

*На правах рукописи*

Евдокимов Евгений Юрьевич

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ,  
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ДЕРМАТОЗОВ  
У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

3.1.22. Инфекционные болезни

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Москва 2023

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

**Научные консультанты:**

доктор медицинских наук, доцент Понежева Жанна Бетовна  
доктор медицинских наук, доцент Свечникова Елена Владимировна

**Официальные оппоненты:**

**Гаджикулиева Мадина Маратовна** - доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»

**Умбетова Карина Туракбаевна** - доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

**Хрянин Алексей Алексеевич** - доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии (лечебный факультет) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет»

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «\_\_\_»\_\_\_\_\_2023 года в \_\_\_\_ час. на заседании диссертационного совета 64.1.010.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и на сайте [www.crie.ru](http://www.crie.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_»\_\_\_\_\_2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

Доктор медицинских наук

**Николаева Светлана Викторовна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Количество людей, живущих с ВИЧ растет во всем мире. В Российской Федерации, на 2021 г., количество ВИЧ-инфицированных пациентов превысило 1,5 млн. человек, 70% из которых - молодые люди от 20 до 45 лет [Покровский В.В.2021, UNAIDS 2021].

Кожные заболевания могут встречаться у 80-90% больных ВИЧ-инфекцией [A. Merino-Ruisanchez 2021]. При этом у них, в отличие от пациентов без ВИЧ-инфекции, чаще встречаются тяжелые формы воспалительных дерматозов (себорейный дерматит, псориаз, атопический дерматит и др.), с вовлечением в процесс опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы и др. [Hickman R. J. 2022, Motumma A. 2019, Keita M. 2018].

Болезни кожи являются одними из самых распространенных не фатальных заболеваний в мире, которые существенно влияют на качество жизни больных [Seth D. 2017, Jindal S. 2018, Na С.Н. 2019, Meneguín S. 2020]. Воспалительные дерматозы (ВД) (себорейный дерматит, псориаз, атопический дерматит) – ассоциированы с нарушением регуляции Т-клеточного иммунитета и реализуются характерными для каждого дерматоза клиническими симптомами [Кубанова А.А. 2012, Wang A.2021].

Актуальными являются вопросы терапии воспалительных дерматозов у ВИЧ-инфицированных пациентов. Большой теоретический и практический интерес представляет перспектива применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у этих больных. В Российской Федерации отсутствует опыт применения современных ГИБП для лечения среднетяжелых и тяжелых форм ВД у ВИЧ-инфицированных пациентов [Puronen С. Е. 2019, Diedrich С. R. 2016].

### **Степень разработанности темы**

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) поражает все органы и системы [Sheybani, F. 2021] и может вызывать метаболические нарушения с нарушением апоптоза клеток кожи [Mahlangeni G.M. 2021].

Доказано, что ведущим, фактором развития воспалительных дерматозов (псориаз, атопический дерматит) является генетическая предрасположенность [García, M. S 2021, Løset M. 2019, Ran D. 2019], а важным дополнительным фактором - инфицирование кожных покровов. При этом распространенность ВД и влияние сопутствующих инфекционных поражений кожи на течение ВД у пациентов без ВИЧ-инфекции освещены шире [Гудинова Ж. В. 2018, Тихомиров Т. А. 2018 Flohr, C 2021, Phillips G. S. -2018], чем у ВИЧ инфицированных пациентов - [Немчанинова, О. Б. 2015, Claasens S. 2020]. Сопутствующие инфекционные поражения кожи у больных с ВД могут нести угрозу здоровью пациентов, в том числе изменять течение самих дерматозов и ухудшать качество жизни пациентов [Ганиев А. Г. 2020, Овсянников Д. Ю. 2016, Frazier W. 2020]. По мнению ученых, влияние ВД на качество жизни (HRQOL) у пациентов с ВИЧ-инфекцией исследовано недостаточно [Engelhard E.A.N. 2018, Rocha Trindade R.T. 2021, Popping S. 2021, Qubekile Y. 2022]. Важной причиной ухудшения качества жизни больных является психологический фактор формирующий психо-соматические изменения у больных [Моррисон А. В. 2013].

Частота встречаемости себорейного дерматита (СД) у ВИЧ-инфицированных больных составляет от 30 до 80%, у пациентов без ВИЧ - инфекции лишь у 5%, по этой причине СД вошел в число маркеров ВИЧ-инфекции [Sullivan AK. 2013]. С ВИЧ-инфекцией связывают более тяжелое течение СД. Ряд исследований указывает на взаимосвязь тяжести СД с количеством Т-хелперов в периферической крови [Хрянин А. А. 2020, Mahlangeni G.M. 2021], отдельные исследования выявили морфологические особенности СД у ВИЧ-инфицированных больных [Forrestel A.K. 2016]. При этом, недостаточно изучена связь кожной симптоматики СД с продукцией провоспалительных цитокинов у ВИЧ-инфицированных больных [Brites-Alves C. 2018, Welch J.L.2020, Osuji F. N. 2018].

Для ВИЧ-инфицированных пациентов с псориазом (Пс.), характерны атипичные и более тяжелые формы дерматоза, плохо поддающиеся общепринятой терапии [Alpalhão M. 2019, Queirós N. 2018]. Некоторые клинические формы псориаза напоминают синдром Рейтера или фульминантную эритродермию и имеют различные «оттенки» своих фенотипических вариантов [Morar N.2010, Queirós, N.2018]. У ВИЧ-инфицированных больных недостаточно исследован патогенез псориаза, связанный с

«осевыми» цитокинами (интерлейкин -17, фактор некроза опухоли (TNF)- $\alpha$ , IL-23, IL-22, интерферон (IFN)- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ ), при этом, в отдельных исследованиях указывается на участие интерлейкина -17A в репликации вируса ВИЧ [Wiche Salinas T.R. 2021].

У больных псориазом в первичных псориазных папулах преобладают Th1 CD8 + аутореактивные Т-клетки, в дальнейшем происходит переключение на направление Th17/Th22. В случае развития псориазной эритродермии соотношение Th1/Th2 изменяется и, в отличие от бляшечного псориаза, регистрируется повышение активности Th2 направления [Zhang P. 2014, Biedermann T. 2015, Syzon O.O 2018, Casciano F. 2018, Shao S. 2020]. У больных без ВИЧ-инфекции отмечается повышение количества Treg-клеток в псориазных бляшках [Marson A. 2007, Bovenschen H.J. 2011]. При этом количество Treg-клеток в периферической крови у ВИЧ-инфицированных больных на начальном этапе заболевания повышено [Nussbaum, L2021, Paiardini M 2013], в то же время отмечается функциональная несостоятельность этих клеток, связанная с повышением продукции IL-17 [Sakaguchi S. 2008].

В отдельных исследованиях акцентируется внимание на сложности терапии псориаза у ВИЧ-инфицированных больных [Nakamura M. 2018]. Лечение тяжелых форм псориаза, особенно эритродермии, основанное на использовании стероидов имеет свои ограничения [Radix A 2016], связанные с нарушением водно-электролитного баланса у ВИЧ-инфицированных больных [Musso C.G 2016]. Влияние тяжелого течения псориаза на качество жизни ВИЧ-инфицированных больных, сложности его терапии недостаточно освещены в современной медицинской литературе.

Кожный зуд у ВИЧ-инфицированных больных является самым распространенным кожным симптомом [Екре О. 2020]. При атопическом дерматите (АтД) зуд является основным симптомом [Frazier W 2020]. Его влияние на качество жизни пациентов в совокупности с другими симптомами АтД у больных без ВИЧ-инфекции исследованы более полно [Ефанова Е. Н. 2019, Кудрявцева А. В. 2018, Барцевич И. Г. 2014, Cork M.J. 2020], чем у ВИЧ-инфицированных пациентов [Евдокимов Е. Ю. 2020].

В опубликованных исследованиях [Nusbaum K.B. 2021, Cedeno-Laurent F. 2011, Ong, P.Y.2016, Sodré C.S. 2020] по вопросу распространенности атопического дерматита среди ВИЧ-инфицированных пациентов и сочетанию с инфекционными поражениями кожи, не раскрыта проблема взаимосвязи кожной симптоматики с количеством CD4+-лимфоцитов, вирусной нагрузкой и стадией ВИЧ-инфекции. Также требуются исследования продукции цитокинов у ВИЧ-инфицированных больных с АтД [Kelsey B Nusbaum 2021, Ishiguro-Oonuma T. 2015].

Исходя из актуальности рассмотренных выше вопросов, были сформулированы цель и задачи исследования.

**Цель исследования:** Оптимизация у ВИЧ-инфицированных больных диагностики, мониторинга воспалительных дерматозов (себорейный дерматит, псориаз, атопический дерматит) и терапии псориаза на основании изучения клинкоморфологических, иммунопатогенетических аспектов и оценки качества жизни, связанного со здоровьем.

#### **Задачи исследования**

1. Изучить у ВИЧ-инфицированных больных частоту встречаемости воспалительных дерматозов (СД, Пс, АтД) и их связь с инфекционной патологией кожных покровов.
2. Оценить влияние воспалительных дерматозов на качество жизни ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции.
3. Выявить особенности проявления и течения себорейного дерматита у ВИЧ-инфицированных больных.
4. Определить клинко-иммунологические и гистохимические особенности псориаза в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции и содержания CD4+-лимфоцитов.
5. Оценить у ВИЧ-инфицированных больных клинко-патогенетические особенности атопического дерматита.

6. Изучить влияние антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных больных на течение воспалительных дерматозов (себорейный дерматит, псориаз, атопический дерматит).
7. Оптимизировать и обосновать алгоритм диагностики, мониторинга воспалительных дерматозов у ВИЧ-инфицированных больных и разработать научно обоснованный метод терапии псориаза.

### **Научная новизна**

- Впервые у ВИЧ-инфицированных больных установлена связь степени тяжести воспалительных дерматозов (себорейного дерматита, псориаза, атопического дерматита) с количеством сопутствующих инфекционных поражений кожи.
- Впервые проведен сравнительный анализ качества жизни, связанного со здоровьем, у ВИЧ-инфицированных пациентов с воспалительными дерматозами (ВД), ВИЧ-инфицированных без ВД и больных воспалительными дерматозами без ВИЧ-инфекции и установлена значимость психологического фактора в прогрессировании ВД у пациентов с ВИЧ.
- Впервые проведена оценка показателей системного воспаления (PLR, NLR и Sii) у ВИЧ-инфицированных пациентов с ВД в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции и степени тяжести воспалительного дерматоза в группах сравнения и установлена прямая взаимосвязь показателя системного воспаления (Sii) со стадией ВИЧ-инфекции и степенью тяжести воспалительных дерматозов.
- Впервые у ВИЧ-инфицированных больных выявлены клинко-иммунологические и иммуногистохимические особенности себорейного дерматита, псориаза и атопического дерматита.
- Проведена оценка влияния антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных больных на течение воспалительных дерматозов и определена значимость своевременной АРТ для улучшения качества жизни пациентов.
- Впервые в Российской Федерации у ВИЧ-инфицированных больных со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза проведена оценка клинической эффективности и безопасности применения ингибитора интерлейкинов – препарата генно-инженерной биологической терапии.

## Теоретическая и практическая значимость работы

- Результаты исследований дополняют представления о патогенезе ВИЧ-инфекции и воспалительных дерматозов, понимание особенностей локального и системного иммунного ответа у пациентов с ВИЧ-инфекцией и воспалительными дерматозами.
- На современном методологическом уровне у ВИЧ-инфицированных больных представлена характеристика, частота воспалительных дерматозов (СД, Пс, АтД), структура инфекционных поражений кожи в зависимости от тяжести дерматоза и показано влияние воспалительных дерматозов на качество жизни ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от стадии ВИЧ.
- У ВИЧ-инфицированных больных с воспалительными дерматозами усовершенствован и внедрен в практику патогенетически обоснованный метод мониторинга ВИЧ-инфекции на основании оценки тяжести воспалительных дерматозов. Показана возможность оценки состояния ВИЧ-инфицированного пациента по динамике клинических симптомов воспалительных дерматозов и показателя системного воспаления (Sii). Разработан алгоритм диагностики ВИЧ-инфекции и прогноза тяжести воспалительных дерматозов на основании оценки уровня индекса системного воспаления Sii и показателей визуально-аналоговой шкалы «ВАШ» кожных симптомов.
- Установлено влияние антиретровирусной терапии на изменения психологической компоненты у ВИЧ-инфицированных больных (опросник SF-36) и показана значимость АРТ для улучшения кожного статуса у пациентов с воспалительными дерматозами.
- Разработана методология оценки необходимости проведения системной терапии псориаза у ВИЧ-инфицированных больных и предложен оптимальный современный алгоритм лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза у ВИЧ-инфицированных пациентов с применением генно-инженерной биологической терапии.



## **Методология и методы исследования**

Методологическая основа данной диссертационной работы спланирована согласно поставленной цели и задачам. Основой для работы служили исследования российских и зарубежных ученых в области дерматологии, инфекционных болезней, клинической медицины и медицинской статистики. Спланированная работа включает в себя последовательное применение методов научного анализа эпидемиологических, клинико-лабораторных и статистических данных. Исследование эпидемиологических и клинических особенностей воспалительных дерматозов, протекающих на фоне ВИЧ инфекции выполнено по принципу сплошного скрининга. В проспективном наблюдательном/когортном открытом сравнительном исследовании участники были распределены в группы в зависимости от наличия ВИЧ-инфекции и воспалительных дерматозов (СД, Пс, АтД). Дизайн исследования включал применение клинических, лабораторных, аналитических и статистических методов: описательной, сравнительной непараметрической статистики с использованием современных методик статистического анализа - логистическая регрессия, кластерный бустинг и ROC-анализ. Полученные результаты проанализированы, систематизированы, изложены в главах собственных исследований. По результатам работы сформулированы выводы и практические рекомендации, обозначены перспективы дальнейшей разработки темы.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. У 40% ВИЧ-инфицированных больных наблюдаются воспалительные дерматозы (себорейный дерматит, псориаз, атопический дерматит), из которых у 42% отмечаются инфекционные поражения кожи. Определена выраженная прямая корреляция сопутствующего инфицирования кожи с тяжестью воспалительных дерматозов  $r = 0,727$ ; ( $p < 0,05$ ).
2. У ВИЧ-инфицированных пациентов воспалительные дерматозы статистически значимо ухудшают качество жизни за счет психологической компоненты здоровья (по опроснику SF-36) в зависимости от стадии ВИЧ ( $p < 0,05$ ). Выявлена прямая взаимосвязь тяжести воспалительных дерматозов с содержанием CD4+лимф., вирусной нагрузкой и стадией ВИЧ-инфекции.

Антиретровирусная терапия улучшает течение воспалительных дерматозов у 30% больных с повышением качества жизни к 12 неделе лечения.

