

Ключові слова: інвазивний мікоз, онкопатологія, кандидоз, норвова система, антифунгальна терапія, профілактика.

ANALYSIS OF CHARACTER AND EFFICACY OF PROPHYLAXIS OF INVASIVE MYCOSES IN ONCOLOGY PATIENTS

D.V. Govorova, E.L. Panasiuk

Summary. *The article illustrates the results of analysis of character and efficacy of anti-fungal therapy in 21 oncology patients with infection affection of nervous system. The structure and species composition of pathogens of invasive mycoses in such category of patients is presented. Peculiarities of clinic of mycoses of nervous system of cryptococcal and candidal ethiology are described.*

Key words: *invasive mycosis, oncopathology, candidosis, nervous system, anti-fungal therapy, prophylaxis.*

УДК 616.98:578.828

МІКРОБНА ТРАНСЛОКАЦІЯ ТА ПОРУШЕННЯ БАР'ЄРНОЇ ФУНКЦІЇ КИШЕЧНИКА ПРИ ХРОНІЧНІЙ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

К.М. Горобченко

Резюме. *Транслокація компонентів бактерій через стінки кишечника вважається однією з причин гіперактивації імунної системи та системного запалення при ВІЛ-інфекції. Можливою причиною підвищення проникності кишкової стінки є масова та прогресуюча втрата CD4+ Т-клітин, що призводить до СНІДУ. Попри високу ефективність антиретровірусна терапія (АРТ) не в змозі повністю припинити патологічний процес. У статті наведені результати, що свідчать про наявність та силу асоціації між маркерами мікробної транслокації, активації моноцитів/макрофагів та системного запалення при хронічній ВІЛ-інфекції.*

Ключові слова: *ВІЛ-інфекція, антиретровірусна терапія (АРТ), мікробна транслокація, розчинні маркери транслокації.*

З переходом ВІЛ-інфекції в хронічну фазу відбувається зниження рівня ВІЛ-1 у плазмі та часткове відновлення кількості CD4 Т-клітин. Цей процес супроводжується хронічною активацією імунної системи, внаслідок чого прискорюється обіг Т/В-лімфоцитів [8, 1, 2] та підвищується рівень циркулюючих прозапальних цитокінів та хемокінів [1, 7]. Доведено, що саме персистентна імунна активація є головною детермінантою виснаження CD4 Т-лімфоцитів та потужним предиктором прогресії захворювання [5, 7, 9]. Натомість залишається багато питань щодо оркестрованої взаємодії процесів мікробної транслокації з активацією імунної системи та хронічним запаленням, які є рушійною силою у прогресії хронічної

ВІЛ-інфекції. Одно з них стосується взаємодії мікробної транслокації та хронічної активації імунної системи.

Мета дослідження: визначення рівнів маркерів бактеріальної транслокації (16S рДНК), імунної активації (sCD14) та системного запалення (IL-6) у ВІЛ-інфікованих АРТ-наївних пацієнтів та тих, що знаходяться на комбінованій антиретровірусній терапії.

Матеріали та методи

У дослідженні приймали участь 78 ВІЛ-інфікованих пацієнтів з II–III стадією розвитку ВІЛ-інфекції, що знаходяться на диспансерному обліку та медичному супроводженні у Сумському обласному центрі боротьби з ВІЛ/СНІДом. Зразки крові ВІЛ-негативних осіб (n=28) приблизно тієї самої вікової групи були отримані від донорів крові.

Маркер бактеріальної транслокації, 16S р ДНК, визначали у плазмі крові за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Розчинні маркери системного запалення sCD14 та IL-6 визначали у плазмі крові методом ІФА за допомогою наборів R&D Systems та Вектор-Бест відповідно.

Статистичний аналіз. Отримані результати представлені у вигляді середніх величин (*M*), середньоквадратичного відхилення ($\pm SD$), медіани (*Me*), верхніх і нижніх кватилів (інтерквартильний розмах, *IQR*; 25–75%) за умови ненормального розподілу даних (критерій Шапіро–Уїлка). Вважали, що критичний рівень статистичної значущості *p* дорівнює 0,05. Отримані результати були оброблені за допомогою програми “STATISTICA 10.0” (StatSoft Inc., USA, версія 10.0.1011.6), а також табличного редактора Microsoft Excel 2013.

