

На правах рукописи

Матузкова Анна Николаевна

**ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ: СОСТОЯНИЕ МАРКЕРОВ СИСТЕМНОГО
ВОСПАЛЕНИЯ И МИКРОБИОТЫ РОТОГЛОТКИ,
ПРОГНОЗ ТЕЧЕНИЯ И ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ**

14.01.09 - инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Научный руководитель: Пшеничная Наталья Юрьевна
доктор медицинских наук,
профессор

Научный консультант Алешукина Анна Валентиновна
доктор медицинских наук,

Официальные оппоненты:

Шульдяков Андрей Анатольевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России)

Волчкова Елена Васильевна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней Федерального Государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет))

Ведущая организация: Федеральное бюджетное учреждение науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Защита диссертации состоится «___» _____ 2021 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.114.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 111123, Москва, ул.Новогиреевская, д.3а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и на сайте www.crie.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Николаева Светлана Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Несмотря на более чем тридцатилетнюю историю развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции и большое количество исследований, посвященных этому заболеванию, в том числе вопросам лечения, его патогенез все еще до конца не изучен, продолжается активный поиск новых терапевтических подходов для полной элиминации вируса и излечения заболевания [Бобкова М. Р., 2020]. Антиретровирусная терапия (АРТ) применяется в режиме пожизненного приема препаратов, но даже после нескольких лет эффективного лечения, у значительной части больных обнаруживают иммунологические нарушения, остаточную вирусную нагрузку ВИЧ, повышенные маркеры активации иммунной системы и системного воспаления [Spivak A.M. et al., 2016; Puertas M.C. et al., 2016; Chen J. et al., 2018; Hove-Skovsgaard M. et al., 2020]. Особого внимания с позиций актуальности исследований заслуживает и тот факт, что продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных людей остается меньше таковой в общей популяции [Legarth R.A., 2016], что указывает на наличие дополнительных, неконтролируемых АРТ, механизмов, ускоряющих летальный исход. Больные ВИЧ-инфекцией имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, болезней печени, почек, костей и неврологических расстройств [Thurman M. et al., 2020].

Как было показано в предыдущих исследованиях, ВИЧ-1 вызывает обширное повреждение поверхности слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, изменяет эпителиальную микросреду и нарушает антимикробные функции слизистого барьера [Шмагель К. В. с соавт., 2017]. Массивное истощение клеток Th17, особенно в слизистой оболочке кишечника, приводит к потере целостности барьера и попаданию микробных продуктов в кровотоки [Mudd J. C. et al., 2016; Veazey R.S., 2019]. Нарушение барьерной функции слизистой оболочки и связанное с этим всасывание липополисахарида (LPS) и других микробных антигенов в системный компартмент считается основной причиной непрерывной активации CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции [Ramendra R. et al., 2019]. Системное воспаление и хроническая иммунная активация могут ускорить пролиферацию и дифференцировку Т-клеток, в конечном счете, снизив восстановительный потенциал иммунной системы [Appay V., Kelleher A.D., 2016]. Степень активации иммунной системы позволяет прогнозировать скорость опустошения пула CD4+ Т-лимфоцитов и риск прогрессирования заболевания более точно, чем любой другой показатель, включая количество вируса в крови зараженных [Черешнев В.А. с соавт., 2019]. На фоне приема АРТ уменьшается системное воспаление и активация Т-клеток [Kelesidis T. et al., 2015], но уровни соответствующих биомаркеров все равно остаются повышенными по сравнению с незараженной контрольной группой [Cobos Jiménez V. et al., 2016; Hove-Skovsgaard M. et al., 2020]. Тем не менее, единый подход к использованию данных о значимости отдельных маркеров системного воспаления и активации иммунитета в патогенезе ВИЧ-инфекции в клинической практике не разработан.

Кишечный микробиом в значительной степени регулируется врожденными и адаптивными звеньями иммунной системы [Zevin A.S. et al., 2016]. Нарушения микробиоценоза кишечника типичны для больных ВИЧ-инфекцией независимо от наличия оппортунистических инфекций; низкое содержание CD4-лимфоцитов ассоциировано с большей выраженностью указанных изменений [Хасанова Г.Р. с соавт., 2020, Dillon S. M. et al., 2014]. Постоянная активация иммунной системы может привести к неспособности организма правильно регулировать микробиом. Дисбиотические нарушения различных биотопов могут оказывать негативную роль на течение

заболевания, вызывать дополнительную активацию иммунологической защиты организма и поддерживать воспалительный цикл [Presti R.M. et al., 2018].

Воспалительные процессы в ротоглотке, обусловленные потенциально патогенными микроорганизмами, вызывают серию реакций в организме, опосредующих воспалительный каскад, являются потенциальными факторами, влияющими на тяжесть прогрессирования системных воспалительных заболеваний [Hasturk N. et al., 2012; Annavajhala M.K. et al., 2020].

Степень разработанности темы исследования

Основанием для проведения данного исследования является значимость роли микробной транслокации в патогенезе ВИЧ-инфекции, о чем убедительно говорят литературные данные [Tincati C. et al., 2016, Шмагель Н. Г. с соавт., 2016, Сайдакова Е. В. с соавт., 2018, Хасанова Г. Р. с соавт., 2020]. Однако методы диагностики эндотоксинемии мало используются в медицинской практике.

Системная иммунная активация стала предметом исследований иммунопатогенеза ВИЧ отечественных и зарубежных авторов [Rajasuriar R. et al., 2015; Шмагель К.В. с соавт., 2017; Каспарова А.Э. с соавт., 2020]. Вместе с тем нет единого мнения относительно оптимальной комбинации биомаркеров для измерения иммунной активации. Принимая во внимание роль кишечной микрофлоры в патогенезе ВИЧ-инфекции [Захарова Ю.В., 2018, Хомякова Т.И. с соавт., 2019], перспективным является изучение микробиома других биотопов, в частности определение влияния нарушения микробного состава ротоглотки на иммунную активацию и системное воспаление при ВИЧ-инфекции [Annavajhala M.K. et al., 2020]. Стратегии лечения, направленные на ограничение устойчивой иммунной активации и воспаления у больных ВИЧ-инфекцией, позволят предотвратить развитие этих состояний [Sokoja T. et al., 2017].

В связи с вышеизложенным представляется перспективным изучение патогенетической роли синдрома системного воспалительного ответа и иммунной дисрегуляции у больных ВИЧ-инфекцией для оптимизации клинико-лабораторного мониторинга и лечения заболевания. Актуальность проблемы позволила нам определить цель и задачи настоящего исследования.

Цель работы

Определение прогностической роли биомаркеров системного воспаления и активации иммунитета у больных ВИЧ-инфекцией в фазе клинической ремиссии для оптимизации терапии на основании выявленных нарушений.

Задачи исследования:

1. Определить диагностическую значимость комплексной клинической оценки маркеров эндотоксинемии и системного воспаления при проведении мониторинга течения ВИЧ-инфекции;
2. Установить взаимосвязь системного воспалительного ответа и показателей активации клеточного иммунитета у больных ВИЧ-инфекцией в субклинической стадии, а также в стадии вторичных заболеваний в фазе клинической ремиссии;
3. Оценить значимость изменений микробиома ротоглотки у больных ВИЧ-инфекцией;
4. Изучить прогностическую значимость определения маркеров системного воспаления и функциональной активности клеточного звена иммунитета у больных ВИЧ-инфекцией на разных стадиях заболевания в зависимости от степени иммунодефицита и уровня репликации ВИЧ;
5. Оценить влияние иммуномодулирующей и противовоспалительной терапии с использованием аминодигидрофталазиндиона натрия (АДФНа) на фоне эффективной АРТ у больных ВИЧ-инфекцией с проявлениями хронического поражения слизистой оболочки ротоглотки.

Научная новизна:

В работе впервые:

1. Определена патогенетическая значимость и прогностическое значение маркера антиэндотоксиновой защиты LPS-связывающего белка (LBP) у больных ВИЧ-инфекцией;
2. Осуществлен комплексный анализ маркеров системного воспаления, эндоксинемии и активации иммунитета; выявлены наиболее значимые показатели, определяющие прогноз течения заболевания у больных ВИЧ-инфекцией в субклинической стадии и стадии вторичных заболеваний в фазе клинической ремиссии;
3. Проведен анализ качественного и количественного состава микробиоты ротоглотки у больных ВИЧ-инфекцией и определены особенности его нарушений в динамике инфекционного процесса;
4. Предложены новые подходы к терапии хронического поражения слизистой оболочки ротоглотки, сопровождающегося изменениями микробиоты у больных ВИЧ-инфекцией.