3. У ВИЧ-инфицированных больных индекс системного иммунного воспаления (Sii) имеет выраженную прямую связь с тяжестью воспалительных дерматозов и стадией ВИЧ-инфекции. Антиретровирусная терапия положительно влияет на клинические проявления (кожный зуд, эритема по шкале «ВАШ») и статистически значимо снижает индекс системного иммунного воспаления (Sii) через месяц от начала лечения.
4. Иммунологические особенности воспалительных дерматозов у ВИЧ-инфицированных пациентов обусловлены преобладанием цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) над количеством Т-хелперов (CD4+) в коже и повышением продукции INF- $\gamma$ ; IL-18 и IL-21 в периферической крови.
5. Включение в комплексную терапию у ВИЧ-инфицированных больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза ингибитора интерлейкинов (Нетакимаб) на фоне антиретровирусной терапии является клинически эффективным и безопасным.
6. Научно обоснован и разработан алгоритм диагностики, мониторинга ВИЧ-инфекции и прогноза тяжести воспалительного дерматоза, включающий оценку интенсивности проявлений кожных симптомов и показателя индекса системного иммунного воспаления (Sii) в динамике.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Результаты исследования внедрены в практическую работу ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ, деятельность клинического отдела инфекционной патологии и используются в учебном процессе образовательного центра ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора для обучения врачей, клинических ординаторов, аспирантов.

Издано методическое пособие для врачей:

1. Е.Ю. Евдокимов, «Псориаз у ВИЧ-инфицированных больных: клинко-патогенетические особенности, диагностика и дифференциальная диагностика, терапевтические подходы» Е.Ю. Евдокимов, Ж.Б. Понежева, Е.В. Свечникова, Е.А. Горелова, М.А. Моржанаева.

2. Разработана и оформлена программа ЭВМ-анкетирования по мониторингу кожных заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных «Анкета диагностики наличия кожного заболевания у пациента» (свидетельство № 2022680990 от 09.11.2022г).

3. Разработано и оформлено свидетельство на программу для ЭВМ № 2023615118 от 20.03.2023 «Оценка течения ВИЧ-инфекции у ВИЧ-инфицированных больных с себорейным дерматитом».

4. Разработана и оформлена программа ЭВМ по мониторингу приверженности ВИЧ-инфицированных пациентов приверженности АРТ «Контроль приверженности ВИЧ-инфицированных пациентов с себорейным дерматитом к антиретровирусной терапии» (свидетельство № 2023616451 от 27.03.2023г).

### **Личное участие соискателя**

Автору принадлежит идея диссертационной работы, научное обоснование и разработка дизайна исследования, формирование цели и задач исследования, анализ научных публикаций, сбор биологического материала, планирование и проведение исследований. Личное ведение пациентов, создание базы данных, проведение статистического анализа, обобщение полученных результатов с формированием выводов, разработкой предложений по диагностике и мониторингу воспалительных дерматозов у пациентов.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Значимость результатов диссертационной работы подтверждена объемом проанализированного материала, применением современных методов исследования, проведенным анализом и трактовкой выверенных показателей, статистической обработкой данных, соблюдением принципов доказательной медицины.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на конгрессах и научно-практических конференциях различного уровня:

-XXI юбилейная Всероссийская научно-практическая конференция, посвященная 80-летию кафедры инфекционных болезней имени Г.П. Руднева, Москва, Махачкала. 2016 г.

-IX-й ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням с международным участием Москва. 27-29 марта 2017 г.

- Онлайн-конгресс с международным участием «Молекулярная диагностика и безопасность 2021. COVID-19 28-29 апреля 2021 года.

- 11 Межрегиональный форум дерматовенерологов и косметологов Москва, 5-6 октября 2021г.

-Всероссийский конгресс с международным участием «ВИЧ-инфекция: трансформация подходов и эффективный баланс» г. Москва 12 – 13 декабря 2022 г.

Результаты диссертационного исследования представлены в материалах и сборниках научно-практических конференций в Российской Федерации:

- на IX научно-практической конференции Южного федерального округа «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (Краснодар, май 2014 г.);

- в материалах X научно-практической конференции Южного федерального округа с международным участием (Краснодар, май 2015 г.);

- на XIII научно-практической конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства» (Москва, 2015 г.); в Материалах VI Всероссийской научно-практической конференции (Обнинск, октябрь 2015 г.);

- Материалах межрегионального форума специалистов с заседанием профильной комиссии по специальности «Инфекционные болезни» Министерства здравоохранения РФ (Краснодар, июнь 2016 г.);

- на XIV Научно-практической конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства» (Москва, октябрь 2016 г.); XXI юбилейной Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 80-летию кафедры инфекционных болезней им. академика Г.П. Руднева «Актуальные вопросы инфекционных болезней в клинике и эксперименте» (Москва, (Махачкала), октябрь 2016 г.);

- VII Межрегиональном форуме дерматологов и косметологов (Москва, октябрь 2017 г.); на 9-м ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (Москва, март 2017 г.);

- в Материалах XII научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционной патологии юга России» (Краснодар, май 2019 г.);

- в Материалах X Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные болезни как междисциплинарная проблема – вчера, сегодня, завтра.» Под ред. В.И. Покровского. (Москва, 2019 г.);

- в Материалах VI конгресса Евро-азиатского общества по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, май 2020 г.);

- на XII Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием. Под ред. академика РАН В.И. Покровского (Москва, 2020 г.).

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, а именно пункту 2 в части изучения клинических проявлений инфекционного процесса и прогнозирования течения заболевания и его исходов, и пункту 3 в части диагностики инфекционных болезней с использованием клинических, генетических, иммунологических, биохимических, инструментальных и других методов исследования.

### **Публикации**

Основные научные результаты исследования опубликованы в 38 печатных работах, в том числе 21 - в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных научных результатов диссертаций, из них – 6 в журналах, индексируемых в международной реферативной базе Scopus.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация представлена в виде рукописи, изложена на 287 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 9 глав результатов исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, включающего 546 источников, в том числе 113 отечественных и 433 зарубежных авторов, иллюстрирована 60 таблицами, 86 рисунками, 4-мя клиническими примерами.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Работа выполнена в рамках НИР в клиническом отделе инфекционной патологии ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора. В исследование были включены пациенты в возрасте от 18 до 45 лет. Критериями включения в исследование служили наличие лабораторно подтвержденной ВИЧ-инфекции для групп I и II, отсутствие ВИЧ-инфекции для пациентов группы III. Установленный диагноз воспалительного дерматоза - себорейный дерматит, псориаз, атопический дерматит- для групп I и III, их отсутствие - для пациентов группы II. Обязательно наличие подписанного пациентом информированного согласия на участие в исследовании.

Дизайн исследования и количество пациентов в группах указаны на рисунке 1.

## ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

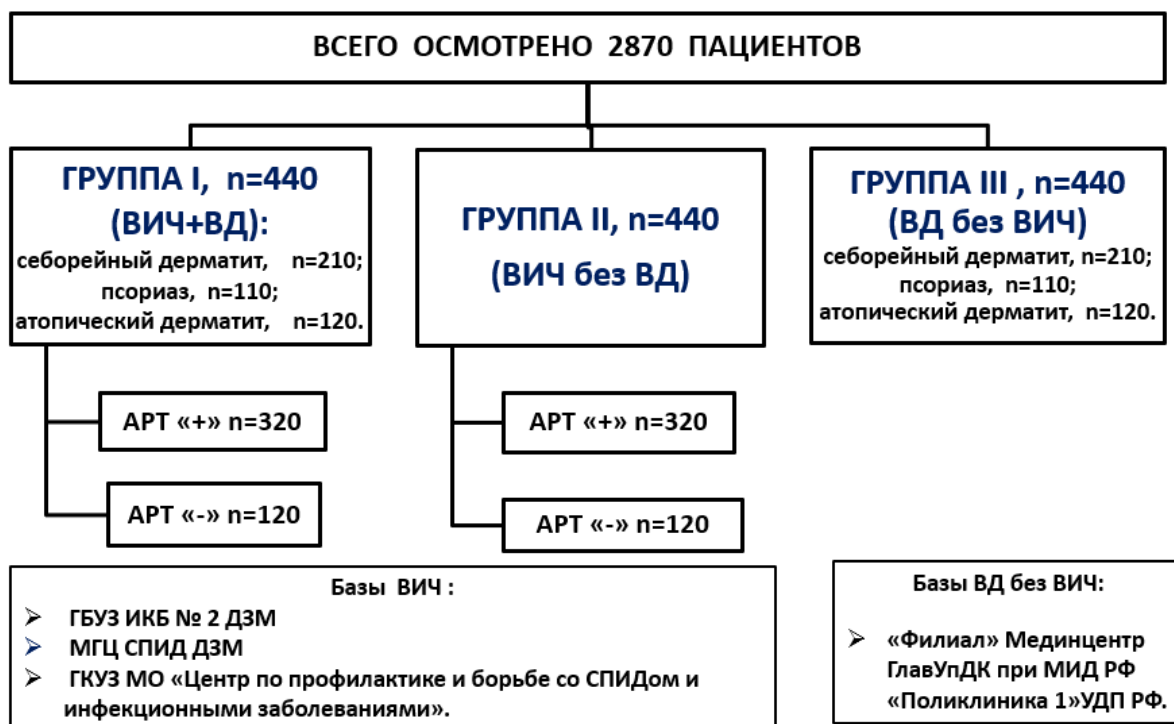


Рисунок 1 - Дизайн исследования, количество пациентов в группах, основные базы, на которых набирались пациенты в исследование

Исследование проводилось в несколько этапов. Основные этапы и количество пациентов на каждом этапе представлены на рисунке 2.

I этап (n=2870)	II этап (n=1320)	III этап (n=880)	IV этап (n=27)
<p>Изучение частоты встречаемости заболеваний кожи у ВИЧ-инфицированных больных. Исследование сочетаемости себорейного дерматита, псориаза, атопического дерматита с другими сопутствующими инфекционными заболеваниями кожи у ВИЧ-инфицированных больных.</p>	<p>Исследование качества жизни в группах, сравнительная оценка тяжести течения ВД в группах I и III. Изучение выраженности симптомов ВД в зависимости от стадий ВИЧ-инфекции, вирусной нагрузки и количества CD4+лимфоцитов. Оценка влияния АРТ на течение себорейного дерматита, псориаза, атопического дерматита.</p>	<p>Выявление патогенетических различий себорейного дерматита, псориаза, атопического дерматита в группах I и III. Исследование количества CD4+-CD8+-лимфоцитов, в пораженной коже у больных СД, псориазом и АтД. Анализ продукции основных цитокинов ВД в коже и периферической крови в подгруппах относительно показателей индексов системного воспаления.</p>	<p>Оценка схемы терапии псориаза в группе ВИЧ инфицированных больных с применением ГИБП. Разработка диагностических и лечебных мероприятий для ВИЧ-инфицированных пациентов с ВД.</p>

Рисунок 2 - Этапы исследования и количество больных, включенных в исследование на каждом этапе

Исследование качества жизни в группах проводили по опроснику «Оценки качества жизни SF-36», Дерматологическому индексу качества жизни (DLQI). Тяжесть течения ВД в группах I и III оценивали с применением индекса DIDS (Дерматологический индекс тяжести дерматоза), а также использовали: Индекс тяжести себорейного дерматита (SDASI), Индекс распространенности и тяжести псориаза (PASI), Индекс тяжести атопического дерматита (SCORAD). Анализ тяжести кожных симптомов ВД выполняли с помощью Визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) в зависимости от стадий ВИЧ-инфекции, вирусной нагрузки и количества CD4+лимфоцитов.

Верификация инфекционных поражений кожи проводилась согласно клиническим рекомендациям по диагностике соответствующих заболеваний.

Определяли количество CD4+ и CD8+- лимфоцитов в коже и в цельной крови у больных СД, псориазом и АтД. Анализировали продукцию цитокинов (IL-17, IL-18, IL-21, IFN $\gamma$ ) и динамику индексов системного воспаления (PLR, NLR, Sii) в подгруппах, получающих АРТ («АРТ+») и не получающих АРТ («АРТ-»).

Количество CD4+ и CD8+-лимфоцитов в пораженной коже у больных с воспалительными дерматозами оценивали иммуногистохимическим методом на базе патоморфологического отделения ФГБУ НМИЦ «онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ. Продукцию цитокинов (IL-17, IL-18, IL-21, IFN $\gamma$ ) в периферической крови оценивали в подгруппах в зависимости от терапии ВИЧ-инфекции (АРТ), от тяжести ВД и показателей системного воспаления (PLR, NLR, Sii) на базе клинического отдела инфекционной патологии ЦНИИЭ Роспотребнадзора.

Для проведения статистического анализа использовали операционную систему Windows 10. Применяли современные пакеты статистического анализа: STATGRAPHICS plus, STATISTICA for Windows версии 10. Для оформления результатов исследований применялись пакеты из системы «Microsoft Office». Для оценки клинической эффективности проводимой терапии среднетяжелых и тяжелых форм ВД применяли критерии оценки качества проводимой терапии: интенсивность регресса клинической симптоматики и уменьшение показателей индексов тяжести ВД, временная продолжительность основных симптомов дерматоза, а также частота развития осложнений или побочных эффектов.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Из осмотренных 2870 ВИЧ-инфицированных пациентов ВД были выявлены у 1120 (39%) пациентов, из них себорейный дерматит - у 924 (32,2%), псориаз - у 84 (2,9%), атопический дерматит – у 112 (3,9%) пациентов. При оценке частоты сопутствующих инфекционных поражений кожи в группах было установлено, что в группе I инфекционные поражения отмечались у 184 (41,8%) человек, в группе II - у 131 (29,8%) пациентов, а в группе III –у 102 (23,2%) больных.

В ходе исследования сочетания ВД и сопутствующих инфекционных поражений кожи определено, что в большинстве случаев у больных диагностировали одновременно несколько инфекционных заболеваний кожи. Среди выявленных моно-



инфекций преобладали изолированные вирусные поражения кожи, связанные с вирусами *Herpes simplex*, *Herpes zoster* и различными серотипами *Human papillomavirus* (вирусные бородавки кожи, аногенитальные бородавки, контагиозный моллюск).

Моно-инфекционные микотические поражения чаще вызывались грибами рода *Malassezia* и *Candida*, а также дерматофитами - *Trichophyton*, *Microsporum* и *Epidermophyton*. Бактериальные поражения кожи чаще ассоциировались с *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactice*.

Установлено, что количество инфекционных поражений кожи, вызванные несколькими инфекционными агентами в группах I и II составили 19,1% и 13,4% соответственно, достоверно преобладало над количеством поражений в группе III - 8,9%. При этом количество вовлеченных в поражение кожных локусов у ВИЧ-инфицированных пациентов с ВД было больше, чем у пациентов с ВИЧ-инфекцией и без ВД.

Анализ взаимосвязи сопутствующих инфекционных поражений кожи с основными показателями ВИЧ-инфекции в группах I и II установил поражения кожи у 19,8% ВИЧ-инфицированных пациентов с ВД на 4-й стадии ВИЧ-инфекции, а в группе ВИЧ-инфицированных без ВД – 12,5% ( $p < 0,05$ ). При расчете корреляционного коэффициента Пирсона ( $r$ ) взаимосвязи стадии ВИЧ-инфекции и количества инфекционных поражений кожи в группе I установлена выраженная прямая корреляция ( $r = 0,727$ ;  $p < 0,05$ ), а для уровня CD4+ - лимфоцитов и количества сопутствующих инфекционных поражений кожи обратная корреляционная взаимосвязь ( $r = - 0,741$ ;  $p < 0,05$ ). В группе II определена положительная корреляция стадий ВИЧ с количеством инфекционных поражений кожи ( $r = 0,608$ ;  $p < 0,05$ ) и отрицательная корреляционная взаимосвязь количества CD4+-лимфоцитов с выраженностью инфекционных агентов ( $r = - 0,636$ ;  $p < 0,05$ ).

