

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 578.828+616.3+616-092

Халилулин Т.Р.¹, Бессараб Т.П.¹, Мазус А.И.¹, Нагибина М.В.²

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА

¹Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИД Департамента здравоохранения города Москвы государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения Москвы», 105275, г. Москва, Россия, 8-я ул. Соколиной Горы, д. 15, корп. 5;

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, 127473, г. Москва, Россия, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

В обзоре представлены современные данные о патогенезе ВИЧ-инфекции с фокусом внимания на желудочно-кишечный тракт. Рассмотрены структурно-функциональные особенности пищеварительной системы, играющие ключевую роль в инфицировании и сохранении резервуара ВИЧ и прогрессировании заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека. Отражены отдельные аспекты сочетанной с ВИЧ-инфекцией гастроэнтерологической патологии.

Ключевые слова: ВИЧ; ВИЧ-инфекция; СПИД; ЖКТ; кишечно-ассоциированная лимфоидная ткань; транслокация микробов; микробиом; пробиотики; системная иммунная активация.

Для цитирования: Халилулин Т.Р., Бессараб Т.П., Мазус А.И., Нагибина М.В. ВИЧ-инфекция в гастроэнтерологии: актуальные вопросы патогенеза. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2018; 23(4): 190-198. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2018-23-4-190-198>.

Khalilulin T.R.¹, Bessarab T.P.¹, Mazus A.I.¹, Nagibina M.V.²

HIV INFECTION MANIFESTATIONS IN GASTROENTEROLOGY: EMERGING ISSUES IN PATHOGENESIS

¹Moscow City Center for AIDS Prevention and Treatment, Moscow City Health Department, 8-ya ulitsa Sokolinoy Gory, dom 15, korpus 5, 105275, Moscow, Russia;

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Delegatskaya ulitsa, 20, stroenie 1, 127473, Moscow, Russia

The review provides current data on the pathogenesis of HIV infection, focusing on its gastrointestinal manifestations. The authors deal with specific characteristics of the digestive system, which play a key role in infecting, preserving HIV reservoirs, and HIV-caused disease progressing. The study addresses various aspects of the gastroenterological pathology combined with the HIV infection.

Keywords: HIV; HIV infection; AIDS; GIT; GALT; microbial translocation; microbiome; probiotics; systemic immune activation.

For citation: Khalilulin T.R., Bessarab T.P., Mazus A.I., Nagibina M.V. HIV infection manifestations in gastroenterology: emerging issues in pathogenesis. *Epidemiologia i Infektsionnye Bolezni. (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian Journal)* 2018; 23(4): 190-198. (In Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2018-23-4-190-198>.

For correspondence: Timur P. Bessarab, PhD, infectiologist, Head of the HIV Prevention Department of the Moscow City Center for AIDS Prevention and Treatment, Moscow City Health Department, 8th Sokolinoy Gory str., 15-5, Moscow, 105275, Russia, E-mail: bessarab@spid.ru

Information about authors:

Khalilulin T.R., <http://orcid.org/0000-0002-1225-1507>

Bessarab T.P., <http://orcid.org/0000-0001-6565-7407>

Mazus A.I., <http://orcid.org/0000-0003-2581-1443>

Nagibina M.V., <http://orcid.org/0000-0001-5327-9824>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 05.09.2018

Accepted 27.09.2018

Для корреспонденции: Бессараб Тимур Петрович, канд. мед. наук, зав. отд-нием профилактики ВИЧ-инфекции МПЦ СПИД ДЗМ, E-mail: bessarab@spid.ru

За последнее десятилетие произошли значительные изменения в лечении заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека, одна-

ко ВИЧ-инфекция остаётся весьма существенной медицинской, социальной и экономической проблемой. По данным ВОЗ, в конце 2016 г. в мире насчитывалось свыше 36,7 млн человек, инфицированных ВИЧ, а за всю историю пандемии умерло более 35 млн [1, 2].

Альтерация слизистых оболочек пищеварительного тракта достоверно увеличивает риск контаминации ВИЧ [2, 3]. Гастроинтестинальные симптомы имеют место у 50 – 70% ВИЧ-инфицированных лиц, причём среди людей, живущих в развивающихся странах, поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) составляют более 95% [4, 5]. Распространённость и структура заболеваний пищеварительного тракта при ВИЧ-инфекции зависит от степени иммуносупрессии, наличия оппортунистических заболеваний, применения лекарственных препаратов: антиретровирусных (АРВП), туберкулостатических, фунгицидных и психоактивных веществ, а также от географических особенностей и особенностей сексуальных практик [3, 5–7]. В патогенезе ВИЧ-инфекции сложно переоценить участие ЖКТ, который выполняет роли входных ворот, резервуара, источника активной диссеминации вируса. Поражение ЖКТ является причиной системных проявлений – кардиоваскулярных осложнений, поражения почек, снижения минеральной плотности костной ткани, нейрокогнитивных нарушений, неопластических неСПИД-ассоциированных и т. д. В последнее время в литературе активно обсуждается поражение пищеварительной системы как одно из ведущих патогенетических звеньев, влияющих на прогрессирование ВИЧ-инфекции [2, 3]. Накопленные и изложенные в литературе сведения о поражении ЖКТ у ВИЧ-инфицированных пациентов до эры антиретровирусной терапии (АРТ) в настоящий момент устарели, потеряли актуальность и требуют дополнительных исследований и усовершенствования [8]. Вышеизложенное указывает на необходимость изучения и понимания механизмов, глубины процессов, происходящих в пищеварительной системе ВИЧ-инфицированных пациентов.

Предрасполагающие факторы поражения ЖКТ при ВИЧ-инфекции

Структурно-функциональные особенности пищеварительной системы, сформировавшиеся в процессе эволюции, позволяют ВИЧ реализовать себя в полной мере. Морфология тканей и их целостность, а также дислокация соответствующих типов клеток в слизистой оболочке от полости рта до прямой кишки, достоверно влияют на передачу вируса [9]. Желудочно-кишечный тракт – самый значительный лимфоидный орган человека. Установлено, что большая часть обще-

го лимфоцитарного пула организма человека находится в связанной с кишечником лимфоидной ткани (кишечно-ассоциированная лимфоидная ткань (*англ.* GALT – gut-associated lymphoid tissue) и представляет собой важный сайт для репликации ВИЧ [9, 10]. GALT содержит 80% лимфоцитов организма, что значительно больше в сравнении с периферической кровью. До 70% CD4⁺-лимфоцитов ЖКТ экспрессируют хемокиновый корецептор CCR5, являющийся мишенью для поверхностного гликопротеина gp 120 оболочки ВИЧ. В связи с постоянным воздействием пищевых и микробных антигенов, преобладающее число CD4⁺-лимфоцитов быстро активируется и хорошо дифференцируется в клетки памяти, что способствует распространению и сохранению ВИЧ [11–13]. Вирусы, которые связывают корецептор CXCR4, могут проникать в кишечный компартмент гематогенно. В любом случае кишечные лимфоциты, по-видимому, являются исходной мишенью для ВИЧ [12]. По предположению некоторых авторов GALT содержит 80 – 95% от общего числа инфицированных CD4⁺-лимфоцитов организма [14].