Результати дослідження та їх обговорення

Усі пацієнти були розподілені на три групи в залежності від тривалості антиретровірусної терапії (АРТ): АРТ-наївні пацієнти (n=17) та ті, яким АРТ проводилася менше (n=8), чи більше 6 місяців (n=53). Кількість чоловіків та жінок в когорті була однаковою, медіана віку ВІЛ-інфікованих та інтерквартильний розмах (Q3–Q1) становили 37 (37–36) років. Кількість CD4+-лімфоцитів в 1 мкл крові ВІЛ-інфікованих осіб (*Me* та *IQR*) дорівнювала 447 (687–271). На початок дослідження частка з рівнем CD4+-лімфоцитів у крові нижче 350 кл/мкл становила близько 36%. У підгрупі АРТ-наївних осіб та тих, хто отримував АРТ незалежно від її тривалості, частка пацієнтів з кількістю CD4+-клітин менше 350 в 1 мкл становила приблизно третину тієї чи іншої підгрупи.

При ВІЛ-інфекції у порівнянні зі здоровим контролем значно підвищується рівень показників, які визначались у дослідженні. Так, концентрація 16s рДНК, яка є маркером мікробної транслокації, зростає у

4,2 рази ($p<0,05$), показники імунного подразнення (sCD14) та хронічного запалення (IL-6) зростають відповідно у 4,5 ($p<0,01$) та 3,2 ($p>0,05$) рази (рис. 1). Така тенденція спостерігається у всіх групах спостереження (табл. 2). Найвищі концентрації маркерів спостерігались в когорті АРТ-наївних пацієнтів ($M\pm SD$: (769 \pm 123) копій/мкл, (1,76 \pm 0,15) мкг/мл та (1,58 \pm 0,3) пг/мл відповідно). Впродовж АРВ-терапії рівень маркерів транслокації та системного запалення знижується і у групі пацієнтів, які тривалий час (більше 6 місяців) знаходяться на АРТ, концентрація в крові 16s рДНК, sCD14 та IL-6 становить відповідно (542 \pm 154) копій/мкл, (1,33 \pm 0,28) мкг/мл та (0,92 \pm 0,34) пг/мл. Середні значення та медіана усіх показників статистично значуще перевищували показники групи контролю.

Таблиця 1

Розчинні маркери транслокації та системного запалення в плазмі крові ВІЛ-інфікованих осіб

Маркери транслокації	ВІЛ-інфіковані			Здоровий контроль
	АРТ-	АРТ<6 міс	АРТ>6 міс	
16s рДНК, копій/мкл $M\pm SD$; Me (Q3-Q1)	769 \pm 123 783 (848-678)	639 \pm 93 662 (716-570)	542 \pm 154 533 (626-438)	182 \pm 40 186 (205-144)
sCD14, мкг/мл $M\pm SD$; Me (Q3-Q1)	1,76 \pm 0,15 1,76 (1,89-1,65)	1,43 \pm 0,27 1,4 (1,56-1,22)	1,33 \pm 0,28 1,35 (1,51-1,19)	0,39 \pm 0,16 0,38 (0,45-0,29)
IL-6, пг/мл $M\pm SD$; Me (Q3-Q1)	1,58 \pm 0,3 1,72 (1,85-1,24)	1,05 \pm 0,32 1,1 (1,21-0,8)	0,92 \pm 0,34 0,81 (1,19-0,66)	0,6 \pm 0,31 0,64 (0,87-0,35)

Відзначається позитивна кореляція між показником транслокації та sCD14 ($r=0,3212$; $p=0,0041$) і IL-6 ($r=0,3336$; $p=0,0028$) (рис. 3). Отриману величину коефіцієнта, що визначає силу зв'язку, можна трактувати як помірну. Дещо більший коефіцієнт кореляції спостерігається між sCD14 та IL-6 ($r=0,4005$; $p=0,0003$).

В нашому дослідженні базальний рівень маркеру мікробної транслокації 16s рДНК, який виявлений у здорових волонтерів, при хронічній ВІЛ-інфекції зростає більше ніж втричі ($p=0,002$). Приблизно такий самий рівень зростання sCD14 ($p=0,005$) та IL-6 ($p<0,05$).

Мікробна транслокація (16s рДНК) демонструє досить помірну позитивну кореляцію з активацією моноцитів/макрофагів (sCD14) ($r=0,3212$, $p=0,0041$) та системним запаленням (IL-6) ($r=0,3336$, $p=0,0028$). Трохи сильнішою є асоціація між показниками хронічної імунної

відповіді, IL-6 та sCD14 ($r=0,4005$, $p=0,0003$). Ці результати свідчать, на наш погляд, про те, що мікробна транслокація відносно незалежна від активації лімфоцитів. Вказані процеси вносять свій вклад у виснаження CD4 Т-клітин при ВІЛ-інфекції, проте відбуваються вони скоріш за все відносно незалежно один від одного. Даний висновок підтверджується також тим фактом, що після призначення АРТ рівень маркерів транслокації та системного запалення знижується, в той час як частка осіб з кількістю CD4 Т-лімфоцитів менше 350 клітин/мкл залишається сталою. Таким чином, мікробна транслокація розвивається одночасно з мультипліційною активацією лейкоцитів при ВІЛ-інфекції.