**Исследование качества жизни связанного со здоровьем** выявило, что показатели шкал «оценки качества жизни» SF-36: (физическое функционирование (PF), ролевое функционирование (RP), интенсивность боли (BP), общее состояние здоровья (GH), жизненная активность (VT), социальное функционирование (SF),

ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE) и психическое здоровье (MH)) имели более выраженные отклонения в группах по объединенному показателю ментального здоровья (MH – VT+SF+RE+MH), относительно объединенного показателя физического здоровья (PH – PF+RP+BP+GH). Полученные результаты представлены на рисунке 3.

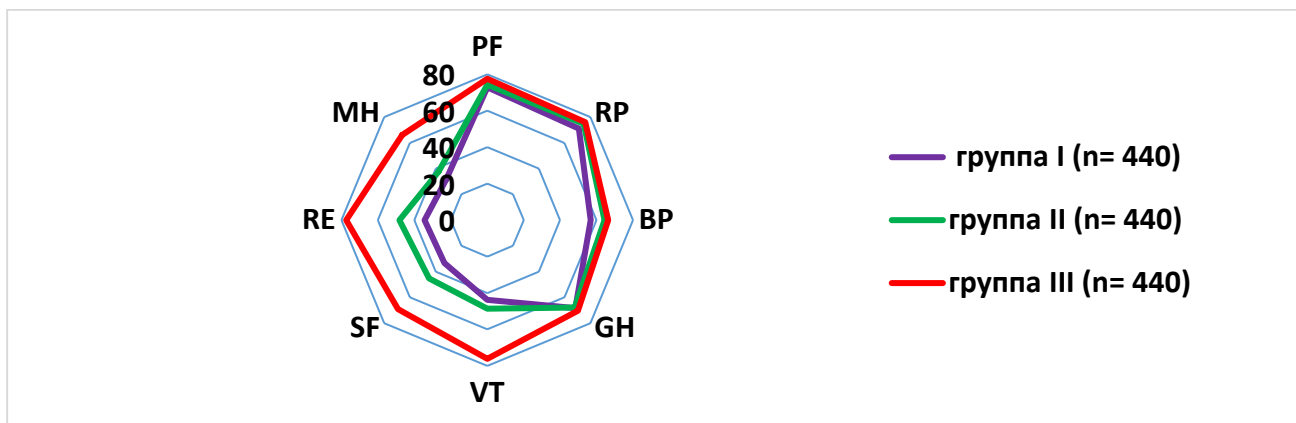


Рисунок 3 - Сравнение шкал опросника «оценка качества жизни» SF-36 в группах I, II и III

Медиана объединяющей психологической компоненты MH в группах составила: I - 38,6 ЕД, II - 50,1ЕД и III - 77,6 ЕД. Ухудшение качества жизни (снижение объединяющей психологической компоненты - MH) у пациентов группы I зависело от тяжести ВД, а максимальное снижение MH отмечалось у пациентов с тяжелыми формами псориаза (23,1 ЕД.) и атопического дерматита (23,3 ЕД.).

В ходе определения влияния АРТ на качество жизни ВИЧ-инфицированных больных с ВД установлено, что через 3 месяца от начала АРТ (подгруппа IA) регистрировали достоверное улучшение объединяющей компоненты MH качества жизни (медиана для себорейного дерматит в начале исследования - 42,2 ЕД и через 3 мес. - 68,5 ЕД; Псориаз – 36,4 ЕД и 52,2 ЕД; Атопический дерматит – 37,7 ЕД и 49,6 ЕД соответственно) в подгруппе не получающих АРТ (подгруппа IB) (медиана СД – 36,5 ЕД и 37,1 ЕД; Пс. – 32,3 ЕД и 33,7 ЕД; АтД – 38,2 ЕД и 35,3 ЕД соответственно) ( $p < 0,05$ ).

При оценке качества жизни с применением индекса DLQI, позволяющем выявить нуждаемость в системной терапии ВД, установлено, что в группе I индекс DLQI превысил пороговые 10 баллов у 127 (28,8%), а в группе III у 62 (14,1%)

пациентов ( $p < 0,05$ ). Анализ взаимосвязи индекса DLQI с основными показателями ВИЧ-инфекции выявил, что ухудшение качества жизни имеет прямую корреляцию со стадией ВИЧ-инфекции и обратную - с количеством CD4+-лимфоцитов. Так на 2-ой стадии ВИЧ-инфекции большое и чрезвычайно большое (DLQI 11-30 баллов) влияние на качество жизни отметили 32,3% больных, а на 4-й стадии - 61,4%, коэффициент Пирсона для данных показателей составил  $r = 0,781$ ; ( $p < 0,05$ ).

**Исследование клинико-лабораторных особенностей себорейного дерматита** у ВИЧ-инфицированных пациентов выявило, что у 29 (14%) человек развитие СД совпало с выявлением у них ВИЧ-инфекции.

Взаимосвязь основных показателей ВИЧ-инфекции у больных с СД анализировали относительно тяжести СД (индекс SDASI) выделяли: легкую степень тяжести СД - SDASI 0-5,4 балла, среднетяжелую - SDASI - 5,5-8,4 и тяжелую SDASI более 8,4 отображено в таблице 1.

Таблица 1 - Распределение ВИЧ-инфицированных больных с себорейным дерматитом в зависимости от тяжести себорейного дерматита (значений SDASI) и показателей ВИЧ-инфекции

Показатели ВИЧ-инфекции у больных СД (n=210)		легкое		среднетяжелое		тяжелое	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Клиническая стадия ВИЧ-инфекции							
1	2 стадия ВИЧ	18	8,6	22	10,5	7	3,3
2	3 стадия ВИЧ	20	9,5	29	13,8	22	10,5
3	4 стадия ВИЧ	13	6,2	25	11,9	54	25,7
Количество РНК копий ВИЧ на миллилитр (log10)							
1	> 100 000 ( $\log \geq 5$ )	15	7,1	26	12,4	18	8,6
2	1000 – 99999 ( $\log \geq 3 - <5$ )	18	8,6	24	11,4	31	14,8
3	<50 – 999 ( $\log <3$ )	18	8,6	26	12,4	34	16,2
Количество CD4+-лимфоцитов на миллилитр							
1	$\geq 500$	13	6,2	20	9,5	14	6,7
2	200 - 499	14	6,7	25	11,9	29	13,8
3	$\leq 199$	24	11,4	31	14,8	40	19,1

Примечание: 2 стадия ВИЧ – представлена пациентами стадий 2А, 2Б, 2В; 4 стадия ВИЧ – представлена пациентами стадии 4А.

Как видно из таблицы 1 тяжелые формы СД чаще регистрируются на продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции и при существенном снижении количества Т-

хелперов. Исследование связи различных клинических форм себорейного дерматита и стадий ВИЧ-инфекции показано на рисунке 4.

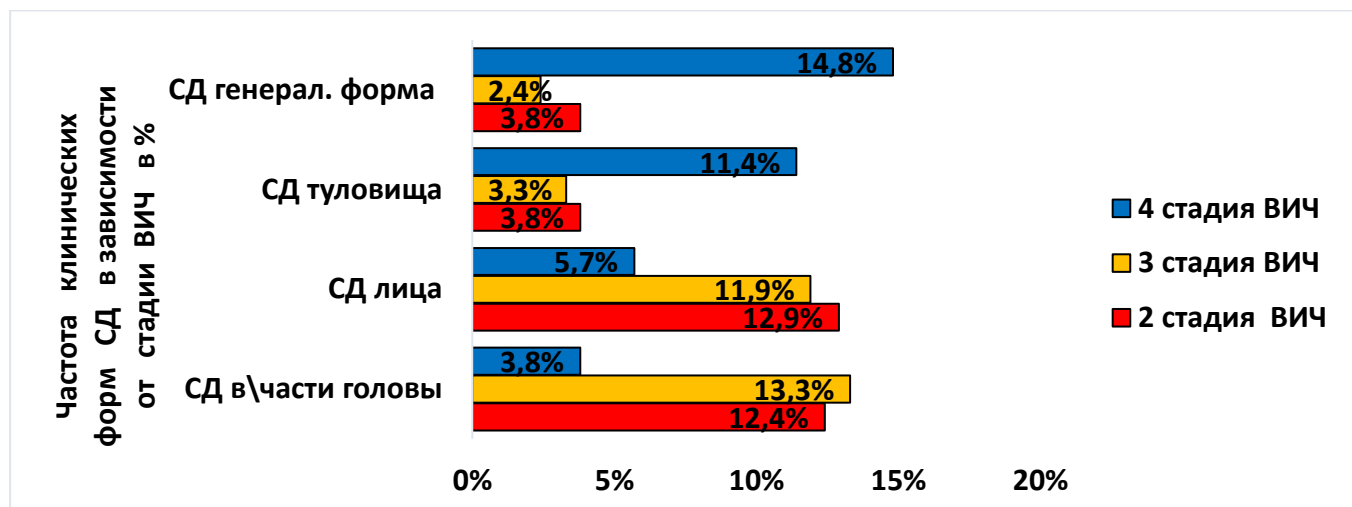


Рисунок 4 - Частота клинических форм себорейного дерматита у ВИЧ-инфицированных больных в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции (в %)

Из рисунка следует, что нарастание распространенных форм СД регистрировалось вместе с нарастанием стадий ВИЧ. Так, на 4-й стадии ВИЧ-инфекции чаще встречались генерализованные формы СД (14,8%) и СД с поражением кожи туловища (11,4%), значительно реже наблюдали ограниченные формы СД в виде поражения кожи лица (5,7%) и волосистой части головы (3,8%). На 2 стадии и на 3 стадии ВИЧ-инфекции, наоборот, чаще встречались изолированные формы СД с поражением кожи лица и головы ( $p < 0,05$ ). Таким образом установлена прямая выраженная корреляционная связь кожных проявлений себорейного дерматита со стадией ВИЧ-инфекции  $r=0,778$ ; ( $p < 0,01$ ).

Анализ тяжести СД в группах I и III представлен в таблице 2.

Таблица 2 - Распределение больных по степени тяжести себорейным дерматитом в группах I и III

№ п/п	Больные	Степени тяжести СД (SDASI)					
		Легкая		Среднетяжелая		Тяжелая	
		Абс.	%(ДИ95%)	Абс.	%(ДИ95%)	Абс.	%(ДИ95%)
1*	Группа I n=210	51	24,3(21,1±27,5)	76	36,2(30,4±42,1)	83	39,5(31,7±47,3)
2*	Группа III n=210	158	75,2(68,3±82,1)	41	19,5(16,3±22,7)	11	5,2(3,1±7,3)
$p < 0,05$			2-1		1-2		1-2

Примечание: - межгрупповое различие показателей значимо ( $p < 0,05$ ), где \* - номер строки.

Тяжелое течение СД в группе I фиксировалось у 39,5% пациентов, в группе III – у 5,2%.

Данные по определению концентрации IFN- $\gamma$  у больных СД в группах сравнения отображены в таблице 3.

Таблица 3 - Показатели IFN- $\gamma$  (пг/мл) у больных в группах I, II и III (ВИЧ+себорейный дерматит; ВИЧ; себорейный дерматит без ВИЧ) в зависимости от показателей ВИЧ-инфекции (группы I и II)

Параметры ВИЧ инфекции	Показатели	IFN- $\gamma$			P p<0,05
		Группа I (n=40)	Группа II (n=40)	Группа III (n=38)	
1	2	3*	4*	5*	
Стадия ВИЧ-инфекции	Стадия – 2	23,8 $\pm$ 4,3	19,5 $\pm$ 3,2	10,12 $\pm$ 2,23	3-5; 4-5
	Стадия – 3	21,5 $\pm$ 3,2	20,3 $\pm$ 3,5		3-5; 4-5
	Стадия – 4	27,6 $\pm$ 3,1	21,2 $\pm$ 3,5		3-5; 4-5
Количество РНК копий ВИЧ на мл. (log10)	log $\geq$ 5	27,3 $\pm$ 2,8	21,3 $\pm$ 2,8	10,12 $\pm$ 2,23	3-5; 4-5
	log $\geq$ 3 - < 5	23,2 $\pm$ 3,7	20,5 $\pm$ 3,7		3-5; 4-5
	log < 3	22,4 $\pm$ 4,1	20,4 $\pm$ 4,1		3-5; 4-5
Количество CD4+-лимфоцитов на мкл.	$\geq$ 500	13,7 $\pm$ 2,8	12,8 $\pm$ 2,5	10,12 $\pm$ 2,23	-
	200 - 499	28,4 $\pm$ 3,3	24,7 $\pm$ 3,3		3-5; 4-5
	$\leq$ 199	30,8 $\pm$ 4,5	27,9 $\pm$ 4,7		3-5; 4-5

Примечание: - различия значимы, где \* значения столбиков 3, 4 и 5.

В исследовании установлено, что средняя концентрация INF- $\gamma$  в сыворотке крови у ВИЧ- инфицированных больных с СД значимо повышена и ее нарастание связано со стадий ВИЧ-инфекции  $r = 0,682$  ( $p < 0,05$ ) и вирусной нагрузкой  $r = 0,731$  ( $p < 0,05$ ). Исследование зависимости концентрации INF- $\gamma$  от количества CD4+-лимфоцитов показало обратную зависимость: по мере снижения количества CD4+-лимфоцитов, у больных нарастает количество INF- $\gamma$   $r = - 0,722$ ; ( $p < 0,05$ ).

### Особенности течения псориаза у ВИЧ-инфицированных пациентов

22 (20%) пациента из группы I развитие псориаза связали с выявлением у них ВИЧ-инфекции.

Распределение клинических форм псориаза в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции представлено на рисунке 5.

