

## ОСОБЕННОСТИ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА И ОЦЕНКА КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ БЕЗ И С ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ЛИМФАДЕНОПАТИЕЙ

Тилляшайхов М.Н., Парпиева Н.Н., Файзуллаева Д.Б.

## ОИВ-ИНФЕКЦИЯ БИЛАН АСОЦИРЛАНГАН СИЛ ВА СИЛСИЗ ЛИМФАДЕНОПАТИЯЛИ БЕМОЛРАДА ҚОННИНГ ИММУНОПАТОГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ ВА АРВ ТЕРАПИЯНИНГ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИК САМАРАДОРЛИГИНИ БАҲОЛАШ

Тилляшайхов М.Н., Парпиева Н.Н., Файзуллаева Д.Б.

## FEATURES OF IMMUNOPATHOGENESIS AND EVALUATION OF CLINICAL-IMMUNOLOGICAL EFFICACY OF ANTIRETROVIRAL THERAPY IN HIV-ASSOCIATED PATIENTS WITHOUT AND WITH TUBERCULOUS LYMPHADENOPATHY

Tillashaykhov M.N., Parpieva N.N., Fayzullaeva D.B.

Республиканский центр по борьбе со СПИДом, Республиканский специализированный научно - практический медицинский онкологии и радиологии центр

**Мақсад:** ОИВ-инфекцияли беморларда силли ва силсиз лимфаденопатиянинг иммунопатогенезини ўрганиш ва касалликни барвақт аниқлаш ва даволаш стратегиясини ишлаб чиқиш. **Материал ва усуллар:** умумий 94 бемордаги клиничко-иммунологик таҳлиллар ОИВ-инфекцияси босқичига кўра, 2 гуруҳга бўлиниб ўрганилди. Ҳар бир гуруҳ ўз ўрнида яна 2 гуруҳга, яъни 22 бемор – лимфатугунлар сил ва 25 бемор – ОИВ инфекцияси лимфаденити, сил касали мавжуд бўлмаган беморлардир. Назорат гуруҳида эса 21 нафар соғлом кишилар таҳлиллари олинди. **Натижа:** ОИВ-инфекцияси фониди кечадиган лимфа тугунлари сил касаллигида чуқур иммунологик ўзгаришлар аниқланди. Иммуно тизимининг фақат Т-лимфоцитлари камайиши билан чегараланиб қолмай, балки, функционал вазифаларининг кескин пасайиши ҳам кузатилди. ОИВ-инфекциянинг IV босқичида кузатилган беморларда ИФН-γ ишлаб чиқарувчи Th1-иммуно хужайралар фаолияти бузилиб, ўз ўрнида антителалар ишлаб чиқувчи NK хужайралар сони кескин камайган. **Хулоса:** ОИВ-инфекцияли беморларни лаборатор текширганда қоннинг клиник анализларини кенгайтирилган лейкоцитар формула асосида текшириш керак. Қоннинг клиник анализларини таҳлил қилганда, лейкоцитлар ва лимфоцитларга кўпроқ аҳамият бериш керак, чунки ОИВ-инфекциясида биринчи бўлиб шу ҳимояловчи хужайралар емирилади.

**Калит сўзлар:** ОИВ-инфекция, иммунопатогенез, сил, сил лимфаденопати, антиретровирус терапия.

**Objective:** To study the immunopathogenesis of HIV infection in patients with tuberculosis without lymphadenopathy, and to develop a strategy for early diagnosis and effective treatment. **Materials and Methods:** Clinical and immunological studies were conducted in 94 patients, who were divided into 2 groups of 47 people, depending on the stage of HIV infection. In turn, both groups were divided into subgroups: 22 patients with tuberculous lymphadenopathy, 25 - with HIV infection without tuberculous lymphadenopathy. The control group consisted of 21 practically healthy people. **Results:** In HIV infection, immune status disorders are more pronounced in patients with HIV + lymphadenopathy in combination with tuberculosis. HIV infection is accompanied not only by decrease in the number of T-lymphocytes, but also by their functional insufficiency. In HIV-infected individuals, the function of Th1-producing IFN-γ was disrupted at the IV stage of the disease and, consequently, the content of NK cells enhancing antibody formation was reduced. **Conclusions:** At laboratory study, HIV-infected individuals should undergo a clinical blood test with an expanded leukocyte formula. When formulating a clinical blood test, priority should be given to leukocytes and the first group of cells belonging to them, lymphocytes, since these protective cells are the first to suffer from infection with HIV.

