

УДК 616-08+616.98

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОЦЕНКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

¹А.Н.Матузкова, ^{1,2}Н.Ю.Пшеничная, ¹А.Г.Суладзе, ¹Л.И.Досягаева, ¹Т.И.Твердохлебова, ¹Э.А.Яговкин

¹ФБУН «Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, Россия

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Россия

© Коллектив авторов, 2018 г.

Цель исследования: изучить диагностическую значимость определения маркеров системного воспаления при проведении мониторинга течения ВИЧ-инфекции. Материалы и методы. В исследовании участвовало 162 больных с ВИЧ-инфекцией, которые были распределены на две основные группы: 1-я — получающие АРВТ (n=88), 2-я — не получающие АРВТ (n=74). Содержание липополисахарид-связывающего белка (LBP), прокальцитонина и цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИНФ- γ , ИНФ- α) определяли в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. Количество CD4+ лимфоцитов определяли методом проточной цитометрии. Результаты. Высокая концентрация LBP отмечалась у пациентов обеих групп. Содержание ИНФ- α и ИНФ- γ оказалось значительно повышенным у большинства пациентов вне зависимости от назначенной терапии. У больных с ВИЧ-инфекцией с низким содержанием CD4+ лимфоцитов, отмечают признаки более активного системного воспаления, сопровождающегося усиленной продукцией антиэндотоксиновых белков, а цитокиновый профиль характеризуется более выраженной провоспалительной направленностью, чем у пациентов с высокими показателями CD4+ лимфоцитов. Уровень LBP можно рассматривать как косвенный критерий стадии иммуносупрессии при ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, иммуносупрессия, синдром системного воспаления, цитокиновый профиль, эндотоксин.

CLINICAL AND DIAGNOSTIC VALUE OF ASSESSMENT OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN PATIENTS WITH HIV INFECTION

¹A.N.Matuzkova, ^{1,2}N.Yu.Pshenichnaya, ¹A.G.Suladze, ¹L.I.Dosyagaeva, ¹T.I.Tverдохlebova, ¹E.A.Yagovkin

¹Rostov Research Institute in Microbiology and Parasitology, Russia

²Rostov State Medical University, Russia

Aim of research: to detect a diagnostic value of cumulative clinical assessment of systemic inflammation markers in monitoring a course of HIV infection. Materials and methods. The research is implemented in a sample of 162 HIV patients. The sample is divided into two groups: 1 — receiving HAART (n=88), 2 — not receiving HAART (n=74). The content of lipopolysaccharide-binding protein (LBP), procalcitonin and cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ , IFN- α) are detected in serum by solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay. The number of CD4+ lymphocytes was determined by flow cytometric techniques. Results. Significantly high LBP concentration, in comparison with healthy persons' indices, is found in both groups of the sample. The content IFN- γ and IFN- α is significantly high in majority of HIV patients of the sample regardless of the therapy received. HIV patients with low content of CD4+ lymphocytes, have the indications of more severe systemic inflammation accompanied by enhanced production of anti-endotoxin proteins, and their cytokine profile is characterized by more expressed proinflammatory orientation than in HIV patients with high CD4+ lymphocytes indices. The LBP level may be treated as an indirect criterion of immune suppression intensity in HIV infection.

Key words: HIV infection, immune suppression, Systemic Inflammatory Response Syndrome, cytokine profile, endotoxin.

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2018-10-3-64-71>

Введение. Расширение охвата антиретровирусной терапией (АРВТ) является дополнительным фактором снижения активности эпидемического процесса вируса иммунодефицита человека (ВИЧ),

благодаря снижению концентрации вируса в крови и уменьшению вероятности передачи ВИЧ-инфекции. Оптимальные результаты АРВТ достигаются при незамедлительном начале лечения, как только

инфекция диагностирована, независимо от показателей количества CD4+ клеток [1–4].

Несмотря на широкое внедрение АРВТ и расширение спектра используемых антиретровирусных препаратов, значительная часть больных с ВИЧ-инфекцией не достигают желаемого эффекта лечения.

У большинства пациентов в настоящее время АРВТ может быстро снизить вирусную нагрузку. Тем не менее, даже после нескольких лет эффективного лечения, у значительной части больных обнаруживают остаточную вирусную нагрузку в плазме [5–7].

По данным многих авторов, активация иммунитета играет решающую роль в патогенезе ВИЧ-инфекции [8]. Выраженность иммунной активации является лучшим прогностическим маркером прогрессирования заболевания, независимо от показателей репликации ВИЧ [9–11]. Т-лимфоциты под действием усиленной иммунной активации экспрессируют маркеры CD38+ и HLA-DR. Кроме того, в этих клетках наблюдается повышенная продукция провоспалительных цитокинов, таких как интерфероны (ИФН) I типа (в том числе ИФН- α ; интерлейкины — ИЛ-8, ИЛ-6, ИЛ-1 α , ИЛ-1 β ; TGF- β , а также маркеров воспаления — растворимый CD14, цистатин, С и D-димеры, С-реактивный белок [12]. Уровень этих маркеров повышается как в крови, так и в кишечнике [13].