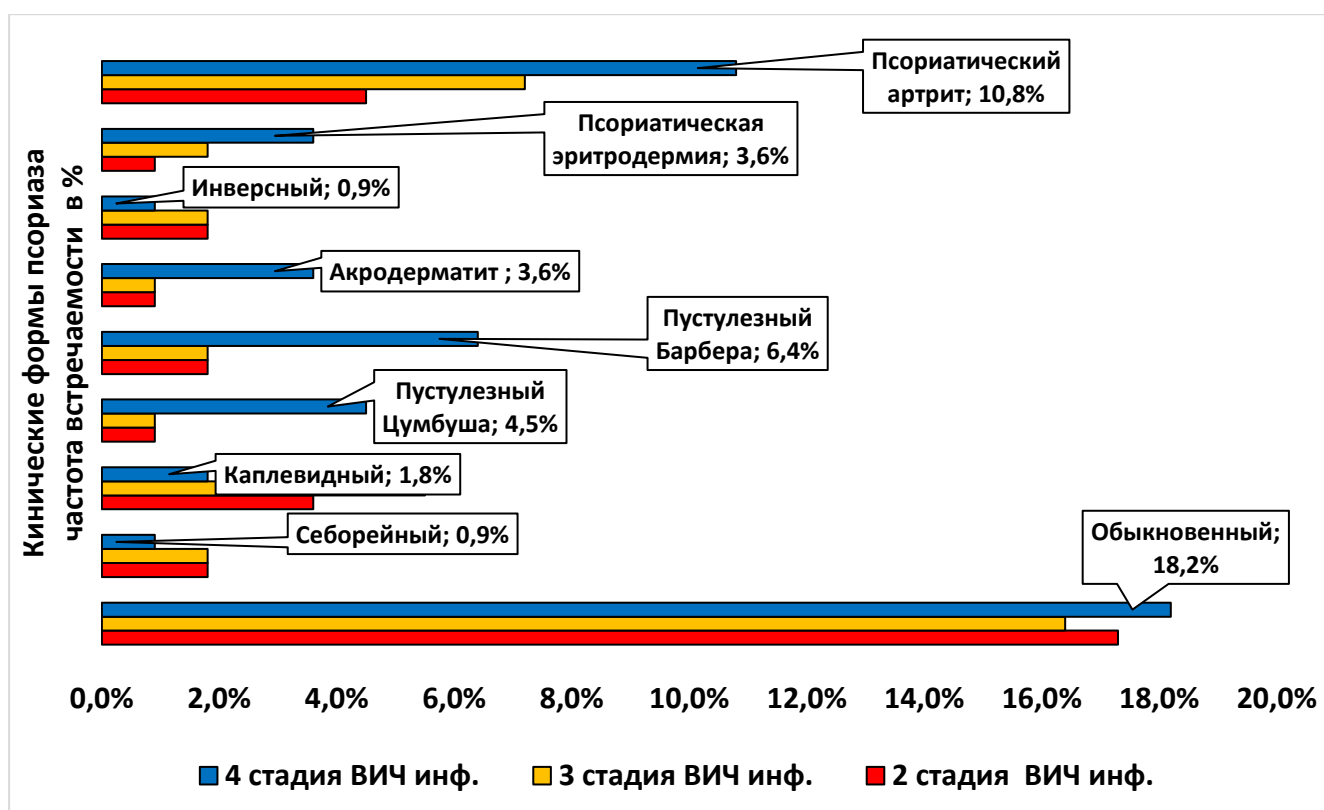


Рисунок 5 - Частота клинических форм псориаза в зависимости от стадий ВИЧ-инфекции

Выявлено, что по мере нарастания стадии ВИЧ-инфекции нарастает количество тяжелых форм псориаза и фиксируется снижение количества каплевидного и себорейного псориаза.

В зависимости от тяжести псориаза (индекс PASI) выделяли: легкое - PASI до 10 баллов, среднетяжелое - PASI 10-20 и тяжелое PASI > 20 течение псориаза, распределение больных в группах I и III отображено в таблице 4.

Таблица 4 - Распределение больных в подгруппах в зависимости от тяжести псориаза (индекс PASI)

Тяжесть псориаза (PASI)	Группа I (ВИЧ+Пс.) n=110		Группа III (Пс.) n=110		Критерий Стьюдента, p
	Абс.	%(95%ДИ)	Абс.	%(95%ДИ)	
Легкая	19	17,3(15,2±19,4)	54	49,1(44,7±53,5)	<0,05
среднетяжелая	32	29,1(26,5±31,7)	27	24,5(22,7±26,3)	<0,05
Тяжелая	59	53,6(49,3±57,9)	29	26,4(23,2±29,6)	<0,05

Примечание: различия в подгруппах значимы, p < 0,05.

Установлено, что легкое течение псориаза чаще регистрировалось в группе III - 49,1%, против 17,3% в группе I. Наоборот, среднетяжелое и тяжелое течение псориаза чаще регистрировалось у ВИЧ-инфицированных пациентов.

При исследовании цитокиновой системы (IL-17, IL-18, IL-21, INF- $\gamma$ ) в сыворотке крови у больных псориазом в группах I и III в зависимости от тяжести дерматоза выделяли: легкое течение псориаза, среднетяжелое и тяжелое (см. таб. 4). Результаты представлены на рисунке 6.

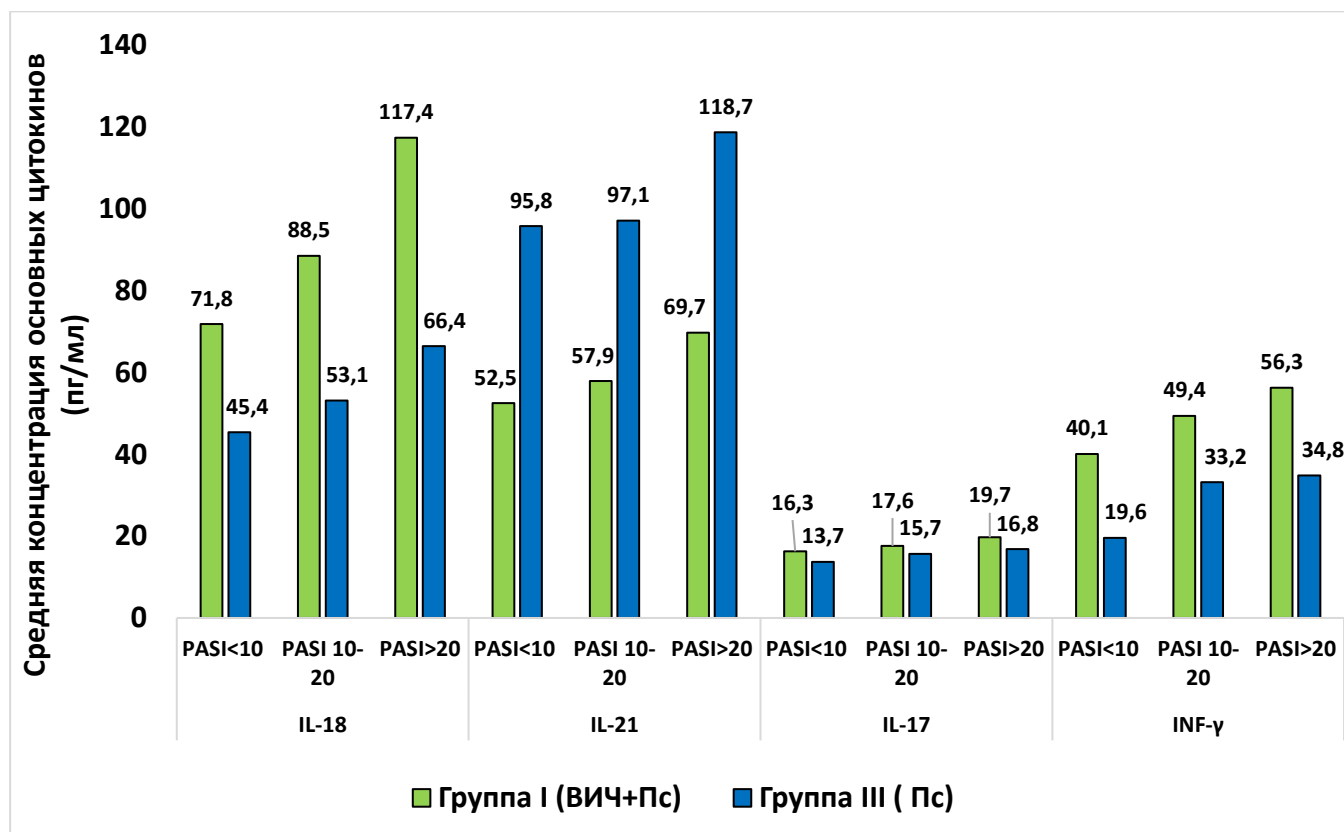


Рисунок 6 - Концентрация основных цитокинов (пг/мл) у больных псориазом в группах I и III в зависимости от тяжести псориаза (значений PASI)

Отмечается нарастание концентрации цитокинов IL-18; IL-21; INF- $\gamma$ , по мере нарастания тяжести псориаза (значения PASI) с превалированием показателей IL-18; INF- $\gamma$  у ВИЧ-инфицированных больных.

Исследование соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров в коже (в зонах воспаления) у больных с псориазом, позволило выявить особенности у ВИЧ-инфицированных пациентов отображенные на рисунке 7.

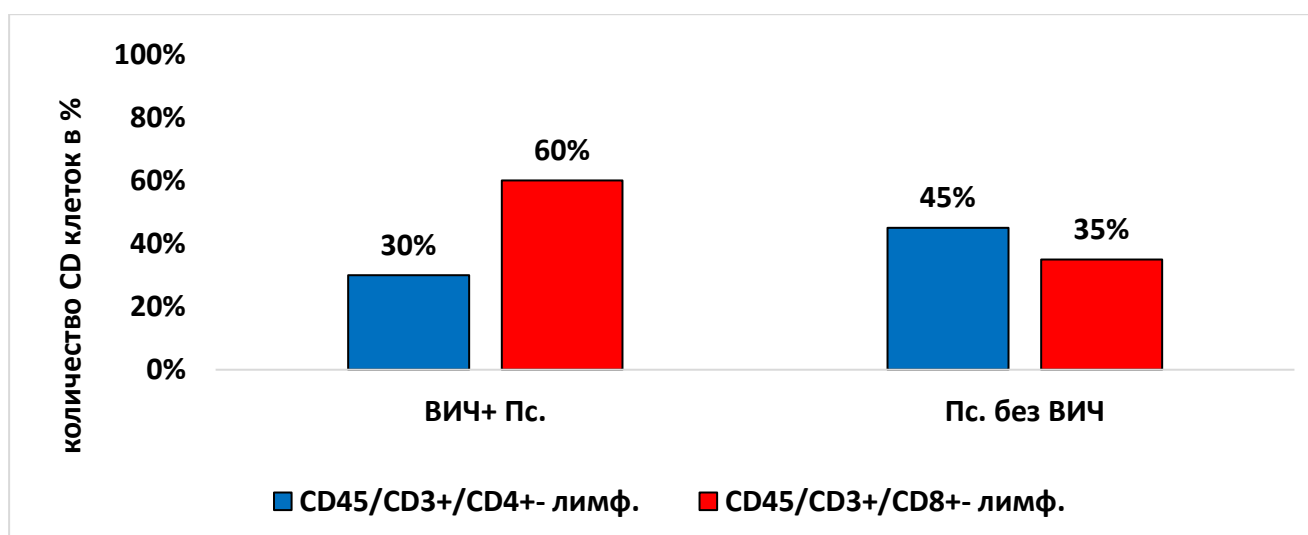


Рисунок 7 - Соотношение CD4+- и CD8+- клеток в коже у больных псориазом в группах I и III

Из рисунка следует, что у ВИЧ-инфицированных больных индекс ИРИ (в коже) составил 0,5, в группе сравнения – 1,3 ( $p < 0,01$ ).

### Особенности атопического дерматита у ВИЧ-инфицированных пациентов

Больные АД в группах I и III, были разделены в зависимости от площади поражения кожных покровов. Выделяли три клинические формы – *ограниченно-локализованная (ограниченная)* с поражением до 10% кожного покрова больных, *распространенная форма* с поражением от 10 до 50% и *диффузная* с поражением более 50% поверхности кожи пациентов. Полученные результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Частота различных клинических форм атопического дерматита в группах сравнения

Формы АД в зависимости распространенности кожного процесса	Группа I n=120		Группа III n=120		Критерий Стьюдента p
	Абс.	%(95%ДИ)	Абс.	%(95%ДИ)	
Ограничено-локализ. форма	45	37,5(32,3±42,5)	72	60,0(54,2±65,8)	$p < 0,05$
Распространенная	38	31,7(26,9±36,5)	28	23,3(19,9±26,7)	$p < 0,05$
Диффузная	37	30,8(27,2±34,4)	20	16,7(13,3±20,1)	$p < 0,05$



Таким образом, все три формы АтД встречались в обеих группах больных, при этом ограниченно-локализованная (ограниченная) форма чаще встречалась у больных без ВИЧ-инфекции, а распространенная и диффузная формы - в группе у больных с ВИЧ-инфекцией.

Исследование частоты клинических форм АтД в зависимости от основных показателей ВИЧ-инфекции отображено на рисунке 8.

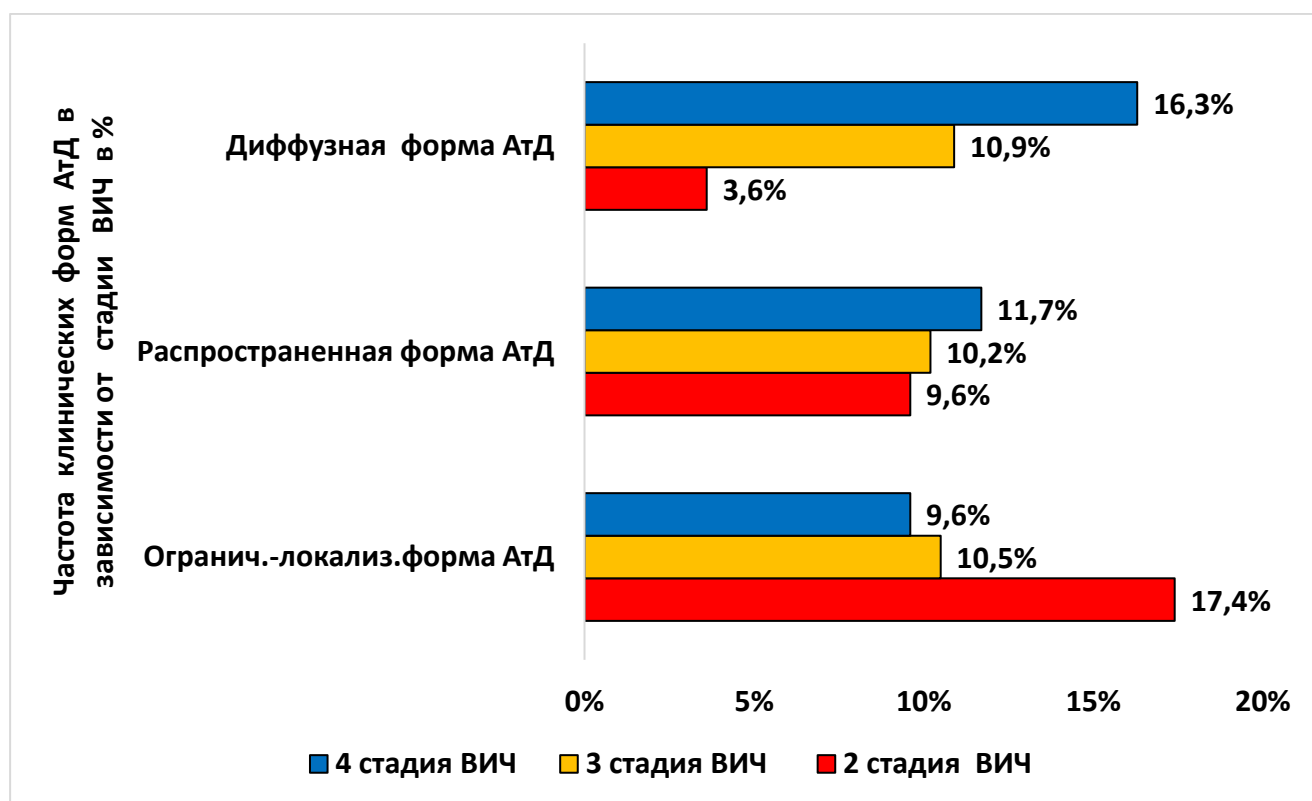


Рисунок 8 - Частоты клинических форм атопического дерматита в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции

Как видно на рисунке, увеличение площади поражения кожи при АтД связано с прогрессированием ВИЧ-инфекции. Так на 2-й стадии ВИЧ-инфекции значительно чаще встречаются ограничено-локализованные формы -17,4%, распространенная в 9,6% случаев и диффузная форма АтД – у 3,6% пациентов ( $p < 0,05$ ).