Однако, не только лимфоцитарное звено участвует в патогенезе ВИЧ-инфекции, в кишечнике и связанных с ним лимфоидных тканях также находится обширная сеть клеток врождённого иммунитета с антигенпрезентирующей функцией – дендритные клетки (ДК), макрофаги и нейтрофилы. Прямая кишка выстлана ДК, богатыми рецептором DC-SIGN, который позволяет в четыре раза эффективнее переносить вирус к CD4⁺-лимфоцитам, чем DC-SIGN-негативные клетки. Поэтому преимущественно с ДК связывают процесс диссеминации вируса в организме [15]. Макрофаги являются долгоживущими клетками, устойчивыми к цитопатическому действию ВИЧ, поэтому главным образом являются местом репликации и хранения ВИЧ [9]. Более высокая экспрессия корецепторов CCR5 на ректальных макрофагах указывает на особую уязвимость дистальных участков кишечника к ретровирусу [16].

Большинство поверхностей слизистой оболочки ЖКТ выстилается одним слоем эпителиальных клеток, соединённых плотными контактами, которые исключают проникновение пептидов и макромолекул с антигенным потенциалом [17]. Кроме того, многие антигены и микроорганизмы не могут контактировать с эпителиальными поверхностями благодаря секреции слизи, содержащей муцины и антитела [18], а апикальные поверхности энтероцитов имеют плотно упакованные микроворсинки, покрытые толстым слоем крупных, закреплённых на мембране, отрицательно заряженных олигосахаридов – гликокаликса [19, 20], что является достаточным для сохранения структурного барьера для других возбудителей вне иммуносупрессии.

Для ВИЧ кишечный эпителий не является абсолютно непроницаемым барьером, что подтверждается исследованиями с заражением макак-резус вирусом иммунодефицита обезьян (ВИО), которые показали, что инфицирование возможно без повреждения эпителия слизистой прямой кишки, а микротравматизация при незащищённом анальном сексе ещё более способствует проникновению вируса [3, 21, 22].

К другим факторам, нарушающим физиологический барьер слизистой оболочки ЖКТ, повышающим риск передачи ВИЧ, относят воспалительные заболевания ЖКТ и заболевания, передающиеся половым путём. Генитальный герпес является важным фактором, способствующим распространению ВИЧ в эндемичных регионах [2]. По данным ряда авторов гельминтозы также повышают восприимчивость человека к ВИЧ, вызывая хроническую иммунную активацию, тем самым способствуя распространению и прогрессированию ВИЧ-инфекции [23].

Механизмы воздействия ВИЧ на ЖКТ

Вне зависимости от пути инфицирования (половой или парентеральный), в течение нескольких дней после заражения стенка кишечника интенсивно инфильтрируется поражёнными лимфоцитами [24, 25]. После чего, в течение первых 4 – 6 нед, наблюдается резкое истощение CD4⁺-лимфоцитов в кишечнике [26]. Гибель инфицированных CD4⁺-лимфоцитов обусловлена прямым воздействием вируса, в то время как неинфицированные клетки погибают от апоптоза, вызванного иммунной активацией, или путем пироптоза, индуцированного растворимыми вирусными белками. [27, 28] Клинически, это проявляется острым ретровирусным синдромом с тошнотой, рвотой, диареей у 30 – 60 % и изъязвлением слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ [29]. Истощение CD4⁺-клеточного звена ЖКТ сохраняется при всех стадиях ВИЧ-инфекции и преимущественно затрагивает субпопуляцию CD4⁺-лимфоцитов с экспрессией CCR5. Назначение АРТ приводит к неполному подавлению репликации вируса в GALT и медленному частичному восстановлению CD4⁺-лимфоцитов ЖКТ в сравнении с периферической кровью. Вероятнее всего, это связано с более низкой концентрацией АРВП в лимфоидной ткани в сравнении с плазмой и моноклеарными клетками периферической крови и постоянной вирусной репликацией в GALT [30], приводящей к пополнению и поддержанию вирусных резервуаров. Поэтому даже спустя годы после назначения АРТ абсолютное число CD4⁺-лимфоцитов в лимфоидной ткани кишечника ВИЧ-инфицированных людей не восстанавливается до уровня, наблюдаемого у неинфицированных лиц [31–33].

Со временем хронические изменения в слизистой оболочке кишечника приводят к уменьшению локального защитного барьера, что способствует развитию ВИЧ-энтеропатии [10, 34]. Диагноз ВИЧ-ассоциированной энтеропатии является диагнозом исключения, требующим тщательного обследования на наличие других потенциальных причин диареи. Как правило эта патология развивается при выраженном иммунодефиците (снижении CD4⁺-лимфоцитов <100 мкл⁻¹). Патогенез данного состояния включает как прямое цитопатическое действие вируса на эпителиоциты, так и косвенное воздействие. Поверхностный вирусный белок gp 120 и белок Nef вызывают повреждение плотных контактов энтероцитов, нарушают их целостность, а также индуцируют синтез провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-10, TNF-α), что приводит их к апоптозу [35, 36]. Важное значение в нарушении барьерной функции кишечника отводят элиминации Th17-лимфоцитов, экспрессирующих корецептор CCR5, которые приводят к недостаточности IL-17. Интерлейкин-17 играет ключевую роль в пролиферации эпителиальных клеток, продукции белков, усиливающих межэпителиальные соединения и продукции дефензинов, которые обеспечивают местный иммунный барьер, антибактериальную и противогрибковую защиту [27]. Связанное с этим воспаление, повышенная проницаемость кишечной стенки и мальабсорбция желчных кислот и витамина B₁₂ являются дополнительными факторами в развитии хронической диареи [37].

При гистологическом исследовании тонкой и толстой кишки ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдаются: атрофия ворсинок, гиперплазия крипт, снижение пролиферации эпителия и истощение CD4⁺-лимфоцитов собственной пластинки [25, 38, 39].

Нарушение целостности слизистой оболочки и истощение иммунных клеток GALT приводят к прохождению микробов и их фрагментов из просвета кишечника в мезентериальные лимфатические узлы, а затем и в системную циркуляцию. В настоящее время барьерную функцию кишечника можно оценить с помощью различных маркёров. Исследования показали циркуляцию в кровотоке ВИЧ-инфицированных пациентов различных микробных компонентов: липополисахарида (LPS), рибосомальной РНК прокариотов (16s рРНК), флагеллина; молекул, взаимодействующих с LPS: LPS-связывающий белок (LBP), растворимая форма рецептора CD14 (sCD14), антитела к core-региону эндотоксина (EndoCab); маркёров повреждения энтероцитов: кишечный протеин, связывающий жирные кислоты (I-FABP); маркёров повышения кишечной проницаемости (зонулин) и других не-

специфических маркёров системного воспаления: ультрачувствительного СРБ, IL-6, TNF- α в плазме крови [40–42]. Предполагается, что активация иммунитета реализуется через Toll-подобные рецепторы (TLR) [43]. Маркёры микробной транслокации по данным ряда авторов имеют большую корреляцию с прогнозом заболевания, чем вирусная нагрузка и их значения могут быть использованы с прогностической целью как у наивных пациентов, так и на фоне АРТ [44, 45].