Патологические изменения в кишечнике при ВИЧ-инфекции являются пусковым механизмом для начала иммунной активации. Последующее истощение клеток CD4+ в кишечнике и нарушение их функции приводит к повышению проницаемости кишечника для микробных продуктов. В крови может определяться повышенный уровень липополисахарида (LPS) [14–16]. Посредством толл-подобных рецепторов 4 типа (TLR4) LPS активирует систему врожденного иммунитета [17]. Микробные продукты (участки бактериальной ДНК, богатые CpG, флагеллин, пептидогликан) посредством реакции с TLR 2, 5 и 9 типов также вызывают активацию иммунитета [18].

Степень микробной транслокации может быть оценена либо непосредственно через определение концентрации бактериальных продуктов в плазме, таких как LPS и бактериальных фрагментов ДНК или РНК, либо косвенно по уровню sCD14, липополисахарид-связывающего белка (LBP), EndoCAB и антифлагеллиновых антител. Содержание LBP в сыворотке значительно возрастает при травмах, системном воспалительном синдроме, сепсисе, инфекционных заболеваниях. Современные литера-

турные данные свидетельствуют о возможности использования определения концентрации LBP в качестве диагностического биомаркера эндотоксинемии и индикатора системного ответа на LPS при различных инфекционных процессах [19–21].

К сожалению, методы диагностики, лечения и профилактики эндотоксинемии мало используются в медицинской практике, что обусловлено рядом причин, в том числе недостаточным распространением знаний о роли эндотоксина в физиологии и патологии человека.

Следствием иммунной активации является нарастающая потеря лимфоцитов CD4+ и нарушение ВИЧ-специфического иммунного ответа. Стойкая иммунная активация повышает риск развития у больных с ВИЧ-инфекцией сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза, нарушений функции печени и почек, инсулинорезистентности, нейрокогнитивных нарушений и метаболического синдрома [22]. В исследованиях показана прогностическая значимость медиаторов иммунной активации [9]. Эти данные имеют большое значение для разработки новых терапевтических стратегий.

Маркеры активации иммунной системы и системного воспаления снижаются при подавлении репликации ВИЧ на фоне приема АРВТ, но остаются повышенными по сравнению со здоровыми людьми [23, 24].

Последствия активации клеток иммунной системы при ВИЧ-инфекции крайне неблагоприятны, поскольку образование провируса, способного встраиваться в геном клетки-хозяина, происходит только в активированных CD4+ лимфоцитах. Активация CD4+ лимфоцитов, несущих ВИЧ в латентной форме, запускает репликацию ВИЧ. Длительная активация клеток может приводить к истощению их запаса, поскольку служит одним из пусковых факторов апоптоза. Активированные клетки иммунной системы вырабатывают цитокины, стимулирующие экспрессию генов ВИЧ [25].

В настоящее время известно, что в иммунопатогенезе ВИЧ-инфекции различные цитокины играют неоднозначную роль: как позитивную в плане ее сдерживания, так и негативную в результате усиления репликации вируса и нарушения регуляции иммунитета. По данным исследования Бойчук С.В. с соавт., ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7 и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), являющихся факторами, направленными на поддержание гомеостаза иммунной системы и формирование иммунного ответа, при ВИЧ-инфекции могут индуцировать вирусную

репликацию в лимфоцитах и, возможно, приводить к реактивации пула латентно инфицированных клеток, а также вызывать гибель неинфицированной популяции лимфоцитов, что приводит к нарастанию лимфопении и прогрессированию заболевания. ВИЧ способен напрямую усиливать продукцию ФНО- α иммунокомпетентными клетками, а ФНО- α , в свою очередь является мощнейшим стимулятором репликации ВИЧ. Противовоспалительный цитокин ИЛ-10 блокирует репликацию ВИЧ, индуцированную ФНО- α и ИЛ-6 [26].

Прокальцитонин (ПКТ) является современным маркером диагностики, мониторинга тяжести течения бактериальных инфекций и имеет прогностическое значение в развитии системного воспаления бактериальной природы.

В связи с вышеизложенным представляется перспективным изучение выраженности системного воспаления и его маркеров у больных с ВИЧ-инфекцией для оптимизации его мониторинга и коррекции.

Цель: изучить диагностическую значимость интегральной клинической оценки маркеров системного воспаления при проведении мониторинга течения ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы. Для реализации поставленной цели исследовано 162 образца периферической крови больных с ВИЧ-инфекцией, проходивших диспансерное обследование на базе Южного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора.

Клинические методы исследования включали сбор анамнеза и жалоб, осмотр и физикальное обследование.