При сравнении в группах I (ВИЧ+АтД) и III (АтД без ВИЧ) интегрального показателя тяжести АтД по индексу SCORAD (легкая – SCORAD <25 баллов, умеренно-тяжелое - SCORAD от 25 до 50, тяжелое – SCORAD > 50) были получены результаты представленные в таблице 6.

Таблица 6 - Распределение больных в зависимости от тяжести атопического дерматита (значения индекса SCORAD)

Значения индекса SCORAD	Группа I (n=120)		Группа III (n=120)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Легкая	31	25,8	56	46,7	p < 0,05
Среднетяжелая	35	29,2	33	27,5	p ≥ 0,1
Тяжелая	54	45,0	31	25,8	p < 0,05

Примечание: различия в группах по признаку тяжести АтД значимы при p < 0,05.

Установлено, что в группе III (АтД без ВИЧ) преобладали больные с легким течением АтД - 46,7%, в группе I (ВИЧ+АтД) таких больных было 25,8%. Тяжелое течение АтД, наоборот значительно чаще встречалось у пациентов с ВИЧ-инфекцией относительно пациентов без ВИЧ-инфекции – 45,0% и 25,8%, соответственно.

Исследование иммунологических показателей в группах I и III выявило, что INF-γ и IgE был значимо повышен в группе I. Полученные результаты представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Содержание общего IgE и INF-γ в группах в зависимости от тяжести атопического дерматита (показателей SCORAD)

Группы больных	легкое (n=20)	среднетяжелое (n=20)	тяжелое (n=20)	P<0,05
	1	2	3	
Содержание IgE общего МЕ/мл (N – 0 до 100)				
Группа I n=60	250,7±50,5	475,8 ±110,3	1370,6±452,4	1-2,1-3,2-3
Группа III n=60	173,4±56,8	247,1±96,5	828,3±162,4	1-3,2-3
Содержание INFγ в группах				
Группа I n=60	19,45±3,31	23,43±4,12	30,91±5,26	1-3
Группа III n=60	15,31±3,24	19,46±4,17	21,78±4,92	-

Примечание: различие между показателями значимо при p < 0,05).

Из таблицы следует, что при нарастании тяжести АтД в обеих группах отмечалось нарастание содержания общего IgE и INFγ, но более выраженное - в группе пациентов с ВИЧ-инфекцией.

В дальнейшем, с целью оценки выраженности системных изменений в группах сравнения, был проведен анализ показателей системного воспаления: тромбоцитарно-

лимфоцитарного показателя (PLR) и нейтрофильно-лимфоцитарного показателя (NLR). Исследование позволило установить, что ВД оказывают выраженное влияние на данные показатели у ВИЧ-инфицированных больных. Результаты представлены на рисунке 9.

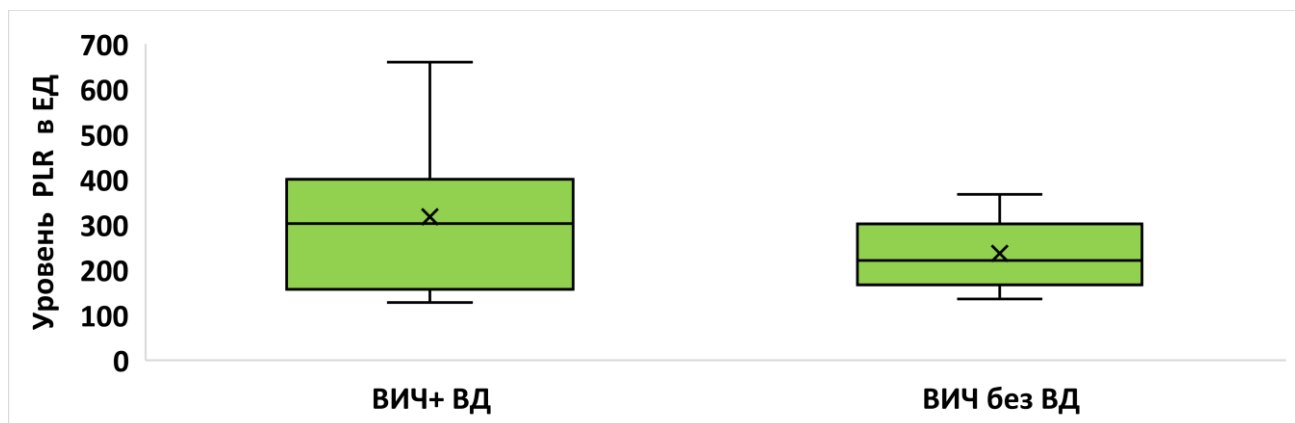


Рисунок 9 - Показатель PLR в группах ВИЧ-инфицированных больных

Анализ показателя - PLR в группах I и II установил, что его медиана на уровне 317,53 ЕД в группе I и 148,84 ЕД в группе II ( $p < 0,05$ ).

Медиана показателя системного воспаления NLR в группах I и II - у больных ВИЧ+ВД - 2,72 ЕД, у ВИЧ-инфицированных без ВД - 1,65 ЕД ( $p < 0,05$ ).

Оценка значений индекса системного иммунного воспаления Sii установила зависимость индекса от стадий ВИЧ инфекции. Результаты представлены на рисунке 10.

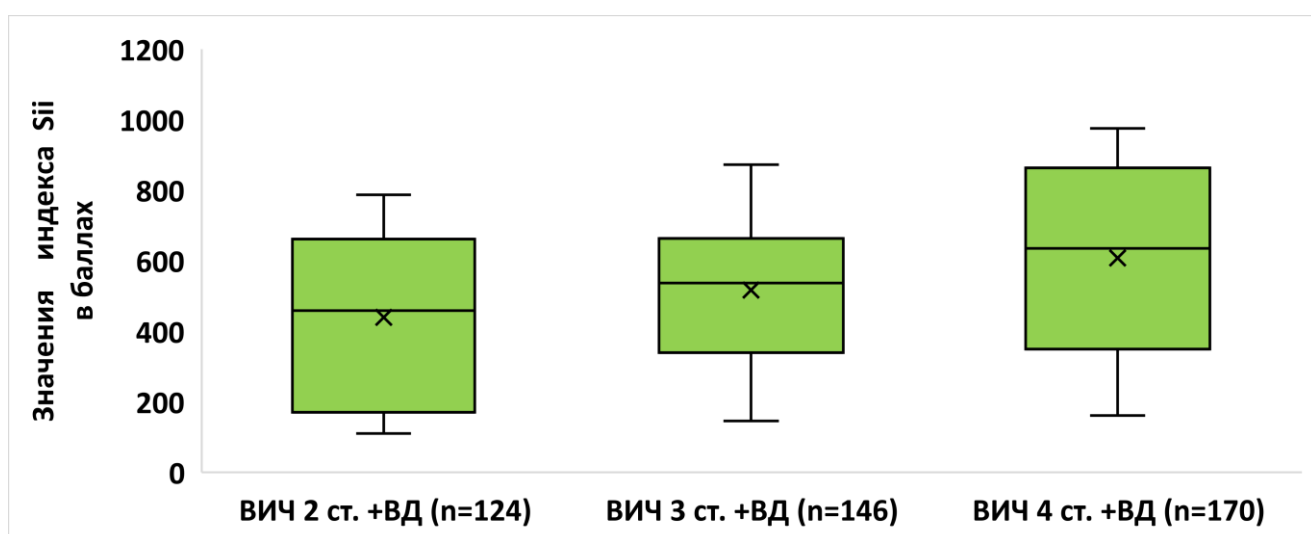


Рисунок 10 - Индекс системного иммунного воспаления Sii у ВИЧ-инфицированных больных в зависимости от стадии ВИЧ

Медиана индекса Sii в группе I ВИЧ-инфицированных больных проходила на уровне 458,5 ЕД - на 2-й стадии ВИЧ; 516,6 ЕД - на 3-й стадии ВИЧ, и 634,8 ЕД - на 4-й стадии ( $p < 0,05$ ).

### **Мониторинг динамики воспалительных дерматозов у ВИЧ-инфицированных больных на фоне АРТ**

Задача этого раздела работы заключалась в анализе изменений кожной симптоматики у ВИЧ-инфицированных пациентов с воспалительными дерматозами через 4 недели в зависимости от получения пациентами АРТ (подгруппа IA и IB). На основании оценки дерматологического индекса тяжести кожного заболевания (DIDS) и индекса системного иммунного воспаления Sii в динамике (0-5неделя) определена степень корреляции индекса Sii с тяжестью течения воспалительных дерматозов у пациентов в подгруппах IA и IB.

Таблица 8 - Корреляционная связь индекса системного иммунного воспаления (Sii) и тяжести воспалительных дерматозов (DIDS) у ВИЧ-инфицированных больных, получающих АРТ

Показатели	Подгруппа I A АРТ+ (n=320)		Коэффициент корреляции - r	Уровень значимости - p
	M±m 0-я нед*	M±m 5-я нед*		
Ограниченная форма ВД (DIDS - поражено до 5% поверхности кожи) (n=68)				
Sii	365,3±39,8	347,1±42,6		
Медиана	369,6	341,4	- 0,897	<0,01
Легкая степень ВД (DIDS - поражено от 5% до 20% поверхности кожи) (n=105)				
Sii	402,6±55,1	374,4±54,7		
Медиана	405,3	368,7	- 0,842	<0,01
Среднетяжелая степень ВД (DIDS - поражено от 20% до 90%) (n=137)				
Sii	467,8±59,6	448,2±61,5		
Медиана	474,2	439,6	- 0,891	<0,01
Тяжелая степень ВД (DIDS - поражено более 90%) (n=10)				
Sii	534,7±73,1	518,7±70,2		
Медиана	545,4	506,8	- 0,823	<0,01

Примечание: \* коэффициент корреляции r и уровень значимости p медианы индекса Sii у больных подгруппы АРТ+ на 0-й и 5-й неделе в зависимости от тяжести (DIDS) ВД.

Установлена сильная обратная взаимосвязь индекса системного иммунного воспаления Sii и тяжести воспалительного дерматоза.

Результаты оценки корреляции индекса Sii с тяжестью ВД у больных с ВИЧ-инфекцией без АРТ приведены в таблице 9.

Таблица 9 - Взаимосвязь индекса системного иммунного воспаления (Sii) и тяжести воспалительных дерматозов (DIDS) у ВИЧ-инфицированных больных без АРТ

Показатели	Подгруппа I Б АРТ- (n=120)		Коэффициент корреляции - r	Показатель значимости - p
	M±m 0-я нед*	M±m 5-я нед*		
Ограниченная форма ВД (DIDS - поражено до 5% поверхности кожи) (n=21)				
Sii	348,7±57,2	362,6±49,4		
Медиана	351,6	367,8	0,901	<0,01
Легкая степень ВД (DIDS - поражено от 5% до 20% поверхности кожи) (n=42)				
Sii	418,3±49,8	430,8±53,6		
Медиана	424,5	437,8	0,904	<0,01
Среднетяжелая степень ВД (DIDS - поражено от 20% до 90%) (n=53)				
Sii	492,5±60,4	526,7±52,3		
Медиана	499,3	532,9	0,897	<0,01
Тяжелая степень ВД (DIDS - поражено более 90%) (n=4)				
Sii	576,2±83,5	610,7±78,1		
Медиана	578,3	612,4	0,912	<0,01

Примечание: \* коэффициент корреляции r и уровень значимости p медианы индекса Sii у больных подгруппы АРТ- на 0-й и 5-й неделе в зависимости от тяжести ВД (DIDS).

Установлено, что у ВИЧ-инфицированных больных с ВД без АРТ отмечается сильная прямая корреляционная взаимосвязь индекса системного иммунного воспаления Sii с тяжестью ВД  $r = 0,897 \div 0,912$  ( $p < 0,01$ ).

Влияние АРТ на взаимосвязь тяжести ВД (индекс DIDS) и значения индекса системного иммунного воспаления (Sii) в динамике отображены на рисунке 11.

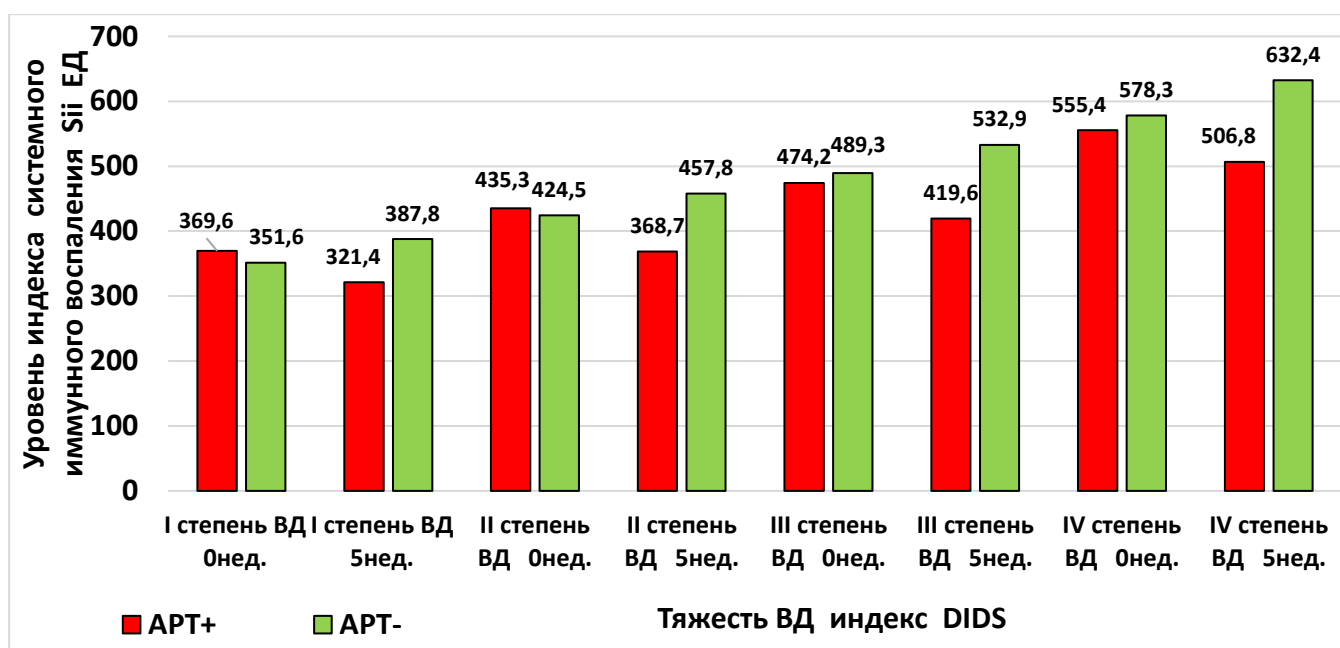


Рисунок 11 - Связь тяжести ВД (DIDS) и значения индекса системного иммунного воспаления (Sii) в динамике по признаку АРТ

Примечание: DIDS (Dermatological Index of Disease Severity) - Дерматологический Индекс Тяжести Заболевания, выделяют степени тяжести: 0- нет заболевания; I – поражения менее 5% кожи; II – поражено от 5% до 20%; III – от 20 – 90%; IV – поражено более 90% (или поражены ладони, стопы).