Транслокация бактериальных продуктов вызывает миграцию нейтрофилов в слизистую оболочку кишечника, что приводит к дополнительному повреждению кишечного барьера и усилению микробной транслокации [46].

Микробная транслокация поддерживает системную иммунную гиперактивацию, которая приводит к увеличению популяций CD4⁺ - и CD8⁺ -лимфоцитов и количества активированных Т-лимфоцитов, которые представляют собой потенциально новые мишени для ВИЧ [42, 47], что приводит к истощению пула Т-клеток памяти, поскольку со временем наблюдается снижение функции тимуса. Кроме того, осаждение коллагена с последующим фиброзом лимфатической ткани создаёт неблагоприятное микроокружение для восстановления иммунных процессов после начала АРТ. Хроническая иммунная активация не ограничивается Т-клеточным звеном. Она приводит к поликлональной активации В-лимфоцитов [48] и дисрегуляции синтеза цитокинов [47, 49], что ведёт к неполноценному гуморальному противовирусному ответу и риску развития лимфопролиферативных заболеваний с поражением ЖКТ. Таким образом, системная иммунная гиперактивация способствует прогрессированию ВИЧ-инфекции, развитию неинфекционной сопутствующей патологии, такой как сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз, поражение почек, неСПИД-ассоциированные онкологические и нейрокогнитивные расстройства [2, 42, 50, 51].

На фоне ВИЧ-инфекции, отмечаются изменения кишечного микробиома, чаще всего характеризующиеся уменьшением видового разнообразия [52], уменьшением численности бактерий, которые обычно считаются комменсальными, ферментативными или «защитными» и увеличением числа бактерий, которые являются провоспалительными или патогенными, что согласуется с общим фенотипом воспаления слизистой оболочки при ВИЧ-инфекции. Так, например, ряд исследователей отмечают уменьшение у ВИЧ-инфицированных пациентов распространения родов *Bacteroides*, *Lactobacillus* и увеличение численности рода *Prevotella* [52–54].

Наконец, недавно полученные данные *in vitro* свидетельствуют о том, что ВИЧ-опосредованные

изменения в микробиоме кишечника могут приводить к повышению экспрессии корецептора CCR5, что в свою очередь может повысить восприимчивость CD4⁺ -лимфоцитов к ВИЧ и способствовать увеличению продукции CCR5-тропного ВИЧ [55, 56].

Особого внимания заслуживают пионерские исследования изменений микробиоты и вирусного сообщества пищеварительной системы на фоне ВИЧ-инфекции, которые в будущем смогут дополнить наши знания о микробиоме ЖКТ [57, 58], что представляется крайне актуальным и требует дальнейшего детального изучения.

Постоянная активация иммунной системы может привести к неспособности организма надлежащим образом регулировать микробиом кишечника, что приводит к дисбиозу и увеличению количества потенциально патогенных бактерий, которые, через микробную транслокацию поддерживают порочный круг воспаления с развитием синдрома гиперактивации иммунной системы [59].

Модуляция состава микробиоты рассматривается в качестве перспективного метода коррекции системного воспаления у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Целый ряд исследований применения про-, пре- и синбиотиков у ВИЧ-инфицированных пациентов показал положительный результат в виде улучшения целостности слизистой оболочки ЖКТ, усиления плотных контактов между эпителиальными клетками, что повлияло на снижение уровня sCD14, LBP, провоспалительных цитокинов и способствовало увеличению количества CD4⁺ -лимфоцитов в крови [41, 60–64]. В дополнение к этим воздействиям на иммунную систему применение пробиотиков положительно сказывалось на течении желудочно-кишечных симптомов у пациентов с ВИЧ-инфекцией, таких, например, как диарея [65].

Что касается безопасности лечения пробиотиками, большинство исследований не сообщали о побочных эффектах у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Однако одно исследование показало, что применение пробиотиков у пациентов в стадии СПИД стало причиной бактериемии *L. acidophilus* [66], что указывает на необходимость строгого клинического контроля при назначении пробиотиков у ВИЧ-инфицированных пациентов и их применения только у пациентов без выраженной иммуносупрессии [67].

Имеются отдельные данные, о положительном влиянии трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) у пациентов с ВИЧ-инфекцией, у которых отмечалось улучшение общего состояния на её фоне. Тем не менее, данный вопрос в настоящее время ещё требует серьёзного исследования [68].

ВИЧ и другая патология ЖКТ

Заболевания ЖКТ по-прежнему распространены среди ВИЧ-инфицированных, но сегодня они в меньшей степени связаны с иммунодефицитом, а данные по этиологии, диагностике и лечению патологии ЖКТ на фоне ВИЧ-инфекции, накопленные до появления АРТ, сегодня могут не соответствовать действительности [8].

Исследования показывают взаимосвязь между степенью иммунодефицита и рядом заболеваний пищеварительной системы. Врожденный иммунитет и адаптивный иммунитет кишечника вовлечены в патогенез и при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), и при ВИЧ-инфекции. Патофизиология ВЗК и ВИЧ-инфекции в отношении слизистой оболочки ЖКТ, макрофагов, ДК, естественных киллеров (НК-клеток) и подтипов Т-клеток различна, но тесно между собой переплетена. На сегодняшний день в литературе имеются немногочисленные сообщения о клинических проявлениях этого коморбидного состояния. На фоне выраженного иммунодефицита ($CD4^+$ -лимфоциты <200 кл $^{-1}$) ряд исследователей отмечали ремиссию ВЗК, а при восстановлении иммунного статуса на фоне АРТ требовалось возобновление иммуносупрессивной терапии [68, 70].

ВИЧ-ассоциированное повреждение кишечной стенки влечёт за собой нарушение пристеночного пищеварения и всасывания, снижение барьерной функции кишечной стенки, повышение её проницаемости и, как следствие, длительное, рецидивирующее течение оппортунистических заболеваний.

Таким образом, при выраженном иммунодефиците на первый план выходит условно-патогенная флора. С началом АРТ и восстановлением иммунного статуса оппортунистические инфекции уходят на второй план, уступая место АРТ-ассоциированным поражениям и функциональным расстройствам ЖКТ на фоне психоэмоциональной лабильности [71].

Заключение

ВИЧ-инфекция остаётся одной из глобальных проблем общественного здравоохранения, как в России, так и во всём мире, что, безусловно, сохраняет актуальность этой патологии. При значительных успехах в исследовании различных звеньев патогенеза ВИЧ-инфекции, роль ЖКТ в развитии и течении заболевания остаётся исследованной недостаточно.

