

НАРУШЕНИЕ БАРЬЕРНОЙ ФУНКЦИИ СТЕНКИ КИШКИ И МИКРОБНАЯ ТРАНСЛОКАЦИЯ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Г.Р. Хасанова

Казанский государственный медицинский университет, Казань

Impairment of gut defense barrier and microbial translocation in HIV-infection

G.R. Khasanova

Kazan State Medical University, Kazan

Резюме. Транслокация компонентов бактерий, в частности, эндотоксина грам-отрицательных микроорганизмов, через стенку кишки рассматривается как одна из причин гиперактивации иммунной системы при ВИЧ-инфекции с последующим прогрессированием заболевания. В качестве возможных причин повышения проницаемости стенки кишки обсуждаются: массивная гибель кишечных CD4-лимфоцитов, особенно на острой стадии заболевания, существенное снижение экспрессии белков, обеспечивающих межэпителиальные связи, продолжающаяся репликация вируса и постоянное воспаление стенки кишки, нарушения микробиоценоза кишечника. Приводятся результаты исследований по изучению роли микробной транслокации в прогрессировании ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, микробная транслокация, активация иммунной системы, эндотоксин.

Исследованиями последних лет была продемонстрирована роль гиперактивации иммунной системы в патогенезе ВИЧ-инфекции. В качестве одного из факторов, ответственных за указанную избыточную активацию иммунной системы, рассматривается феномен транслокации микробных компонентов вследствие повышенной проницаемости стенки кишки [1, 2].

Поверхность слизистой желудочно-кишечного тракта составляет около 400 м², что в 200 раз превышает площадь кожи [3]. Естественно, что такая огромная площадь, непосредственно и постоянно контактирующая с поступающими извне пищевыми и микробными антигенами, должна быть хорошо защищена. Слизистые оболочки кишечника играют роль механического и функционального барьера для патогенных микроорганизмов, бактерий-комменсалов, равно как и их токсинов. Барьерная функция обеспечивается как целостностью мембраны эпителиоцита, так и межклеточными связями [4]. В дополнение к этому желудочно-кишечный тракт можно считать самым большим и самым функционально активным органом иммунной системы. Полагают, что в слизистой тонкого кишечника расположено

Abstract. Translocation of bacterial components, including endotoxin of gram-negative microorganisms, is considered as one of the factors, contributing to hyperactivation of immune system in HIV-infection and progression of the disease. Possible reasons for increased intestinal permeability are discussed: massive loss of intestinal CD4-lymphocytes, especially during acute phase of disease, significant decrease in tight junction protein expression, on-going viral replication and constant inflammation of gut mucosa, altered gut micro ecology. Results of investigations of the role of microbial translocation in progression of HIV-infection are presented.

Key words: HIV-infection, microbial translocation, activation of immune system, endotoxin.

около 60% всех лимфоцитов организма [5]. Более того, значительная часть лимфоцитов кишечника находится в активированном состоянии; в частности, доля лимфоцитов слизистой кишечника, экспрессирующих CCR5- и CXCR4-рецепторы, значительно выше таковой среди циркулирующих в крови Т-лимфоцитов и превышает 50% (для Т-клеток лимфатических узлов этот показатель составляет 5–10%, Т-клеток периферической крови – 10–30%) [6]. Кроме того, лимфоциты кишечника обладают способностью продуцировать значительное количество эффекторных цитокинов: γ -интерферона, интерлейкина-4, интерлейкина-5. Вследствие этого слизистая здорового кишечника постоянно находится в состоянии так называемого физиологического воспаления [7].

Вирулентность большинства патогенных для человека бактерий и вирусов обеспечивается выработанной в процессе их эволюции способностью поражать эпителиальные клетки слизистых либо проникать через эпителий. К примеру, известно, что ротавирусы, коксакивирусы и астровирусы, так же, как и энтеропатогенные штаммы *E. Coli* и *S. Difficile*, повышают проницаемость эпителиального барьера кишечника, повреждая межкле-

точные связи [8–11]. Повышение проницаемости стенки кишки наблюдается также при некоторых заболеваниях, не считающихся инфекционными, например, при болезни Крона [12].

Кишечные симптомы типичны для ВИЧ-инфекции (термин «ВИЧ-энтеропатия» вошел в обиход фактически с момента регистрации первых случаев заболевания) и отмечаются на всех стадиях заболевания, включая признаки, типичные для хронических воспалительных заболеваний кишечника: диарею, синдром мальабсорбции, дефицит витаминов [13]. У больных ВИЧ-инфекцией довольно часто выявляются серологические маркеры, традиционно ассоциируемые с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника (у 46%), причем у большинства из них (у 75%) имеется набор маркеров болезни Крона [14]. Гистологически ВИЧ-энтеропатия проявляется инфильтрацией, атрофией ворсинок, гиперплазией крипт. При этом важно то, что все вышеуказанные изменения наблюдаются у ВИЧ-инфицированных людей и при отсутствии классических и оппортунистических кишечных патогенов [13].