Определено, что на 5-й неделе от начала наблюдения индекс системного иммунного воспаления (Sii) изменился по сравнению с первоначальными значениями от 7% до 12% в зависимости от тяжести ВД. При этом у получающих АРТ отмечалось снижение индекса Sii, а у не получающих – наоборот, нарастание индекса.

Используя Визуально-Аналоговую Шкалу «ВАШ» по признаку АРТ, мы исследовали связь симптомов «кожного зуда» и «эритемы» в зависимости от тяжести течения ВД у больных в подгруппах IA и IB. Полученные результаты представлены в

Таблица 10 - Показатели шкалы ВАШ (кожный зуд) и тяжесть воспалительных дерматозов (DIDS) у ВИЧ-инфицированных больных, получающих АРТ

Показатель выраженности кожного зуда (ВАШ)	Подгруппа IA АРТ+ (n=320)		Коэффициент корреляции - r	Уровень значимости - p
	M±m 0-я нед*	M±m 5-я нед*		
Ограниченная форма ВД (DIDS - поражено до 5% поверхности кожи) (n=68)				
ВАШ	5,3±2,8	4,1±1,6		
Медиана	5,4	4,3	- 0,903	<0,01

Продолжение таблицы 10.

Легкая степень ВД (DIDS - поражено от 5% до 20% поверхности кожи) (n=105)				
ВАШ	6,6±3,1	5,4±3,7		
Медиана	6,7	5,3	- 0,891	<0,01
Среднетяжелая степень ВД (DIDS - поражено от 20% до 90%) (n=137)				
ВАШ	7,4±2,6	5,5±3,5		
Медиана	7,8	5,7	- 0,897	<0,01
Тяжелая степень ВД (DIDS - поражено более 90%) (n=10)				
ВАШ	8,2±1,7	6,8±3,1		
Медиана	8,2	6,9	- 0,904	<0,01

Примечание: \* коэффициент корреляции  $r$  и уровень значимости  $p$  медианы кожного зуда (ВАШ) у больных подгруппы АРТ+ на 0-й и 5-й неделе в зависимости от тяжести ВД (DIDS).

Таким образом у получающих АРТ ВИЧ-инфицированных пациентов с ВД на 5-й неделе показатель интенсивности кожного зуда по шкале «ВАШ» показал сильную обратную взаимосвязь со снижением степени тяжести ВД  $r = -0,891 \div -0,904$  ( $p < 0,01$ ).

Исследование интенсивности кожного зуда по шкале (ВАШ) у не получающих АРТ представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Показатели шкалы ВАШ (кожный зуд) в зависимости от тяжести воспалительных дерматозов (DIDS) у ВИЧ-инфицированных больных, не получающих АРТ

Показатели выраженности кожного зуда (ВАШ)	Подгруппа I Б АРТ- (n=120)		Коэффициент корреляции - $r$	Уровень значимости - $p$
	M±m 0-я нед*	M±m 5-я нед*		
Ограниченная форма ВД (DIDS - поражено до 5% поверхности кожи) (n=21)				
ВАШ	4,8±2,2	5,6±2,4		
Медиана	4,9	5,8	0,907	<0,01
Легкая степень ВД (DIDS - поражено от 5% до 20% поверхности кожи) (n=42)				
ВАШ	5,9±3,6	6,8±2,9		
Медиана	6,2	7,4	0,895	<0,01
Среднетяжелая степень ВД (DIDS - поражено от 20% до 90%) (n=53)				
ВАШ	7,5±2,0	8,4±1,5		
Медиана	8,0	8,9	0,863	<0,01
Тяжелая степень ВД (DIDS - поражено более 90%) (n=4)				
ВАШ	8,3±1,6	9,4±0,5		
Медиана	8,7	9,5	0,882	<0,01

Примечание: \* коэффициент корреляции  $r$  и уровень значимости  $p$  медианы кожного зуда (ВАШ) у больных подгруппы АРТ- на 0-й и 5-й неделе в зависимости от тяжести ВД (DIDS).

Анализ интенсивности кожного зуда по шкале «ВАШ» у ВИЧ-инфицированных пациентов без АРТ через 4 недели от момента наблюдения выявил сильную обратную взаимосвязь с нарастанием тяжести ВД (DIDS) ( $r = 0,863; 0,907; p < 0,01$ ).

Взаимосвязь тяжести ВД (индекс DIDS) и интенсивности кожного зуда (по шкале «ВАШ») на 5-й неделе от начала наблюдения отображены на рисунке 12.

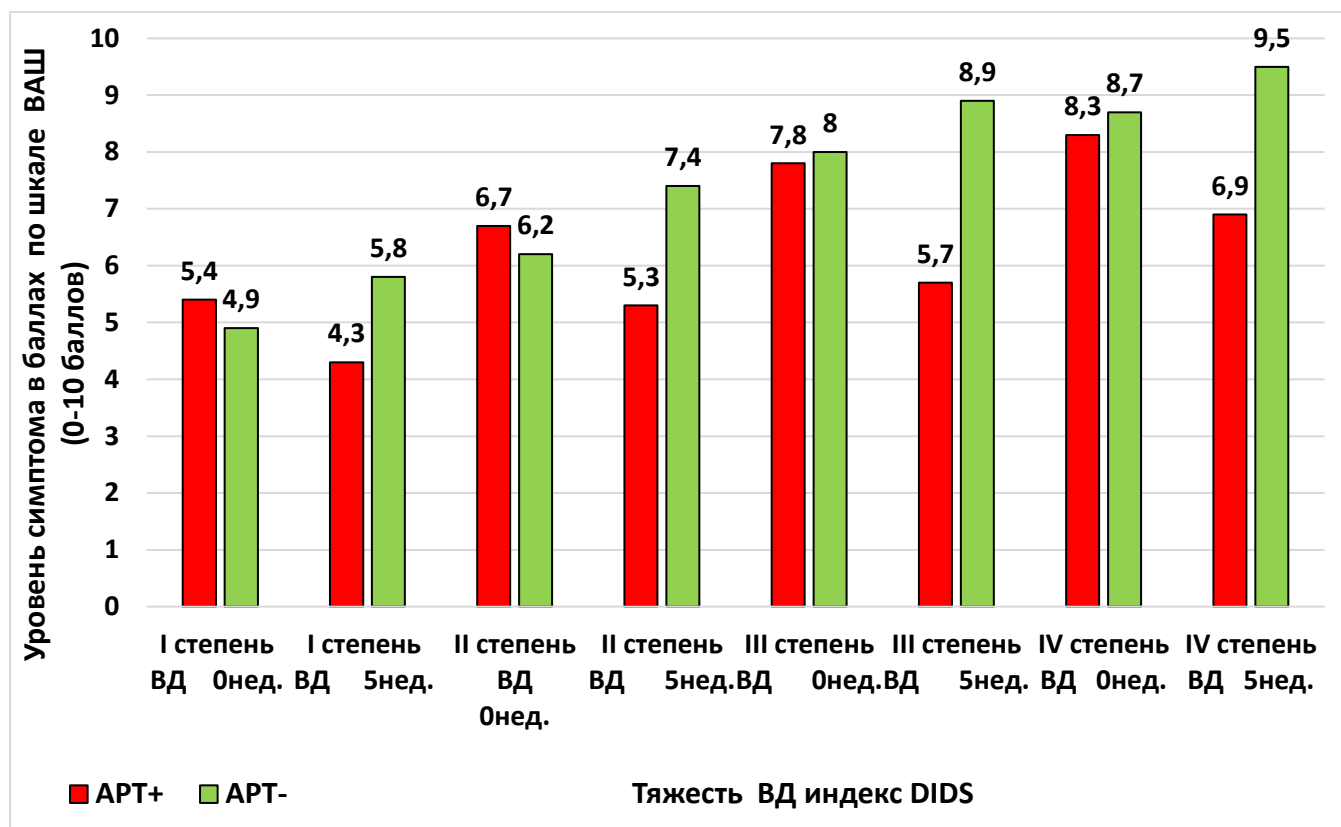


Рисунок 12 - Взаимосвязь тяжести ВД (DIDS) и интенсивности кожного зуда («ВАШ») в динамике по признаку АРТ

Примечание. DIDS (Dermatological Index of Disease Severity) - Дерматологический Индекс Тяжести Заболевания, выделяют степени тяжести: 0- нет заболевания; I – поражения менее 5% кожи; II – поражено от 5% до 20%; III – от 20 – 90%; IV – поражено более 90% (или поражены ладони, стопы). Визуально-Аналоговая Шкала «ВАШ» 0- нет эритемы; 10 – максимальная эритема.

Определено, что изменение интенсивности кожного зуда на 5-й неделе от начала наблюдения составило от 5% до 14% от первоначальных значений в зависимости от тяжести ВД. При этом у получающих АРТ отмечалось снижение интенсивности кожного зуда, а у не получающих - наоборот, нарастание.

Исследование показателя интенсивности «эритемы» по шкале «ВАШ» и признаку АРТ в зависимости от тяжести течения ВД представлено в таблицах 12 и 13.



Таблица 12 - Показатели «эритемы» по шкале ВАШ в зависимости от тяжести воспалительных дерматозов (DIDS) у ВИЧ-инфицированных больных, получающих АРТ

Показатели интенсивности эритемы (ВАШ)	Подгруппа I А АРТ+ (n=320)		Коэффициент корреляции - r	Показатель значимости - p
	М±m 0-я нед*	М±m 5-я нед*		
Ограниченная форма ВД (DIDS - поражено до 5% поверхности кожи) (n=68)				
ВАШ	3,3±2,7	3,1±1,6		
Медиана	4,4	3,3	- 0,912	<0,01
Легкая степень ВД (DIDS поражено от 5% до 20% поверхности кожи) (n=105)				
ВАШ	6,2±3,3	5,1±3,2		
Медиана	6,7	5,1	- 0,908	<0,01
Среднетяжелая степень ВД (DIDS - поражено от 20% до 90%) (n=137)				
ВАШ	7,1±2,6	5,3±3,2		
Медиана	7,4	5,5	- 0,890	<0,01
Тяжелая степень ВД (DIDS - поражено более 90%) (n=10)				
ВАШ	8,3±1,4	6,3±3,1		
Медиана	8,5	6,5	- 0,891	<0,01

Примечание: \* коэффициент корреляции r и уровень значимости p медианы эритемы (ВАШ) у больных подгруппы АРТ+ на 0-й и 5-й неделе в зависимости от тяжести ВД (DIDS).

Таким образом на 5-й неделе наблюдения показатель «ВАШ» (эритема) у ВИЧ-инфицированных пациентов с воспалительными дерматозами на АРТ показал сильную обратную корреляционную взаимосвязь с тяжестью ВД ( $r = -0,890$ ;  $- 0,912$ ;  $p < 0,01$ ).

Исследование интенсивности эритемы по шкале (ВАШ) у больных без АРТ отражено в таблице 13.

Таблица 13 - Показатели эритемы по шкале «ВАШ» в зависимости от тяжести воспалительных дерматозов (DIDS) у ВИЧ-инфицированных больных, не получающих АРТ

Показатели интенсивности эритемы (ВАШ)	Подгруппа I Б АРТ- (n=120)		Коэффициент корреляции - r	Показатель значимости - p
	М±m 0-я нед*	М±m 5-я нед*		
Ограниченная форма ВД (DIDS - поражено до 5% поверхности кожи) (n=21)				
ВАШ	3,8±2,1	4,6±2,5		
Медиана	3,9	4,8	0,905	<0,01
Легкая степень ВД (DIDS - поражено от 5% до 20% поверхности кожи) (n=42)				

Продолжение таблицы 13.

ВАШ	5,1±3,2	6,8±2,7		
Медиана	5,5	6,9	0,895	<0,01
Среднетяжелая степень ВД (DIDS - поражено от 20% до 90%) (n=53)				
ВАШ	7,2±2,0	8,1±1,5		
Медиана	7,5	8,9	0,893	<0,01
Тяжелая степень ВД (DIDS - поражено более 90%) (n=4)				
ВАШ	8,4±1,5	9,2±0,5		
Медиана	8,7	9,6	0,915	<0,01

Примечание: \* коэффициент корреляции  $r$  и уровень значимости  $p$  медианы эритемы (ВАШ) у больных подгруппы АРТ- на 0-й и 5-й неделе в зависимости от тяжести ВД (DIDS).

Таким образом на 5-й неделе от начала наблюдения, у пациентов, не получающих АРТ, показатель интенсивности эритемы по шкале «ВАШ» имело сильную прямую корреляционную взаимосвязь с тяжестью ВД ( $r = 0,893; 0,915; p < 0,01$ ).

Зависимость тяжести ВД (индекс DIDS) и интенсивности эритемы (по шкале «ВАШ») через 4 недели от начала наблюдения отображены на рисунке 13.

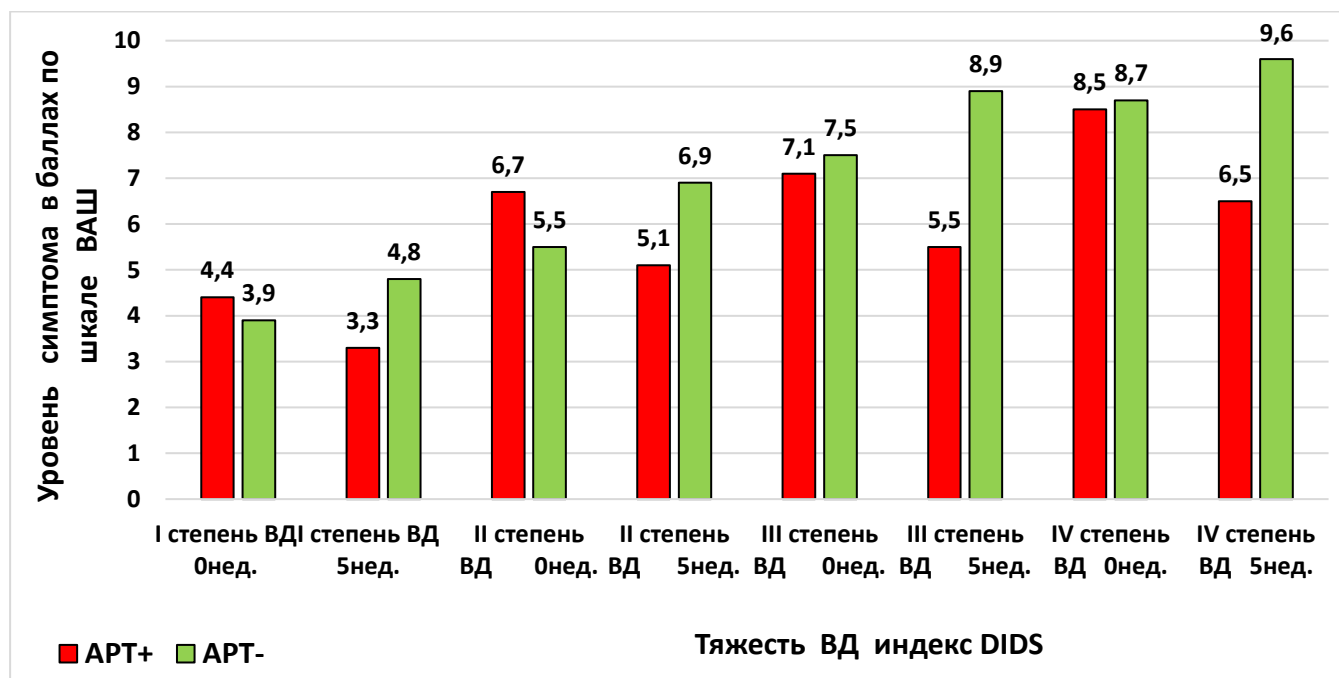


Рисунок 13 - Взаимосвязь тяжести ВД (DIDS) и выраженности эритемы (по шкале «ВАШ») в динамике по признаку АРТ

Примечание. DIDS (Dermatological Index of Disease Severity) - Дерматологический Индекс Тяжести Заболевания, выделяют степени тяжести: 0- нет заболевания; I – поражения менее 5% кожи; II – поражено от 5% до 20%; III – от 20 – 90%; IV – поражено более 90% (или поражены ладони, стопы). Визуально-Аналоговая Шкала «ВАШ» 0- нет эритемы; 10 – максимальная эритема.

