

Системный воспалительный ответ у больных ВИЧ-инфекцией и возможности его коррекции

А.Н. Матузкова¹, Д.М.Н. Н.Ю. Пшеничная^{2,3}, Д.М.Н. А.В. Алешукина¹, К.М.Н. А.А. Рындич¹,
К.М.Н. А.Г. Суладзе¹, Л.И. Досягаева¹, А.Ю. Буравлев¹, Д.М.Н. Т.И. Твердохлебова¹,
А.С. Журавлев⁴

¹ ФБУН РостовНИИ микробиологии и паразитологии, Ростов-на-Дону

² ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

³ ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, Москва

⁴ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить системный воспалительный статус при ВИЧ-инфекции на фоне антиретровирусной терапии (АРВТ) и возможности его коррекции с помощью иммунокорректирующих препаратов.

Материал и методы: в исследование включено 100 больных ВИЧ-инфекцией, получающих АРВТ. Методом случайной выборки пациенты были рандомизированы в 2 равные группы по 50 человек. Пациентам 1-й группы, помимо планового наблюдения и лечения, дополнительно к стандартной АРВТ назначали сублингвальные таблетки аминодигидрофталазиндиона натрия (АДФНа) по 2 таблетки 2 р./день в течение 10 дней, затем по 2 таблетки 2 р./день через день в течение 10 дней. Эффективность терапии оценивали по динамике концентрации липополисахарид-связывающего белка (LBP), ФНО- α , ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ8, ИЛ10, ИНФ- γ , ИНФ- α , определенных методом иммуноферментного анализа (ИФА). Фенотипирование лимфоцитов выполняли методом проточной цитометрии. Для статистической обработки использовали программу SPSS Statistics Base 22.0.

Результаты исследования: у подавляющего большинства больных ВИЧ-инфекцией отмечается активация системы антиэндоксинной защиты. На фоне ВИЧ-инфекции цитокиновый профиль характеризуется более выраженной провоспалительной направленностью с достоверным превышением средних значений концентраций ИЛ1 β , ФНО- α , ИЛ6, ИЛ8, ИНФ- α и ИНФ- γ по сравнению с референсными значениями у здоровых лиц. У ВИЧ-инфицированных пациентов отмечается снижение доли наивных CD4⁺ Т-клеток (RA⁺) и увеличение уровня CD4⁺Т-клеток памяти (RO⁺). У пациентов 1-й и 2-й групп имели место изменения фенотипа CD8⁺Т-лимфоцитов с достоверным превышением относительного количества клеток с маркерами CD38⁺ или HLA-DR⁺ и одновременной экспрессией CD38⁺ и HLA-DR⁺ по сравнению со здоровыми людьми ($p < 0,05$). АРВТ снижает активацию Т-клеток, но не нормализует ее. При добавлении к стандартной АРВТ АДФНа отмечалось более быстрое снижение концентрации в крови LBP, ИЛ6, ИЛ8, ИНФ- α и относительного количества активированных цитотоксических Т-лимфоцитов с коэкспрессией CD38⁺ и HLA-DR ($p < 0,05$).
Заключение: курсовой прием препарата АДФНа способствует снижению активности системной воспалительной реакции и повышению эффективности и переносимости АРВТ.

Ключевые слова: активация иммунной системы, ВИЧ, антиретровирусная терапия, антиэндоксинная защита, цитокины, иммуномодулятор, аминодигидрофталазиндион натрия, Галавит.

Для цитирования: Матузкова А.Н., Пшеничная Н.Ю., Алешукина А.В. и др. Системный воспалительный ответ у больных ВИЧ-инфекцией и возможности его коррекции. РМЖ. 2019;10:12–16.

ABSTRACT

Systemic inflammatory response in HIV-infected patients and modalities for its correction

A.N. Matuzkova¹, N.Y. Pshenichnaya^{2,3}, A.V. Aleshukina¹, A.A. Ryndich¹, A.G. Su-ladze¹, L.I. Dosyagaeva¹, A.Y. Buravlev¹, T.I. Tverdokhlebova¹, A.S. Zhuravlev³

¹Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology

²Central Research Institution of Epidemiology, Moscow

³Research Institute for Phthisiopulmonology, National Medical Research Center of Tuberculosis and Infectious Diseases, Moscow

⁴Sechenov University, Moscow

Aim: to assess systemic inflammatory status in HIV-infected patients who receive antiretroviral therapy (ART) and modalities for its correction using immune-correcting agents.