Еще в 1990-е гг. был выявлен факт критического истощения кишечного пула CD4-лимфоцитов в течение нескольких месяцев, следующих за заражением ВИЧ, причем это падение преобладало над снижением количества лимфоцитов периферической крови [15]. Более поздние исследования подтвердили это открытие [16]. При этом количество вируса, темпы его репликации были значительно (в 102 раза) выше в CD4-лимфоцитах кишечного пула, нежели в CD4-лимфоцитах периферической крови [17].

Внимание ученых к роли кишечника в патогенезе ВИЧ-инфекции было привлечено результатами исследований патогенеза заболевания, вызванного вирусом иммунодефицита обезьян (ВИО). У макак, для которых типично прогрессирующее течение инфекции, было отмечено значительное снижение количества кишечных CD4-лимфоцитов уже через несколько дней после инфицирования, в то время как уменьшения количества CD4-лимфоцитов в крови или лимфатических узлах не наблюдалось. Сходная динамика содержания CD4-лимфоцитов отмечалась независимо от пути инокуляции вируса (интравенальный или интравентральный) [18]. Поражают скорость и объем поражения: уже спустя 10 дней после заражения 60% CD4-клеток кишечника поражаются вирусом, а спустя 14 дней – практически все эти клетки погибают [19]. Работы J.M. Vrenchly et al. продемонстрировали, тем не менее, что снижение кишечного пула CD4-лимфоцитов наблюдается также у природных хозяев ВИО-инфекции – дымчатых мангобеов и африканских зеленых мартышек [2]. Однако у них снижение кишечных CD4-лимфоцитов не

сопровождается микробной транслокацией и повышением концентрации в крови эндотоксина. Не наблюдается у них и прогрессирования ВИО-инфекции, несмотря на высокий уровень вирусной репликации, значительно превышающий таковой у макак и людей. Интересно, что, хотя большая часть природных хозяев, инфицированных ВИО, сохраняет нормальный уровень CD4-лимфоцитов в течение всей жизни, у отдельных животных отмечено постоянное и прогрессирующее снижение CD4-клеток, не приводящее, тем не менее, к развитию СПИДа [20]. В целом, исследования на животных моделях продемонстрировали, что:

1) высокий уровень вирусной репликации ВИО не приводит к развитию СПИДа при отсутствии признаков гиперактивации иммунной системы;

2) важную роль в гиперактивации иммунной системы играет повышение проницаемости кишечной стенки;

3) снижение кишечных CD4-лимфоцитов не является основным фактором, влияющим на нарушение барьерных функций кишечника; дополнительными, или, скорее, основными являются другие факторы, такие как воспалительный процесс в кишечной стенке, гибель других клеток, например, макрофагов, дендритных клеток.

Кроме того, сам факт снижения CD4-клеток в кишечнике и периферической крови (по крайней мере, у природных хозяев) недостаточен для развития СПИДа.

В повышении проницаемости стенки кишки имеет значение, по-видимому, нарушение связей между эпителиальными клетками, что продемонстрировано исследованиями A. Nazli et al. Используя *ex vivo* культуры монослоя генитального и интестинального эпителия, они показали, что экспозиция ВИЧ-1 с кишечным эпителием уже через 2–4 ч после начала воздействия приводит к повышению проницаемости эпителия для *E. Coli* HB101 и липополисахарида клеточной стенки грам-отрицательных микроорганизмов (ЛПС). При этом целостность самих эпителиальных клеток не нарушалась. Параллельно регистрировалось существенное (в 2–17 раз) снижение экспрессии генов, кодирующих синтез белков, формирующих межклеточные связи (claudin 1, 2, 3, 4, 5, occludin и ZO-1), что ассоциировалось с видимым снижением в межклеточном матриксе содержания соответствующих белков (особенно ZO-1) [21].

Таким образом, продемонстрирована массивная потеря Т-клеток кишечника на острой стадии заболевания. В связи с вышесказанным возникает вопрос: возможно ли восстановление иммунной системы, ассоциированной с кишечником, с течением заболевания? Группа ученых по результатам экспериментальных исследований течения ВИО-инфекции у макак заключила, что практически