Теоретическая и практическая значимость

Разработан способ прогнозирования прогрессирования ВИЧ-инфекции на основе изменения концентрации маркера антиэндотоксиновой защиты (LBP), уровня ключевых провоспалительных цитокинов (INF- γ , INF- α , IL-6) и процентного содержания активированных клеток с фенотипом CD3+/CD8+/CD38+/HLA-DR, показана их прогностическая ценность (патент на изобретение RUS № 2697392 «Способ прогноза прогрессирования ВИЧ-инфекции у больных, получающих антиретровирусную терапию», приоритет от 12.03.19, дата публикации 14.08.2019г.).

На основании изучения патогенетических особенностей ВИЧ-инфекции предложено применение противовоспалительного и иммуномодулирующего препарата АДФНа для терапии очаговой хронической инфекции ротоглотки и снижения бремени системной воспалительной реакции организма.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование спланировано в соответствии с целью исследования и включает последовательное применение методов научного познания для решения поставленных задач с использованием современных клинических, лабораторных, аналитических и статистических методов. Полученные данные статистически обработаны и изложены в главах собственных исследований. Сформулированы выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы.

Положения, выносимые на защиту

У подавляющего большинства больных 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 иммуносупрессии: у пациентов с низкими показателями CD4+ лимфоцитов даже на фоне АРТ регистрируются усиленная продукция антиэндотоксиновых белков, сопровождаемая мощной активацией медиаторов воспаления. Уровень LBP можно рассматривать как косвенный критерий выраженности иммуносупрессии при ВИЧ-инфекции.

Для прогнозирования прогрессирования ВИЧ-инфекции на основе оценки вероятности развития у пациента системного воспаления, снижающего иммунологическую эффективность антиретровирусной терапии, рекомендуется определение уровня LBP, концентрации INF- γ , INF- α , IL-6 и процентного содержания активированных клеток с фенотипом CD3+/CD8+/CD38+/HLA-DR.

Оптимизация лечения очагового хронического поражения ротоглотки с нарушениями микробиоты у больных ВИЧ-инфекцией путем дополнения к стандартной схеме АРТ сублингвальной формы АДФНа приводит к нормализации микробной экосистемы слизистой ротоглотки и снижению маркеров системного воспаления, таких как LBP.

Личный вклад автора

1) на преаналитическом этапе исследования – организация клинического исследования в поликлиническом отделении Южного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИДом (ЮОЦПБ со СПИДом), подготовка клинического протокола исследования, заполнение первичной документации участников исследования, клиническое обследование пациентов, контроль забора биоматериала и транспортировки его в лабораторию ЮОЦПБ со СПИДом и микробиологические лаборатории ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора;

2) на аналитическом этапе исследования - аналитический обзор зарубежной и отечественной литературы; создание базы данных участников исследования в строгом соответствии с первичной медицинской документацией пациента, внесение всех результатов исследования; выполнение статистического анализа полученных результатов.

3) на постаналитическом этапе исследования – систематизация полученных результатов, подготовка материалов к публикации; формулирование выводов и практических рекомендаций.

Внедрение результатов работы в практику

Материалы диссертационной работы внедрены:

1) в работу Южного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИДом Федерального бюджетного учреждения науки «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека;

2) в работу Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Адыгея «Адыгейский республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом»;

3) в учебный процесс на кафедре фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Получен патент № 2697392 «Способ прогноза прогрессирования ВИЧ-инфекции у больных, получающих антиретровирусную терапию».

Степень достоверности и апробация результатов

Дизайн исследования соответствует поставленной цели и решаемым задачам. Научные положения и практические рекомендации основаны на изучении достаточного объема клинического материала. Использование современных методик исследования и актуального статистического анализа с применением компьютерного обеспечения делают результаты и выводы диссертационного исследования обоснованными и достоверными.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на V международной конференции по ВИЧ/СПИДу в Восточной Европе и Центральной Азии (23-25 марта 2016 в г. Москва); VIII-X и XII Ежегодных Всероссийских конгрессах по инфекционным болезням с международным участием (28.03.2016-30.03.2016, 27-29.03.2017, 26-28.2.2018, 7-9.09.2020, г. Москва); Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы диагностики и профилактики

инфекционных и паразитарных заболеваний на Юге России», 13-14 октября 2016 г., г. Ростов-на-Дону; на Межрегиональном Форуме специалистов «Актуальные вопросы инфекционной патологии Юга России» (08-10 июня 2016 г., г. Краснодар); ежегодной конференции «Актуальные вопросы противодействия эпидемии ВИЧ/СПИД на Юге России в современных условиях. Современные подходы к повышению эффективности антиретровирусной терапии» 22.11.2016 в г. Пятигорск и 07.09.2017, 13.09.2018 и 12.09.2019 в г. Кисловодск; на 18th International Congress on Infectious Diseases (ICID), Буэнос-Айрес, Аргентина, 01-04.03.2018 г.; International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance (Австрия, г. Вена, 9-12 ноября 2018 г.); Всероссийском Конгрессе по медицинской микробиологии, клинической микологии и иммунологии (XXI Кашкинские чтения) (6-8 июня 2018 г., г. Санкт-Петербург), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной (г. Нижний Новгород 11-12 сентября 2019 г.), VI Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием (г. Сочи, 30 октября - 2 ноября 2019 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 14.01.09 – «инфекционные болезни». Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследований: пунктам 1, 2, 3, 4 паспорта специальности «инфекционные болезни».

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 27 научных работ, из них – 5 в журналах, рекомендованных ВАК, 4 – в зарубежных научных изданиях, 1 патент на изобретение (№ 2697392).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 165 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», 3-х глав собственных исследований, обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 266 источников, из них 69 - отечественных и 197 - зарубежных, и приложений. Работа иллюстрирована 36 таблицами, 1 схемой и 17 рисунками, 6 клиническими случаями.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование выполнено в период с 2016 по 2019 гг. на клинической базе Южного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора. Все пациенты были информированы о целях и задачах работы, каждый из них дал согласие на участие в исследовании, подписав информированное согласие.

В соответствии с поставленной целью исследование было сформировано из 2-х основных частей. На IА этапе работ проводилось изучение прогностической значимости маркеров эндотоксинемии, системного воспаления, иммунной активации и микробиома ротоглотки у 276 взрослых больных ВИЧ-инфекцией, соответствующих критериям включения в исследование, в зависимости от приема АРТ, показателей иммунного статуса и репликации ВИЧ (Таблица 1). Материалом для исследования явились аналитические данные результатов обследования и лечения пациентов, полученные из медицинской документации (медицинские карты амбулаторных больных).

Принимая во внимание, что на момент формирования групп пациентов, согласно действующим клиническим рекомендациям по лечению больных ВИЧ-инфекции, назначение АРТ проводилось по показаниям с учетом иммунологических и вирусологических данных, пациенты были распределены по группам в зависимости от приема АРТ: 1-я группа - принимали АРТ, n=201; 2-я группа – не принимали АРТ, n= 75. При формировании групп по иммунологическим показателям распределение пациентов проводилось в соответствии с пороговыми значениями для назначения АРТ (абсолютное число CD4+Т-лимфоцитов менее 350 клеток/мкл) и с классификацией иммунных нарушений ВОЗ: 1-я группа с выраженным и умеренным иммунодефицитом – до 350 кл. в мкл, n=84; 2-я группа с незначительным иммунодефицитом или его отсутствием – больше или равно 350 кл. в мкл, n=192. При распределении пациентов по уровню репликации ВИЧ учитывалось пороговое значение для назначения АРТ – концентрация РНК ВИЧ в крови более 100000 копий/мл, а также минимальный уровень детекции тест-системы 50 копий/мл: 1-я группа - до 50 копий/мл, n=173; 2-я группа 50-100 тыс. копий/мл, n=47; 3-я группа – более 100 тыс. копий/мл, n=56.

Критериями включения в исследование являлись: подтвержденный диагноз ВИЧ-инфекция в субклинической стадии или стадии вторичных заболеваний в фазе клинической ремиссии (в соответствии с российской клинической классификацией ВИЧ-инфекции); наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании в письменной форме; возраст старше 18 лет и младше 50 лет; отсутствие беременности на момент взятия биологического материала у женщин; наличие амбулаторной карты пациента. Критерии невключения были: возраст моложе 18 и старше 50 лет; стадии ВИЧ-инфекции: инкубации, первичных проявлений, вторичных проявлений в фазе прогрессирования, терминальная стадия; беременность или лактация; наличие клинических проявлений оппортунистических заболеваний и сопутствующих хронических заболеваний; наличие признаков туберкулеза. Критерии исключения в период проведения исследования: употребление алкоголя и наркотических веществ; обострение хронических заболеваний, отсутствие явки на контрольный осмотр.