Висновки

Наявність помірної кореляції між маркерами мікробної транслокації, активації моноцитів/макрофагів та системного запалення свідчить про їх відносно незалежне походження або ж різні патогенетичні механізми розвитку.

Література

1. Appay V. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences / V. Appay, D. Sauce // *J Pathol.* – 2008. – Vol. 214. – P. 231–241.
2. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection / JM. Brenchley, DA. Price, TW. Schacker [et al.] // *Nat Med.* – 2006. – Vol. 12. – P. 1365–1371.
3. Prevalence of Bacteria of Division TM7 in Human Subgingival Plaque and Their Association with Disease / M.M. Brinig, P.W. Lepp, C.C. Ouverney [et al.] // *Faculty Publications, Biological Sciences* 69.3 – 2003. – P. 1687–1694.
4. Immune activation set point during early HIV infection predicts subsequent CD4R T-cell changes independent of viral load / SG. Deeks, CM. Kitchen, L. Liu [et al.] // *Blood.* – 2004. – Vol. 104. – P. 942–947.
5. Toll-like receptor ligands induce human T cell activation and death: a model for HIV pathogenesis / N. Funderburg, AA. Luciano, W. Jiang [et al.] // *PLoS One.* – 2008. Vol. 3. – P. 1915.
6. Shorter survival in advanced human immunodeficiency virus type 1 infection is more closely associated with T lymphocyte activation than with plasma virus burden or virus chemokine coreceptor usage / JV. Giorgi, LE. Hultin, JA. McKeating [et al.] // *J Infect Dis.* – 1999. – Vol. 179. – P. 859–870.
7. Plasma levels of bacterial DNA correlate with immune activation and the magnitude of immune restoration in persons with antiretroviral-treated HIV infection / W. Jiang, MM. Lederman, P. Hunt [et al.] // *J Infect Dis.* – 2009. – Vol. 199. – P. 1177–1185.
8. Kitchens RL. Modulatory effects of sCD14 and LBP on LPS-host cell interactions / RL. Kitchens, PA. Thompson // *J. Endotoxin Res.* – 2005. – Vol. 11. – P. 225–229.
9. Abnormalities of B-cell activation and immunoregulation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome / HC. Lane, H. Masur, LC. Edgar [et al.] // *N Engl J Med.* – 1983. – Vol. 309. – P. 453–458.
10. Microbial translocation induces persistent macrophage activation unrelated to HIV-1 levels or T-cell activation following therapy / M.A. Wallet, C.A. Rodriguez, L. Yina [et al.] // *AIDS.* – 2010. – Vol. 24. – P. 1281–1290.

МИКРОБНАЯ ТРАНСЛОКАЦИЯ И НАРУШЕНИЕ БАРЬЕРНОЙ ФУНКЦИИ КИШЕЧНИКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Е.Н. Горобченко

Резюме. Транслокация компонентов бактерий через стенки кишечника считается одной из причин гиперактивации иммунной системы и системного воспаления при ВИЧ-инфекции. Возможной причиной повышения проницаемости кишечной стенки является массовая и прогрессирующая потеря CD4 + T-клеток, что приводит к СПИДу. Несмотря на высокую эффективность антиретровирусная терапия (АРТ) не в состоянии полностью прекратить патологический процес. В статье приведены результаты, свидетельствующие о наличии и силу ассоциации между маркерами микробной транслокации, активации моноцитов/макрофагов и системного воспаления при хронической ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия (АРТ), микробная транслокация, растворимые маркеры транслокации.

MARKERS OF MICROBIAL TRANSLOCATION AND IMPAIRMENT OF THE INTESTINAL BARRIER FUNCTION IN CHRONIC HIV-INFECTION

K.N. Gorobchenko

Summary. Microbial translocation of bacterial components into circulation following chronic HIV-infection associates with immune activation and system inflammation. A possible reason for increasing the permeability of the intestinal wall is massive and progressive loss of the CD4 + T-cells, which leads to AIDS. Despite the high efficiency the antiretroviral therapy (ART) is not able to completely stop the pathological process. The article illustrates the results indicating the presence and strength of association between markers of microbial translocation, monocytes / macrophages activation and systemic inflammation in chronic HIV-infection.

Key words: HIV-infection, antiretroviral therapy (ART), microbial translocation, soluble translocation markers.