**Key words:** HIV infection, immunopathogenesis, tuberculosis, tuberculous lymphadenopathy, antiretroviral therapy.

Исследования последних трех десятилетий показали, что ВИЧ-инфекция характеризуется прогрессирующей потерей CD4+Т-лимфоцитов и глобальной иммунной дисфункцией [5]. ВИЧ-индуцированное подавление и потеря этого подмножества лимфоцитов лежит в основе СПИДа. Основным иммунологическим критерием оценки тяжести больного ВИЧ-инфекцией, стадии заболевания и его прогрессирования является количество CD4+-клеток. Хотя уменьшение этого показателя служит отличительной чертой иммунопатогенеза ВИЧ, серия исследований показывает [14], что последствия заражения ВИЧ распространяются на многие другие параметры крови, в том числе и на показатели врожденного иммунитета [6].

Не менее важной проблемой является сочетание ВИЧ-инфекции с туберкулезом (ТБ) [15]. Коинфекция ТБ/ВИЧ, иммунологические нарушения при их сосуществовании способствуют переходу латентной формы туберкулеза в активный туберкулезный процесс [10], что облегчает развитие других острых инфекционных заболеваний, таких

как пневмоцистная пневмония (возбудитель *Pneumocystis jirovecii*), криптококковый менингит. Любая из этих инфекций может завершиться летальным исходом [2,4]. В этих случаях косвенной причиной смерти становится ТБ. Согласно многочисленным данным, туберкулез – непосредственная причина смерти почти 30% пациентов с ВИЧ-инфекцией [8].

Мы попытались получить новые знания о механизмах формирования иммунной недостаточности у больных ВИЧ с туберкулезной лимфаденопатией (ЛАП) и выяснить вклад в развитие активной туберкулезной инфекции на фоне инфекции ВИЧ не только основного иммунологического показателя – CD4+, но и других параметров иммунного статуса, в том числе цитокинов [1].

При лабораторном обследовании ВИЧ-инфицированных лиц как при первичной постановке диагноза, так и на этапе применения АРВ-терапии и контроля ее эффективности и безопасности следует проводить клинический анализ крови с развернутой лейкоцитарной

формулой. При формулировке клинического анализа крови приоритет следует отдавать лейкоцитам и лимфоцитам как первой группе относящихся к ним клеток, так как при инфицировании организма ВИЧ они страдают первыми.

#### Цель исследования

Изучение иммунопатогенеза ВИЧ-инфекции у пациентов с лимфаденопатией без туберкулеза, а также разработку стратегии ранней диагностики и эффективного лечения.

#### Материал и методы

Клинико-иммунологическое обследование проведено у 94 человек, из них 47 с ВИЧ-инфекцией III стадии (1-я гр.), в том числе 22 – с туберкулезной лимфаденопатией (1-я подгруппа) и 25 – с ВИЧ-инфекцией без туберкулезной лимфаденопатии (2-я подгруппа). Во 2-ю группу включены также 47 пациентов с ВИЧ IV стадии, которые были разделены на подгруппы с аналогичным числом больных соответственно с туберкулезной лимфаденопатией и с ВИЧ-инфекцией без туберкулезной лимфаденопатии. Контрольную группу составил 21 практически здоровый человек.

Общеклинические показатели крови у обследованных нами пациентов изменялись в зависимости от стадии заболевания. Так, в клиническом анализе крови выявлялось уменьшение общего количества лейкоцитов и лимфоцитов (табл. 1). В частности, лейкопения и лимфопения наиболее значительными были у больных обеих групп с IV клинической стадией. При этой наиболее отчетливо общее количество лейкоцитов уменьшалось у пациентов 1-й подгруппы с IV клинической стадией заболевания (соответственно до  $4,4 \pm 0,26$  и  $6,1 \pm 0,33$ ;  $p < 0,05$ ).