Patients and Methods: 100 HIV-infected patients receiving ART were enrolled in the study. All patients were allocated into two groups (50 patients each) using random sampling technique. In group 1, sublingual sodium aminodihydrofthalazindion (2 tablets twice a day for 10 days, then 2 tablets twice every other day for 10 days) was prescribed in addition to the standard ART. Treatment efficacy was evaluated by the changes in the concentration of lipopolysaccharide binding protein (LBP), TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ , and IFN- α measured using ELISA. Lymphocyte phenotyping was performed using flow cytometry. Statistical analysis was performed using SPSS Statistics Base v. 22.0 software.

Results: in most HIV-infected patients, anti-endotoxin protection is activated. In HIV infection, cytokine profile is characterized by pro-inflammatory shift, i.e., significantly elevated concentrations of IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, IFN- α , and IFN- γ as compared with the control group. Moreover, in HIV infection, the percentage of CD4⁺ T cells (RA⁺) is reduced while the percentage of CD4⁺ memory T cells (RO⁺) is increased. In both groups, changes in CD8⁺ T cell were revealed, i.e., CD38⁺ cells and HLA-DR⁺ cells as well as CD38⁺HLA-DR⁺ cells were significantly increased as compared with healthy persons ($p < 0.05$). ART reduces T cell activation but do not normalizes it. Addition of sodium aminodihydrofthalazindion (ADFN) to standard ART resulted in a faster decrease in the concentration of LBP, IL6, IL8, IFN- α and relative number of activated cytotoxic T lymphocytes with co-expression of CD38⁺ and HLA-DR ($p < 0.05$).

droftalazindion to the standard ART results in more rapid decrease in blood concentration of LBP, IL-6, IL-8, and IFN- α as well as the percentage of activated cytotoxic CD38⁺HLA-DR⁺ T cells ($p < 0.05$).

Conclusions: *sodium aminodihydroftalazindion treatment course reduces the activity of systemic inflammatory reaction and increases the efficacy and tolerability of ART.*

Keywords: *activation of the immune system, HIV, antiretroviral therapy, anti-endotoxin protection, cytokines, immunomodulation, aminodihydroftalazindione sodium, Galavit.*

For citation: *Matuzkova A.N., Pshenichnaya N.Y., Aleshukina A.V. et al. Systemic inflammatory response in HIV-infected patients and modalities for its correction. RMJ. 2019;10:12–16.*

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы достигнут прогресс в изучении патогенетических механизмов ВИЧ-инфекции. Появляется все больше доказательств того, что системная иммунная активация играет значительную роль в патогенезе заболевания [1].

Высокие уровни системной иммунной активации и воспаления не только способствуют репликации вируса и апоптозу CD4⁺ Т-клеток, но также могут привести к более быстрому прогрессированию иммунодефицита [2, 3]. Антиретровирусная терапия (АРВТ) ВИЧ-инфекции за счет подавления вирусной репликации восстанавливает функцию иммунной системы, снижает риск развития оппортунистических заболеваний, но не восстанавливает здоровье и не всегда приводит к купированию клинических проявлений заболевания [4]. Даже на фоне эффективной АРВТ маркеры системной иммунной активации остаются повышенными [5].

В отсутствие доступных методов лечения, которые могли бы полностью вылечить больных ВИЧ-инфекцией, в настоящее время изучаются новые методы лечения, направленные на уменьшение системного воспаления, связанного с ВИЧ, а также на снижение риска развития сопутствующих заболеваний. При ВИЧ-инфекции, помимо повреждения Т-клеточного звена иммунитета и поликлональной активации его гуморального звена, наблюдаются нарушения нормального баланса цитокинов и функционирования цитокиновой сети [6]. Цитокины играют жизненно важную роль в координации воспалительного ответа, являясь маркерами воспаления и системной иммунной активации. Чрезмерное продуцирование провоспалительных, например ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ6, ИЛ8 и ФНО- α , или противовоспалительных цитокинов, например ИЛ4 и ИЛ10, приводит к дисбалансу иммунных реакций [7].