У всех пациентов ВИЧ-инфекция была диагностирована, на основании эпидемиологических и клинических данных, и была подтверждена обнаружением специфических антител к белкам вируса иммунодефицита человека 1 типа методами иммуноферментного анализа (ИФА) и иммунного блоттинга. Стадию ВИЧ-инфекции определяли в соответствии с клинической классификацией ВИЧ-инфекции, утвержденной приказом Минздравсоцразвития РФ № 166 от 17.03.2006 г.

Для проведения лабораторных анализов: общеклинических, биохимических, серологических, иммунологических, материалом исследования служила сыворотка/плазма крови.

Средний возраст больных составил $39,4 \pm 8,2$ года. В исследование включались больные с ВИЧ-инфек-

цией мужского и женского пола старше 18 лет, на всех стадиях заболевания. Критериями исключения из исследования являлись: употребление психотропных и наркотических препаратов на протяжении последних 6 месяцев, беременность, наличие острых или обострение хронических соматических заболеваний. У большинства больных была диагностирована стадия вторичных заболеваний 4А — 49,4% (из них фаза прогрессирования — 11,1%, фаза ремиссии на фоне АРВТ — 38,3%). Субклиническая стадия 3 была установлена у 30,2% пациентов, стадия 4Б — у 17,9%, 4В — у 2,5%. Больные с ВИЧ-инфекцией, включенные в исследование, были распределены на две основные группы: 1-я группа — получающие АРВТ ($n=88$), 2-я группа — не получающие АРВТ ($n=74$). АРВТ проводилась в соответствии с рекомендациями, принятыми в Российской Федерации. Продолжительность АРВТ в среднем составила $5,1 \pm 2,2$ года (диапазон значений от 0,1–21 год). Основные медико-социальные характеристики участников исследования представлены в таблице 1.

Все пациенты были информированы о целях и задачах работы, получено их согласие на проведение необходимых диагностических мероприятий. Исследование одобрено Этическим комитетом ФБУН «Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора.

Основные клинические, иммунологические и вирусологические исследования выполнены на базе клинико-диагностической лаборатории Южного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора.

Исследование концентрации ЛВР проводили методом ИФА с использованием тест-системы Hbt Human LBP ELISA Kit, Product Number: НК315, производства HyCult Biotechnology (Голландия).

Для иммуноферментного определения концентрации ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИНФ- γ , ИНФ- α , ПКТ использовали наборы: «Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-1 бета-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-8-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-10-ИФА-БЕСТ», «Гамма-интерферон-ИФА-БЕСТ», «Альфа-интерферон-ИФА-БЕСТ», «Прокальцитонин-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия), согласно инструкциям фирмы-производителя.

Для определения абсолютного числа CD4+ лимфоцитов образцы крови исследовали с помощью шестицветного иммунофенотипирования на цито-

Таблица 1

Основные медико-социальные характеристики участников исследования

Характеристики		Значения	
		1-я группа	2-я группа
Количество пациентов, чел.		88	74
Средний возраст, лет		40,2±6,7	39,7±9,9
Пол	Мужчины, чел./%	44/59,5±4,3	50/56,8±5,0
	Женщины, чел./%	30/40,5±3,6	38/43,2±4,4
Путь передачи инфекции	Половой, чел./%, в том числе:	47/53,4±4,1	38/51,4±4,8
	Гомосексуальный, чел./%	13/14,8±1,6	10/13,5±1,7
	Парентеральный, чел./%	38/43,2±3,7	35/47,3±4,6
	Не установлен, чел./%	3/3,4±0,4	1/1,4±0,2*
Среднее значение CD4+, клеток/мкл		489±170,7	499,7±103,3
Распределение по CD4+	менее 200 клеток/мкл	7/8,0±0,9	4/5,4±0,7*
	201–350 клеток/мкл	16/18,2±1,9	12/16,2±2,0
	351–500 клеток/мкл	33/37,5±3,4	26/35,1±3,8
	более 500 клеток/мкл	32/36,4±3,3	32/43,2±4,4

* — $p < 0,05$

метре FacsCanto II (Becton Dickinson, США) с использованием меченых моноклональных антител, строго следуя инструкциям производителя.

Давность инфицирования ВИЧ устанавливалась ретроспективно, на основании данных медицинской документации (медицинские карты амбулаторных больных), с учетом данных эпидемиологического исследования, клинических и лабораторных данных.

Все полученные результаты подвергнуты статистической обработке с использованием программы SPSS Statistics Base 22.0. Проводили определение средних и медианных величин, ошибки средней, стандартного отклонения, достоверности различий, наличия и силы корреляции признаков. Количественные величины представляли как среднее $\pm$ ошибка средней. Определение достоверности различий при сравнении двух групп из совокупности с нормальным распределением проводили с помощью t-критерия Стьюдента для двух выборок. Величину уровня значимости p принимали равной 0,05, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

Результаты и их обсуждение. Согласно результатам проведенного исследования, у больных с ВИЧ-инфекцией концентрация LBP определялась в диапазоне от 29,0 до 213,5 мкг/мл. Средний уровень LBP в 1-й группе больных составил $81,3 \pm 5,6$ мкг/мл, во 2-й группе — $65,8 \pm 3,7$ мкг/мл; $p < 0,05$ (табл. 2, рис. 1).