полная репарация иммунной системы кишечника возможна, однако лишь при условии начала терапии не позднее, чем на стадии острой инфекции [22]. Клинических исследований по данной проблеме мало; результаты их противоречивы. M. Guadalupe et al. (2003) наблюдали 2 пациентов, начавших лечение на острой стадии ВИЧ-инфекции. У одного пациента отмечено полное восстановление иммунных клеток кишечника, тогда как у второго такого результата достигнуть не удалось, несмотря на 5 лет непрерывной высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) [23]. S. Mehandru et al. (2004) однократно обследовали 8 пациентов, начавших лечение не позднее, чем через 9 месяцев после заражения, в периоде от 6 месяцев до 5 лет после начала терапии. Ни у одного из них не было продемонстрировано полного восстановления пула кишечных Т-лимфоцитов на фоне ВААРТ [16]. В следующем исследовании (2006) авторы провели биопсию кишечника 40 пациентам, начавшим лечение на острой или ранней стадии ВИЧ-инфекции. У большинства (70%) обследованных пациентов восстановления кишечных CD4-лимфоцитов не отмечалось, несмотря на непрерывную эффективную ВААРТ в течение 5–7 лет. Среднее количество кишечных CD4-лимфоцитов в конце периода наблюдения составило 50–60% по сравнению с контрольной группой (добровольцы без ВИЧ-инфекции) [24]. Кроме того, у больных, получавших ВААРТ, в стенке кишечника выявлялось значительное количество активированных CD4- и CD8-лимфоцитов, что позволило сделать предположение о возможно продолжающейся репликации вируса в Т-клетках ЖКТ даже на фоне эффективной терапии [25].

Таким образом, кишечник и ассоциированная с ним лимфоидная ткань являются, по-видимому, основным «полем боя» иммунной системы с ВИЧ в периоды острой и ранней инфекции. При этом, если у большинства больных количество циркулирующих в крови CD4-лимфоцитов постепенно увеличивается после завершения острой стадии заболевания, приближаясь к исходному, то кишечный пул Т-клеток практически не восстанавливается [22]. В качестве возможных механизмов, препятствующих восстановлению кишечных CD4-лимфоцитов даже на фоне ВААРТ, рассматриваются продолжающаяся репликация вируса в стенке кишки [25] и постоянное, непрекращающееся воспаление, сочетающееся с формированием фиброза в пейеровых бляшках, отмеченного даже на стадии острой инфекции. Показано, что изменения архитектоники лимфоидных образований кишечника напрямую связаны со способностью CD4-клеток кишечника к восстановлению [26]. Масштабная гибель CD4-клеток кишечника в острую стадию заболевания зачастую становится

необратимой потерей для иммунной системы организма [13]. Степень этой потери в какой-то мере преддрекает темпы прогрессирования заболевания [27].

Нарушение целостности анатомо-функционального барьера желудочно-кишечного тракта приводит к повышению проницаемости стенки кишки для компонентов бактерий, таких как эндотоксин или липополисахарид клеточной стенки грам-отрицательных бактерий (ЛПС), и фрагменты бактериальной ДНК (16S rДНК), присутствие которых в системном кровотоке считается доказательством микробной транслокации [2].

Чрезвычайно высокая биологическая активность эндотоксина позволяет рассматривать его не только как маркер микробной транслокации, но и в качестве одного из основных причинных факторов гиперактивации иммунной системы, следующей за повышением проницаемости стенки кишки [2, 28].

На основании того, что связывание ЛПС с CD14/TLR4-рецепторами моноцитов (макрофагов) приводит к выбросу растворимых CD14-рецепторов (sCD14) и провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухолей и интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6) [29], было высказано предположение, что активация TLR4-моноцитов и макрофагов ЛПС, поступающих в кровоток в результате массивной микробной транслокации из кишечника, может быть ассоциирована с каскадом воспалительных реакций, которые составляют суть гиперактивации иммунной системы при хронической ВИЧ-инфекции [2]. В то же время неоспоримым является тот факт, что прогрессирование ВИЧ-инфекции ассоциировано с неконтролируемой активацией иммунной системы; причем большинство исследователей согласны с тем, что иммунная активация является скорее причиной, нежели следствием поражения иммунной системы ВИЧ [30].

Справедливости ради следует отметить, что результаты исследований по влиянию микробной транслокации и гиперэндотоксинемии на прогрессирование ВИЧ-инфекции, проведенных в разных географических регионах и этнических группах людей, различаются между собой. В большинстве исследований, имевших место на североамериканском континенте и в европейских странах, доказана связь между выраженностью микробной транслокации и гиперактивацией иммунной системы у ВИЧ-инфицированных людей. Так, W. Jiang et al. выявили статистически значимое превышение концентрации 16S rДНК у больных ВИЧ-инфекцией по сравнению со здоровыми людьми [28], причем она прямо коррелировала с концентрацией ЛПС. G. Marchetti et al. установили, что высокие уровни ЛПС, регистрируемые в первые годы после заражения, являются мар-