Патологические изменения в кишечнике при ВИЧ-инфекции являются пусковым механизмом для начала иммунной активации с последующим прогрессированием заболевания [9]. Истощение CD4⁺Т-лимфоцитов в кишечнике и нарушение их функции приводят к повышению проницаемости кишечника для микробных продуктов. Эндотоксинемия обусловлена микробной транслокацией и сопровождается развитием системного воспалительного ответа [20]. Липополисахарид (LPS), компонент грамотрицательных бактериальных клеточных стенок и известный агонист Toll-подобного рецептора 4 (TLR-4), считается основным маркером микробной транслокации. В дополнение к локальной защите от эндотоксинемии на уровне слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и в печени, в системном кровообращении также активируются защитные факторы: IgM, IgG и IgA, специфичные для основного антигена LPS и основных антител эндотоксина (EndoCAb). Важно, что LPS индуцирует несколько реакций во врожденной иммунной системе при взаимодействии LPS с LPS-связывающим белком (LBP), который каталитически переносит LPS

на мембрану или растворимый CD14 (sCD14), что приводит к активации NF- κ B и продукции цитокинов. Таким образом, у подавляющего большинства больных ВИЧ-инфекцией отмечается активация системы антиэндотоксиновой защиты и повышение провоспалительных цитокинов [8].

Степень микробной транслокации может быть оценена либо непосредственно путем измерения побочных продуктов бактерий в плазме, таких как LPS и фрагменты бактериальной ДНК или РНК, либо косвенно, например, с помощью антител sCD14, LBP и EndoCAb. Человеческий LPS-связывающий белок (LBP) играет центральную роль в ответе на эндотоксинемии. Содержание LBP в сыворотке значительно возрастает при травмах, системном воспалительном синдроме, сепсисе, инфекционных заболеваниях. Современные литературные данные свидетельствуют о возможности использования определения концентрации LBP в качестве диагностического биомаркера эндотоксинемии и индикатора системного ответа на LPS при различных инфекционных процессах.

Полученные доказательства повышенного риска прогрессирования ВИЧ-инфекции при выраженной активации иммунной системы диктуют необходимость поиска новых терапевтических подходов в дополнение к АРВТ. Принимая во внимание противовоспалительный эффект иммуномодулятора аминодигидрофталазиндиона натрия (АДФНа) [10, 11], представляется перспективным изучить возможность его применения у больных ВИЧ-инфекцией в дополнение к АРВТ с целью коррекции системного воспалительного ответа. Основные фармакологические эффекты АДФНа обусловлены его избирательным (в зависимости от исходной активности клеток иммунной системы) влиянием на функционально-метаболическую активность макрофагов, избыточный синтез активных форм кислорода и провоспалительных цитокинов, пролиферативную функцию Т-лимфоцитов и естественных киллерных клеток, синтез антител, интерферона, репаративные процессы в тканях, а также снижение образования фиброзной ткани при заживлении, повышение неспецифической резистентности организма к инфекционным заболеваниям [12–15]. Ранее в клинических исследованиях было показано положительное влияние АДФНа на нормализацию показателей иммунного статуса и цитокинового профиля при целом ряде неинфекционных и инфекционных заболеваний различной, в т. ч. и вирусной, этиологии [5, 16–19].

С учетом вышеизложенного **целью настоящей работы** явились оценка состояния системного воспалительного ответа при ВИЧ-инфекции на фоне АРВТ и изучение возможности его коррекции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 100 больных ВИЧ-инфекцией в возрасте $39,4 \pm 2,2$ года. Клинический протокол ис-

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп пациентов (M±m, %)