У всех пациентов выявлено достоверное превышение уровня LBP по сравнению со здоровыми людьми ($6,2 \pm 1,53$ мкг/л). Между уровнем CD4+ лимфоцитов и содержанием LBP в крови была выявлена сильная обратная корреляционная

Таблица 2

Уровни маркеров системного воспаления в сыворотке больных с ВИЧ-инфекцией (средние значения и ошибка средней $M \pm m$)

Показатели	Группа 1 (получающие АРВТ) n=88	Группа 2 (неполучающие АРВТ) n=74
LBP (мкг/мл)	81,3±5,6	65,8±3,7*
ПКТ (нг/мл)	0,07±0,01	0,07±0,02
ИЛ-1β (пг/мл)	9,8±2,0	9,5±1,4
ФНО-α (пг/мл)	3,1±0,7	2,7±1,0
ИЛ-6 (пг/мл)	4,3±1,1	6,0±1,3
ИЛ-8 (пг/мл)	9,5±2,7	10,5±2,2
ИЛ-10 (пг/мл)	10,0±1,3	11,8±1,5
ИНФ-α (пг/мл)	12,9±2,7	8,1±1,9
ИНФ-γ (пг/мл)	40,2±2,8	51,6±2,7*

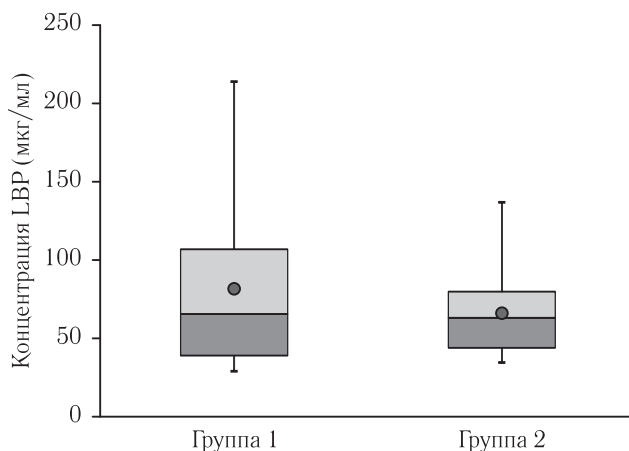
* — $p < 0,05$ 

Рис. 1. Сравнительный анализ уровня LBP в сыворотке больных с ВИЧ-инфекцией 1-й и 2-й групп

связь: 1-я группа $r = -0,75$; 2-я группа $r = 0,7$ (табл. 3, рис. 2, 3).

Таблица 3

Взаимосвязь между уровнем CD4+ в крови и показателями системного воспаления (г, корреляция по Пирсону)

Показатели системного воспаления	Сила корреляционной связи (г) уровня маркеров системного воспаления и CD4+ (клеток/мкл)	
	Группа 1	Группа 2
ЛВР (мкг/мл)	-0,75	-0,7
ПКТ (нг/мл)	0,1	-0,2
ИЛ-1β (пг/мл)	0,014	0,5
ФНО-α (пг/мл)	0,1	0,006
ИЛ-10 (пг/мл)	-0,4	0,35
ИЛ-8 (пг/мл)	-0,04	-0,3
ИНФ-α (пг/мл)	-0,2	-0,06
ИНФ-γ (пг/мл)	0,03	0,05
ИЛ-6 (пг/мл)	-0,3	0,3

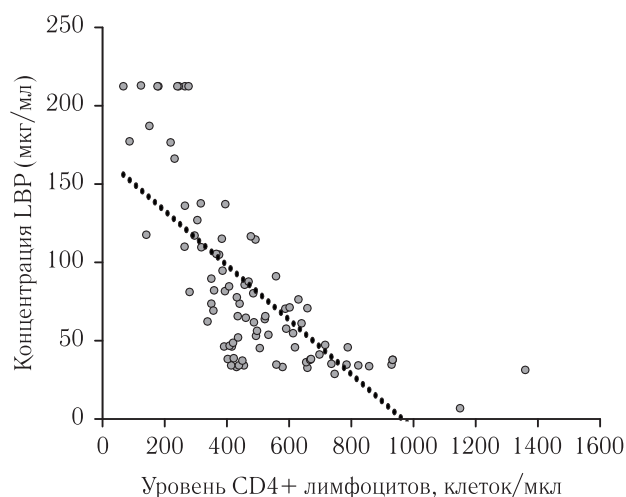


Рис. 2. Взаимосвязь между уровнем CD4+ в крови и ЛВР (г, корреляция по Пирсону), 1-я группа