кером быстрого прогрессирования заболевания, независимо от уровня CD4-клеток и вирусной нагрузки у пациентов [31]. J. Brenchley et al. отметили повышение уровня плазменного ЛПС у пациентов на стадиях хронической ВИЧ-инфекции, которое сочеталось с повышением концентраций sCD14 и ЛПС-связывающего белка, а также со снижением уровня антител к ЛПС [2]. M. Troseid et al. (2010) выявили значимое повышение ЛПС и параллельно НМGB1 (маркер тканевого некроза и иммунной активации) у больных ВИЧ-инфекцией, причем степень повышения имела расовые и этнические различия. Уровень ЛПС был выше у выходцев из Африки и Азии по сравнению с европейцами [32]. Исследование, проведенное в Южной Африке E. Cassol et al. показало, что у больных ВИЧ-инфекцией в сравнении с неинфицированными пациентами средний уровень ЛПС был достоверно выше (2,14 EU/мл и 0,57 EU/мл соответственно). Уровни ФНО и sCD14 были также достоверно выше у ВИЧ-инфицированных в сравнении с незараженными людьми. При этом у пациентов без оппортунистических инфекций, не получающих ВААРТ, концентрации сывороточного ЛПС коррелировали с уровнем sCD14, что позволило исследователям предположить, что в данной ситуации активация моноцитов спровоцирована, в основном, микробной транслокацией [33]. Исследования в Уганде не выявили ассоциации между уровнем циркулирующего ЛПС и скоростью прогрессирования ВИЧ-инфекции [34, 35]. В противоположность этому исследование, проведенное в Кении в группе женщин, занимающихся коммерческим сексом, установило четкую ассоциацию прогрессирования ВИЧ-инфекции с уровнем ЛПС [36]. Другое исследование, проведенное в Гвинее-Бисау, выявило корреляцию уровня липополисахарида в крови с тяжестью течения инфекции, обусловленной как ВИЧ-1, так и ВИЧ-2 [37]. Была продемонстрирована корреляция уровня маркера микробной транслокации – ДНК энтеробактерий со степенью активации иммунной системы и показана их способность стимулировать воспалительные реакции через TLR9 или цитозольные рецепторы для ДНК [28].

Таким образом, большинство исследователей подтверждают факт повышения концентрации эндотоксина плазмы и, соответственно, факт микробной транслокации у пациентов на разных стадиях ВИЧ-инфекции. У ВААРТ-наивных пациентов степень микробной транслокации коррелирует со степенью иммуносупрессии и снижается в последующем на фоне проводимой терапии [2, 28, 32]. Тем не менее, ВААРТ, видимо, лишь частично восстанавливает барьерные функции ЖКТ [1, 2, 29]. Помимо необратимой потери CD4-клеток кишечника, этому способствуют глубокие структурные

повреждения кишечного барьера, которые вряд ли можно восстановить у больных с большим стажем инфекции [29]. Несмотря на снижение концентрации маркеров микробной транслокации на фоне терапии, она все же остается выше физиологической и, активируя иммунную систему, способствует прогрессированию иммунодефицита [1, 2, 28, 33]. Согласно результатам, полученным W. Jiang et al., уровень маркеров микробной транслокации на фоне ВААРТ снижается медленно и даже через 6 лет успешной терапии не достигает уровня здоровых людей [28]. Аналогичные результаты получены итальянскими исследователями: у 44 ВИЧ-инфицированных пациентов, начавших ВААРТ при уровне CD4-клеток <200, сохранялись высокие уровни ЛПС и sCD14 через 12 месяцев после начала терапии, несмотря на достижение неопределяемого уровня вирусной нагрузки. При этом исходный и последующий уровни ЛПС не различались при сравнении групп больных, ответивших на терапию (CD4>250 через 12 месяцев терапии) и не ответивших на нее (CD4<200 через 12 месяцев терапии) [38]. Отдельные исследователи, тем не менее, отмечают более высокие уровни ЛПС и фрагментов ДНК бактерий у больных, получающих ВААРТ и являющихся иммунологическими неответчиками [2, 28, 32, 39]. У аналогичной группы больных отмечено повышение уровня регуляторных Т-клеток. Интересно то, что эти клетки экспрессируют TLR4 и активируются ЛПС. Соответственно, отсутствие ожидаемого подъема CD4-клеток у пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой на фоне терапии может быть связано с активацией иммунной системы эндотоксином на фоне микробной транслокации [40]. У детей, перинатально инфицированных ВИЧ, уровни ЛПС и sCD14 были статистически значимо выше, чем у их сверстников без ВИЧ-инфекции. Эти показатели не снижались даже через 2 года эффективной ВААРТ с полным подавлением вирусной репликации и восстановлением числа CD4-лимфоцитов периферической крови. Авторы делают вывод, что микробная транслокация при педиатрической ВИЧ-инфекции ассоциирована с постоянной моноцитарной (макрофагальной) активацией, не зависящей напрямую от показателей вирусной нагрузки в периферической крови [41]. Возможно, данный факт объясняет более быстрые средние темпы прогрессирования заболевания у детей.