Характеристика	Количество пациентов	1-я группа (АДФНа)	2-я группа	p	
		50	50		
Средний возраст, лет		40,9±1,5	37,6±1,4	>0,05	
Пол, абс./%	мужчины	25/50,0±7,1	31/62,0±6,9	>0,05	
	женщины	25/50,0±7,1	19/38,0±6,9	>0,05	
Путь передачи инфекции, абс./%	половой	гетеросексуальный	25/50,0±7,1	21/42,0±7,0	>0,05
		гомосексуальный	8/16,0±5,2	9/18,0±5,4	>0,05
	парентеральный	18/36,0±6,8	19/38,0±6,9	>0,05	
	не установлен	4/8,0±3,8	5/10,0±4,2	>0,05	
	нозокомиальный	3/6,0±3,4	5/10,0±4,2	>0,05	
Среднее значение CD4+, кл./мкл		486,9±26,6	466,8±35,6	>0,05	
CD4, абс./%	<200 кл./мкл	1/2,0±2,0	3/6,0±3,4	>0,05	
	201–350 кл./мкл	11/22,0±5,9	12/24,0±6,0	>0,05	
	351–500 кл./мкл	14/28,0±6,3	12/24,0±6,0	>0,05	
	>500 кл./мкл	24/48,0±7,1	23/46,0±7,0	>0,05	
Хронические заболевания в стадии ремиссии, абс./%	кожные	7/14,0±4,9	6/12,0±4,6	>0,05	
	сердечно-сосудистые	5/10,0±4,2	6/12,0±4,6	>0,05	
	нервно-психические	19/38±6,9	21/42,0±7,0	>0,05	
	заболевания ЛОР-органов	4/8,0±3,8	1/2,0±2,0	>0,05	
	мочеполовые	14/28,0±6,4	9/18,0±5,4	>0,05	
	желудочно-кишечные	24/48,0±7,1	22/44,0±7,0	>0,05	
	бронхолегочные	13/26,0±6,2	8/16,0±5,2	>0,05	
Хронический гепатит, абс./%	HCV этиологии	28/56,0±7,0	23/46,0±7,0	>0,05	
	HBV этиологии	3/6,0±3,4	1/2,0±2,0	>0,05	
	HCV+HBV этиологии	1/2,0±2,0	0	>0,05	

следования одобрен ученым советом ФБУН Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора. Все пациенты были информированы о целях и задачах работы, получено их согласие на участие в исследовании. Согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 1964, 2013 ред.) при работе с пациентами соблюдались этические принципы. Распределение пациентов по стадиям заболевания: субклиническая стадия — 30,2%, стадия вторичных заболеваний 4А — 49,4%, стадия 4Б — 17,9%, стадия 4В — 2,5%. Все пациенты получали АРВТ в соответствии с современными нормативными документами, действующими на момент проведения исследования. Методом случайной выборки пациенты были рандомизированы в 2 равные группы по 50 человек в каждой. Рандомизацию осуществляли с помощью таблицы случайных чисел, сгенерированной в программе SPSS. По возрасту, полу и основным клиническим параметрам группы оказались сопоставимы, что позволило провести в дальнейшем их сравнение (табл. 1).

У большинства пациентов обеих групп имелись сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта в стадии ремиссии, что соответствовало критериям включения/исключения.

Среди таких заболеваний лидировали хронический холецистит (в 1-й группе — 41,7±10,1% больных, во 2-й — 40,9±10,5%) и хронический панкреатит (20,8±8,3% и 18,2±8,2% соответственно). Сопоставимость больных обеих групп на момент включения в исследование по клиническим и лабораторным параметрам позволила провести дальнейший сравнительный анализ. В соответствии

с клиническим протоколом исследования клиничко-лабораторное обследование пациентов проводилось исходно (визит 1) и через 4 нед. (2-й визит) при плановом диспансерном наблюдении. Пациентам 1-й группы при 1-м визите, помимо планового наблюдения и лечения, дополнительно к стандартной АРВТ назначали сублингвальные таблетки АДФНа (Галавит): по 2 таблетки 2 р./день в течение 10 дней, затем по 2 таблетки 2 р./день через день в течение 10 дней. Эффективность терапии оценивали по динамике концентрации липополисахарид-связывающего белка (LBP), ФНО-α, ИЛ1β, ИЛ6, ИЛ8, ИЛ10, ИНФ-γ, ИНФ-α, определенных методом ИФА. Фенотипирование лимфоцитов выполняли методом проточной цитометрии. Все пациенты получали АРВТ, продолжительность которой в среднем составляла 6,3±0,5 года.