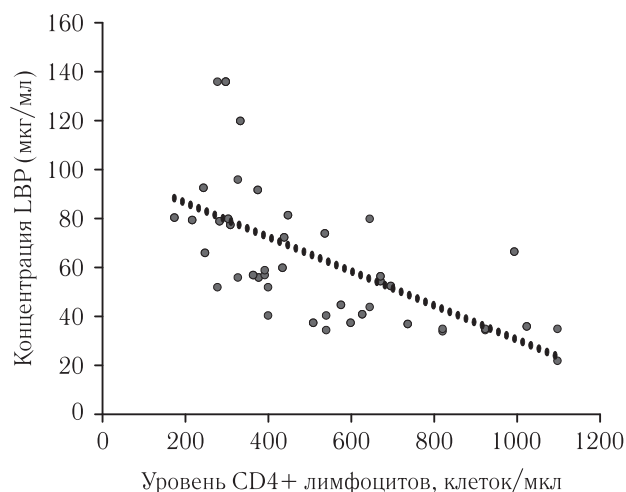


Рис. 3. Взаимосвязь между уровнем CD4+ в крови и ЛВР (г, корреляция по Пирсону), 2-я группа

Уровень ИЛ-1β у 87,7% обследованных не превышал 11,0 пг/мл, указанный как верхний предел

значений у здоровых людей. Большинство больных (85%) с высоким уровнем концентрации ИЛ-1β получали АРВТ. Средний уровень ИЛ-1β в 1-й группе больных составил $9,8 \pm 2,0$ пг/мл, во 2-й группе — $9,5 \pm 1,4$ пг/мл ($p > 0,05$).

ФНО-α — провоспалительный цитокин, по своей биологической активности близкий к ИЛ-1β, определялся в исследуемых группах больных в диапазоне 0,8–5,0 пг/мл без превышения максимального значения нормы (6 пг/мл). Средний уровень ФНО-α в 1-й и 2-й группах больных составлял $3,1 \pm 0,7$ пг/мл и $2,7 \pm 1,0$ пг/мл соответственно ($p > 0,05$) (см. табл. 2).

Концентрация ИЛ-6, регулирующего острофазный ответ, воспаление и другие механизмы иммунного ответа, в большинстве образцов (92%) не превысила верхнее значение у здоровых, указанное в инструкции (0–10 пг/мл, $M = 2,0$ пг/мл). Средний уровень ИЛ-6 в 1-й группе больных составил $4,3 \pm 1,1$ пг/мл, во 2-й — $6,0 \pm 1,3$ пг/мл ($p > 0,05$), диапазон значений в обеих группах — от 0,5 до 30,6 пг/мл. При определении взаимосвязи между уровнем CD4-лимфоцитов и показателями ИЛ-6 в 1-й группе пациентов была выявлена обратная корреляционная связь слабого уровня ($r = -0,3$). Во 2-й группе корреляционная связь имела противоположное положительное направление ($r = 0,3$) (см. табл. 3).

Средние значения концентрации ИЛ-8 в 1-й группе больных составили $9,5 \pm 2,7$ пг/мл, во 2-й — $10,5 \pm 2,2$ пг/мл, варьируя в обеих группах в пределах 0,8–70,7 пг/мл. Показатели ИЛ-8 превышали таковые у здоровых доноров (0–10 пг/мл) у 11,4% пациентов из 1-й группы и 16,2% — из 2-й. Коэффициент корреляции во 2-й группе определялся на уровне $-0,3$, что соответствует слабому уровню обратной связи.

Содержание двух провоспалительных цитокинов, а именно, интерферона-альфа (ИНФ-α) и интерферона-гамма (ИНФ-γ), играющих ключевую роль в противовирусной защите организма, оказались значительно повышенными (>5 и >10 пг/мл соответственно) у большинства пациентов обеих групп. Концентрация ИНФ-α определялась в пределах 1,1–95,6 пг/мл, в среднем составив в 1-й группе $12,9 \pm 2,7$ пг/мл, во 2-й группе — $8,1 \pm 1,9$ пг/мл ($p > 0,05$), при контрольных значениях (0–5 пг/мл, $M = 1$ пг/мл). Частота повышенных значений ИНФ-α (определение показателей, превышающих верхние значения у здоровых людей) в 1-й группе составила — $90,9 \pm 3,1\%$, во 2-й — $72,7 \pm 5,1\%$ ($p < 0,01$).

Продукция ИНФ- γ в исследуемых группах определялась в диапазоне от 1,8 до 380,0 пг/мл; среднее значение в 1-й группе — $40,2 \pm 2,8$ пг/мл, во 2-й группе — $51,6 \pm 2,7$ пг/мл ($p < 0,01$). Превышение верхнего значения нормы ИНФ- γ (0–10 пг/мл, $M = 2$ пг/мл) зафиксировано у 80,7% пациентов 1-й группы и у 81,8% пациентов 2-й группы.