Определенную роль в микробной транслокации и дисрегуляции иммунной системы играют, по-видимому, изменения микробиоценоза кишечника, в том числе развивающиеся на фоне антибиотикотерапии. Показано, что даже ранние стадии ВИЧ-инфекции ассоциируются с изменениями микробного состава кишечника с увеличением доли микроорганизмов с более высоким

патогенным потенциалом и уменьшением количества менее агрессивных микробов — представителей индигенной микрофлоры [2, 42]. Исследование образцов кала бессимптомных пациентов с ВИЧ-инфекцией, не получающих антиретровирусной терапии, выявило статистически значимое увеличение содержания *Pseudomonas aeruginosa* и *Candida albicans* и снижение бифидо- и лактобактерий при сравнении со здоровой популяцией [42]. Выраженные дисбиотические изменения вплоть до полного исчезновения лактобактерий отмечены у детей [43]. В то же время общеизвестно, что представители индигенной микрофлоры, в частности, лактобактерии, обладают иммуномодулирующей и противовоспалительной активностью [44], включая в том числе подавление продукции провоспалительных цитокинов моноцитами, активированными ЛПС [45]. Представители нормобиоты кишечника необходимы для обеспечения должных метаболических процессов в кишечном эпителии, пролиферации и устойчивости его к агрессивным воздействиям [46]. Деконтаминация кишечника ассоциируется с удлинением и истончением ворсинок тонкого кишечника, атрофией крипт, нарушением пролиферации эпителия [47], а также с гипоплазией лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником, и снижением количества CD4-лимфоцитов [48]. Представители нормальной микробиоты необходимы для дифференцировки CD4-клеток кишечника и активации регуляторных Т-клеток [46, 49]. Баланс между Th17- и регуляторными Т-клетками в настоящее время рассматривается как важнейшее условие успешной защиты организма как от развития аутоиммунных заболеваний, так и от воспаления инфекционного генеза [50]. Недавними исследованиями продемонстрировано, что комбинация пробиотиков способна активировать созревание регуляторных Т-клеток с последующей защитой от прогрессирования аутоиммунного заболевания у мышей [51].

У больных СПИД, в том числе на фоне ВААРТ, выявлен обширный профиль циркулирующих в крови компонентов микроорганизмов — представителей кишечной микрофлоры. По данным E. Merlini et al., спектр микроорганизмов у больных, ответивших и не ответивших на антиретровирусную терапию в течение 1 года, различался. У неответчиков в крови присутствовали лишь ДНК представителей энтеробактерий. У ответивших преобладали ДНК лактобактерий и *Pseudomonas aeruginosa* [41]. Имеются единичные сообщения о положительных результатах использования пробиотиков у ВИЧ-инфицированных людей. Так, добавление в рацион ВИЧ-инфицированных женщин молочно-кислых продуктов, обогащенных *Lactobacillus bulgaricus* и *Streptococcus thermophilus*, сопровождалось снижением выраженности

диарейного и диспептического синдромов, а также стабилизацией числа CD4-клеток [52]. Наиболее впечатляющие результаты получены у детей: вскармливание их в течение 2 месяцев смесью, обогащенной *Bifidobacterium bifidum* и *Streptococcus thermophilus*, ассоциировалось со значимым повышением среднегруппового количества CD4-клеток, тогда как у детей группы сравнения, получавших другие смеси, отмечено снижение уровня CD4-клеток в течение аналогичного периода наблюдения [53].

Таким образом, ВИЧ-инфекцию справедливо можно назвать заболеванием желудочно-кишечного тракта. Массивная гибель кишечных CD4-лимфоцитов, нарушения микробиоценоза со снижением колонизационной резистентности кишечника, макрофагальная дисфункция, повреждение межклеточных связей эпителия кишечника как на острой, так и на последующих стадиях ВИЧ-инфекции приводят к постоянной микробной транслокации бактериальных продуктов, в частности, эндотоксина, через поврежденный кишечный барьер. Результатом является персистирующая иммунная активация (по сути, хроническое воспаление) с истощением иммунной системы и неизбежным (при отсутствии ВААРТ) прогрессированием болезни. Несмотря на то, что у большинства пациентов комбинированная ВААРТ ассоциируется с подавлением вирусной репликации и снижением СПИД-ассоциированной летальности, она не всегда приводит к купированию избыточного системного воспаления [54]. При этом у 20% пациентов постоянное воспаление ассоциируется с отсутствием восстановления количества CD4-лимфоцитов, повышенным риском развития опухолей и заболеваний, не связанных с ВИЧ, особенно у пациентов, начавших терапию при уровне CD4-клеток менее 200 в 1 мкл [54, 55]. Основными причинами смерти людей с ВИЧ-инфекцией в регионах с доступной ВААРТ на сегодняшний день являются опухоли, традиционно не ассоциируемые с ВИЧ-инфекцией (среди них рак мочевого пузыря, печени, прямой кишки, лимфома Ходжкина) [56], а также заболевания, в основе которых лежит эндотелиальная дисфункция, которая также должна рассматриваться как исход хронического воспаления (ишемическая болезнь сердца, нарушения мозгового кровообращения, ВИЧ-деменция) [28]. Фактически это отражает структуру общей смертности населения в развитых странах с той лишь разницей, что на фоне ВИЧ-инфекции вышеуказанные события развиваются в относительно молодых возрастных группах. В конечном итоге продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных пациентов даже в эпоху ВААРТ ниже средней в популяции на 10–30 лет [57].