На II этапе исследования для изучения диагностической значимости исследуемых маркеров системного воспаления и активации иммунитета у больных ВИЧ-инфекцией, получающих АРТ с различной иммунологической эффективностью, пациенты были сформированы 2 группы: 1-я группа – получающие АРТ более 6 мес., CD4 менее 350 кл. в мкл, n=66; 2-я группа - получающие АРТ более 6 мес., CD4 более 350 кл. в мкл, n=96.

На втором этапе работ было проведено сравнительное открытое проспективное клиническое исследование групп пациентов (с оценкой маркера антиэндотоксиновой защиты LBP и микробного пейзажа ротоглотки), одна из которых получала антиретровирусную терапию, а другая, АРТ, дополненную АДФНа (Таблица 1). Больные получали АРТ в соответствии с действующими нормативными документами. Пациенты были распределены на две группы методом независимой последовательной рандомизации. Препарат АДФНа назначался пациентам в соответствии с показанием к применению «у взрослых и подростков старше 12 лет (в том числе у лиц с вторичной иммунной недостаточностью) в качестве иммуномодулирующего и противовоспалительного средства в составе комплексной терапии воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта и горла». Для участия в исследовании были отобраны 116 больных ВИЧ-инфекцией, получающих АРТ, с хронической патологией слизистой оболочки полости рта и ротоглотки (хронический фарингит, хронический стоматит, хронический гингивит), и высокой степенью обсемененности ротоглотки УПМ. У подавляющего большинства пациентов (72,2%) были жалобы на сухость, дискомфорт, першение в горле; 36,4% больных отмечали периодически возникающую кровоточивость десен во время чистки зубов, неприятные ощущения в деснах. При клиническом обследовании у больных

не отмечено ухудшения общего состояния, повышения температуры тела. При осмотре ротоглотки у 70,7% больных выявлены истончение и наличие инъецированных сосудов на поверхности слизистой оболочки, очаги гиперплазированной лимфоидной ткани на задней стенке глотки. В ротовой полости у 30,6% пациентов выявлены деформации десневого края.

При включении в исследование интенсивность клинических проявлений и субъективных ощущений пациентов в среднем между группами была одинакова. Ко второму визиту из основной группы выбыли из исследования 5 человек в связи с переездом в другой регион, 3 пациента были исключены в связи с употреблением алкоголя и/или наркотических веществ. Полностью завершили исследование 108 человек: 1-я группа основная - 50 чел., 2-я группа сравнения – 58 чел. Больным из основной группы был назначен курс сублингвальной формы АДФНа по схеме: по 1 таблетке 4 раза в день в течение 10 дней. Затем по 1 таблетке 4 раза в день через 3 суток курсом до 3-х недель.

Эффективность применения АДФНа оценивалась в процессе лечебных мероприятий больных ВИЧ-инфекцией по объективным признакам с определением в динамике общеклинических, микробиологических и иммунологических показателей через 4 недели после завершения курса лечения АДФНа.

Таблица 1- Дизайн исследования

Первый этап исследования			
IA этап, группы больных			Методы исследования
По приему АРТ	n=201	1. АРТ	<u>Однократно при обращении определяли:</u> 1. Методом ИФА - концентрацию LBP и маркеров системного воспаления (TNF- α , IL1 β , IL6, IL8, IL10, INF- γ , INF- α , ПКТ); 2. Методом ПЦР - концентрацию РНК ВИЧ в крови (ВН ВИЧ, копий/мл); 3. Методом проточной цитометрии - ключевые параметры клеточного звена иммунитета с фенотипированием (CD45, CD38, CD62, RO, RA, HLA-DR); 4. Микробиологическое исследование мазков слизистой ротоглотки с качественно-количественным определением состава выделенных микроорганизмов.
	n= 75	2. АРТ не проводилось	
По абсолютному числу CD4, кл. в мкл	n=84	1. До 350 кл. в мкл	
	n=192	2. Больше или равно 350 кл. в мкл	
По уровню концентрации РНК ВИЧ в крови, копий/мл	n=173	1. РНК ВИЧ в крови до 50 копий в мл	
	n=47	2. Уровень репликации РНК ВИЧ в крови 50-100 тысяч копий в мл	
	n=56	3. Уровень репликации РНК ВИЧ в крови более 100 тысяч копий в мл	
IB этап, группы больных			1. Методом ИФА - концентрацию LBP и маркеров системного воспаления (TNF- α , IL1 β , IL6, IL8, IL10, INF- γ , INF- α , ПКТ) 2. Методом проточной цитометрии - % активированных клеток с фенотипом CD3+/CD8+/CD38+/HLA-DR+
У больных ВИЧ-инфекцией, получающих АРТ с различной иммунологической эффективностью	n=66	CD4 до 350 кл. в мкл	
	n=96	CD4 350 и более кл. в мкл	
Второй этап исследования			
Группа АДФНа	n=50	АРТ+АДФНа	<u>Двукратно в динамике заболевания:</u> 1. Методом ИФА - концентрацию LBP и маркеров системного воспаления (TNF- α , IL-1 β , IL6, IL8, IL10, INF- γ , INF- α , ПКТ); 2. Микробиологическое исследование мазков слизистой ротоглотки с качественно-количественным определением состава выделенных микроорганизмов
Группа сравнения	n=58	АРТ	

Описание методов исследования

Основные клинические, иммунологические и вирусологические исследования выполнены на базе ФБУН "Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии" Роспотребнадзора.

Исследование концентрации LBP проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы Hbt Human LBP ELISA Kit, Product Number: НК315, производства Hycult biotechnology (Голландия).

Для иммуноферментного определения концентрации TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, INF- γ , INF- α , ПКТ 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», «Прокальцитонин-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск).

Для оценки функционального состояния иммунной системы проводили изучение иммунного статуса с определением ключевых параметров клеточного звена иммунитета - относительное и абсолютное содержание популяций и субпопуляций Т-лимфоцитов и иммунофенотипирование лейкоцитов на цитометре FACS Canto II («Becton Dickinson», США) с использованием меченых моноклональных антител («BD Multitest 6 color TBNK», США).

Методом RealTimePCR на аппаратах Roche Taqman 48, Biorad CFX-96 и ДНК-технология ДТ-ПРАЙМ определяли концентрацию РНК ВИЧ (Вирусная нагрузка ВИЧ, копий/мл) с использованием лицензированных отечественных тест-систем «Реал-Тайм» ПЦР, произведенных лабораторией Центра молекулярной диагностики Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, также применялись тест-системы компании Abbot Real Time HIV-1.

Показатели, характеризующие состав и наличие изменений микрофлоры слизистой ротоглотки, определяли на бактериологическом анализаторе VITEK-2 compact (BioMerieux, Франция) и дискодиффузионным методом. Для выделения микроорганизмов применяли дифференциально-диагностические среды: кровяной агар, Сабуро, Эндо, желточно-солевой агар (ФБУН ГНЦ ПМБ, г. Оболensk, Россия), UriSelect-4 (Bio-Rad Laboratories Inc., США). Идентификацию условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) также осуществляли на базе MS Microflex Biotyper MALDI-ToF (Bruker, Германия). Все исследования проводились согласно инструкциям фирмы-производителя.

Полученные результаты подвергнуты статистической обработке с использованием программ SPSS Statistics Base 22.0 и Microsoft Office Excel 2016 и их графические возможности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основная группа обследованных состояла из 276 взрослых больных ВИЧ-инфекцией, соответствующих критериям включения в исследование, из них 120 мужчин (43,5%) и 156 женщин (56,5%). Средний возраст основной группы составил 37,2 \pm 1,3 лет.

При анализе эпидемиологического анамнеза установлено, что ведущим путем передачи ВИЧ-инфекции в основной группе был половой - 49,6 \pm 3,0%. Вторым по частоте встречаемости стал парентеральный путь передачи - 35,5 \pm 2,9%.

Оценка выраженности системного воспалительного ответа в общей когорте больных ВИЧ-инфекцией

Согласно результатам проведенного исследования, при сравнении со здоровыми лицами у исследуемых пациентов выявлено достоверное превышение средних значений концентрации LBP (77,5 \pm 2,4 против 6,2 \pm 1,53 мкг/мл, $p < 0,001$). Содержание большинства исследуемых маркеров системного воспаления (ПКТ, IL1 β , IL6, IL8, TNF- α , INF- α и INF- γ)

оказались значительно повышенными у большей части пациентов (Таблица 2), что является неблагоприятным фактором для больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции и выраженным иммунодефицитом. Только концентрация противовоспалительного цитокина IL10 у больных ВИЧ-инфекцией, включенных в наше исследование, соответствовала аналогичным показателям у здоровых лиц (Таблица 2).