Повреждение слизистой оболочки кишечника при ВИЧ-инфекции с ослаблением эпителиального барьера, изменением местного иммунитета, дисбиотическими нарушениями и развития феномена микробной транслокации приводят к инициации и поддержанию хронического субклини-

ческого воспаления, что способствует прогрессированию ВИЧ-инфекции и ранней манифестации соматической патологии. Однако, для разработки новых терапевтических стратегий, направленных на повышение качества оказания высокоспециализированной диагностической и лечебной помощи ВИЧ-инфицированным пациентам на разных стадиях заболевания, необходимо более детальное исследование малоизученных звеньев патогенеза, а именно, воздействия АРТ на слизистую оболочку ЖКТ и микробиом кишечника, взаимодействие с неСПИД-ассоциированной патологией ЖКТ.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Информационный бюллетень ВОЗ, ВИЧ/СПИД, 19.07.2018 г. [Интернет]. Доступно на: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.
2. Бартлетт Дж., Редфилд Р., Фам П., Мазус А.И. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. Российское издание 2013. М.; ГРАНАТ, 2013.
3. Хоффман К., Рокштро ЮК. Лечение ВИЧ-инфекции 2011. – М.: Р. Валент, 2012. – 736 с.
4. Cello JP, Day LW. Idiopathic AIDS enteropathy and treatment of gastrointestinal opportunistic pathogens. *Gastroenterology*. 2009; 136: 1952–65.
5. Johanson JF. Diagnosis and management of AIDS-related diarrhea. *Can J Gastroenterol*. 1996; 10: 461–8.
6. Матиевская Н.В., Цыркунов В.М., Киреев Д.Е. ВИЧ-инфекция. Оппортунистические инфекции и заболевания. М.; Издательство Бином, 2016.
7. Малиновский А.А., Харченко В.И., Бессараб Т.П., Герасимов И.В., Серебряков Е.М., Халилулин Т.Р. Особенности передачи ВИЧ-инфекции: вербально-коммуникативное исследование. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2018; 23(1): 23–9. doi: 10.18821/1560-9529-2018-23-1-23-29.
8. Авундук К. *Гастроэнтерология*. М.; «Практика», 2013.
9. Cavarelli M, Scarlatti G. HIV-1 infection: the role of the gastrointestinal tract. *Am J Reprod Immunol*. 2014 Jun; 71 (6): 537 – 42. doi: 10.1111/aji.12245. Epub 2014 Apr 2.
10. Dandekar S. Pathogenesis of HIV in the gastrointestinal tract. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2007 Feb; 4 (1): 10–5.
11. Cerf-Bensussan N, Guy-Grand D. Intestinal intraepithelial lymphocytes. *Gastroenterol Clin North Am*. 1991; 20: 549–76.
12. Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, Horowitz A, Hurlley A, Hogan C, Boden D, Racz P, Markowitz M. Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of $CD4^+$ T lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract. *J Exp Med*. 2004 Sep 20; 200(6):761–70. Epub 2004 Sep 13.
13. McGowan IM, Elliott J, Fuerst M, Taing P, Boscardin J, Poles MA, Anton PA. 2004. Increased HIV-1 mucosal replication is associated with generalized mucosal cytokine activation. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol*. 2004; 37: 1228–36.
14. Yukl SA, Gianella S, Sinclair E, Epling L, Li Q, Duan L, et al. Differences in HIV burden and immune activation within the gut of HIV+ patients on suppressive antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2010; 202: 1553–61.
15. Wu L, KewalRamani VN. Dendritic-cell interactions with HIV: infection and viral dissemination. *Nat Rev Immunol*. 2006 Nov; 6(11): 859–68.