В связи с вышеизложенным перспективной представляется разработка методов патогенетической терапии ВИЧ-инфекции, направленных на стабилизацию проницаемости стенки кишки, купирование воспаления и избыточной активации иммунной системы. Сочетание патогенетического подхода к лечению с антиретровирусной терапией могло бы повысить эффективность терапевтических мероприятий и увеличить продолжительность жизни пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Литература

1. Marchetti, G. Role of microbial translocation and immune hyperactivation in disease progression of HIV+ patients with preserved CD4 count in the absence of HAART / G. Marchetti [et al.]. — San Francisco, 2010. — 241 p.
2. Brenchley, J.M. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection / J.M. Brenchley [et al.] // *Nat. Med.* — 2006. — № 12. — P. 1365–1371.
3. Mowat, A.M. The anatomical basis of intestinal immunity / A.M. Mowat, J.L. Viney // *Immunol Rev.* — 1997. — № 156. P. 145–166.
4. Yu, Q.H. Diversity of tight junctions (TJs) between gastrointestinal epithelial cells and their function in maintaining the mucosal barrier / Q.H. Yu, Q. Yang // *Cell Biol. Int.* — 2009. — № 33. — P. 78–82.
5. Guy-Grand, D. Gut intraepithelial T lymphocytes / D. Guy-Grand, P. Vassalli // *Curr. Opin. Immunol.* — 1993. — № 5(2). — P. 247–252.
6. Poles, M.A. A preponderance of CCR5(+) CXCR4(+) mononuclear cells enhances gastrointestinal mucosal susceptibility to human immunodeficiency virus type 1 infection / M.A. Poles [et al.] // *J. Virol.* — 2001. — № 75(18). — P. 8390–8399.
7. McGowan, I.M. Increased HIV-1 mucosal replication is associated with generalized mucosal cytokine activation / I.M. McGowan [et al.] // *JAIDS.* — 2004. — № 37(2). — P. 1228–1236.
8. Moser, L.A. Astrovirus increases epithelial barrier permeability independently of viral replication / L.A. Moser, M. Carter, S.J. Schultz-Cherry // *Virology.* — 2007. — № 81. — P. 11937–11945.
9. Chen, M.L. Disruption of tight junctions and induction of proinflammatory cytokine responses in colonic epithelial cells by *Campylobacter jejuni* / M.L. Chen [et al.] // *Infect. Immun.* — 2006. — № 74. — P. 6581–6589.
10. Ju, Y. Coxsackievirus B3 affects endothelial tight junctions: possible relationship to ZO-1 and F-actin, as well as p38 MAPK activity / Y. Ju [et al.] // *Cell Biol. Int.* — 2007. — № 31. — P. 1207–1213.
11. Nava, P. The rotavirus surface protein VP8 modulates the gate and fence function of tight junctions in epithelial cells / P. Nava [et al.] // *J. Cell. Sci.* — 2004. — № 117. — P. 5509–5519.
12. Sanders, D.S. Mucosal integrity and barrier function in the pathogenesis of early lesions in Crohn's disease / D.S. Sanders // *J. Clin. Pathol.* — 2005. — № 58. — P. 568–572.
13. Brenchley, J.M. HIV infection and the gastrointestinal immune system / J.M. Brenchley, D.C. Douek // *Mucosal Immunol.* — 2008. — № 1. — P. 23–30.
14. Kamat, A. Serological markers for inflammatory bowel disease in AIDS patients with evidence of microbial translocation / A. Kamat [et al.] // *PLoS ONE.* — 2010. — № 5(11). — e15533. doi:10.1371/journal.pone.0015533.
15. Schneider, T. Loss of CD4 T lymphocytes in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 is more pronounced in the duodenal mucosa than in the peripheral blood. Berlin Diarrhea / T. Schneider [et al.] // *Wasting Syndrome Study Group. Gut.* — 1995. — № 37 (4). — P. 524–529.