Определено, что изменения интенсивности эритемы (по шкале «ВАШ») на 5-й неделе от начала наблюдения составили от 4% до 16% от первоначальных значений в зависимости от тяжести ВД. При этом у получающих АРТ отмечалось снижение интенсивности эритемы, а у не получающих – наоборот, нарастание.

Таким образом, индекс системного иммунного воспаления Sii и показатель «ВАШ» продемонстрировали сильную прямую корреляцию с АРТ.

Обобщение полученных результатов позволило разработать алгоритм мониторинга и диагностики ВИЧ-инфекции, а также прогноза тяжести воспалительного дерматоза. Полученный алгоритм отображен на рисунке 14.



Рисунок 14 - Алгоритм диагностики и мониторинга ВИЧ-инфекции и прогноза тяжести воспалительного дерматоза

Разработанный алгоритм диагностики и мониторинга ВИЧ-инфекции и воспалительного дерматоза позволяет врачу-инфекционисту использовать изменение значений индекса системного воспаления (Sii) для выявления отсутствия приверженности пациента с ВИЧ-инфекцией к АРТ либо оценки необходимости коррекции лечения самой ВИЧ-инфекции.

У ВИЧ-инфицированных пациентов с ВД по значению индекса системного воспаления и изменению кожных симптомов лечащий врач может прогнозировать утяжеление течения ВД или ухудшение ВИЧ-статуса, что требует выполнения мониторинга согласно алгоритму.

У пациентов с воспалительными дерматозами без ВИЧ-инфекции повышение индекса Sii и усиление кожных проявлений свидетельствуют об утяжелении ВД, что требует пересмотра терапии ВД, а при впервые возникшем тяжелом воспалительном дерматозе - обязательное обследование на ВИЧ-инфекцию (см. алгоритм).

### **Оптимизация современных методов терапии псориаза у ВИЧ-инфицированных пациентов**

Терапия псориаза у ВИЧ-инфицированных больных связана с ограничением возможностей применения иммуносупрессивных препаратов (стероидов, метотрексата, циклоспорина) для системного действия. В мировой практике активно применяют ГИБП у ВИЧ-инфицированных пациентов, страдающих псориазом [Bartos G. 2018].

Нами проведено пилотное исследование по оценке эффективности и безопасности у ВИЧ-инфицированных пациентов с псориазом зарегистрированного на территории РФ препарата «Нетакимаб», ингибитора интерлейкина IL-17A.

Препарат вводился ВИЧ-инфицированным пациентам со среднетяжелым и тяжелым псориазом подкожно согласно инструкции к препарату - 120 мг в виде 2 п/к инъекций по 1 мл (60 мг) препарата, 1 раз в неделю на 0, 1 и 2 неделях, затем 1 раз каждые 4 недели. У пациентов, получающих ГИБТ, контролировали вирусную нагрузку РНК ВИЧ, количество CD4+-лимфоцитов, стандартные биохимические параметры: СРБ, глюкозу крови, АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ в лаборатории ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ.

Общая продолжительность лечения одного пациента в рамках исследования составляла 14 недель. Исследование выполнено в рамках диссертационной работы, согласно протоколу, одобренному Локальным Этическим Комитетом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, а также на основании протокола ЛЭК ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ и решения ВК, подписанных лечащим врачом Горячевой Ю. А., зав. инфекционным отделением Груздевым Б.М., и зам. главного врача по клинико-экспертной работе Зюлковским В.Ч.

Набор пациентов осуществлялся с января по июнь 2021 года. Анализируемый этап (14 недель) был завершен последним участником в феврале 2022 года.

В исследование были включены 10 ВИЧ-инфицированных пациентов с установленным диагнозом среднетяжелого или тяжелого вульгарного псориаза и длительностью течения не менее 6 месяцев. Перед включением в исследование, все ВИЧ-инфицированные пациенты прошли скрининговое обследование и получили разрешение на применение ГИБТ. После подписания добровольного согласия, пациенты получали «Нетакимаб» во время нахождения в отделении ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ.

Все пациенты продолжили прием АРТ терапии в ходе эксперимента (4 человека - Долутегравир 50 мг x 1 раз в день, Ламивудин 300 мг x 1 раз в день, Тенофовир 300 мг x 1 раз в день; 3-е больных - Регаст 600 мг x 1 раз в день, Тенофовир 300 мг x 1 раз в день, Ламивудин 300 мг x 1 раз в день; еще 3 пациента - Эфаверенз 300 мг x 1 раз в день, Ламивудин 300 мг x 1 раз в день, Тенофовир 300 мг x 1 раз в день), было запрещено использование других генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), глюкокортикостероидов (ГКС) и фототерапии. Исключением являлись местные ГКС со слабой и умеренной противовоспалительной активностью, которые допускались к применению на следующих областях: лице, подмышечных впадинах и половых органах. Пациенты могли использовать топические увлажняющие средства, масла, а также мази, содержащие салициловую кислоту, по потребности (использование наружной терапии прекращалось за 24 часа до планируемого времени оценки эффективности терапии).

### Эффективность «Нетакимаба»

Для оценки эффективности влияния «Нетакимаба» на течение псориаза использовали индекс тяжести псориаза PASI. Динамика индекса PASI на 14-й неделе относительно начальных значений индекса составила 78,35 % при 95 % ДИ [64,25 %; 84,11 %] ( $p < 0,001$ ).

Результаты динамики индекса PASI 75 и sPGA представлены в таблице 14.

Таблица 14 - Оценка эффективности «Нетакимаба» у ВИЧ инфицированных больных через 14 недель, в зависимости от показателей индексов активности псориаза

Параметр	Медиана показателей		Показатель значимости $p^*$
	До начала терапии	Через 14 недель	
	1	2	
Индекс PASI (PASI <sub>75</sub> )	17[13-35]	3[1-5]	<0,001
Индекс NAPSИ	75[25-160]	16[8-18]	<0,01
Оценка тяжести псориаза врачом (sPGA)	4[3-5]	1[0-1]	<0,01
Оценка боли в суставах пациентом (ВАШ)	78[65-89]	8[5-15]	<0,001
Оценка активности артрита пациентом (ВАШ)	76,5[57-86]	10[12-18]	<0,001
Оценка активности артрита врачом (ВАШ)	73[51-86]	8[0-17]	<0,001

Примечание\*: Показатель значимости между столбиками 1 и 2 (до начала и через 14 недель).

У ВИЧ-инфицированных больных, получавших «Нетакимаб», отмечалось выраженное улучшение показателей индекса PASI, что свидетельствует о разрешении симптомов псориаза. У 4-х больных позитивная динамика псориаза (PASI 90) достигала 91-94%, в сравнении с первоначальными значениями PASI.

Сравнение показателей системного воспаления PLR, NLR и Sii у пациентов, получающих АРТ и генно-инженерную биологическую терапию (ГИБТ), и не получающих ГИБТ также показало позитивное влияние «Нетакимаба». Медиана PLR на 14-й неделе у получивших ГИБТ составила 207,1 ЕД.; а у не получивших ГИБТ - 342,3 ЕД. ( $p < 0,05$ ). Медиана NLR у получивших «Нетакимаб» составила 1,1ЕД., у не получивших - 1,8 ЕД. ( $p < 0,05$ ), Sii на фоне ГИБТ составил 376,8 ЕД., а без ГИБТ -

508,6 ЕД. ( $p < 0,05$ ). Концентрация цитокинов INF- $\gamma$ , IL-17, IL-18, IL-21 также показала позитивную динамику на фоне ГИБТ.

Сравнительная оценка основных показателей ВИЧ-инфекции (стадия ВИЧ, вирусная нагрузка РНК ВИЧ, количество CD4+-лимфоцитов) у пациентов до начала получения «Нетакимаба» и через 14 недель негативного влияния препарата не выявила. При этом отмечался рост количества Т-хелперов в периферической крови, так медиана CD4+-лимфоцитов на 0-й неделе была 498 кл./мл. , а через 14 недель - 532 кл./мл.

### **Оценка безопасности «Нетакимаба»**

Зарегистрированные нежелательные явления (НЯ) имели легкую и умеренную степень (1–2) по критериям СТСАЕ 5.0. Так головную боль через 1-2 часа после подкожного введения нетакимаба отметили 2 человека, интенсивность боли была незначительной, приема анальгетиков не потребовалось, к утру следующего дня боль самостоятельно разрешилась. У двоих пациентов, в контрольном анализе крови после нулевой недели было отмечено повышение АЛТ и АСТ на 10-15 Ед. выше верхней границы нормальных значений. При дальнейшем наблюдении у конкретных пациентов, подобных отклонений не отмечалось. Одна пациентка отметила появление головокружения в момент введения нетакимаба, которое самостоятельно разрешилось через 30 мин., без дополнительных пособий.

Таким образом препарат «Нетакимаб» показал хорошую клиническую эффективность и безопасность в лечении псориаза у ВИЧ-инфицированных пациентов.

### **ВЫВОДЫ**

1. Установлено, что воспалительные дерматозы (себорейный дерматит – 32,2%, псориаз – 2,9% и атопический дерматит - 3,9%) регистрируют у 39% ВИЧ-инфицированных больных, из которых у 42% отмечаются сопутствующие инфекционные поражения кожи. Показана статистически значимая взаимосвязь степени тяжести воспалительных дерматозов с количеством сопутствующих

инфекционных поражений кожи: инфекционные поражения трех и более кожных локусов регистрировали у 18% ВИЧ-инфицированных с тяжелым течением ВД.

2. У ВИЧ-инфицированных пациентов с воспалительными дерматозами установлена значимость психологического фактора в прогрессировании воспаления кожи. Определено значимое снижение качества жизни, связанного со здоровьем ВИЧ-инфицированных пациентов с воспалительными дерматозами за счет объединяющей психологической компоненты качества жизни (по опроснику SF-36): 38,3 балла по сравнению с 50,1 и 77,6 баллами в группах ВИЧ без ВД и ВД без ВИЧ, соответственно. Установлена прямая связь стадии ВИЧ-инфекции с качеством жизни ВИЧ-инфицированных пациентов с воспалительными дерматозами. Так, на 2-ой стадии ВИЧ-инфекции большое и чрезвычайно большое влияние на качество жизни (DLQI 11-30 баллов) отметили 32,3% больных, а на 4-й стадии - 61,4%.

3. У 14% ВИЧ-инфицированных больных первичное проявление себорейного дерматита совпадает с выявлением ВИЧ-инфекции. Тяжелое течение себорейного дерматита встречается у 39,5% ВИЧ-инфицированных пациентов. Установлена прямая выраженная корреляционная связь кожных проявлений себорейного дерматита со стадией ВИЧ-инфекции ( $r=0,778$ ,  $p < 0,01$ ). При сравнительном анализе у ВИЧ-инфицированных больных с себорейным дерматитом отмечается значимое повышение концентрации ИФН- $\gamma$  относительно пациентов с СД без ВИЧ (29,8 пкг/мл и 10,1 пкг/мл соответственно).

4. У 20% пациентов с первичным развитием псориаза выявлена ВИЧ-инфекция. Показано, что у ВИЧ-инфицированных больных диагностируют клинически «тяжелые» формы псориаза в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции. На 4-й стадии ВИЧ в 2 раза чаще наблюдали генерализованный пустулезный псориаз, пустулез ладонный и подошвенный, акродерматит стойкий [Аллопо], псориаз артропатический. Тяжелое течение псориаза (PASI > 20 баллов) в 17,3% случаев.

5. Иммунологические особенности псориаза у ВИЧ-инфицированных пациентов характеризуются значимым повышением уровней IL-18; INF- $\gamma$  в сыворотке крови на фоне достоверно сниженной концентрации IL-21. Иммуногистохимической особенностью псориаза у ВИЧ-инфицированных по сравнению с пациентами без ВИЧ является снижение в коже иммунорегуляторного индекса в 2,5 раза.



6. Тяжелое течение атопического дерматита выявлено у 45% ВИЧ-инфицированных пациентов. Частота обострений атопического дерматита имеет прямую корреляционную взаимосвязь со стадией ВИЧ-инфекции ( $r=0,614$ ) и обратную - с уровнем Т-хелперов ( $r= - 0,627$ ).

7. Показано, что значение медианы тромбоцитарно-лимфоцитарного показателя (PLR) у ВИЧ-инфицированных пациентов с воспалительными дерматозами в 2,1 раза выше, чем у ВИЧ-инфицированных без ВД, а индекс системного иммунного воспаления (Sii) у ВИЧ-инфицированных больных коррелировал со стадией ВИЧ-инфекции: на 2-й стадии ВИЧ медиана Sii составила 458,5 ЕД., а на 4-й - 634,8 ЕД ( $p<0,05$ ).

8. Определено благотворное влияние антиретровирусной терапии на течение воспалительных дерматозов у ВИЧ-инфицированных больных, сопровождающееся улучшением объединяющей психологической компоненты МН на 30% (опросник SF-36) в 35% случаев и ремиссией (до 12 мес.) у 20% пациентов с легким течением ВД на фоне АРТ.

9. Оптимизация мониторинга и диагностики воспалительных дерматозов у ВИЧ-инфицированных пациентов связана с возможностью оценки кожных симптомов воспалительных дерматозов по шкале «ВАШ» и индекса системного иммунного воспаления (Sii) в динамике. Изменение этих показателей на 10% и более может служить маркером ухудшения общего состояния ВИЧ-инфицированных пациентов с ВД и требует коррекции тактики ведения.

10. Научно обосновано использование препарата генно-инженерной биологической терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов с воспалительными дерматозами и доказана клиническая эффективность препарата «Нетакимаб» в терапии среднетяжелых и тяжелых форм псориаза у ВИЧ инфицированных больных.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

■ Для диагностики, мониторинга ВИЧ-инфекции и прогноза тяжести течения воспалительных дерматозов у ВИЧ-инфицированных больных рекомендуется динамическая оценка выраженности основных кожных симптомов по шкале «ВАШ» и показателю системного воспаления Sii. Увеличение этих параметров на 10% на 5-й

неделе наблюдения указывает на ухудшение состояния пациента и требует контроля приверженности к АРТ, а также коррекции тактики ведения ВИЧ-инфицированного больного.

- Любые изменения течения воспалительного дерматоза (нарастание выраженности отдельных кожных симптомов и/или учащение обострений дерматозов) должны настораживать лечащего врача в плане изменения течения ВИЧ-инфекции и тактики ведения пациента.