16. McElrath MJ, Smythe K, Randolph-Habecker J, Melton KR, Goodpaster TA, Hughes SM; et al. NIAID HIV Vaccine Trials Network. Comprehensive assessment of HIV target cells in the distal human gut suggests increasing HIV susceptibility toward the anus. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 Jul 1; 63(3): 263–71. doi: 10.1097/QAI.0b013e3182898392.
17. Madara JL, Nash S, Moore R, Atisook K: Structure and function of the intestinal epithelial barrier in health and disease. *Monogr Pathol*. 1990; 31: 306–24.
18. Kraehenbuhl JP, Neutra MR: Molecular and cellular basis of immune protection of mucosal surfaces. *Physiol Rev*. 1992; 72: 853–79.
19. Ito S. Form and function of the glycocalyx on free cell surfaces. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1974; 268: 55–66.
20. Maury J, Nicoletti C, Guzzo-Chambrud L, Maroux S: The filamentous brush border glycocalyx, a mucin-like marker of enterocyte hyper-polarization. *Eur J Biochem*. 1995; 228: 323–31.
21. Miller CJ, Alexander NJ, Sutjipto S, Joye SM, Hendrickx AG, Jennings M, Marx PA: Effect of virus dose and nonoxynol-9 on the genital transmission of SIV in rhesus macaques. *J Med Primatol*. 1990; 19: 401–9.
22. Miller CJ, Alexander NJ, Sutjipto S, Lackner AA, Gettie A, Hendrickx AG, et al. Genital mucosal transmission of simian immunodeficiency virus: animal model for heterosexual transmission of human immunodeficiency virus. *J Virol*. 1989; 63: 4277–84.
23. Boaitey YA, Nkrumah B, Idriss A, Tay SC. Gastrointestinal and urinary tract pathogenic infections among HIV seropositive patients at the Komfo Anokye Teaching Hospital in Ghana. *BMC Res Notes*. 2012 Aug 21; 5: 454.
24. Brenchley JM, Douek DC. The mucosal barrier and immune activation in HIV pathogenesis. *Curr Opin HIV AIDS*. 2008 May; 3 (3): 356–61.
25. Sestak K. Chronic diarrhea and AIDS: insights into studies with non-human primates. Review. *Curr HIV Res*. 2005 Jul; 3 (3): 199–205.
26. Guadalupe M, Reay E, Sankaran S, Prindiville T, Flamm J, McNeil A, Dandekar S. 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. *J Virol*. 2003; 77: 11708 – 17.
27. Shacklett B, Anton P. HIV Infection and Gut Mucosal Immune Function: Updates on Pathogenesis with Implications for Management and Intervention. *Curr Infect Dis Rep*. 2010; 12 (1): 19–27.
28. Doitsh G, Galloway N, Geng X, Yang Z, Monroe KM, Zepeda O, Hunt PW, Hatano H, Sowinski S, Muñoz-Arias I, Greene WC. Cell death by pyroptosis drives CD4 T-cell depletion in HIV-1 infection. *Nature*. 2014; 505 (7484): 509–14.
29. Саар М, Чемберс Г, Элиопулос ДжМ, Гилберт ДН, Меллеринг Р. Лечение ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов по Джену Сэнфорду. М.; Гранат, 2015.
30. Fletcher CV, Staskus K, Wietgreffe SW, Rothenberger M, Reilly C, Chipman JG, et al. Persistent HIV-1 replication is associated with lower antiretroviral drug concentrations in lymphatic tissues. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111: 2307–12.
31. Brenchley JM, Schacker TW, Ruff LE, Price DA, Taylor JH, Beilman GJ, Nguyen PL, Khoruts A, Larson M, Haase AT, Douek DC. CD4⁺ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J Exp Med*. 2004; 200:749–759.
32. Guadalupe M, Reay E, Sankaran S, Prindiville T, Flamm J, McNeil A, Dandekar S. 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. *J Virol*. 2003; 77:11708717.
33. Yukl SA, Shergill AK, Girling V, Li Q, Killian M, Epling L, Li P, Kaiser P, Haase A, Havlir DV, McQuaid K, Sinclair E, Wong JK. Site-specific differences in T cell frequencies and phenotypes in the blood and gut of HIV-uninfected and ART-treated HIV+ adults. *PLoS One*. 2015 Mar 26; 10(3):e0121290. doi: 10.1371/journal.pone.0121290. eCollection 2015.
34. Brenchley JM, Schacker TW, Ruff LE, Price DA, Taylor JH, Beilman GJ, Nguyen PL, Khoruts A, Larson M, Haase AT, Douek DC. CD4⁺ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J Exp Med*. 2004 Sep 20; 200(6): 749–59. Epub 2004 Sep 13.
35. Maresca M, Mahfoud R, Garmy N, Kotler DP, Fantini J, Clayton F. The virotoxin model of HIV-1 enteropathy: involvement of GPR15/Bob and galactosylceramide in the cytopathic effects induced by HIV-1 gp120 in the HT-29-D4 intestinal cell line. *J Biomed Sci*. 2003 Jan-Feb; 10(1): 156–66. PMID: 12566994 doi: 10.1159/000068089.
36. Schmitz H, Rokos K, Florian P, Gitter AH, Fromm M, Scholz P, Ullrich R, Zeitz M, Pauli G, Schulzke JD. Supernatants of HIV-infected immune cells affect the barrier function of human HT-29/B6 intestinal epithelial cells. *AIDS*. 2002; 16: 983–91. PMID: 11953464.
37. Nancy F. Crum-Cianflone HIV and the Gastrointestinal Tract. *Infect Dis Clin Pract (Baltim Md)*. 2010 Sep; 18(5): 283–5.
38. Zeitz M, Ullrich R, Schneider T, Kewenig S, Hohloch K, Riecken EO. HIV/SIV enteropathy. *Ann N Y Acad Sci*. 1998; 859: 139–48.
39. Clayton F, Snow G, Reka S, Kotler DP. Selective depletion of rectal lamina propria rather than lymphoid aggregate CD4 lymphocytes in HIV infection. *Clin Exp Immunol*. 1997; 107: 288–92. PMID: 9030865 PMCID: PMC1904578.
40. Abad-Fernández M, Vallejo A, Hernández-Novoa B, Díaz L, Gutiérrez C, Madrid N, Muñoz MA, Moreno S. Correlation Between Different Methods to Measure Microbial Translocation and Its Association With Immune Activation in Long-Term Suppressed HIV-1 - Infected Individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013; 64 (2): 149–53. PMID: 24047967 doi: 10.1097/QAI.0b013e31829a2f12.
41. Villar-García J, Hernández JJ, Güerri-Fernández R, González A, Lerma E, Guelar A, Saenz D, Sorlí L, Montero M, Horcajada JP, Knobel Freud H. Effect of probiotics (*Saccharomyces boulardii*) on microbial translocation and inflammation in HIV-treated patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014; 68 (3): 256–63. doi: 10.1097/QAI.0000000000000468. PMID: 25469528.
42. Marchetti G, Tincati C, Silvestri G. Microbial translocation in the pathogenesis of HIV infection and AIDS. *Clin Microbiol Rev*. 2013; 26 (1): 2–18.
43. Novati S., Sacchi P., Cima S., Zuccaro V., Columpsi P., Pagani L., Filice G., Bruno R. General issues on microbial translocation in HIV-infected patients. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2015; 19(5): 866–78.
44. Ponte R, Mehraj V, Ghali P, Couëdel-Courteille A, Cheynier R, Routy JP. Reversing Gut Damage in HIV Infection: Using Non-Human Primate Models to Instruct Clinical Research EBioMedicine. 2016 Jan 26; 4: 40–9. PMID: 26981570. PMCID: PMC4776249. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.01.028.
45. Шмагель К.В., Шмагель Н.Г., Черешнев В.А. Активация иммунитета при ВИЧ-инфекции. *Мед. иммунология*, 2017; 19(5): 489–504.
46. Sereti I, Estes JD, Thompson WL, Morcock DR, Fischl MA, Croughs T, Beq S, Lafaye de Micheaux S, Yao MD, Ober A, Wilson EM, Natarajan V, Imamichi H, Boulassel MR, Lederman MM, Routy JP. Decreases in colonic and systemic inflammation in chronic HIV infection after IL-7 administration. *PLoS Pathog*. 2014 Jan 30; 10(1):e1003890.
47. Brenchley JM, Price DA, Douek DC. HIV disease: fallout from a mucosal catastrophe? *Nat Immunol*. 2006; 7: 235–9.
48. Lane HC, Masur H, Edgar LC, Whalen G, Rook AH, Fauci AS. Abnormalities of B-cell activation and immunoregulation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1983; 309: 453–8.