16. Mehandru, S. Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of CD4+ T lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract / S. Mehandru [et al.] // *J. Exp. Med.* — 2004. — № 200 (6). — P. 761–770.
17. Mehandru, S. Mechanisms of gastrointestinal CD4+ T-cell depletion during acute and early human immunodeficiency virus type 1 infection / S. Mehandru [et al.] // *J. Virol.* — 2007. — № 81 (2). — P. 599–612.
18. Veazey, R.S. Gastrointestinal tract as a major site of CD4+ T cell depletion and viral replication in SIV infection / R.S. Veazey [et al.] // *Science.* — 1998. — № 280 (5362). — P. 427–431.
19. Mattapallil, J.J. Massive infection and loss of memory CD4+ T cells in multiple tissues during acute SIV infection / J.J. Mattapallil [et al.] // *Nature.* — 2005. — № 434 (7037). — P. 1093–1097.
20. Milush, J.M. Virally induced CD4 cell depletion is not sufficient to induce AIDS in natural host / J.M. Milush [et al.] // *J. Immunol.* — 2007. — № 179. — P. 3047–3056.
21. Nazli, A. Exposure to HIV-1 directly impairs mucosal epithelial barrier integrity allowing microbial translocation / A. Nazli [et al.] // *PLoS Pathog.* — 2010. — № 6 (4). — e1000852.
22. George, M.D. Early antiretroviral therapy for simian immunodeficiency virus infection leads to mucosal CD4+ T-cell restoration and enhanced gene expression regulating mucosal repair and regeneration / George M.D. [et al.] // *J. Virol.* — 2005. — № 79 (5). — P. 2709–2719.
23. Guadalupe, M. Severe CD4+ T-cell depletion in gut lymphoid tissue during primary human immunodeficiency virus type 1 infection and substantial delay in restoration following highly active antiretroviral therapy / M. Guadalupe [et al.] // *J. Virol.* — 2003. — № 77. — P. 11708–11717.
24. Mehandru, S. Lack of Mucosal Immune Reconstitution during Prolonged Treatment of Acute and Early HIV-1 Infection / S. Mehandru [et al.] // *PLoS Med.* — 2006. — № 3 (12). — e484.
25. Zhang, L. Quantifying residual HIV-1 replication in patients receiving combination antiretroviral therapy / L. Zhang [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — № 340 (21). — P. 1605–1613.
26. Schacker, T.W. Amount of lymphatic tissue fibrosis in HIV infection predicts magnitude of HAART-associated change in peripheral CD4 cell count / T.W. Schacker [et al.] // *AIDS.* — 2005. — № 19. — P. 2169–2171.
27. Picker, L.J. HIV pathogenesis: the first cut is the deepest / L.J. Picker, D.I. Watkins // *Nat. Immunol.* — 2005. — № 6. — P. 430–432.
28. Jiang, W. Plasma levels of bacterial DNA correlate with immune activation and the magnitude of immune restoration in persons with antiretroviral-treated HIV infection / W. Jiang [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2009. — № 199. — P. 1177–1185.
29. Brenchley, J.M. HIV disease: fallout from a mucosal catastrophe? / J.M. Brenchley, D.A. Price, D.C. Douek // *Nat. Immunol.* — 2006. — № 7. — P. 235–239.
30. Grossman, Z. Pathogenesis of HIV infection: what the virus spares is as important as what it destroys / Z. Grossman [et al.] // *Nat. Med.* — 2006. — № 12. — P. 289–295.
31. Marchetti, G. Microbial translocation predicts disease progression of HIV-infected antiretroviral-naïve patients with high CD4 cell count / G. Marchetti [et al.] // *AIDS.* — 2011. — № 25 (11). — P. 1385–1394.
32. Trosheid, M. Elevated plasma levels of lipopolysaccharide and high mobility group box-1 protein are associated with high