Значения концентрации ПКТ в исследуемых группах варьировали от 0,03 до 0,5 нг/мл (средние значения в 1-й группе составили $0,07 \pm 0,01$ нг/мл, во 2-й группе — $0,07 \pm 0,02$ нг/мл, $p > 0,05$) и в большинстве случаев соответствовали контрольным показателям у здоровых людей (не выше 0,1 нг/мл). Только у семи пациентов (4,3%) было зафиксировано превышение анализируемого показателя. Это может свидетельствовать о значительном вкладе в системное воспаление при ВИЧ-инфекции небактериальных микробных агентов (вирусы и грибы).

Концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-10 определялась в диапазоне от 3,4 до 25,9 пг/мл и не превышала верхней границы нормы (до 31 пг/мл). Средние значения ИЛ-10 в 1-й группе составили $10,0 \pm 1,3$ пг/мл, во 2-й группе — $11,8 \pm 1,5$ пг/мл, $p > 0,05$. При анализе корреляционной зависимости уровня ИЛ-10 и CD4+ лимфоцитов в исследуемых группах пациентов была выявлена слабая отрицательная обратная связь: в 1-й группе — $r = -0,4$, во 2-й — $r = 0,35$.

В последние годы роль хронической иммунной активации и воспаления в патогенезе ВИЧ становится все более очевидной [9, 12, 14, 16, 23–25]. До сих пор нет единого мнения о надежности используемых биомаркеров, а также об их диагностической значимости. Поскольку LBP является одним из главных участников в запуске врожденного иммунного ответа на присутствие эндотоксина (распознавание, связывание, транспортировка к клеточным рецепторам, ответственным за реализацию защитных механизмов), ряд исследователей рассматривают возможность определения LBP в качестве маркера эндотоксинемии. Полученные нами данные о значительно повышенной концентрации LBP у больных с ВИЧ-инфекцией подтверждают тот факт, что у данной категории пациентов наблюдается усиление антиэндотоксиновой защиты, приводящее к гиперактивации иммунной системы и формированию системного воспаления. Количественный маркер антиэндотоксинового иммунитета четко продемонстрировал зависимость активности выработки LBP от степени иммуноде-

фицита у больных с ВИЧ-инфекцией, о чем свидетельствует сильная обратная корреляционная связь между уровнем CD4+ лимфоцитов и содержанием LBP в крови. Информативность LBP как показателя, отражающего активность системного воспаления, была показана и другими исследователями на примере хронических заболеваний кишечника, цирроза печени, хронического гепатита С [19–21]. Принимая во внимание доступность метода ИФА, возможно использование определения уровня LBP у больных с ВИЧ-инфекцией с целью прогноза прогрессирования заболевания при проведении клинко-лабораторного мониторинга.

Содержание ИНФ- α и ИНФ- γ оказалось значительно повышенным у большинства пациентов, что является неблагоприятным фактором для пациентов с тяжелыми стадиями ВИЧ-инфекции и выраженным иммунодефицитом. У 13,6% пациентов обеих групп показатели ИЛ-8 превышали таковые у здоровых лиц. Концентрации ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-10 и ПКТ в большинстве случаев определялись без превышения максимальных значений нормы. При проверке гипотез о связях между переменными с использованием коэффициентов корреляции были получены данные об отрицательной взаимосвязи слабого уровня между содержанием ИЛ-6, ИЛ-10 и CD4+ лимфоцитов в 1-й группе пациентов, а во 2-й группе, наоборот, данная связь была слабоположительной, что свидетельствует о незначительном влиянии АРВТ на цитокиновый дисбаланс при ВИЧ-инфекции. Пациенты с более высоким уровнем маркеров системного воспаления, даже на фоне АРВТ, подвергаются повышенному риску смертности, в связи с развитием печеночной, метаболической, почечной и сердечно-сосудистой патологии [9, 22], и дальнейшее понимание их роли при ВИЧ-инфекции расширит наши знания о патогенезе и лечении ВИЧ.

Заключение. У большинства больных с ВИЧ-инфекцией отмечаются признаки системного воспаления, сопровождающегося активацией системы антиэндотоксиновой защиты и повышением провоспалительных цитокинов. Выраженность системного воспаления при ВИЧ-инфекции находится в обратной связи от уровня иммунодефицита: у пациентов с низкими показателями CD4+ лимфоцитов, даже на фоне АРВТ, регистрируется усиленная продукция антиэндотоксиновых белков, сопровождаемая мощной активацией медиаторов воспаления. На фоне ВИЧ-инфекции цитокиновый профиль характеризуется более выраженной

провоспалительной направленностью и наиболее вероятно отражает стадию иммунодефицита, а не эффективность АРВТ. Уровень ЛВР можно рассматривать как косвенный критерий выраженности иммуносупрессии при ВИЧ-инфекции. Принимая