Таблица 2- Уровни маркеров системного воспаления в сыворотке

Показатель	Больные ВИЧ-инфекцией M±m [min-max] n=276	Контрольное значение у здоровых лиц n=25	p
LBP (мкг/мл)	77,5±2,4 [20-213,5]	6,2±1,53 [4,4-10]	<0,001
ПКТ (нг/мл)	0,08±0,004 [0,03-0,5]	0,01±0,001 [0-0,1]	<0,001
IL-1β (пг/мл)	4,8±0,4 [1,1-42]	1,6±0,6 [0-11]	<0,001
TNF-α (пг/мл)	2,4±0,06 [0,8-5,0]	0,5±0,1 [0-6]	<0,001
IL6 (пг/мл)	4,6±0,3 [0,3-30,6]	2,0±0,8 [0-10]	<0,01
IL8 (пг/мл)	17,8±1,4 [0,8-149,4]	2,0±0,5 [0-10]	<0,001
IL10 (пг/мл)	6,3±0,3 [3,4-25,9]	5,0±1,4 [0-31]	>0,05
INF-α (пг/мл)	9,9±0,5 [1,1-95,6]	1,8±0,1 [0-5]	<0,001
INF γ (пг/мл)	28±2,5 [1,8-380]	2,0±0,3 [0-10]	<0,001

При проверке гипотез о связях между переменными с использованием коэффициентов корреляции по Пирсону были получены данные о взаимосвязи концентрации LBP, отражающего выраженность антиэндоксиновой защиты, с уровнем ключевых провоспалительных цитокинов сильного уровня с IL6 ($r=0,71-0,75$, $p=0,03$); среднего уровня ($r=0,53-0,69$, $p=0,04$) с INF-γ и INF-α; слабого уровня ($r=0,22-0,49$, $p=0,05$) с TNF-α. Таким образом, результаты первого этапа исследования позволили выделить наиболее значимые маркеры LPS-обусловленного системного воспаления: IL6, INF-γ, INF-α и TNF-α.

При изучении влияния репликации ВИЧ на активность системного воспаления получены данные, свидетельствующие о том, что в группе больных, не принимающих АРТ, повышены средние уровни IL6, IL8 и INF-γ по сравнению с пациентами из группы, получавших АРТ. Уровень LBP, напротив, оказался выше в группе больных, получающих АРТ.

Оценка роли выраженности иммуносупрессии показала, что в группе больных с низким уровнем CD4+ Т-лимфоцитов (менее 350 кл./мкл), оказались повышенными средние уровни LBP (рисунок 1), ПКТ, IL6, IL10 и INF-γ по сравнению с пациентами из группы с более высоким уровнем CD4+ Т-лимфоцитов (более 350 кл./мкл).

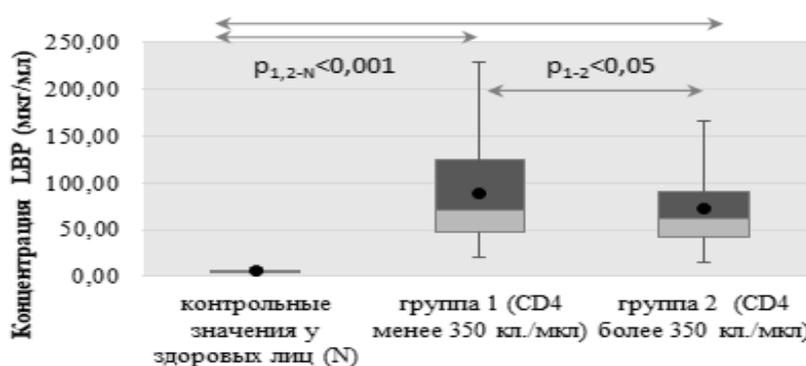


Рисунок 1 - Сравнительный анализ уровня LBP в сыворотке больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от уровня CD4+Т-лимфоцитов

Между уровнем CD4+-лимфоцитов и содержанием LBP в крови была выявлена сильная обратная корреляционная связь (1 группа $r=-0,75$; $p=0,03$; 2 группа $r=0,7$; $p=0,04$). Таким образом, установлена четкая зависимость активности выработки LBP от степени иммунодефицита у больных ВИЧ-инфекцией. Обнаружена также прямая корреляционная связь среднего уровня ($r=0,4$; $p=0,02$) между уровнем вирусной нагрузки и содержанием LBP.

Содержание INF- α и INF- γ оказались значительно повышенными у большинства пациентов, что является неблагоприятным фактором для пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции. Более выраженным было повышение концентраций INF- α и INF- γ в группах пациентов с определяемым уровнем вирусной нагрузки ВИЧ. Уровни IL-1 β , TNF- α , IL6, IL8, IL10 были выше во 2-й и 3-й группах пациентов с уровнем вирусной нагрузки ВИЧ 50-100 тыс. копий/мл и более 100 тыс. копий/мл, соответственно, по сравнению с 1-й группой с неопределяемым уровнем репликации ВИЧ, но корреляционной связи между данными показателями и концентрацией РНК ВИЧ установлено не было. Тем не менее, у пациентов 3-й группы средний уровень концентрации TNF- α , IL10, INF- α и INF- γ был достоверно выше, чем у больных из 1-й группы.

Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают, что подавление вирусной репликации РНК ВИЧ связано с более низким уровнем LBP, TNF- α , IL6, IL10, INF- α и INF- γ , что согласовывается с данными Sachdeva R.K. et al. (2010) о снижении концентрации IL6, TNF- α , IFN- γ и IL12 через 6 месяцев АРТ, причем их уровень оставался все же выше, чем у здоровых лиц. Отсутствие нормализации маркеров микробной транслокации и системного воспаления у пациентов с устойчивым подавлением репликации РНК ВИЧ на фоне АРТ доказывает необходимость дальнейшего изучения механизмов формирования иммунной активации с целью разработки дополнительных терапевтических подходов для коррекции антиэндотоксинового иммунитета и повышения эффективности лечения ВИЧ-инфекции.

Согласно полученным нами данным, у подавляющего большинства больных 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 АРТ регистрируются 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 АРТ. Уровень LBP можно рассматривать как косвенный критерий выраженности иммуносупрессии при ВИЧ-инфекции. Информативность LBP, как показателя, отражающего активность системного воспаления, была показана и другими исследователями на примере хронических заболеваний кишечника, цирроза печени, хронического гепатита С [Мавзютов А.Р. с соавт., 2011, Самуилова Д. Ш., Боровкова, У. Л., 2013, Koutsounas I. et al., 2015]. Принимая во внимание доступность метода ИФА, появляется возможность мониторинга уровня LBP у больных ВИЧ-инфекцией с целью прогноза прогрессирования заболевания при проведении клинико-лабораторного диспансерного обследования.

Взаимосвязь системного воспалительного ответа и показателей клеточного иммунитета

Фенотипирование лимфоцитов и определение их малых клеточных популяций показало, что у больных ВИЧ-инфекцией значительно повышен процент клеток CD3+HLA-DR+, представляющих собой зрелые активированные Т-лимфоциты человека.

У больных ВИЧ-инфекцией выявлены значительные изменения фенотипа CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов по сравнению со здоровыми лицами. Эти изменения характеризовались достоверным снижением относительного количества CD4+ Т-лимфоцитов наивных (CD4+RA+) и повышением активированных CD4+ Т-лимфоцитов памяти (CD4+R0+) (Таблица 3). В ходе исследования обнаружено, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией снижено содержание наивных Т-лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы CD62L, по сравнению с референсными значениями у здоровых людей, а также 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 лицами ($p < 0,001$).