- viral load in HIV-1 infection: reduction by 2-year antiretroviral therapy / M. Troseid [et al.] // *AIDS*. — 2010. — № 2 (11). — P. 1733–1737.
33. Cassol, E. Persistent microbial translocation and immune activation in HIV-1 – infected south Africans receiving combination antiretroviral therapy / E. Cassol [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2010. — № 202 (5). — P. 722–733.
34. Redd, A.D. Microbial translocation, the innate cytokine response, and HIV-1 disease progression in Africa / A.D. Redd [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2009. — № 106. — P. 6718–6723.
35. Redd, A.D. C-reactive protein levels increase during HIV-1 disease progression in Rakai, Uganda, despite the absence of microbial translocation / A.D. Redd [et al.] // *AIDS*. — 2010. — № 54. — P. 556–559.
36. Lester, R.T. HIV-1 RNA dysregulates the natural TLR response to subclinical endotoxemia in Kenyan female sex-workers / R.T. Lester [et al.] // *PLoS One*. — 2009. — № 4. — e5644.
37. Nowroozalizadeh, S. Microbial Translocation Correlates with the Severity of Both HIV-1 and HIV-2 Infections / S. Nowroozalizadeh [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2010. — № 201. — P. 1150–1154.
38. Merlini, E. Evidence for polymicrobial flora translocating in peripheral blood of HIV-infected patients with poor immune response to antiretroviral therapy / E. Merlini [et al.] // *PLoS One*. — 2011. — doi: 10.1371/journal.pone.0018580.
39. Rajasuriar, R. Biological determinants of immune reconstitution in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: The role of interleukin 7 and interleukin 7 receptor alpha and microbial translocation / R. Rajasuriar [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2010. — № 202. — P. 1254–1264.
40. Piconi, S. Immune activation, apoptosis, and Treg activity are associated with persistently reduced CD4+ T-cell counts during antiretroviral therapy / S. Piconi [et al.] // *AIDS*. — 2010. — № 24. — P. 1991–2000.
41. Wallet, M. Microbial translocation induces persistent macrophage activation unrelated to HIV-1 levels or T0cell activation following therapy / M. Wallet [et al.] // *AIDS*. — 2010. — № 24 (9). — P. 1281–1290.
42. Gori, A. Early impairment of gut function and gut flora supporting a role for alteration of gastrointestinal mucosa in human immunodeficiency virus pathogenesis / A. Gori [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* — 2008. — № 46. — P. 757–758.
43. Dicks, L.M. Lactic acid bacteria population in children diagnosed with human immunodeficiency virus / L.M. Dicks [et al.] // *J. Paediatr. Child Health*. — 2009. — № 45. — P. 567–572.
44. Perdigon, G. Study of the possible mechanisms involved in the mucosal immune system activation by lactic acid bacteria / G. Perdigon [et al.] // *J. Dairy Sci.* — 1999. — № 82. — P. 1108–1114.
45. Lin, Y.P. Probiotic *Lactobacillus reuteri* suppress proinflammatory cytokines via c-Jun / Y.P. Lin [et al.] // *Inflamm. Bowel. Dis.* — 2008. — № 14. — P. 1068–1083.
46. Gaboriau-Routhiau, V. The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses / V. Gaboriau-Routhiau [et al.] // *Immunity*. — 2009. № 31. — P. 677–689.
47. Kotler, D.P. Intestinal mucosal inflammation associated with human immunodeficiency virus infection / D.P. Kotler, S. Reka, F. Clayton // *Dig. Dis. Sci.* — 1993. — № 38. — P. 1119–1127.
48. Grantham-McGregor, S. Developmental potential in the first 5 years for children in developing countries / S. Grantham-McGregor [et al.] // *Lancet*. — 2007. — № 369. — P. 60–70.
49. Kwon, H.K. Generation of regulatory dendritic cells and CD4+ Foxp3+ T cells by probiotics administration suppresses immune disorders / H.K. Kwon [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2010. — № 107. — P. 2159–2164.
50. Chaudhry, A. CD4+ regulatory T cells control TH17 responses in a Stat3-dependent manner / A. Chaudhry [et al.] // *Science*. — 2009. — № 326. — P. 986–991.
51. Lavasani, S. A novel probiotic mixture exerts a therapeutic effect on experimental autoimmune encephalomyelitis mediated by IL-10 producing regulatory T cells / S. Lavasani [et al.] // *PLoS One*. — 2010. — № 5. — doi: 10.1371/journal.pone.0009009.
52. Anukam, K.C. Yogurt containing probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. reuteri* RC-14 helps resolve moderate diarrhea and increases CD4 count in HIV/AIDS patients / K.C. Anukam [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2008. — № 42. — P. 239–243.
53. Trois, L. Use of probiotics in HIV-infected children: A randomized double-blind controlled study / L. Trois, E.M. Cardoso, E. Miura // *J. Trop. Pediatr.* — 2008. — № 54. — P. 19–24.
54. Deeks, S.G. Immune dysfunction, inflammation, and accelerated aging in patients on antiretroviral therapy / S.G. Deeks // *Top HIV Med.* — 2009. — № 17. — P. 118–123.
55. Baker, J.V. CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection / J.V. Baker [et al.] // *AIDS*. — 2008. — № 22. — P. 841–848.
56. Clifford, G.M. Cancer risk in HIV-infected persons: influence of CD4+ count / G.M. Clifford, S. Franceschi // *Future Oncol.* — 2009. — № 5. — P. 669–678.
57. Hogg, R. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy on high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies / R. Hogg [et al.] // *Lancet*. — 2008. — № 372. — P. 293–299.

Автор:

Хасанова Гульшат Рашатовна — доцент кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел. (843)267-80-06, e-mail: gulshatra@mail.ru.