Таблица 1

Иммунологические показатели у больных с III (числитель) и IV (знаменатель) стадией ВИЧ-инфекции,  $M \pm m$

Иммунологический показатель	Контроль	ВИЧ/ЛАП с ТБ, n=22	ВИЧ/ЛАП без ТБ, n=25
Лейкоциты	$6,1 \pm 0,33$	$5,0 \pm 0,14$ $4,4 \pm 0,26$	$5,4 \pm 0,81$ $4,9 \pm 0,47$
Лимфоциты	$32,8 \pm 1,32$	$25,3 \pm 0,71$ $17,6 \pm 0,40$	$26,5 \pm 0,52$ $19,3 \pm 0,77$
CD3+ лимфоциты	$62,09 \pm 1,23$	$41,36 \pm 0,87^{ab}$ $39,36 \pm 0,64^b$	$44,36 \pm 1,12^b$ $41,36 \pm 2,15^b$
CD4+ лимфоциты	$32,14 \pm 0,11$	$23,5 \pm 0,33^{bc}$ $15,7 \pm 0,16^{ce}$	$25,3 \pm 0,24^b$ $17,1 \pm 0,19^b$
CD8+ лимфоциты	$20,2 \pm 0,53$	$29,3 \pm 0,31^{cd}$ $24,4 \pm 0,09^{ce}$	$28,5 \pm 0,10^b$ $23,7 \pm 0,13^b$
CD16+ лимфоциты	$13,8 \pm 0,21$	$13,4 \pm 0,72$ $9,3 \pm 0,91^a$	$12,2 \pm 0,44^b$ $10,4 \pm 0,30^b$
CD25+ лимфоциты	$26,3 \pm 1,2$	$11,6 \pm 1,4^a$ $9,4 \pm 1,0^b$	$13,8 \pm 1,5^a$ $10,6 \pm 1,1^b$
CD95+ лимфоциты	$26,8 \pm 1,2$	$35,4 \pm 1,4^{aa}$ $39,8 \pm 1,3^{bc}$	$32,4 \pm 1,6^b$ $36,8 \pm 1,1^b$

Примечание. а –  $p < 0,05$ , б –  $p < 0,01$ , в –  $p < 0,001$  по сравнению с контролем; г –  $p < 0,05$ , д –  $p < 0,01$ , е –  $p < 0,001$  по сравнению с данными пациентов с ВИЧ/ЛАП без ТБ.

Количество лимфоцитов у пациентов с IV клинической стадией заболевания обеих подгрупп также достоверно снижалось соответственно до  $17,6 \pm 0,40$  и  $32,8 \pm 1,32\%$  ( $p < 0,05$ ).

Следовательно, уменьшение общего количества лейкоцитов и основного элемента лейкоцитарной формулы – лимфоцитов у больных ВИЧ/ЛАП без и с ТБ способствовало развитию ко- и суперинфекции.

Для первичного исследования иммунного статуса и выявления нарушений иммунной системы ВОЗ рекомендует определение уровня CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD16+, соотношения CD4+/CD8+. Для ВИЧ-инфицированных пациентов особенно важны данные о клеточном иммунитете, точнее о состоянии общего пула Т-лимфоцитов и их субпопуляций, которые достоверно отражают динамику

развития болезни и позволяют делать относительно точные прогнозы [7].

Как показало изучение Т-клеточного иммунного звена у пациентов с различной клинической стадией заболевания относительное содержание Т-лимфоцитов было достоверно ниже контрольных значений. При этом у ВИЧ-инфицированных пациентов с IV клинической стадией заболевания наиболее значимо уменьшалось количество CD3+ лимфоцитов – соответственно до  $39,36 \pm 0,64$  и  $62,09 \pm 1,23\%$  ( $p < 0,01$ ).

Известно, что уровень CD4+-Т-клеток используется в качестве основного краткосрочного прогностического маркера в отношении прогресса и клинического исхода заболевания. CD4+-лимфоциты указывает также, насколько сильно поражена иммунная система ВИЧ-инфекцией, какова глубина инфекционного процесса, каков риск развития оппортунистических инфекций, когда необходимо начинать противовирусное лечение [16].

Результаты, полученные в отношении CD4+-клеток у пациентов с ВИЧ/ЛАП с ТБ и ВИЧ/ЛАП без ТБ, свидетельствуют о выраженном снижении данного показателя в обеих группах. Так, количество CD4+-клеток в группе больных ВИЧ/ЛАП в сочетании с ТБ в III клинической стадии составило соответственно  $23,5 \pm 0,33$  и  $25,3 \pm 0,24\%$  ( $p < 0,01$ ).

