya meditsinskaya akademiya - State Pediatric Medical Academy, Sankt-Peterburg, Rossiya, Gosudarstvennyy universitet, Sankt-Peterburg, Rossiya.*
7. Kovacs JA, Baseler M, Dewar RJ, et al. Increases in CD4 T lymphocytes with intermittent courses of interleukin-2 in patients with human immunodeficiency virus infection: a preliminary study. *N Engl J Med.* 1995;332:567-575.
8. Ronald J Bosch, Richard B Pollard, Alan Landay Evgenia Aga, Lawrence Fox and Ronald Mitsuyasu. Continuing or adding IL-2 in patients treated with antiretroviral therapy (ACTG Protocol A5051, a rollover issledovaniye of ACTG Protocol A328), 2005.
9. Popovich AM. Osobennosti provedeniya immunoterapii rekombinantnymi interleykinami-2 pri VICH-infektsii [Features of immunotherapy with recombinant interleukin-2 in HIV infection]. *Sankt-Peterburgskaya meditsinskaya akademiya poslediplomnogo obrazovaniya - St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education, Sankt-Peterburg. Dal'nevostochnyy Zhurnal Infektsionnoy patologii.* 2004;4.

Сведения об авторах:

Ходжаева Нигина Мурадовна – д.м.н., профессор кафедры детских инфекционных болезней ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино»

Маджоновна Манижа Джумаевна – доктор философии PhD, заведующая кафедры детских инфекционных болезней ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино»

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.

Конфликт интересов: отсутствует

Адрес для корреспонденции

Маджоновна Манижа Джумаевна – доктор философии PhD, заведующая кафедры детских инфекционных болезней ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино», Тел.: +992-934049434.

Поступила 27.12.24

Принята в печать 28.02.25