49. Reuter MA, Pombo C, Betts MR: Cytokine production and dysregulation in HIV pathogenesis: Lessons for development of therapeutics and vaccines. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2012; 23: 181–91.
50. Levy J. HIV and the Pathogenesis of AIDS, 3rd Edition. ASM Press; 2007. 644–700 p.
51. Levy J. HIV pathogenesis: 25 years of progress and persistent challenges. *AIDS.* 2009; 23(2): 147–60.
52. Mutlu EA, Keshavarzian A, Losurdo J, Swanson G, Siewe B, Forsyth C, et al. A compositional look at the human gastrointestinal microbiome and immune activation parameters in HIV infected subjects. *PLoS Pathog.* 2014 Feb; 10(2):e1003829.
53. Vujkovic-Cvijin I, Dunham RM, Iwai S, Maher MC, Albright RG, Broadhurst MJ, et al. Dysbiosis of the gut microbiota is associated with HIV disease progression and tryptophan catabolism. *Sci Transl Med.* 2013 Jul 10; 5(193):193ra91.
54. McHardy IH, Li X, Tong M, Ruegger P, Jacobs J, Borneman J, Anton P, Braun HIV Infection is associated with compositional and functional shifts in the rectal mucosal microbiota. *J Microbiome.* 2013 Oct 12; 1(1): 26.
55. Бессараб Т.П., Цыганова Е.В. Блокаторы рецепторов CCR5. В: Хаитов Р.М., ред. Иммунология. Рук-во для врачей. М.; Е-нот; 2016: 245–54.
56. Dillon SM, Lee EJ, Donovan AM, Guo K, Harper MS, Frank DN, McCarter MD, Santiago ML, Wilson CC. Enhancement of HIV-1 infection and intestinal CD4⁺ T cell depletion ex vivo by gut microbes altered during chronic HIV-1 infection. *Retrovirology.* 2016 Jan 14; 13:5. doi: 10.1186/s12977-016-0237-1.
57. Hager CL, Ghannoum MA. The mycobiome in HIV. *Curr Opin HIV AIDS.* 2018 Jan; 13(1):69–72.
58. Carding SR, Davis N, Hoyles L. Review article: the human intestinal virome in health and disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Nov; 46 (9): 800–15.
59. Zevin AS, McKinnon L, Burgener A, Klatt NR. Microbial translocation and microbiome dysbiosis in HIV-associated immune activation Curr Opin HIV AIDS. 2016 Mar; 11(2): 182–90.
60. d'Ettorre G, Ceccarelli G, Giustini N, Serafino S, Calantone N, De Girolamo G, et al. Probiotics reduce inflammation in antiretroviral treated, HIV-infected individuals: Results of the «Probio-HIV» clinical trial. *PLoS One.* 2015 Sep 16; 10(9):e0137200. doi: 10.1371/journal.pone.0137200. eCollection 2015. PMID: 26376436.
61. Irvine S, Hummelen R, Hekmat S, Looman CW, Habbema JD, Reid G. Probiotic yogurt consumption is associated with an increase of CD4 count among people living with HIV/AIDS. *J Clin Gastroenterol.* 2010; 44 (9): 201–5.
62. Trois L, Cardoso E, Miura E. Use of probiotics in HIV-infected children: A randomized double-blind controlled study. *J Trop Pediatr.* 2008; 54 (1): 19–24.
63. Hummelen R, Changalucha J, Butamanya NL, Koyama TE, Cook A, Habbema JD, Reid G. Effect of 25 weeks probiotic supplementation on immune function of HIV patients. *Gut Microbes.* 2011; 2 (2): 80–5.
64. Кирюхина НВ, Бессараб ТП, Ильин ВК, Крюков АИ. Опыт применения пробиотического препарата у ВИЧ-инфицированных больных с орофарингеальным кандидозом. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2009; 2: 122 – 3.
65. Guinane S. The effectiveness of probiotics for managing diarrhoea in people with HIV infection: A critically appraised topic. *HIV Med.* 2013; 14: 187–90.
66. Haghighat L, Crum-Cianflone NF. The potential risks of probiotics among HIV-infected persons: Bacteraemia due to *Lactobacillus acidophilus* and review of the literature. *Int J STD AIDS.* 2016 Nov; 27 (13): 1223–30.
67. Feria MG, Taborda NA, Hernandez JC, Rugeles MT. Effects of prebiotics and probiotics on gastrointestinal tract lymphoid tissue in HIV infected patients. *Rev Med Chil.* 2017 Feb; 145(2): 219–29.
68. Kang Y, Cai Y. Altered Gut Microbiota in HIV Infection: Future Perspective of Fecal Microbiota Transplantation Therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2018 Jul 9.
69. Yoshida EM, Chan NH, Herrick RA, Amar JN, Sestak PM, Willoughby BC, Whittaker JS. Human immunodeficiency virus infection, the acquired immunodeficiency syndrome, and inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol.* 1996 Jul; 23(1): 24–8.
70. Ho TH, Cohen BL, Colombel JF, Mehandru S. Review article: the intersection of mucosal pathophysiology in HIV and inflammatory bowel disease, and its implications for therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Nov; 40 (10):1171–86. doi: 10.1111/apt.12976. Epub 2014 Sep 30.
71. Bini EJ, Cohen J. Impact of protease inhibitors on the outcome of human immunodeficiency virus-infected patients with chronic diarrhea. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94: 3553 – 9.

REFERENCES

1. WHO Fact sheet, HIV/AIDS, 19 July 2018 [Internet]. Available from: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.
2. Bartlett J, Redfield R, Pham P, Mazus AI. *Clinical aspects of HIV-infection.* Russian edition, 2013. Moscow; GRANAT, 2013.
3. Hoffmann C, Rockshtroh J. *Treatment of HIV-infection,* 2011. Moscow; R. Valent, 2012.
4. Cello JP, Day LW. Idiopathic AIDS enteropathy and treatment of gastrointestinal opportunistic pathogens. *Gastroenterology.* 2009; 136: 1952–65.
5. Johanson JF. Diagnosis and management of AIDS-related diarrhea. *Can J Gastroenterol.* 1996; 10: 461–8.
6. Matievskaya NV, Tsykunov VM, Kireev DE. HIV-infection. *Opportunistic infections and diseases.* Moscow; Binom, 2016.
7. Malinovskiy AA, Kharchenko VI, Bessarab TP, Gerasimov IV, Serebryakov EM, Khalilulin TR. Characteristics of the HIV-infection transmission: verbal and communicative research. *Epidemiologia i Infektsionnye Bolezni.* 2018; 23(1): 23–9. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2018-23-1-23-29>. (in Russian)
8. Avunduk K. *Gastroenterology. [Gastroenterologiya].* Moscow; Praktika, 2013.
9. Cavarelli M, Scarlatti G. HIV-1 infection: the role of the gastrointestinal tract. *Am J Reprod Immunol.* 2014 Jun; 71 (6): 537 – 42. doi: 10.1111/aji.12245. Epub 2014 Apr 2.
10. Dandekar S. Pathogenesis of HIV in the gastrointestinal tract. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2007 Feb; 4 (1): 10–5.
11. Cerf-Bensussan N, Guy-Grand D. Intestinal intraepithelial lymphocytes. *Gastroenterol Clin North Am.* 1991; 20: 549–76.
12. Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, Horowitz A, Hurley A, Hogan C, Boden D, Racz P, Markowitz M. Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of CD4⁺ T lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract. *J Exp Med.* 2004 Sep 20; 200(6):761–70. Epub 2004 Sep 13.
13. McGowan IM, Elliott J, Fuerst M, Taing P, Boscardin J, Poles MA, Anton PA. 2004. Increased HIV-1 mucosal replication is associated with generalized mucosal cytokine activation. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* 2004; 37: 1228–36.
14. Yukl SA, Gianella S, Sinclair E, Epling L, Li Q, Duan L, et al. Differences in HIV burden and immune activation within the gut of HIV+ patients on suppressive antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2010; 202: 1553–61.
15. Wu L, KewalRamani VN. Dendritic-cell interactions with HIV: infection and viral dissemination. *Nat Rev Immunol.* 2006 Nov; 6(11): 859–68.
16. McElrath MJ, Smythe K, Randolph-Habecker J, Melton KR, Goodpaster TA, Hughes SM, et al. NIAID HIV Vaccine Trials Network. Comprehensive assessment of HIV target cells in the distal human gut suggests increasing HIV susceptibility toward the anus. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013 Jul 1; 63(3):263–71. doi: 10.1097/QAI.0b013e3182898392.