- Повышение показателей системного воспаления PLR, NLR и Sii на 10% у ВИЧ-инфицированных больных с воспалительными дерматозами является фактором прогноза неблагоприятного течения как ВД, так и ВИЧ-инфекции.

- Увеличение количества локусов с инфекционным поражением кожи у ВИЧ-инфицированного больного с воспалительными дерматозами может указывать на утяжеление течения ВД и стадии ВИЧ-инфекции.

- У ВИЧ-инфицированных пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза целесообразно использовать препарат генно-инженерной биологической терапии «Нетакимаб», показавший высокую эффективность без выраженных побочных эффектов на течение ВИЧ-инфекции.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Заложенные в диссертационном исследовании идеи взаимовлияния ВИЧ-инфекции и воспалительных дерматозов, а также определение роли АРТ на течение воспалительных дерматозов и на качество жизни ВИЧ-инфицированных больных нуждаются в дальнейшей разработке. Необходим мониторинг выраженности в динамике основных кожных симптомов по шкале «ВАШ» и показателя системного воспаления Sii для прогноза тяжести течения ВИЧ-инфекции и воспалительных дерматозов. Требуется оценка эффективности различных схем терапии ВИЧ-инфекции на течение ВД. Необходимо совершенствовать подходы к профилактике обострений и прогрессирования ВД у ВИЧ-инфицированных больных для улучшения качества жизни пациента.

Нуждаются в дальнейшем изучении аспекты патогенеза ВД у ВИЧ-инфицированных. Особый интерес в этом отношении вызывают наследственные

факторы, эпигенетические причины, иммуногистохимические изменения клеток кожи и клинико-иммунологические особенности ВД у ВИЧ-инфицированных при наличии сопутствующей инфекционной патологии.

Представляет интерес продолжение исследований по клинической эффективности препаратов генно-инженерной биологической терапии для различных воспалительных дерматозов у ВИЧ-инфицированного, что является актуальным направлением практической медицины и организации здравоохранения.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Евдокимов Е.Ю. Клинико-лабораторная оценка эффективности терапии препаратами «нановит-иммуно» и «нановит-дерма» псориаза у ВИЧ инфицированных больных / Евдокимов Е.Ю., Сундуков А.В., Ахмедов Д.Р., Воробьев А.С.// Вестник ДГМА – 2016. - №4 (21) - С.71-76.\*
2. Евдокимов Е.Ю. Псориаз у ВИЧ-инфицированных больных: клинико-лабораторная оценка, подходы к терапии / Евдокимов Е. Ю., Сундуков А.В. // Российский журнал кожных и венерических болезней. -2017. -№4.- С. 227-231.\*
3. Евдокимов Е.Ю. Анализ структуры кожных заболеваний и качества жизни ВИЧ-инфицированных / Евдокимов Е.Ю., Сундуков А.В.// Эпидемиология и инфекции. - 2018. - №15(1).- С.14-16\*
4. Евдокимов Е.Ю. Иммунологические и клинические особенности псориаза у ВИЧ-инфицированных больных / Евдокимов Е.Ю., Сундуков А.В., Горелова Е.А.// Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2018. - №4. С.82-91.\*
5. Сундуков А.В. Характеристика больных хроническим гепатитом С и ВИЧ-инфекцией / Сундуков А.В., Мельников Л.В., Евдокимов Е.Ю. // Российский медицинский журнал. «Медицинское обозрение». -2018. -№ 7.- С.64-67.\*
6. Евдокимов Е.Ю. Псориазоформный саркоидоз кожи / Евдокимов Е.Ю., Смирнова Л.М., Голубев М.А.// Российский журнал кожных и венерических болезней. -2019.- №1. - С. 11-14.\*
7. Евдокимов Е.Ю. Иммунологические особенности воспалительных дерматозов у ВИЧ-инфицированных больных / Евдокимов Е.Ю., Понежева Ж.Б., Сундуков А.В., Горелова Е.А.// Инфекционные болезни. – 2019. - № 3.- С. 74-80.\*
8. Евдокимов Е.Ю. Роль кожной и кишечной микробиоты у ВИЧ-инфицированных больных в патогенезе некоторых заболеваний кожи. /

- Евдокимов Е.Ю., Сундуков А.В., Горелова Е.А.// Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2019. - № 1.- С. 107-114.\*
9. Свечникова Е.В. Некоторые особенности течения себорейного дерматита у ВИЧ инфицированных больных/ Свечникова Е.В., Евдокимов Е.Ю., Сундуков А.В., Карташов С.И.// Вестник Российской Академии Естественных Наук -2019.- №4.- С. 59-63.\*
  10. Евдокимов Е.Ю. Клинические особенности себорейного дерматита у ВИЧ-инфицированных больных / Евдокимов Е.Ю., Понежева Ж.Б., Горелова Е.А., Сундуков А.В.// Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2020.- №1.- С. 41-47.\*
  11. Евдокимов Е.Ю. Себорейный дерматит у ВИЧ-инфицированных больных / Евдокимов Е.Ю., Сундуков А.В., Свечникова Е.В.// Клиническая дерматология и венерология. -2019. -№6.- С. 728-734.\*
  12. Евдокимов Е.Ю. Клинические и микробиологические особенности атопического дерматита у ВИЧ позитивных больных/ Евдокимов Е.Ю., Понежева Ж.Б., Сундуков А.В., Свечникова Е.В.// Фарматека. – 2020.-№8.- С.18-23.\*
  13. Евдокимов Е.Ю. Влияние воспалительных дерматозов на качество жизни ВИЧ-позитивных пациентов/ Евдокимов Е.Ю., Понежева Ж.Б., Сундуков А.В., Свечникова Е.В.// Фарматека. – 2020.-№14.- С.109-112.\*
  14. Свечникова Е.В. Новая коронавирусная инфекция в аспекте псориаза /Свечникова Е.В., Маршани З.Б., Фомин К.А., Евдокимов Е.Ю.// Клиническая дерматология и венерология. -2021.- №3.- С. 77-84.\*
  15. Евдокимов Е.Ю. Возможности применения антицитокиновых препаратов при воспалительных дерматозах у ВИЧ-позитивных пациентов/ Евдокимов Е.Ю., Понежева Ж.Б., Свечникова Е.В., Сундуков А.В.// Фарматека. -2021.- №10.- С. 69-73.\*
  16. Свечникова Е.В. Использование генно-инженерных биологических препаратов при лечении псориаза в пандемию COVID-19/ Свечникова Е.В., Маршани З.Б., Фомин К.А., Евдокимов Е.Ю. // Клиническая дерматология и венерология.- 2021.- №5.- С. 95-101.\*
  17. Евдокимов Е.Ю. Клинико-иммунологические особенности вульгарного псориаза у ВИЧ-инфицированных больных/ Евдокимов Е.Ю., Понежева Ж.Б., Свечникова Е.В., Сундуков А.В.// Медицинский Совет. -2021.-№2.- С. 94-101.\*

18. Евдокимов Е.Ю. Опыт применения препарата нетакимаб для лечения псориаза у ВИЧ-инфицированных больных/ Евдокимов Е.Ю., Понежева Ж.Б., Свечникова Е.В., Груздев Б.М. // Фарматека. -2022.- №8.- С. 91-96.\*
19. Евдокимов Е.Ю. Опыт применения препарата барицитиниб в лечении atopического дерматита у ВИЧ-инфицированных больных/ Евдокимов Е.Ю., Понежева Ж.Б., Свечникова Е.В., Груздев Б.М.// Фарматека. -2022.- №10.- С. 26-30.\*
20. Евдокимов Е.Ю. Роль системного воспаления у ВИЧ-инфицированных больных со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза/ Евдокимов Е.Ю., Понежева Ж.Б., Свечникова Е.В., Груздев Б.М., Мешков А.Д., Пыхтина В.С. // Фарматека. -2022.- №10.- С. 63-67.\*
21. Свечникова Е.В. Современный взгляд на патогенез и лечение atopического дерматита у взрослых. Опыт применения ингибитора JAK барицитиниба у пациентов с atopическими дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения / Свечникова Е.В., Жуфина С.Е., Евдокимов Е.Ю. // Медицинский совет. -2022.- №6.- С. 193–201.\*
22. Евдокимов Е.Ю. Успешный опыт применения комбинированной наружной терапии микоза у ВИЧ-инфицированного пациента / Евдокимов Е.Ю.// Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. - 2013. №1 -С. 34-36
23. Евдокимов Е.Ю. Системная энзимотерапия: новый взгляд на лечение бактериальных и вирусных болезней. / Евдокимов Е.Ю.Сундуков А.В.// В сборнике «Актуальные вопросы инфекционной патологии». Материалы IX научно-практической конференции Южного федерального округа. – 2014. -С. 134-135.
24. Евдокимов Е.Ю. Поражение кожи у ВИЧ инфицированных больных /Евдокимов Е.Ю., Сундуков А.В., Стернин Ю.И.// В сборнике «Актуальные вопросы инфекционной патологии». Материалы X научно-практической конференции Южного федерального округа с международным участием. – 2015.-С. 77.
25. Евдокимов Е.Ю. Особенности течения кожной патологии у ВИЧ-инфицированных больных /Евдокимов Е.Ю., Сундуков А.В., Аликеева Г.К. // XIII научно-практическая конференция «Инфекционные болезни и антимикробные средства». - 2015. – С. 15-16.
26. Евдокимов Е.Ю. Влияние клеточного иммунитета на кожные заболевания у ВИЧ-инфицированных больных / Евдокимов Е.Ю., Сундуков А.В., Стернин

- Ю.И., Аликеева Г.К.// «Инфекционные болезни как междисциплинарная проблема – вчера, сегодня, завтра.» Материалы VI Всероссийской научно-практической конференции. -2015.- С. 17.
27. Евдокимов Е.Ю. Поражение кожи и слизистых оболочек у ВИЧ инфицированных больных / Евдокимов Е.Ю., Сундуков А.В., Аликеева Г.К. // «Актуальные вопросы инфекционной патологии юга России». Материалы межрегионального форума специалистов с заседанием профильной комиссии по специальности «инфекционные болезни» министерства здравоохранения РФ. – 2016.- С 87-88.
  28. Евдокимов Е.Ю. Особенности клиники и лечения псориаза у ВИЧ инфицированных пациентов. /Евдокимов Е.Ю., Сундуков А.В.// «Инфекционные болезни и антимикробные средства». XIV Научно-практическая конференция. – 2016. С.35-36.
  29. Евдокимов Е.Ю. Клиника, диагностика и особенности лечения псориаза при ВИЧ-инфекции. /Евдокимов Е.Ю., Сундуков А.В., Ризванов Д.М.// «Актуальные вопросы инфекционных болезней в клинике и эксперименте». XXI юбилейная Всероссийская научно-практическая конференция, посвященная 80-летию кафедры инфекционных болезней им. Академика Г. П. Руднева. – 2016. С.90-91.
  30. Евдокимов Е.Ю. Некоторые иммуно-биохимические особенности псориаза у ВИЧ инфицированных пациентов. /Евдокимов Е.Ю. , Сундуков А.В.// VII Межрегиональный форум дерматологов и косметологов. - 2017. С. 51.
  31. Евдокимов Е.Ю. Болезни кожи у ВИЧ-инфицированных больных. /Евдокимов Е.Ю., Сундуков А.В.// 9-ый ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням с международным участием. - 2017. С.73.
  32. Сундуков А.В., Клинические особенности течения себорейного дерматита у ВИЧ инфицированных больных. /Сундуков А.В., Евдокимов Е.Ю., Понежева Ж.Б. // «Актуальные инфекционной патологии юга России». Материалы XII научно-практической конференции. - 2019. С. 134-135.
  33. Евдокимов Е.Ю. Клинические особенности течения атопического дерматита у ВИЧ инфицированных больных. /Евдокимов Е.Ю., Сундуков А.В., Понежева Ж.Б.// «Инфекционные болезни как междисциплинарная проблема – вчера, сегодня, завтра». Материалы X Всероссийской научно-практической конференции. Под ред. В.И. Покровского. - 2019г. С.7.
  34. Евдокимов Е.Ю. Влияние базисной терапии у ВИЧ-инфицированных с воспалительными дерматозами на качество их жизни. /Евдокимов Е.Ю., Понежева Ж.Б., Сундуков А.В., Нагибина.// «Евро-Азиатское общество по

- инфекционным болезням». Материалы VI конгресса Евро-азиатского общества по инфекционным болезням. 2020. С.52.
35. Нагибина М.В. Листерия у больных ВИЧ-инфекцией. / Нагибина М.В., Венгеров Ю.Я., Тишкевич О.А., Смирнова Т.Ю., Свистунова Т.С., Матосова С.В., Краснова С.В., Цветкова Н.А., Евдокимов Е.Ю. // «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням». Материалы VI конгресса Евро-азиатского общества по инфекционным болезням. 2020. С.89.
  36. Евдокимов Е.Ю. Особенности течения атопического дерматита у ВИЧ инфицированных больных. /Евдокимов Е.Ю., Понежева Ж.Б., Сундуков А.В.// XII Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням с международным участием. Под.ред. академика РАН В.И. Покровского. – 2020.С. 73.
  37. Евдокимов Е.Ю. Псориаз у ВИЧ-инфицированных больных: клинико-патогенетические особенности, диагностика и дифференциальная диагностика, терапевтические подходы: клиническое руководство для врачей /Евдокимов Е.Ю., Понежева Ж.Б., Свечникова Е.В., Горелова Е.А., Моржанаева М.А.// М.: ЦНИИЭ «Роспотребнадзора», 2022. - 32с.
  38. Анкета диагностики наличия кожного заболевания у пациента: Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ - анкетирование по мониторингу кожных заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных № 2022680990 /Евдокимов Е.Ю., Понежева Ж.Б., Свечникова Е.В., Горелова Е.А., Пушкарев Е. В., Глазов М. Б., Акимкин В. Г.; правообладатель Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. № 2022680602. заявл. 03.11.2022. дата регистрации. 09.11.2022г.

\* поименованы в перечне ВАК

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АРТ – антиретровирусная терапия
- АтД – атопический дерматит
- ВАШ – визуально-аналоговая шкала
- ВД – воспалительные дерматозы
- ВИЧ - вирус иммунодефицита человека
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
- ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия
- КОВ – Коэффициент осмотра врача
- РФ - Российская Федерация
- СД – себорейный дерматит
- ССС – сердечно-сосудистая система
- ПЦР – полимеразно-цепная реакция
- CD4+-лимфоциты – Т-хелперы
- CD8+-лимфоциты – Т-супрессоры
- IgA - иммуноглобулин А
- IgE – общий иммуноглобулин Е
- IgG - иммуноглобулин G
- IgM - иммуноглобулин М
- IL 17- 21 - 23 – интерлейкины 17 -21- 23
- INF $\alpha$  – интерферон  $\alpha$
- INF $\gamma$  – интерферон  $\gamma$
- NLR - показатель системного воспаления (отношение абсолютных величин нейтрофилов к лимфоцитам)
- PLR – показатель системного воспаления (отношение абсолютных величин тромбоцитов к лимфоцитам)
- Sii - Индекс системного иммунного воспаления (отношение произведения абсолютных величин тромбоцитов и нейтрофилов к лимфоцитам)