Исследование концентрации LBP 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, ИЛ1β, ИЛ6, ИЛ8, ИЛ10, ИНФ-γ, ИНФ-α использовали наборы «Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-1бета-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-8-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-10-ИФА-БЕСТ», «Гамма-Интерферон-ИФА-БЕСТ», «Альфа-Интерферон-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск) согласно инструкции производителя.

Исследование Т-лимфоцитов проводили с помощью шестицветного иммунофенотипирования на цитометре FacsCanto II (Becton Dickinson, США) с использованием меченых моноклональных антител в соответствии с инструкциями производителя.

Группа сравнения была сформирована из 30 практически здоровых лиц сопоставимого возрастного и полового состава.

Для статистической обработки использовали программу SPSS Statistics Base 22.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования было выявлено, что в 1-й и 2-й группах больных ВИЧ-инфекцией концентрация LBP была на достоверно более высоком уровне, чем у здоровых людей — $85,9 \pm 3,8$ и $86,3 \pm 4,8$ мкг/мл при референсных значениях у здоровых лиц ($6,2 \pm 1,53$ мкг/л) (рис. 1). При исследовании через 4 нед. в 1-й группе отмечалось достоверное снижение LBP до $70,9 \pm 4,6$ мкг/мл ($p < 0,05$). Во 2-й группе в динамике заболевания достоверных изменений концентрации LBP не выявлено.

Результаты определения концентрации цитокинов в исследуемых группах представлены в таблице 2. У пациентов обеих групп наблюдался сдвиг цитокинового профиля в провоспалительную сторону с достоверным превышением средних значений концентрации ИЛ1 β , ФНО- α , ИЛ6, ИЛ8, ИНФ- α и ИНФ- γ по сравнению с референсными значениями у здоровых лиц, что отражает системный воспалительный ответ. При сравнении средних значений уровня противовоспалительного цитокина ИЛ10 в обеих группах с аналогичными показателями у здоровых лиц достоверных отличий не выявлено.

При повторном обследовании пациентов через 4 нед. в 1-й группе было выявлено снижение ИЛ6 с $5,4 \pm 0,6$ пг/мл до $3,6 \pm 0,6$ пг/мл, ИЛ8 — с $23,7 \pm 2,6$ пг/мл до $15,3 \pm 3,2$ пг/мл, ИНФ- α — с $12,9 \pm 1,2$ пг/мл до $9,8 \pm 0,8$ пг/мл ($p < 0,05$). Во 2-й группе в динамике заболевания достоверных изменений концентрации исследуемых цитокинов не обнаружено.

При определении поверхностных иммунологических маркеров у больных ВИЧ-инфекцией были выявлены значительные изменения фенотипа CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов по сравнению со здоровыми лицами. Эти изменения характеризовались снижением относительного количества CD4+ Т-лимфоцитов наивных (CD4+ RA+) и достоверным повышением активированных CD4+ Т-лимфоцитов памяти (CD4+ R0+) ($p < 0,05$) (см. табл. 2).

Маркер поздней активации иммунитета — относительное количество клеток CD3+HLA-DR+ — в обеих группах был на достоверно более высоком уровне по сравнению