Таблица 3 - Уровни экспрессии некоторых CD-рецепторов на Т-лимфоцитах крови

Показатель, %	Среднее значение у больных ВИЧ-инфекцией (n=276)	Контрольное значение у здоровых лиц (n=25)*	p
Т - хелперы наивные CD4+ CD45RA+	14,9±1,2 [0-84,8]	30,0±5,0	<0,001
Т - хелперы активированные/памяти CD4+ CD45R0+	50,6±1,4 [13,9-97,1]	17,5±5,0	<0,001
Активированные Т-хелперы с фенотипом CD3+/CD4+/RA+/RO+	0,1±0,1 [0-8,8]	5,0±0,5	<0,001
Т-хелперы наивные CD3+/CD4+/45RA+/62L+	21,1±3,3 [0-85]	43,0±1,8	<0,001
Активированные Т-лимфоциты с фенотипом CD3+ HLA-DR+	53,9±1,3 [3,4-99,1]	4,0±1,0	<0,001
Активированные цитотоксические Т-лимфоциты с маркером (CD3+/CD8+/CD38+)	60,3±1,45 [0,2-99,9]	35,0±5,0	<0,01
Активированные цитотоксические Т - лимфоциты с маркером HLA-DR+ (CD3+/CD8+/HLA-DR+)	21,8±1,0 [2-76,1]	11,0±0,8	<0,001
Активированные цитотоксические Т-лимфоциты с коэкспрессией CD38+ и HLA-DR+ (CD3+/CD8+/CD38+/HLA-DR)	22,4±1,1 [0,9-81,3]	3,9±0,1	<0,001

*- средние значения и ошибка средней $M \pm m$

При изучении влияния АРТ на популяцию наивных Т-клеток с фенотипом 62L (CD4+CD45RA+62L+) было выявлено их преобладание у пациентов, не принимающих АРТ, по сравнению с пациентами на АРТ (25,0±1,6 и 19,7±1,9 соответственно, $p < 0,05$). Также уровень активированных Т-клеток (CD45RA+CD45R0+) был достоверно выше в группе пациентов без АРТ по сравнению с пациентами, принимающими АРТ: 0,3±0,1% против 0,06±0,05% ($p < 0,05$). Другой особенностью фенотипического состава Т-лимфоцитов у больных ВИЧ-инфекцией, принимающих АРТ, было снижение маркера поздней активации иммунитета CD3+HLA-DR+ (50,8±1,5%), по сравнению со второй группой «наивных» пациентов (62,1±2,4%), ($p < 0,001$).

Средние уровни активированных CD8+Т-клеток были значительно выше у ВИЧ-инфицированных пациентов, не принимающих АРТ. Доля CD3+CD8+CD38+ составила в 1-й группе 56,7±1,7%, тогда как во 2-ой группе – 69,9±2,5% ($p < 0,001$); в 1-й группе уровень CD3+CD8+HLA-DR+клеток в среднем составил 17,7±1,0%, а во 2-ой группе – 33,2±1,9% ($p < 0,001$). Как и ожидалось, у ВИЧ-инфицированных пациентов, не принимающих АРТ, наблюдалась более высокая доля CD3+CD8+CD38+HLA-DR+клеток, чем у пациентов на АРТ (18,6±1,2% против 32,9±2,2%, $p < 0,001$). Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод о том, что АРТ снижает активацию Т-клеток, но не нормализует ее.

У больных ВИЧ-инфекцией с разным уровнем концентрации РНК ВИЧ в крови процент активированных Т-клеток (CD45RA+CD45RO+) был достоверно выше в группах пациентов с определяемым уровнем репликации РНК ВИЧ в крови, по сравнению с группой пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой ВИЧ: $0,07 \pm 0,025\%$ и $0,35 \pm 0,06\%$ против $0,01 \pm 0,006\%$, соответственно. Средние уровни активированных CD8+Т-клеток были значительно выше у ВИЧ-инфицированных пациентов с высокой вирусной нагрузкой ВИЧ. Уровни клеток с фенотипами CD3+/CD8+/CD38+, CD3+/CD8+/HLA-DR+ и CD3+/CD8+/CD38+HLA-DR+ были на достоверно более высоком уровне у пациентов 2-й и 3-й групп с неполным подавлением вирусной репликации, по сравнению с 1-й группой. Вместе с тем, доля CD8+Т-лимфоцитов, несущих на своей поверхности CD38 и HLA-DR, остается повышенной даже при полном (менее 50 копий/мл) подавлении вирусной нагрузки. Выявлена прямая взаимосвязь средней силы между концентрацией РНК ВИЧ в крови и уровнями CD3+CD8+HLA-DR+ и CD3+CD8+CD38+HLA-DR+клеток ($r=0,35$, $p=0,05$). Уровни CD8+CD38+HLA-DR+Т-клеток коррелировали с концентрацией РНК ВИЧ, уменьшаясь при подавлении репликации ВИЧ на фоне АРТ. Таким образом, постоянно высокие уровни CD38+HLA-DR+клеток могут быть индикатором репликации ВИЧ.

У ВИЧ-инфицированных пациентов по мере прогрессирования иммунодефицита отмечается снижение доли наивных CD4+ Т-клеток (RA+), включая фенотип CD3+/CD4+/45RA+/62L+, при одновременном увеличении уровня CD4+Т-клеток памяти (R0+). Также у этих пациентов повышается относительное количество активированных Т-хелперов с фенотипом CD3+/CD4+/RA+/RO+, активированных CD8+Т-клеток с экспрессией поверхностных маркеров CD38+ и HLA-DR+. У пациентов с CD4<350 кл. в мкл на достоверно более высоком уровне оказалось среднее содержание активированных CD8+Т-клеток с фенотипом CD3+/CD8+/HLA-DR+ и CD3+/CD8+/CD38+HLA-DR+ по сравнению с группой больных ВИЧ-инфекцией с CD4>350 кл. в мкл. Между абсолютным количеством CD4+клеток и уровнем CD3+CD8+CD38+HLA-DR+клеток определена обратная корреляция средней силы ($r=0,4$, $p=0,04$).

Оценка значимости изменений микробиома ротоглотки у больных ВИЧ-инфекцией

Изучение микробиома человека продолжает оставаться актуальным вопросом, однако сообщения об изменениях в микробиоте у больных ВИЧ-инфекцией все еще ограничены. Последние достижения, обусловленные внедрением современных методов исследования в микробиологии, включая масс-спектрометрию, значительно увеличили наши диагностические возможности для анализа микробных ассоциаций, включая их функциональные изменения, влияющие на течение заболеваний.

В результате проведенного нами анализа микробного пейзажа культивируемых микроорганизмов в биотопе ротоглотки у больных ВИЧ-инфекцией преобладали условно-патогенные представители микробиоты ротоглотки: стрептококки альфа-гемолитические – 48,0%, коагулазоотрицательные стафилококки – 32,4%, коринеформные бактерии (*Corynebacterium*) – 24,5%, *Staphylococcus aureus* – 22,5% и пневмококки (*S. pneumoniae*) – 17,6%. С большой частотой (15,7%) выявляли микроорганизмы рода *Streptococcus* группы А, обладающие β-гемолитической активностью (*S. pyogenes*, *S. agalactiae* и др.). В целом, у ВИЧ-инфицированных больных было отмечено снижение частоты выявления представителей облигатной микрофлоры ротоглотки (кроме дрожжеподобных грибов), на фоне которого повышалось выделение микроорганизмов, в большей степени способных приобретать патогенные свойства (*Staphylococcus aureus*, *S. pneumoniae* и стрептококки, обладающие β-гемолитической активностью - *S. pyogenes*, *S. agalactiae*). При изучении возможных факторов, связанных с наличием или отсутствием интенсивной колонизации условно-патогенной микрофлоры у исследуемого контингента больных, была обнаружена

связь с количеством CD4+ Т-лимфоцитов. Так, у пациентов с выявленной высокой степенью обсемененности ротоглотки УПМ, уровень абсолютного числа CD4+Т-лимфоцитов был достоверно ниже, чем у больных с отсутствием превышения количественных титров роста УПМ. Между уровнем CD4+Т-лимфоцитов и частотой выделения *Staphylococcus aureus* была установлена сильная отрицательная корреляция ($r=0,74$, $p=0,03$), с *Candida albicans* – умеренная отрицательная ($r=0,51$, $p=0,04$). Видовой состав микрофлоры в группе пациентов с высоким содержанием CD4+ Т-лимфоцитов CD4 (более 350 кл. в мкл) был в 2,2 раза разнообразнее, чем у пациентов с CD4 менее 350 кл. в мкл. Полученные нами данные о снижении видового разнообразия микрофлоры ротоглотки по мере прогрессирования иммунодефицита согласуются с предыдущими исследованиями [Li Y. et al., 2014]. При проведении анализа количественного состава микрофлоры было выявлено, что у пациентов 1-й группы (абсолютное число CD4+ Т-лимфоцитов менее 350 кл. в мкл.) по сравнению со 2-й группой частота выделения была на достоверно более высоком уровне ($p<0,05$) *Staphylococcus aureus*: $16,5\pm 4,6\%$ против $5,9\pm 2,6\%$ и дрожжеподобных грибов рода *Candida*: $12,1\pm 4,0$ против $6,0\pm 2,6\%$, соответственно. Напротив, во 2-й группе по сравнению с 1-й чаще обнаруживались нейссерии ($8,7\pm 3,1\%$ против $1,7\pm 1,6\%$) и стрептококки альфа-гемолитические ($24,0\pm 4,7\%$ против $11,7\pm 4,0$, соответственно). Таким образом, изучение носительства отдельных представителей УПМ является важным аспектом, касающимся популяции больных ВИЧ-инфекцией с выраженным иммунодефицитом и определяющий риск манифестных форм инфекционного процесса.