У пациентов с IV клинической стадией ВИЧ субпопуляция CD4+-Т-лимфоцитов претерпевала существенные изменения и в группе ВИЧ+ЛАП в сочетании с ТБ характеризовалась снижением относительного количества данных клеток до  $15,7 \pm 0,16\%$  ( $p < 0,01$ ). Если процентное содержание CD4+-Т-лимфоцитов составляет около 12-15%, то абсолютное их количество менее 200 клеток/мм<sup>3</sup>, то больным необходимо начинать антиретровирусную терапию.

В комплексных исследованиях показана прогностическая роль различных пулов CD8+-Т-клеток, обнаруживаемых на ранних стадиях ВИЧ-инфекции. Показано также неоднозначное (нормальное или высокое) содержание CD8+-Т-клеток при прогрессирующей форме заболевания на фоне выраженной вирусемии [8]. Количество представителей иммунорегуляторной субпопуляции лимфоцитов D8+-Т-клеток у пациентов с ВИЧ+ЛАП в сочетании с ТБ с III клинической стадии заболевания увеличивались до  $29,3 \pm 0,31\%$  ( $p < 0,01$ ).

Уменьшение, однако не до уровня контроля, количества CD8+-Т-клеток зарегистрировано у больных ВИЧ/ЛАП без ТБ (соответственно  $23,7 \pm 0,13$  и  $20,2 \pm 0,53\%$ ,  $p < 0,05$ ).

Изучение соотношения CD4+/CD8+ показало, что наиболее отчетливо иммунорегуляторный индекс у пациентов с IV клинической стадии заболевания ВИЧ/ЛАП с ТБ был ниже, чем у лиц с ВИЧ/ЛАП без ТБ.

Таким образом, определение количественных параметров CD4+- и CD8+-лимфоцитов у пациентов с ВИЧ/ЛАП, свидетельствуют в основном о выраженном дисбалансе субпопуляций иммунорегуляторных Т-лимфоцитов на фоне дефицита общего пула CD4+-Т-лимфоцитов, что, возможно, является патогномичным для ВИЧ-инфекции признаком.

Показано, что потеря активности клеток естественных киллеров (НК) коррелировала с прогрессированием ВИЧ-инфекции [12], при этом существует обратная корреляция между вирусемией и НК-клеточно-опосредованным образованием CCL-хемокинов. Также обнаружено, что CD4+- и НК-клетки восприимчивы к ВИЧ-инфекции; это может объяснить дисфункцию НК-клеток у ВИЧ-инфицированных людей.

С целью выявления амплитуды колебаний содержания CD16+-иммунокомпетентных клеток мы провели сравнительное исследование данного показателя у пациентов с ВИЧ+ЛАП и ВИЧ+ЛАП в сочетании с ТБ в различные клинические стадии заболевания.

Определение уровня CD16+ лимфоцитов в группах обследованных позволило установить более выраженное снижение содержания НК-клеток в периферической крови

у ВИЧ-инфицированных в IV клинической стадии заболевания. Так, относительный уровень циркулирующих в периферической крови CD16+ лимфоцитов у пациентов с ВИЧ+ЛАП в сочетании с ТБ снижался в среднем на 9,3±0,91% (p<0,01).

Таким образом, проведенные исследования показали, что количество CD16+ лимфоцитов зависит от стадии ВИЧ-инфекции и сочетания ее с ТБ. Представляется интересным обнаруженный факт выраженного подавления NK-клеток у больных ВИЧ+ЛАП в сочетании с ТБ.

По некоторым данным [9], увеличение концентрации CD4+CD25-T-регуляторных клеток в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта ВИЧ-инфицированных пациентов, не получавших лечения, указывает на их участие в патогенезе ВИЧ в этих тканях.

При анализе особенностей концентрации CD4+CD25-T-регуляторных клеток более выраженное отсутствие экспрессии молекулы CD25 обнаружено у пациентов с ВИЧ+ЛАП в сочетании с ТБ, находившихся на IV клинической стадии заболевания.

У пациентов с ВИЧ+ЛАП без ТБ с IV клинической стадией заболевания также наблюдалось более существенное снижение относительного числа Т-лимфоцитов с экспрессией молекул CD25+ по сравнению с контролем (p<0,01).