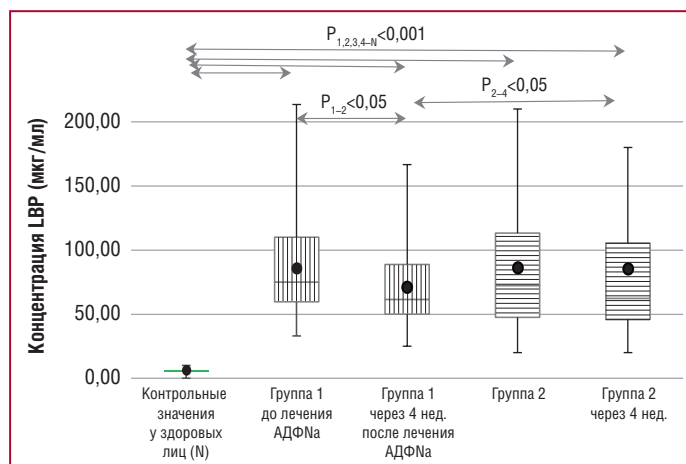


Рис. 1. Уровень концентрации LBP у больных ВИЧ-инфекцией

с аналогичным показателем у здоровых лиц (в 1-й группе — $55,2 \pm 2,5\%$, во 2-й группе — $49,9 \pm 2,8$ против референсного значения у здоровых лиц — $4,0 \pm 1,0$ ($p < 0,001$)). При исследовании этого показателя в группах в динамике заболевания достоверных отличий не выявлено.

У больных ВИЧ-инфекцией 1-й и 2-й групп также имели место изменения фенотипа CD8+ Т-лимфоцитов с достоверным превышением относительного количества клеток с маркерами CD38+ или HLA-DR+, а также с одновременной экспрессией CD38+ и HLA-DR+ по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,05$).

Известно, что количество активированных Т-клеток с экспрессией маркеров активации клеток CD38 и HLA-DR на CD8+Т-лимфоцитах коррелирует со скоростью прогрессирования ВИЧ-инфекции. В 1-й группе через 4 нед. отмечено снижение CD3+/CD8+/CD38+/HLA-DR с $23,0 \pm 2,2\%$ до $18,0 \pm 1,8\%$ ($p < 0,05$). Во 2-й группе по анализируемому показателю в динамике заболевания достоверных изменений не выявлено (рис. 2).

В последние годы выявлению маркеров микробной транслокации и антиэндотоксиновой защиты организма при ВИЧ-инфекции уделяется определенное внимание. В исследовании группы российских ученых было подтверждено, что эндотоксинемия обусловлена микробной транслокацией и сопровождается развитием системного воспалительного ответа [20]. Современные литератур-

Таблица 2. Результаты исследования цитокинового профиля у больных ВИЧ-инфекцией в динамике заболевания (M \pm m)

Показатель	Контрольные значения у здоровых лиц (n=30)	Группа 1, n=50		Группа 2, n=50		p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₃₋₄	p ₂₋₄
		Визит 1 (1)	Визит 2** (2)	Визит 1 (3)	Визит 2** (4)				
ИЛ1 β (пг/мл)	1,6 \pm 0,6	3,8 \pm 0,6*	4,6 \pm 0,8*	4,9 \pm 0,7*	4,4 \pm 0,8	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ФНО- α (пг/мл)	0,5 \pm 0,1	2,4 \pm 0,1*	2,3 \pm 0,1*	2,4 \pm 0,1*	2,3 \pm 0,1	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ИЛ6 (пг/мл)	2,0 \pm 0,8	5,4 \pm 0,6*	3,6 \pm 0,6	5,3 \pm 0,6*	4,9 \pm 0,5	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ИЛ8 (пг/мл)	2,0 \pm 0,5	23,7 \pm 2,6*	15,3 \pm 3,2*	17,9 \pm 2,3*	18 \pm 2,5	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ИЛ10 (пг/мл)	5,0 \pm 1,4	6,3 \pm 0,4	5,6 \pm 0,5	7,4 \pm 0,6	6,9 \pm 0,8	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ИНФ- α (пг/мл)	1,8 \pm 0,1	12,9 \pm 1,2*	9,8 \pm 0,8*	10,2 \pm 0,8*	9,8 \pm 1,4	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ИНФ- γ (пг/мл)	2,0 \pm 0,3	30,9 \pm 4,9*	21,2 \pm 5,1*	31,7 \pm 5,5*	28,5 \pm 5,3	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

*Различия с показателями здоровых лиц достоверны.