Видовой состав микрофлоры ротоглотки у пациентов, принимающих АРТ, был в 3,4 раза разнообразнее, чем у пациентов без АРТ и имел тенденцию к нормализации.

При изучении состава микрофлоры ротоглотки в группах больных с разным уровнем репликации РНК ВИЧ получены данные, свидетельствующие о том, что у пациентов с определяемым уровнем вирусной нагрузки (более 50 копий/мл) снижается видовое разнообразие микрофлоры. У больных из группы с высокой концентрации РНК ВИЧ (более 100 тыс. копий/мл, $n=56$) при бактериологическом посеве биологического материала со слизистой ротоглотки не определялись лактобациллы, нейссерии, альфа-гемолитические стрептококки, энтеробактерии и ацинетобактерии. Микрофлора ротоглотки у этой группы пациентов преимущественно была представлена *S. aureus*, *S. pneumoniae*, а также коагулазоотрицательными стафилококками и дрожжеподобными грибами рода *Candida*.

Прогностическая значимость мониторинга основных маркеров активации иммунной системы и системного воспаления у больных ВИЧ-инфекцией

Согласно данным проведенного исследования, концентрация LBP, отражает выраженность антиэндотоксиновой защиты, а также коррелирует с уровнем ключевых провоспалительных цитокинов (INF- γ , INF- α , IL-6) и процентным содержанием активированных клеток с фенотипом CD3+/CD8+/CD38+/HLA-DR. Это послужило предпосылкой для оценки возможности его использования для прогнозирования ВИЧ-инфекции в сочетании с другими маркерами системного воспаления.

В ходе проведения исследования был разработан способ прогноза прогрессирования ВИЧ-инфекции на основе комплексной оценки маркеров эндотоксинемии, системного воспаления и активации иммунитета. В сыворотке крови больных ВИЧ-инфекцией через 6 месяцев после начала АРТ определяли концентрацию LBP и уровень провоспалительных цитокинов (INF- γ , INF- α и IL-6), а также процентное содержание активированных клеток с фенотипом CD3+/CD8+/CD38+/HLA-DR. На основании полученных результатов рассчитывали суммарный воспалительный коэффициент (Кв) и определяли вероятность развития быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции (Р).

Критическим значениям уровней концентрации липополисахарид-связывающего белка (LBP), ключевых провоспалительных цитокинов: INF- γ , INF- α , IL-6, а также процентного содержания активированных клеток с фенотипом CD3+/CD8+/CD38+/HLA-DR присваивают баллы: увеличение уровня LBP от 55,1 до 80,0 мкг/мл соответствует 1 баллу; от 80,1 мкг/мл и выше – 2 баллам; повышение уровня INF- γ от 15,1 до 40,0 пг/мл соответствует 1 баллу; от 40,1 пг/мл и выше - 2 баллам; повышение уровня INF- α от 9,1 до 15,0 пг/мл соответствует 1 баллу; от 15,1 пг/мл и выше - 2 баллам; повышение уровня концентрации IL-6 свыше 10,1 пг/мл оценивают в 1 балл; процентное содержание CD3+/CD8+/CD38+/HLA-DR свыше 22,4% соответствует 1 баллу. По сумме баллов рассчитывают величину суммарного воспалительного коэффициента Кв. При величине Кв равном от 1 до 3 баллов, определяют низкий риск прогрессирования ВИЧ-инфекции; а при величине Кв, равном от 4 и более баллов, прогнозируют высокий риск прогрессирования ВИЧ-инфекции. В случае выявления высокого риска прогрессирования ВИЧ-инфекции пациент нуждается в дополнительном внеплановом диспансерном обследовании.

Для оценки качества методики определения вероятности быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции нами была разработана прогностическая модель с помощью метода бинарной логистической регрессии. В результате была получена логистическая функция (1), включающая 3 основных предиктора: LBP, INF- γ и INF- α .

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$p = 1/(1+e^{-z}) * 100\%$$

$$z = -4,17 + 0,09 * X_{LBP} - 0,05 * X_{INF-\gamma} - 0,03 * X_{INF-\alpha} \quad (1)$$

Где p - вероятность развития прогрессирования (в долях единицы), X_{LBP} – концентрация LBP (мкг/мл), $X_{INF-\gamma}$ - концентрация INF- γ (пг/мл), $X_{INF-\alpha}$ - концентрация INF- α (пг/мл).

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, значение такого фактора, как LBP, имеет прямую связь с вероятностью прогрессирования ВИЧ-инфекции. Увеличение значения LBP на 1 мкг/мл увеличивает шансы прогрессирования заболевания в 1,09 раз. В свою очередь, значение таких факторов, как INF- γ и INF- α также увеличивают риск прогрессирования ВИЧ-инфекции. Увеличение значений концентраций INF- γ и INF- α на 1 пг/мл увеличивает риск прогрессирования заболевания в 1,05 раз и 1,03 раз, соответственно.

Полученная регрессионная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации, модель (1) учитывает 56,5% факторов, определяющих развитие прогрессирования ВИЧ-инфекции. Чувствительность предлагаемого способа прогноза прогрессирования ВИЧ-инфекции составила 77,5%, специфичность составила 86,7%. Диагностическая эффективность модели составила 81,4%. Площадь под ROC-кривой составила $0,915 \pm 0,038$ с 95% ДИ: 0,840-0,99.

Таким образом, в ходе исследования была получена методика, которая с высокой точностью позволяет прогнозировать течение ВИЧ-инфекции на фоне АРТ и в ранние сроки может определять риск развития прогрессирования заболевания.

Терапевтическое воздействие на хроническое поражение слизистой рта и ротоглотки и системный воспалительный ответ у больных ВИЧ-инфекцией

В большинстве случаев микрофлора ротоглотки больных ВИЧ-инфекцией даже на фоне АРТ имеет существенные различия с составом микробиоты аналогичной локализации у здоровых лиц. Потенциально опасным является наличие представителей возбудителей оппортунистических инфекций в высоких количественных титрах. С таким составом микробиоты ротоглотки вполне согласуется и высокий уровень LBP, основной

функцией которого является связывание эндотоксинов бактерий. Причиной обострения воспалительных процессов в полости рта и ротоглотки (хронического фарингита, стоматита, гингивита) чаще всего является воздействие микроорганизмов, повышающее риск развития заболеваний ЛОР-органов и септицемии. Принимая во внимание полученные результаты исследования, вполне обоснованной явилась гипотеза о возможном использовании сублингвальной формы Аминодигидрофталазиндион натрия (АДФНа) в составе комплексной терапии у взрослых больных ВИЧ-инфекцией в дополнение к АРТ для коррекции воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта и ротоглотки и снижения интенсивности микробной обсемененности изучаемого биотопа.

Эффективность применения АДФНа оценивалась через 4 недели после окончания курсового приема АДФНа в процессе лечебных мероприятий больных ВИЧ-инфекцией по объективным и субъективным признакам с определением в динамике уровня концентрации LBP и микробного пейзажа ротоглотки.

При объективном осмотре врач-инфекционист оценивал по 3-х балльной шкале динамику изменений видимых слизистых оболочек полости рта и ротоглотки (истончение слизистой оболочки глотки, наличие инъецированных сосудов на поверхности слизистой оболочки, наличие очагов гиперплазированной лимфоидной ткани на задней стенке глотки, выраженность лимфоидных гранул задней стенки глотки, отечность задней и боковой стенок глотки, наличие очагов воспаления в ротовой полости). Субъективные признаки больные оценивали самостоятельно по 5-ти балльной шкале. Общая сумма баллов оценки состояния полости рта и ротоглотки у пациентов обеих групп перед началом исследования составляла от 5 до 8.

У 27 пациентов, получавших АДФНа, спустя месяц была отмечена положительная динамика объективных данных, выявленных при осмотре слизистых рта и ротоглотки, и достоверное уменьшение выраженности субъективных ощущений (сухость, першение, дискомфорт) со снижением общей суммы баллов до 1-3. У этих же пациентов было отмечено снижение числа потенциальных патогенов в микробиоте ротоглотки – бета-гемолитических стрептококков, *Staphylococcus aureus*, дрожжеподобных грибов рода *Candida*, энтеробактерий и ацинетобактерий. В группе сравнения аналогичная положительная динамика наблюдалась только у 2-х человек. Концентрация LBP до начала лечения в 1-й и 2-й группах составляла $85,9 \pm 3,8$ и $86,3 \pm 4,8$ мкг/мл соответственно. При исследовании через 4 нед. в 1-й группе отмечалось достоверное снижение LBP до $70,9 \pm 4,6$ мкг/мл по сравнению с исходными значениями $85,9 \pm 3,8$ мкг/мл ($p < 0,05$). Во 2-й группе в динамике заболевания достоверных изменений концентрации LBP не выявлено.