Таким образом, проведенные исследования показали, что по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции активированные Т-лимфоциты начинают экспрессировать молекулы HLA DR в отсутствие молекул CD25+ (рецепторов ИЛ-2).

Усиление экспрессии Fas-лиганда и продукции TNF-α ВИЧ-инфицированными макрофагами и дендритными клетками может привести к усилению апоптоза инфицированных и неинфицированных CD4+Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD95+-лимфоцитов [11]. Как показали наши исследования экспрессии на лимфоцитах Fas/CD95 у ВИЧ-инфицированных пациентов, число CD95+-позитивных клеток при различных стадиях заболевания увеличивается.

Анализ изученных параметров со стороны Т-клеток, экспрессирующих CD95+, позволил установить более выраженное преобладание Т-клеток, экспрессирующих CD95+ в периферической крови у пациентов с ВИЧ+ЛАП в сочетании с ТБ, находившихся в IV клинической стадии заболевания (соответственно 39,8±1,3 и 36,8±1,1%, p<0,01).

ВИЧ-инфекция сопровождается избыточной активацией В-лимфоцитов, проявляющейся in vitro их спонтанной пролиферацией и повышенной продукцией иммуноглобулинов, ИЛ-6 и ФНО-α.

Результаты изучения В-клеточного звена иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов показали, что по сравнению с контрольной группой независимо от клинической стадии заболевания относительное содержание в крови циркулирующих В-лимфоцитов возросло соответственно до 23,61±0,31 и 24,14±0,11% (p<0,05).

**Таблица 2**  
**Концентрация иммуноглобулинов (г/л) у больных с III (числитель) и IV (знаменатель) стадией ВИЧ-инфекции, M±m**

Показатель	Контроль	ВИЧ/ЛАП с ТБ, n=22	ВИЧ/ЛАП без ТБ, n=25
IgA	2,1±0,06	8,63±0,65 <sup>аа</sup> 11,81±0,64 <sup>аг</sup>	6,63±0,35 <sup>а</sup> 9,52±0,78 <sup>а</sup>
IgM	1,22±0,04	10,58±0,41 <sup>ае</sup> 13,69±0,18 <sup>ае</sup>	8,58±0,11 <sup>а</sup> 10,69±0,22 <sup>а</sup>
IgG	10,86±0,03	23,71±0,58 <sup>аг</sup> 26,81±0,19 <sup>аг</sup>	21,71±0,49 <sup>а</sup> 23,81±0,64 <sup>а</sup>
IgE, МЕ/мл	72±13	458±63 <sup>а</sup> 520±54 <sup>а</sup>	381±42 <sup>а</sup> 482±42 <sup>а</sup>
CD20+-лимфоциты	20,1±0,28	23,61±0,31 <sup>аа</sup> 24,14±0,11 <sup>аг</sup>	21,82±0,55 <sup>а</sup> 22,12±0,87 <sup>а</sup>

**Примечание.** а - p<0,05, б - p<0,01, в - p<0,001 по сравнению с контролем; г - p<0,05, д - p<0,01, е - p<0,001 по сравнению с данными пациентов с ВИЧ/ЛАП без ТБ.

Как видно из таблицы 2, дисбаланс показателей гуморального звена иммунитета приводит к достоверному увеличению содержания иммуноглобулинов А, М, G и Е по сравнению с контролем (p<0,05).

В настоящее время известно, что ВИЧ играет активную роль в регуляции синтеза и продукции цитокинов [3].

Лихорадка, кахексия, церебральные нарушения, анемия, воспалительные процессы на коже и слизистых, саркома Капоши, диарея и другие клинические проявления обусловлены в определенной мере гиперпродукцией провоспалительных цитокинов – ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 [9]. Представилось интересным изучить продукцию цитокинов при ВИЧ-инфекции, особенно тех, которые принимают непосредственное участие в репликации ВИЧ.

Как видно из полученных нами данных (табл. 3), у ВИЧ-инфицированных пациентов в сыворотке крови наблюдается повышение уровня почти всех изученных цитокинов.