**Визит 2 — через 4 нед.

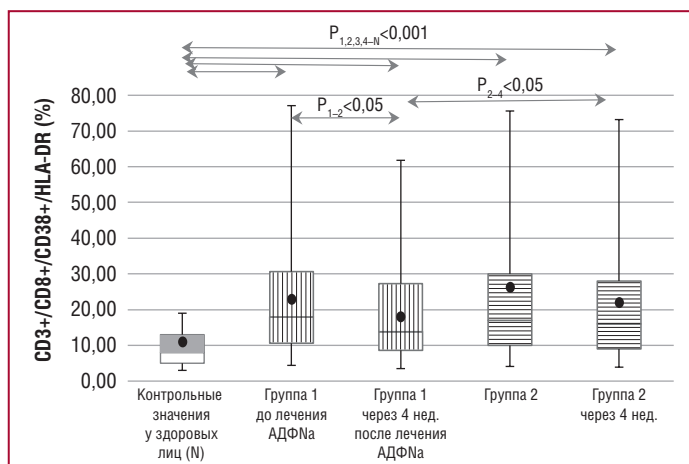


Рис. 2. Активированные CD8+ Т-лимфоциты с коэкспрессией CD38+ и HLA-DR+ у больных ВИЧ-инфекцией и у здоровых лиц

ные данные свидетельствуют о возможности использования концентрации LBP в качестве диагностического биомаркера эндотоксинемии и индикатора системного ответа на LPS при различных инфекционных процессах [21–23]. Также для углубленной оценки степени тяжести и прогноза течения ВИЧ-инфекции целесообразно проводить исследование цитокинового профиля. При этом ряд авторов считают, что выраженность иммунной активации является лучшим прогностическим маркером прогрессирования заболевания независимо от показателей репликации ВИЧ [24–26].

На основании результатов, полученных нами при изучении маркеров системного воспаления и иммунной активации, можно прийти к заключению, что уровень LPS-связывающего белка (LBP), играющий центральную роль в ответе на эндотоксинемии, достаточно информативно отражает активность инфекционного процесса при ВИЧ-инфекции. Кроме того, выявлено существенное изменение цитокинового профиля в провоспалительную сторону с достоверным превышением средних значений концентрации ИЛ1β, ФНО-α, ИЛ6, ИЛ8, ИНФ-α и ИНФ-γ. При оценке выраженности иммунной активации наиболее значимым оказалось определение процентного содержания CD8+ Т-клеток с коэкспрессией CD38+ и HLA-DR.

Проведенное исследование продемонстрировало положительное влияние АДФНа на течение ВИЧ-инфекции при добавлении его к стандартной схеме АРВТ. Это выразилось в более быстрой динамике снижения маркера антиэндотоксиновой защиты LBP, провоспалительных цитокинов ИЛ6, ИЛ8 и ИНФ-α, а также процентного содержания CD8+ Т-клеток с коэкспрессией CD38+ и HLA-DR. Вероятно, способность этого препарата оказывать непосредственное или опосредованное влияние на системный воспалительный ответ при ВИЧ-инфекции в условиях подавления репликации ВИЧ с помощью АРВТ обусловила позитивное влияние препарата на течение ВИЧ-инфекции. Для определения продолжительности выявленных эффектов, целесообразности и кратности повторных курсов лечения иммуномодулирующими препаратами требуются дальнейшие исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВИЧ-инфекция вызывает выраженную активацию как врожденного, так и адаптивного иммунитета, индуцирует и поддерживает в организме системное воспаление. У по-

давляющего большинства больных ВИЧ-инфекцией отмечается активация системы антиэндотоксиновой защиты. На фоне ВИЧ-инфекции цитокиновый профиль характеризуется более выраженной провоспалительной направленностью.

У ВИЧ-инфицированных пациентов отмечается снижение доли наивных CD4+ Т-клеток и увеличение уровня CD4+ Т-клеток памяти. АРВТ снижает активацию Т-клеток, но не нормализует ее.

Снижение активности системного воспаления при ВИЧ-инфекции наблюдается при дополнении стандартной АРВТ препаратом АДФНа. Патогенетическим обоснованием применения АДФНа является его противовоспалительная и иммуномодулирующая активность, связанная с его корригирующим влиянием на цитокиновый профиль в условиях подавления репликации ВИЧ при АРВТ. Эффект АДФНа заключается в более быстром снижении концентрации в крови LBP, ИЛ6, ИЛ8, ИНФ-α и относительного количества активированных цитотоксических Т-лимфоцитов с коэкспрессией CD38+ и HLA-DR. Курсовой прием препарата АДФНа будет способствовать повышению эффективности и переносимости АРВТ.