во внимание полученные результаты исследования, представляется перспективной разработка дополнительных терапевтических подходов с целью коррекции антиэндотоксинового иммунитета для повышения эффективности лечения ВИЧ-инфекции.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *New Engl. J. Med.*, 2015, Vol. 373, No. 9, pp. 795–807.
2. The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A trial of early Antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *New Engl. J. Med.*, 2015, Vol. 373, No. 9, pp. 808–822.
3. Gunthard H.F., Aberg J.A., Eron J.J., Hoy J.F., Telenti A., Benson C.A., Burger D.M., Cahn P., Gallant J.E., Glesby M.J., Reiss P., Saag M.S., Thomas D.L., Jacobsen D.M., Volberding P.A. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*, 2014, Vol. 312, pp. 410–425.
4. World Health Organization. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV, 2015. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565_eng.pdf (May 14, 2018).
5. Maldarelli F., Palmer S., King M.S., Wiegand A., Polis M.A., Mican J., Kovacs J.A., Davey R.T., Rock-Kress D., Dewar R., Liu S., Metcalf J.A., Rehm C., Brun S.C., Hanna G.J., Kempf D.J., Coffin J.M., Mellors J.W. ART suppresses plasma HIV-1 RNA to a stable set point predicted by pretherapy viremia. *PLOS Pathogens*, 2007, Vol. 3, No. 4, p. e46.
6. Palmer S., Maldarelli F., Wiegand A., Bernstein B., Hanna G.J., Brun S.C., Kempf D.J., Mellors J.W., Coffin J.M., King M.S. Low-level viremia persists for at least 7 years in patients on suppressive antiretroviral therapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2008, Vol. 105, No. 10, pp. 3879–3884.
7. Puertas M.C., Noguera-Julian M., Massanella M., Pou C., Buzon M.J., Clotet B., Stevenson M., Paredes R., Blanco J., Martinez-Picado J. Lack of concordance between residual viremia and viral variants driving de novo infection of CD4+ T cells on ART. *Retrovirology*, 2016, Vol. 13 (1), p. 51.
8. Liu J., Xiao Q., Zhou R., Wang Y., Xian Q., Ma T., Zhuang K., Zhou L., Guo D., Wang X., Ho W.Z., Li J. Comparative Analysis of Immune Activation Markers of CD8+ T Cells in Lymph Nodes of Different Origins in SIV-Infected Chinese Rhesus Macaques. *Frontiers in Immunology*, 2016, Vol. 7, p. 371.
9. Miedema F., Hazenberg M.D., Tesselaar K., van Baarle D., de Boer R.J., Borghans J.A. Immune Activation and Collateral Damage in AIDS Pathogenesis. *Frontiers in Immunology*, 2013, Vol. 4, p. 298.
10. Rajasuriar R., Wright E., Lewin S.R. Impact of antiretroviral therapy (ART) timing on chronic immune activation/inflammation and end-organ damage. *Curr. Opin. HIV AIDS*, 2015, Vol. 10, No. 1, pp. 35–42.
11. Lichtfuss G.F., Hoy J., Rajasuriar R., Kramski M., Crowe S.M., Lewin S.R. Biomarkers of immune dysfunction following combination antiretroviral therapy for HIV infection. *Biomark. Med.*, 2011, Vol. 5, No. 2, pp. 171–186.
12. Deeks S.G. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu. Rev. Med.*, 2011, Vol. 62, pp. 141–155.
13. Loke P., Favre D., Hunt P.W., Leung J.M., Kanwar B., Martin J.N., Deeks S.G., McCune J.M. Correlating cellular and molecular signatures of mucosal immunity that distinguish HIV controllers from noncontrollers. *Blood*, 2010, Vol. 115, pp. 20–32.
14. Brenchley J.M., Schacker T.W., Ruff L.E., Price D.A., Taylor J.H., Beilman G.J., Nguyen P.L., Khoruts A., Larson M., Haase A.T., Douek D.C. CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J. Exp. Med.*, 2004, Vol. 200, No. 6, pp. 749–759.
15. Li Q., Duan L., Estes J.D., Ma Z.M., Rourke T., Wang Y., Reilly C., Carlis J., Miller C.J., Haase A.T. Peak SIV replication in resting memory CD4+ T cells depletes gut lamina propria CD4+ T cells. *Nature*, 2005, Vol. 434, pp. 1148–1152.
16. Хасанова Г.Р., Биккинина О.И., Анохин В.А., Халиуллина С.В., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин как вероятный индуктор системного воспалительного ответа при ВИЧ-инфекции // Практическая медицина. 2012. № 56. С. 52–55. [Khasanova G.R., Bikkinina O.I., Anokhin V.A., Khaliullina S.V., Yakovlev Yu.M. Intestinal endotoxin as a potential inducer of systemic inflammatory response in HIV infection. *Practical Medicine*, 2012, No. 56, pp. 52–55 (In Russ.)].
17. Gordon S.N., Cervasi B., Odorizzi P., Silverman R., Abera F., Ginsberg G., Silvestri G. Disruption of intestinal CD4+ T cell homeostasis is a key marker of systemic CD4+ T cell activation in HIV-infected individuals. *J. Immunol.*, 2010, Vol. 185, No. 9, pp. 5169–5179.
18. Brenchley J.M., Price D.A., Schacker T.W., Asher T.E., Silvestri G., Rao S., Kazzaz Z., Bornstein E., Lambotte O., Altmann D., Blazar B.R., Rodriguez B., Teixeira-Johnson L., Landay A., Martin J.N., Hecht F.M., Picker L.J., Lederman M.M., Deeks S.G., Douek D.C. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat. Med.*, 2006, No. 12, pp. 1365–1371.