**Таблица 3**  
**Концентрация цитокинов (пг/мл) у больных с III (числитель) и IV (знаменатель) стадией ВИЧ-инфекции, M±m**

Показатель	Контроль n=21	ВИЧ/ЛАП с ТБ, n=22	ВИЧ/ЛАП без ТБ, n=25
ИФНγ	119,4±12,18	248,8±15,32 <sup>аг</sup> 107,6±9,11	205,8±13,44 <sup>б</sup> 96,7±7,36
ИЛ-4	2,8±1,42	20,9±2,57 <sup>а</sup> 18,5±3,01 <sup>а</sup>	18,3±2,51 <sup>а</sup> 16,6±1,19 <sup>а</sup>
ФНО-α	28,4±1,56	368,4±3,45 <sup>ае</sup> 408,4±4,15 <sup>ае</sup>	280±2,56 <sup>а</sup> 300±4,38 <sup>а</sup>
ИЛ-10	14,2±1,25	110,4±1,98 <sup>ае</sup> 122,7±1,26 <sup>ае</sup>	92,4±1,66 <sup>а</sup> 132,1±1,18 <sup>а</sup>

**Примечание.** б - p<0,01, в - p<0,001 по сравнению с контролем; г - p<0,01, е - p<0,001 по сравнению с данными пациентов с ВИЧ/ЛАП без ТБ.

Так, содержание цитокина ИФН-γ у пациентов 1-й группы было достоверно повышено до 248,8±15,32 пг/мл, 2-й – до 205,8±13,44 пг/мл (p<0,05). Следует отметить, что уровень продукции ИФН-γ в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных пациентов в 2 раза превышал контрольные значения. Однако средние значения ИФН-γ в периферической крови у больных с IV клинической стадией составляли 107,6±9,11 пг/мл в 1-й и 96,7±7,36 пг/мл во 2-й подгруппе, то есть имели тенденцию к снижению без достоверных различий по сравнению с контролем (119,4±12,18 пг/мл).

У всех ВИЧ-инфицированных пациентов независимо от стадии заболевания наблюдается повышение уровня ИЛ-4 в сыворотке крови. При III стадии заболевания как в 1-й, так и во 2-й группе регистрируется наиболее высокий уровень продукции ИЛ-4 – соответственно 20,9±2,57 и 18,3±2,51 пг/мл. В ходе исследований было выявлено, что наиболее высокий уровень этого цитокина отмечался у ВИЧ-инфицированных пациентов 1-й и 2-й групп с IV клинической стадией заболевания: соответственно 408,4±4,15 и 300±4,38 пг/мл.

При анализе концентрации ИЛ-10 в сыворотке крови установлено существенное повышение средних значений этого параметра у ВИЧ-инфицированных пациентов 2-й группы с IV клинической стадией заболевания (132,1±1,18 пг/мл).

Таким образом, полученные нами данные позволяют сделать выводы, что при ВИЧ-инфекции нарушения иммунного статуса носят более глубокий характер у пациентов с ВИЧ+ЛАП пациентов с ТБ, включая депрессию пула Т-клеток-хелперов на фоне более глубокого дефицита общей популяции Т-лимфоцитов в сочетании с выраженным увеличением содержания общего CD8+ в периферической крови. ВИЧ-инфекция сопровождается не только снижением количества Т-лимфоцитов, но и их функциональ-





ной недостаточностью. При этом у ВИЧ-инфицированных лиц на IV стадии заболевания в большей степени нарушена функция Th1-продуцирующих ИФН-γ и, следовательно, количество НК-клеток меньше, чем Th2, продуцирующих ИЛ-4 и ИЛ-10, усиливающих антителообразование.