17. Madara JL, Nash S, Moore R, Atisook K: Structure and function of the intestinal epithelial barrier in health and disease. *Monogr Pathol.* 1990; 31: 306–24.
18. Kraehenbuhl JP, Neutra MR: Molecular and cellular basis of immune protection of mucosal surfaces. *Physiol Rev.* 1992; 72: 853–79.
19. Ito S. Form and function of the glycocalyx on free cell surfaces. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1974; 268: 55–66.
20. Maury J, Nicoletti C, Guzzo-Chambraud L, Maroux S: The filamentous brush border glycocalyx, a mucin-like marker of enterocyte hyper-polarization. *Eur J Biochem.* 1995; 228: 323–31.
21. Miller CJ, Alexander NJ, Sutjipto S, Joye SM, Hendrickx AG, Jennings M, Marx PA: Effect of virus dose and nonoxynol-9 on the genital transmission of SIV in rhesus macaques. *J Med Primatol.* 1990; 19: 401–9.
22. Miller CJ, Alexander NJ, Sutjipto S, Lackner AA, Gettie A, Hendrickx AG, Lowenstine LJ, Jennings M, Marx PA: Genital mucosal transmission of simian immunodeficiency virus: animal model for heterosexual transmission of human immunodeficiency virus. *J Virol.* 1989; 63: 4277–84.
23. Boaitey YA, Nkrumah B, Idriss A, Tay SC Gastrointestinal and urinary tract pathogenic infections among HIV seropositive patients at the Komfo Anokye Teaching Hospital in Ghana. *BMC Res Notes.* 2012 Aug 21; 5: 454.
24. Brenchley JM, Douek DC. The mucosal barrier and immune activation in HIV pathogenesis. *Curr Opin HIV AIDS.* 2008 May; 3 (3): 356–61.
25. Sestak K. Chronic diarrhea and AIDS: insights into studies with non-human primates. Review. *Curr HIV Res.* 2005 Jul; 3 (3): 199–205.
26. Guadalupe M, Reay E, Sankaran S, Prindiville T, Flamm J, McNeil A, Dandekar S. 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. *J Virol.* 2003; 77: 11708 – 11717.
27. Shacklett B, Anton P. HIV Infection and Gut Mucosal Immune Function: Updates on Pathogenesis with Implications for Management and Intervention. *Curr Infect Dis Rep.* 2010; 12 (1): 19–27.
28. Doitsh G, Galloway N, Geng X, Yang Z, Monroe KM, Zepeda O, Hunt PW, Hatano H, Sowinski S, Muñoz-Arias I, Greene WC. Cell death by pyroptosis drives CD4 T-cell depletion in HIV-1 infection. *Nature.* 2014; 505 (7484): 509–14.
29. Saag M, Chambers H, Eliopoulos G, Gilbert D, Mellering R. The Sanford guide to HIV/AIDS and viral hepatitis therapy. Moscow; Granat, 2015.
30. Fletcher CV, Staskus K, Wietgreffe SW, Rothenberger M, Reilly C, Chipman JG, Beilman GJ, Khoruts A, Thorkelson A, Schmidt TE, Anderson J, Perkey K, Stevenson M, Perelson AS, Douek DC, Haase AT, Schacker TW. Persistent HIV-1 replication is associated with lower antiretroviral drug concentrations in lymphatic tissues. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111: 2307–12.
31. Brenchley JM, Schacker TW, Ruff LE, Price DA, Taylor JH, Beilman GJ, et al. CD4⁺ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J Exp Med.* 2004; 200: 749–59.
32. Guadalupe M, Reay E, Sankaran S, Prindiville T, Flamm J, McNeil A, Dandekar S. 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. *J Virol.* 2003; 77: 11708–17.
33. Yukl SA, Shergill AK, Girling V, Li Q, Killian M, Epling L, Li P, Kaiser P, Haase A, Havlir DV, McQuaid K, Sinclair E, Wong JK. Site-specific differences in T cell frequencies and phenotypes in the blood and gut of HIV-uninfected and ART-treated HIV+ adults. *PLoS One.* 2015 Mar 26; 10(3):e0121290. doi: 10.1371/journal.pone.0121290. eCollection 2015.
34. Brenchley JM, Schacker TW, Ruff LE, Price DA, Taylor JH, Beilman GJ, Nguyen PL, Khoruts A, Larson M, Haase AT, Douek DC. CD4⁺ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J Exp Med.* 2004 Sep 20; 200(6): 749–59. Epub 2004 Sep 13.
35. Maresca M, Mahfoud R, Garmy N, Kotler DP, Fantini J, Clayton F. The virotoxin model of HIV-1 enteropathy: involvement of GPR15/Bob and galactosylceramide in the cytopathic effects induced by HIV-1 gp120 in the HT-29-D4 intestinal cell line. *J Biomed Sci.* 2003 Jan-Feb; 10(1): 156–66. PMID: 12566994 doi: 10.1159/000068089.
36. Schmitz H, Rokos K, Florian P, Gitter AH, Fromm M, Scholz P, Ullrich R, Zeitz M, Pauli G, Schulzke JD. Supernatants of HIV-infected immune cells affect the barrier function of human HT-29/B6 intestinal epithelial cells. *AIDS.* 2002; 16: 983–91. PMID: 11953464.
37. Nancy F. Crum-Cianflone HIV and the Gastrointestinal Tract. *Infect Dis Clin Pract (Baltim Md).* 2010 Sep; 18(5): 283–5.
38. Zeitz M, Ullrich R, Schneider T, Kewenig S, Hohloch K, Riecken EO. HIV/SIV enteropathy. *Ann N Y Acad Sci.* 1998; 859: 139–48.
39. Clayton F, Snow G, Reka S, Kotler DP. Selective depletion of rectal lamina propria rather than lymphoid aggregate CD4 lymphocytes in HIV infection. *Clin Exp Immunol.* 1997; 107: 288–92. PMID: 9030865 PMCID: PMC1904578.
40. Abad-Fernández M, Vallejo A, Hernández-Novoa B, Díaz L, Gutiérrez C, Madrid N, Muñoz MA, Moreno S. Correlation Between Different Methods to Measure Microbial Translocation and Its Association With Immune Activation in Long-Term Suppressed HIV-1 - Infected Individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013; 64 (2): 149–53. PMID: 24047967 doi: 10.1097/QAI.0b013e31829a2f12.
41. Villar-García J, Hernández JJ, Güerri-Fernández R, González A, Lerma E, Guelar A, et al. Effect of probiotics (*Saccharomyces boulardii*) on microbial translocation and inflammation in HIV-treated patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014; 68 (3): 256–63. doi: 10.1097/QAI.0000000000000468. PMID: 25469528.
42. Marchetti G, Tincati C, Silvestri G. Microbial translocation in the pathogenesis of HIV infection and AIDS. *Clin Microbiol Rev.* 2013; 26 (1): 2–18.
43. Novati S., Sacchi P., Cima S., Zuccaro V., Columpsi P., Pagani L., Filice G., Bruno R. General issues on microbial translocation in HIV-infected patients. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015; 19(5): 866–78.
44. Ponte R, Mehraj V, Ghali P, Couëdel-Courteille A, Cheynier R, Routy JP. Reversing Gut Damage in HIV Infection: Using Non-Human Primate Models to Instruct Clinical Research EBioMedicine. 2016 Jan 26; 4: 40–9. PMID: 26981570. PMCID: PMC4776249. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.01.028.
45. Shmagel KV, Shmagel NG, Chereshevnev VA. Immune activation with HIV-infection. *Medical immunology*, 2017; 19(5): 489–504. (in Russian)
46. Sereti I, Estes JD, Thompson WL, Morcock DR, Fischl MA, Croughs T, et al. Decreases in colonic and systemic inflammation in chronic HIV infection after IL-7 administration. *PLoS Pathog.* 2014 Jan 30; 10(1):e1003890.
47. Brenchley JM, Price DA, Douek DC. HIV disease: fallout from a mucosal catastrophe? *Nat Immunol* 2006; 7: 235–9.
48. Lane HC, Masur H, Edgar LC, Whalen G, Rook AH, Fauci AS. Abnormalities of B-cell activation and immunoregulation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1983; 309: 453–8.
49. Reuter MA, Pombo C, Betts MR: Cytokine production and dysregulation in HIV pathogenesis: Lessons for development of therapeutics and vaccines. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2012; 23: 181–91.
50. Levy J. HIV and the Pathogenesis of AIDS, 3rd Edition. ASM Press; 2007. 644–700 p.