19. Мавзютов А.Р., Мавзютова Г.А., Бондаренко К.Р., Сендерович С.Е., Назмутдинова Р.Г., Мурзабаева Р.Т., Кузовкина О.З., Акбашева А.О., Дубровская Д.Н. Характер изменений уровня липополисахарид-связывающего белка при различных инфекционных процессах и дисбиозах // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2011. № 2. С. 66–72. [Mavzyutov A.R., Makzyutova G.A., Bondarenko K.R., Senderovich S.E., Nazmutdinova R.G., Murzabayeva R.T., Kuzovkina O.Z., Akbasheva A.O., Dubrovskaya D.N. The nature of changes in the level of lipopolysaccharide-binding protein during various infectious processes and disbioza. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2011, No. 2, pp. 66–72 (In Russ.)].
20. Самуилова Д.Ш., Боровкова У.Л. Липополисахарид-связывающий белок: основные функции и клиническое значение // Клиническая физиология кровообращения. 2013. № 4. С. 5–9. [Samuilova D.Sh., Borovkova U.L. Lipopolysaccharide-binding protein: basic functions and clinical significance. *Clinical Physiology of Blood Circulation*, 2013, No. 4, pp. 5–9 (In Russ.)].
21. Koutsounas I., Kaltsa G., Siakavellas S.I., Bamias G. Markers of bacterial translocation in end-stage liver disease. *World J. Hepatol.*, 2015, Vol. 7, No. 20, pp. 2264–2273.
22. Hsue P.Y., Hunt P.W., Schnell A. et al. Increased caotid intima-media thickness in HIV patients is associated with increased cytomegalovirus-specific T-cell responses. *AIDS*, 2006, Vol. 20 (18), pp. 2275–2283.
23. Neuhaus J., Jacobs D.R. Jr., Baker J.V. et al. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J. Infect. Dis.*, 2010, Vol. 201, No. 12, pp. 1788–1795.
24. Deeks S.G. Immune dysfunction, inflammation, and accelerated aging in patients on antiretroviral therapy. *Top HIV Med.*, 2009, No. 17, pp. 118–123.
25. Фаучи Р., Лейн К. ВИЧ-инфекция. В кн.: Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. «Практика» — McGraw-Hill. 2002. Т. 2. С. 2157–2234. [Fauci R., Lane K. HIV infection. In: Internal diseases by Tinsley R. Harrison. «Practice» — McGraw-Hill, 2002, Vol. 2, pp. 2157–2234 (In Russ.)].
26. Бойчук С.В., Дунаев П.Д., Мустафин И.Г. Цитокины способны регулировать процессы репликации ВИЧ-1 и апоптоза лимфоцитов in vitro // Казанский медицинский журнал. 2013. Т. 94, № 6. С. 906–910. [Boychuk S.V., Dunaev P.D., Mustafin I.G. Cytokines are able to regulate the processes of HIV-1 replication and apoptosis of lymphocytes in vitro. *Kazan Medical Journal*, 2013, Vol. 94, No. 6, pp. 906–910 (In Russ.)].

Статья поступила 09.04.2018 г.

Контактная информация: Матузкова Анна Николаевна, e-mail: matuzkova@yandex.ru

Коллектив авторов:

Матузкова Анна Николаевна — врач-инфекционист поликлинического отделения Южного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, 344000, Ростов-на-Дону, пер. Газетный, 119, (863) 240-32-35, e-mail: matuzkova@yandex.ru;

Пшеничная Наталья Юрьевна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней с курсом детских инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 344000, Ростов-на-Дону, пер. Газетный, 119, (863) 240-32-35, e-mail: natalia-pshenichnaya@yandex.ru;

Суладзе Александр Георгиевич — к.м.н., начальник Южного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, 344000, Ростов-на-Дону, пер. Газетный, 119, (863) 240-32-35, e-mail: hivrost@mail.ru;

Досягаева Людмила Ивановна — врач-вирусолог клинико-диагностической лаборатории Южного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, 344000, Ростов-на-Дону, пер. Газетный, 119, (863) 240-32-35, e-mail: hivrost@mail.ru;

Твердохлебова Татьяна Ивановна — д.м.н., директор ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, 344000, Ростов-на-Дону, пер. Газетный, 119, (863) 234-91-83, e-mail: niimicrodouble@yandex.ru;

Яговкин Эдуард Александрович — д.м.н., зам. директора по научно-производственной деятельности ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, 344000, Ростов-на-Дону, пер. Газетный, 119, (863) 234-91-84, e-mail: hivrost@mail.ru.