При сравнении частоты встречаемости положительной клинической динамики проявлений хронической патологии полости рта и ротоглотки, а также нормализации состава микробиоты ротоглотки и снижения LBP в 1-й и 2-й группах были получены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Шансы развития позитивной клинической динамики, положительной модуляции микробиоты и антиэндотоксинового белка LBP у пациентов, получающих АДФНа, в 32,87 раза оказались выше (95% ДИ: 7,22-149,7). Между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно сильная связь по Чеддоку ($V=0,569$).

Проведенное нами исследование убедительно продемонстрировало положительное влияние АДФНа у больных ВИЧ-инфекцией, принимающих АРТ (Схема 1). Позитивное влияние АДФНа на состав микробиоты ротоглотки вероятно связан с его способностью влиять на функциональное состояние макрофагов, в частности усиливать макрофагальный фагоцитоз. Для определения продолжительности выявленных эффектов, целесообразности и кратности повторных курсов лечения противовоспалительными и

иммуномодулирующими препаратами на фоне АРТ требуются дальнейшие исследования. Вместе с тем, приведенные доводы позволяют сделать вывод о том, что АДФНа может применяться у больных ВИЧ-инфекцией, получающих АРТ, для нивелирования местных симптомов сопутствующих воспалительных заболеваний и нормализации микробиоты ротоглотки.



Схема 1 - Потенциальные механизмы системного воспаления и иммунной активации при ВИЧ-инфекции и влияние АДФНа на эти звенья патогенеза

ВЫВОДЫ

1. У больных ВИЧ-инфекцией выявлено усиление антиэндотоксиновой защиты, приводящее к гиперактивации маркеров системного воспаления (ПКТ, IL1β, IL6, IL8, TNF-α, INF-α и INF-γ) и уровня LBP. Установлена сильная обратная корреляционная связь между уровнем CD4+-лимфоцитов и содержанием LBP в крови, что доказывает

зависимость активности выработки LBP от степени иммунодефицита у больных ВИЧ-инфекцией.

2. На фоне приема АРТ, даже при полном подавлении вирусной нагрузки, установлено повышение относительного количества активированных CD8+Т-клеток, несущих на своей поверхности CD38 и HLA-DR. У ВИЧ-инфицированных пациентов по мере прогрессирования иммунодефицита отмечается снижение доли наивных CD4+ Т-клеток (RA+), включая фенотип CD3+/CD4+/45RA+/62L+, при одновременном увеличении уровня CD4+Т-клеток памяти (R0+), повышение относительного количества активированных Т-хелперов с фенотипом CD3+/CD4+/RA+/RO+.

3. У большинства пациентов выявлена интенсивная колонизация слизистой ротоглотки условно-патогенной микробной флорой в высоких количественных титрах в сравнении со здоровыми лицами. Чаще всего обнаруживаются многокомпонентные ассоциации УПМ. С таким составом микробиоты ротоглотки вполне согласуется и высокий уровень LBP, основной функцией которого является связывание эндотоксинов бактерий.

4. Выраженность иммунной активации является дополнительным прогностическим маркером течения ВИЧ-инфекции, позволяющим проводить оценку темпов прогрессирования заболевания спустя полгода после начала АРТ. При оценке прогноза течения заболевания следует учитывать интегративный коэффициент, включающий процентное содержание Т-клеток с фенотипом CD3+/CD8+/CD38+/HLA-DR (%), а также концентрации LBP, IL6, INF-γ, и INF-α в крови.

5. У больных ВИЧ-инфекцией на фоне АРТ, дополненной АДФНа, отмечается нормализация состава микробиоты ротоглотки и снижение концентрации LBP.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогнозирования прогрессирования ВИЧ-инфекции через полгода после начала АРТ целесообразна оценка выраженности у пациента системного воспаления, снижающего иммунологическую эффективность антиретровирусной терапии. Для этого рекомендуется определение концентрации LBP, уровня ключевых провоспалительных цитокинов: INF-γ, INF-α, IL-6 и процентного содержания активированных клеток с фенотипом CD3+/CD8+/CD38+/HLA-DR. На основании полученных результатов рассчитывают величину суммарного воспалительного коэффициента Кв, равного сумме баллов для каждого показателя, и по его величине определяют риск прогрессирования ВИЧ-инфекции (1-3 балла – низкий; 4 и более баллов – высокий). В случае выявления высокого риска прогрессирования ВИЧ-инфекции пациент нуждается в более частом диспансерном обследовании.

2. Для лечения хронического поражения слизистой ротоглотки, нормализации состава микробиоты, а также снижения активности системного воспаления при ВИЧ-инфекции рекомендовано применение АДФНа дополнительно к антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции по 1 таблетке 0,05 г сублингвально 4 раза в день в течение 5 дней. Затем по 1 таблетке 4 раза в день через 3 суток курсом до 3-х недель.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Одной из перспективных и актуальных задач здравоохранения является дальнейшее изучение клинико-патогенетических аспектов ВИЧ-инфекции для оптимизации лечения и улучшения качества оказания медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией. Многие патогенетические механизмы развития и прогрессирования заболевания требуют дальнейшего изучения. Увеличение объема исследуемой выборки позволит повысить его статистическую мощь, проанализировать и сравнить факторы риска в нескольких популяциях, а также изучить ряд дополнительных факторов,

влияющих на риск прогрессирования ВИЧ-инфекции. Необходимо продолжить изучение процессов иммунной активации и воспаления с учетом потенциального влияния различных факторов с целью разработки новых направлений лечения и улучшения качества жизни людей, живущих с ВИЧ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Матузкова, А.Н. Клинико-диагностическое значение оценки показателей системного воспаления у больных с ВИЧ-инфекцией / А.Н. Матузкова, Н.Ю. Пшеничная, А.Г. Суладзе, Л.И. Досягаева, Т.И. Твердохлебова, Э.А. Яговкин // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. – 2018. - Т. 10, N.3. - С. 65-72. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2018-10-3-64-71>
2. Чигаева, Е. В. Оценка биомаркеров иммунной активизации у больных ВИЧ-инфекцией / Е. В. Чигаева, Н.Ю. Пшеничная, А.Н. Матузкова, А.Б. Стасева, С.Н. Иванова, Т.И. Твердохлебова // *Российский иммунологический журнал*. – 2018. - Т. 12 (21), N.4. - С. 791-793.
3. Матузкова, А.Н. Маркеры системного воспаления у больных с ВИЧ-инфекцией с различным уровнем концентрации РНК ВИЧ в крови: диагностическая значимость и сравнительный анализ / А.Н. Матузкова, Н.Ю. Пшеничная, А.Г. Суладзе, Л.И. Досягаева, Т.И. Твердохлебова // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. – 2018. - N. 4. - С.56-62.
4. Матузкова, А.Н. Системный воспалительный ответ у больных ВИЧ-инфекцией и возможности его коррекции / А.Н. Матузкова, Н.Ю. Пшеничная, А.В. Алешукина, А.А. Рындич, А.Г. Суладзе, Л.И. Досягаева, А.Ю. Буравлев, Т. И. Твердохлебова, А.С. Журавлев // *Русский медицинский журнал*. - 2019. - Т. 27. N. 10. - С. 12-16.
5. Матузкова, А.Н. Микробиота ротоглотки при ВИЧ-инфекции: тенденции и проблемы в эпоху АРВТ / А.Н. Матузкова, Н.Ю. Пшеничная, А.В. Алешукина, А.А. Рындич, А.Г. Суладзе, Т. И. Твердохлебова, А.С. Журавлев // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. – 2020. - Т. 10, N.1. - С. 98-107.
6. Matuzkova, A. Assessment of systemic inflammation in patients with HIV infection / A. Matuzkova, N. Pshenichnaya, E. Yagovkin, A. Suladze, L. Dosyagaeva, D. Kolpakov, A. Zhuravlev // *International journal of infection diseases*. – 2018. - N.73, T.S. - P.248. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.04.3979>
7. Matuzkova, A. Markers of systemic inflammation in HIV-infected patients with different HIV RNA level / A. Matuzkova, N. Pshenichnaya, A. Suladze, T. Tverdokhlebova, L. Dosyagaeva, A. Zhuravlev // *International journal of infection diseases*. – 2019. – N.79, T.S1. - P.85. DOI:
8. Murzakova, A. Molecular Epidemiology of HIV-1 Subtype G in the Russian Federation / A. Murzakova, D. Kireev, P. Baryshev, A. Lopatukhin, E. Serova, A. Shemshura, S. Saukhat, D. Kolpakov, A. Matuzkova, A. Suladze, M. Nosik, V. Eremin, G. Shipulin, V. Pokrovsky // *Viruses*. – 2019. – Т. 11. – N.4. – С. 348. <https://doi.org/10.3390/v11040348>
9. Matuzkova, A. Comprehensive assessment of markers of systemic inflammation and activation of immunity in HIV-positive patients receiving antiretroviral therapy/ A. Matuzkova, N. Pshenichnaya, A. Suladze, L. Dosyagaeva, T. Tverdokhlebova, A. Zhuravlev // *Journal of Infectious Diseases*. - December 2020. – V.101, S.1, P.285. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.743>
10. Matuzkova, A. Assessment of immune activation of biomarkers in patients with HIV infection / A. Matuzkova, N. Pshenichnaya, A. Suladze, A. Staseva, T. Tverdokhlebova // *Reviews in Antiviral Therapy & infectious Diseases*. – 2019. - Т. 5. - С.53. http://regist2.virology-education.com/abstractbook/2019/abstractbook_17EUNIVNER.pdf (дата обращения 08.11.2020).
11. Рындич, А.А. Характеристика эпидемической ситуации и оценка доступности различных видов медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией на Юге России за период 2016-2017 гг. / А.А. Рындич, А.Н. Матузкова, А.Г. Суладзе, А.Г. Сухова, Т.И. Твердохлебова, А.Ю. Буравлев // *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. - 2018. – N.35. - С. 22-26.
12. Матузкова, А.Н. Оценка системы оказания медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией на Юге России за период с 2013 по 2015 г. г. / А.Н. Матузкова, А.Г. Суладзе,