51. Levy J. HIV pathogenesis: 25 years of progress and persistent challenges. *AIDS*. 2009; 23 (2): 147-60.
52. Mutlu EA, Keshavarzian A, Losurdo J, Swanson G, Siewe B, Forsyth C, et al. A compositional look at the human gastrointestinal microbiome and immune activation parameters in HIV infected subjects. *A PLoS Pathog*. 2014 Feb; 10(2):e1003829.
53. Vujkovic-Cvijin I, Dunham RM, Iwai S, Maher MC, Albright RG, Broadhurst MJ, Hernandez RD, Lederman MM, Huang Y, Somsouk M, Deeks SG, Hunt PW, Lynch SV, McCune JM. Dysbiosis of the gut microbiota is associated with HIV disease progression and tryptophan catabolism. *Sci Transl Med*. 2013 Jul 10; 5(193):193ra91.
54. McHardy IH, Li X, Tong M, Ruegger P, Jacobs J, Borneman J, Anton P, Braun HIV Infection is associated with compositional and functional shifts in the rectal mucosal microbiota. *J Microbiome*. 2013 Oct 12; 1(1): 26.
55. Bessarab TP, Tsyganova EV. *CCR5 receptor antagonist. [Блокаторы рецепторов CCR5]*. In: Khaitov RM, editors. Immunology. Doctors' manual. Moscow; E-noto, 2016. (in Russian)
56. Dillon SM, Lee EJ, Donovan AM, Guo K, Harper MS, Frank DN, McCarter MD, Santiago ML, Wilson CC. Enhancement of HIV-1 infection and intestinal CD4⁺ T cell depletion ex vivo by gut microbes altered during chronic HIV-1 infection. *Retrovirology*. 2016 Jan 14; 13: 5. doi: 10.1186/s12977-016-0237-1.
57. Hager CL, Ghannoum MA. The mycobiome in HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2018 Jan; 13(1):69-72.
58. Carding SR, Davis N, Hoyle L. Review article: the human intestinal virome in health and disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Nov; 46 (9): 800-15.
59. Zevin AS, McKinnon L, Burgener A, Klatt NR. Microbial translocation and microbiome dysbiosis in HIV-associated immune activation. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016 Mar; 11(2): 182-90.
60. d'Ettorre G, Ceccarelli G, Giustini N, Serafino S, Calantone N, De Girolamo G, Bianchi L, Bellelli V, Ascoli-Bartoli T, Marcelini S, Turriziani O, Brenchley JM, Vullo V. Probiotics reduce inflammation in antiretroviral treated, HIV-infected individuals: Results of the «Probio-HIV» clinical trial. *PLoS One*. 2015 Sep 16; 10(9):e0137200. doi: 10.1371/journal.pone.0137200. eCollection 2015. PMID: 26376436.
61. Irvine S, Hummelen R, Hekmat S, Looman CW, Habbema JD, Reid G. Probiotic yogurt consumption is associated with an increase of CD4 count among people living with HIV/AIDS. *J Clin Gastroenterol*. 2010; 44 (9): 201-5.
62. Trois L, Cardoso E, Miura E. Use of probiotics in HIV-infected children: A randomized double-blind controlled study. *J Trop Pediatr*. 2008; 54 (1): 19-24.
63. Hummelen R, Chagalucha J, Butamanya NL, Koyama TE, Cook A, Habbema JD, Reid G. Effect of 25 weeks probiotic supplementation on immune function of HIV patients. *Gut Microbes*. 2011; 2 (2): 80-5.
64. Koryukhina NV, Bessarab TP, Ilyin VK, Kryukov AI. Experience of using a probiotic preparation for the treatment of HIV-positive persons with oropharyngeal candidiasis. *Immunology, allergology, infectology*. 2009; 2: 122 – 3. (in Russian)
65. Guinane S. The effectiveness of probiotics for managing diarrhoea in people with HIV infection: A critically appraised topic. *HIV Med*. 2013; 14: 187-90.
66. Haghighat L, Crum-Cianflone NF. The potential risks of probiotics among HIV-infected persons: Bacteraemia due to *Lactobacillus acidophilus* and review of the literature. *Int J STD AIDS*. 2016 Nov; 27 (13): 1223-30.
67. Faria MG, Tabora NA, Hernandez JC, Rugeles MT. Effects of prebiotics and probiotics on gastrointestinal tract lymphoid tissue in HIV infected patients. *Rev Med Chil*. 2017 Feb; 145(2): 219-29.
68. Kang Y, Cai Y. Altered Gut Microbiota in HIV Infection: Future Perspective of Fecal Microbiota Transplantation Therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2018 Jul 9.
69. Yoshida EM, Chan NH, Herrick RA, Amar JN, Sestak PM, Willoughby BC, Whittaker JS. Human immunodeficiency virus infection, the acquired immunodeficiency syndrome, and inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 1996 Jul; 23(1): 24-8.
70. Ho TH, Cohen BL, Colombel JF, Mehandru S. Review article: the intersection of mucosal pathophysiology in HIV and inflammatory bowel disease, and its implications for therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Nov; 40 (10):1171-86. doi: 10.1111/apt.12976. Epub 2014 Sep 30.
71. Bini EJ, Cohen J. Impact of protease inhibitors on the outcome of human immunodeficiency virus-infected patients with chronic diarrhea. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94: 3553 – 9.

Поступила 05.09.18

Принята в печать 27.09.2018

Сведения об авторах:

Халилулин Тимур Ренатович, канд. мед. наук, гастроэнтеролог, поликлиническое отделение МГЦ СПИД ДЗМ; **Мазус Алексей Израилевич**, доктор мед. наук, руководитель МГЦ СПИД ДЗМ; **Нагибина Маргарита Васильевна**, доктор мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России.