#### Литература

1. Попова А.А., Кравченко А.В., Кожевникова Г.М., Зимица В.Н. Значение динамики CD8+ CD28+ и CD4+ CD28+ у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом в процессе лечения // Тер. арх. – 2013. – №11. – С. 54-57.
2. Рабухин А.Е., Олейник А.Ф. Иммунологическая неэффективность АРВТ при ВИЧ-инфекции. – М.: Медицина, 2017.
3. Соколова Ю.В., Сизякина Л.П. Особенности секреции цитокинов и их рецепции в динамике ВИЧ-инфекции // Иммунология. – 2007. – №7. – С. 324-327.
4. Сотниченко С.А. Особенности иммунопатогенеза и иммунологические аспекты эффективности терапии при ВИЧ-сочетанном туберкулезе: Дис. ... канд. мед. наук. – Владивосток, 2009.
5. Alimonti J.B., Ball T.B., Fowke K.R. Mechanisms of CD4+T lymphocyte cell death in human immunodeficiency virus infection and AIDS // J. Gen. Virol. – 2003. – Vol. 84. – P. 1649-1661.
6. Behbahani H. et al. Pro inflammatory and type 1 cytokine expression in cervical mucosa during HIV-1 and human papillomavirus infection // J. Acquir. Immun. Defic. Syndr. – 2007. – Vol. 45, №1. – P. 9-19.
7. Gazzola L., Tincati C., Bellistri G.M. et al. The absence of CD4+ T cell count recovery despite receipt of virologically suppressive highly active antiretroviral therapy: clinical risk, immunological gaps, and therapeutic options // Clin. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 48. – P. 328-337.
8. Interim policy on collaborative TB/HIV activities. Clinico-epidemiological profile of HIV/TB coinfecting patients in Vadodara. – Geneva: WHO, 2004.
9. Lee J.Y., Lee K.S., Jung K.J. et al. Pulmonary tuberculosis: CT and pathologic correlation // J. Comput. Ass. Tomogr. – 2000. – Vol. 24. – P. 691-698.
10. Lienhardt C., Rodrigues L.C. Estimation of the impact of the human immunodeficiency virus infection on tuberculosis: tuberculosis risks revised? // Int. J. Tub. Lung Dis. – 1997. – Vol. 1, №3. – P. 196-204.
11. Marcus E., Ralph C., Murray J. et al. The CD95 Receptor: Apoptosis Revisited // Cell. – 2007. – Vol. 4. – P. 129.
12. Menezes Ah. IL-15 and HIV infection: lessons for immunotherapy and vaccination // Curr. HIV Res. – 2005. – Vol. 3, №3. – P. 261-270.
13. Mueller S.N., Langley W.A. Immunization with live attenuated influenza viruses altered NS1 proteins results in potent end protective memory CD8+T- cell responses // J. Virol. – 2013. – Vol. 84. – P. 1847-1855.

14. Silvin A., Manel N., Brenchley J.M. et al. HIV preferentially infects HIV-specific CD4+T cells // Nature. – 2015. – Vol. 417. – P. 95-98
15. UNAIDS. AIDS. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010 // Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2010.
16. WHO. Executive Summary. Global Tuberculosis Report, 2012. – Geneva, 2012. – P. 100.

#### ОСОБЕННОСТИ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА И ОЦЕНКА КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ БЕЗ И С ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ЛИМФАДЕНОПАТИЕЙ

Тилляшайхов М.Н., Парпиева Н.Н., Файзуллаева Д.Б.

**Цель:** изучение иммунопатогенеза ВИЧ-инфекции у пациентов с лимфоаденопатией без туберкулеза, а также разработка стратегии ранней диагностики и эффективного лечения. **Материал и методы:** клинико-иммунологическое исследование проведено у 94 больных, которые были разделены на 2 группы по 47 человек в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции: в свою очередь обе группы были разделены на подгруппы: по 22 человека – с туберкулезной лимфоаденопатией, по 25 – с ВИЧ-инфекцией без туберкулезной лимфоаденопатии. Контрольную группу составил 21 практически здоровый человек. **Результаты:** при ВИЧ-инфекции нарушения иммунного статуса выражены у пациентов с ВИЧ+лимфоаденопатией в сочетании с туберкулезом. ВИЧ-инфекция сопровождается не только снижением числа Т-лимфоцитов, но и их функциональной недостаточностью. У ВИЧ-инфицированных лиц на IV стадии заболевания нарушена функция Th1-продуцирующих ИФН-γ и, следовательно, снижено содержание НК-клеток, усиливающих антителообразование. **Выводы:** при лабораторном исследовании у ВИЧ-инфицированных лиц следует проводить клинический анализ крови с развернутой лейкоцитарной формулой. При формулировке клинического анализа крови следует отдавать приоритет лейкоцитам и первой группе клеток, относящихся к ним, лимфоцитам, так как при инфицировании организма ВИЧ первыми страдают эти защитные клетки.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, иммунопатогенез, туберкулез, туберкулезная лимфоаденопатия, антиретровирусная терапия.