Я.В. Моргачева, Л.И. Досягаева, С.Р. Саухат // Актуальные вопросы инфекционной патологии юга России: материалы межрегионального форума специалистов. – Краснодар: - 2016. - С.143-145.

13. Матузкова, А.Н. Опыт проведения антиретровирусной терапии больных ВИЧ-инфекцией в г. Ростове-на-Дону. / А.Н. Матузкова, А.Г. Суладзе, С.Р. Саухат // Современные технологии в эпидемиологическом надзоре за актуальными инфекциями: материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 95-летию со дня рождения академика РАМН И.Н. Блохиной. - Нижний Новгород. – 2016. - С.190-194.

14. Матузкова, А.Н. Сравнительная оценка показателей системного воспаления и цитокинового профиля у больных ВИЧ-инфекцией / А.Н. Матузкова, Л.И. Досягаева, Н.Ю. Пшеничная, А.Г. Суладзе, Э.А. Яговкин // Актуальные вопросы диагностики и профилактики инфекционных и паразитарных заболеваний на юге России: сборник материалов межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. - Ростов-на-Дону: - 2016 г. - С.265-270.

15. Матузкова, А.Н. Характеристика показателей системного воспаления и цитокинового профиля у больных ВИЧ-инфекцией / А.Н. Матузкова, Н.Ю. Пшеничная, Л.И. Досягаева, А.Г. Суладзе, Э.А. Яговкин, К.Р. Титирян // Материалы IX Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – Москва: - 2017. - С.171-172.

16. Матузкова, А.Н. Оценка влияния препарата аминодигидрофталазиндион натрия (галавит®) на системный воспалительный ответ у больных ВИЧ-инфекцией / А.Н. Матузкова, Н.Ю. Пшеничная, А.Г. Суладзе, Л.И. Досягаева, А.Б. Стасева, Э.А. Яговкин // Материалы X Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – Москва: - 2018. - С.141.

17. Полищук, И.С. Изменение микробиома ротоглотки у людей с ВИЧ-инфекцией / И.С. Полищук, А.В. Алешукина, А.Н. Матузкова, А.Г. Суладзе // Проблемы медицинской микологии. Тезисы: Всероссийский конгресс по медицинской микробиологии, клинической микологии и иммунологии (XXI Кашкинские Чтения) – 2018. - Т.20, N. 2. - С.103-104.

18. Матузкова, А.Н. Диагностическая значимость определения маркеров активации иммунитета у больных ВИЧ-инфекцией / А.Н. Матузкова, Н.Ю. Пшеничная, А. Б. Стасева, А. Г. Суладзе, Т.И. Твердохлебова // Материалы VI Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо-опасные инфекционные заболевания» (г.Сочи). – 2019. - С.140-141.

19. Твердохлебова, Т.И. Мониторинг эффективности диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией на Юге России / Т.И. Твердохлебова, А.Н. Матузкова, Н.Ю. Пшеничная, А.Г. Суладзе, А.С. Журавлев // сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора - 2019. - С.386-388.

20. Полищук, И.С. СПИД маркеры условно-патогенные бактерии ротоглотки у ВИЧ-инфицированных больных / И.С. Полищук, А.В. Алешукина, И.С. Алешукина, А.Н. Матузкова, А.Г. Суладзе, А.А. Рындич // сборник научно-практических работ VIII Межрегиональной научно-практической конференции «Микробиологические аспекты диагностики инфекционных заболеваний» - 2019. - С.99-103.

21. Полищук, И.С. СПИД маркеры условно-патогенные бактерии ротоглотки у ВИЧ-инфицированных больных / И.С. Полищук, А.В. Алешукина, Е.В. Голошва, И.С. Алешукина, А.Н. Матузкова, А.Г. Суладзе, А.А. Рындич // Микробиологические аспекты диагностики инфекционных заболеваний: сборник научно-практических работ VIII Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 90-летию со дня рождения Заслуженного деятеля науки РФ, профессора, д.м.н. Е.П. Москаленко. Под общей редакцией Г.Г. Харсеевой. – Ростов-на-Дону. - 2019. - С. 104-108.

22. Полищук, И.С. Состав микробного пейзажа ротоглотки у людей с ВИЧ-инфекцией / И.С. Полищук, А.Н. Матузкова, И.С. Алешукина, А.В. Алешукина // Актуальные вопросы инфектологии, паразитологии и экологии: материалы II региональной междисциплинарной научной конференции молодых ученых. – Ростов-на-Дону. - 2019. - С. 38-40.

23. Matuzkova, A. Systemic inflammation and activation of immunity in HIV-positive

patients receiving antiretroviral therapy / A. Matuzkova, N. Pshenichnaia, A. Suladze, L. Dosiagaeva, T. Tverdokhlebova // Abstract book 2020: 30th European congress of clinical microbiology and infectious diseases (ECCMID). - Paris, France. – 2020. - С.1706.

24. Суладзе, А. Г. Состав микрофлоры ротоглотки при ВИЧ-инфекции / А. Г. Суладзе, А. Н. Матузкова // Стратегии устойчивого развития мировой науки: сборник научных работ 63й Международной научной конференции Евразийского Научного Объединения. — Москва: ЕНО, 2020. № 5-3 (63). С. 232-235.

25. Матузкова, А.Н. Микробиом ротоглотки у больных ВИЧ-инфекцией в эру широкого применения антиретровирусной терапии/ Матузкова А.Н., Пшеничная Н.Ю., Алешукина А.В., Рындич А.А., Суладзе А.Г., Твердохлебова Т.И., Журавлев А.С.//Материалы XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: диагностика, лечение и профилактика». – Москва. - 7-9 сентября 2020г. - С.150.

26. Матузкова, А.Н. Влияние антиретровирусной терапии на особенности фенотипа лимфоцитов в периферической крови у больных ВИЧ-инфекцией /Матузкова А.Н., Пшеничная Н.Ю., Стасева А.Б., Суладзе А.Г., Рындич А.А., Твердохлебова Т.И., Журавлев А.С.//Материалы XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: диагностика, лечение и профилактика». – Москва. - 7-9 сентября 2020г. - С.150-151.

27. Пшеничная Н.Ю., Матузкова А.Н., Алешукина А.В., Суладзе А.Г., Рындич А.А. Способ прогноза прогрессирования ВИЧ-инфекции у больных, получающих антиретровирусную терапию /патент на изобретение **RUS № 2697392**. Заявка № 2019107092 от 12.03.2019. Оpubл. 14.08.2019. Официальный бюллетень Федеральной службы по интеллектуальной собственности (Роспатент) «Изобретения. Полезные модели» №23, 2019г.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДФНа - Аминодигидрофталазиндион натрия

АРТ - антиретровирусная терапия

ВН – вирусная нагрузка

ИФА – иммуноферментный анализ

Кв - воспалительный коэффициент

ПКТ - прокальцитонин

Р - вероятность развития быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции

РНК ВИЧ - рибонуклеиновая кислота вируса иммунодефицита человека

УПМ - условно-патогенные микроорганизмы

ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора - Федеральное бюджетное учреждение науки Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора

ЮОЦПБ со СПИДом – Южный окружной центр по профилактике и борьбе со СПИДом

IL – интерлейкин

INF- интерферон

LPS/ – ЛПС, липополисахарид