Литература

- Lori F. Treating HIV/AIDS by reducing immune system activation: the paradox of immune deficiency and immune hyperactivation. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2008;3(2):99–103. DOI: 10.1097 / COH.0b013e3282f525cf.
- Appay V., Almeida J.R., Sauce D. et al. Accelerated immune senescence and HIV-1 infection. *Experimental gerontology*. 2007;42(5):432–437. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2006.12.003>.
- Mogensen T.H., Melchjorsen J., Larsen C.S. et al. Innate immune recognition and activation during HIV infection. *Retrovirology*. 2010;7(1):54. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-7-54>.
- Rallón N., Sempere-Ortells J.M., Soriano V. et al. Central memory CD4 T cells are associated with incomplete restoration of the CD4 T cell pool after treatment-induced long-term undetectable HIV viraemia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2013;68(11):2616–2625. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt245>.
- Hatano H. Immune activation and HIV persistence: considerations for novel therapeutic interventions. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2013;8(3):211. DOI: 10.1097 / COH.0b013e32835f9788.
- Сотниченко С.А. Особенности продукции цитокинов при ВИЧ-инфекции. Успехи современного естествознания. 2006;5:13–15. [Sotnichenko S.A. Features of cytokine production in HIV infection. *Successes of modern science*. 2006;5:13–15 (in Russ.)].
- Duggal S., Chugh T.D., Duggal A.K. HIV and malnutrition: effects on immune system. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:784740. DOI:10.1155/2012/784740.
- Матузкова А.Н., Пшеничная Н.Ю., Суладзе А.Г. и др. Клинико-диагностическое значение оценки показателей системного воспаления у больных с ВИЧ-инфекцией. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2018;10(3):64–71. [Matuzkova A.N., Pshenichnaya N.Yu., Suladze A.G. et al. Clinical and diagnostic value of assessing systemic inflammation in patients with HIV infection. *HIV infection and immunosuppression*. 2018;10(3):64–71 (in Russ.)].
- Brenchley J.M., Price D.A., Schacker T.W. et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nature medicine*. 2006;12(12):1365. <https://doi.org/10.1038/nm1511>.
- Циклаури В.Т., Заботина Т.Н., Короткова О.В. и др. Влияние галавита на фагоцитарную активность клеточного иммунитета у онкологических больных. Российский биотерапевтический журнал. 2012;11(2):61. [Tsiklauri V.T., Zabolina T.N., Korotkova O.V. et al. Vliyanie galavita na fagotsitarnuyu aktivnost' kletochного иммунитета u onkologicheskikh bol'nykh. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal*. 2012;11(2):61 (in Russ.)].
- Лагышева Т.В., Сетдикова Н.Х., Манько К.С. Вторичные иммунодефициты. Возможности использования отечественного иммуномодулятора Галавит. Цитокины и воспаление. 2005;3. (Электронный ресурс). URL: <http://www.cytokines.ru/russian/2005/3/Art24.php> (дата обращения: 16.08.2019). [Lagysheva T.V., Setdikova N.Kh., Man'ko K.S. Secondary immunodeficiency diseases. The possibility of using the domestic immunomodulator Galavit. *Cytokines and inflammation*. 2005;3. (Electronic resource). URL: <http://www.cytokines.ru/russian/2005/3/Art24.php> (access date: 16.08.2019) (in Russ.)].
- Бусленко А.О., Пшеничная Н.Ю., Алешукина А.В. Изменение состава микрофлоры кишечника при экспериментальной клебсиеллезной инфекции у лабораторных мышей и ее терапии различными иммуномодулирующими препаратами. Врач-аспирант. 2015;71(4.1):139–144. [Buslenko A.O., Pshenichnaya N. Yu., Aleshukina A.V. Changes in the composition of the intestinal microflora during experimental Klebsiella infection in laboratory mice and its treatment with various immunomodulatory drugs. *Doctor-Postgraduate*. 2015;71(4.1):139–144 (in Russ.)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>