

ПРОЯВЛЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В ПОЛОСТИ РТА У ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОДЕРЖАНИЯ CD4+ Т-ЛИМФОЦИТОВ В КРОВИ

© Легких А.В., Гайсина Е.Ф., Добринская М.Н., Омелькова Е.А., Астрыхина П.И.

Уральский государственный медицинский университет (УГМУ)

Россия, 620028, Свердловская область, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

Цель исследования – анализ и обобщение имеющихся данных о проявлениях вируса иммунодефицита человека в полости рта в зависимости от количества CD4+ Т-лимфоцитов в крови.

Материалы и методы. Поиск клинических исследований, систематических обзоров и сетевых мета-анализов был проведен в период с 2004-2023 годы в базах данных PubMed, Elsevier, Scopus, Cochrane и Elibrary, в которых были описаны проявления ВИЧ-инфекции в полости рта в зависимости от количества CD4+ Т-лимфоцитов.

Результаты. Псевдомембранозный кандидоз, «волосатая» лейкоплакия, саркома Капоши, неходжкинская лимфома развиваются на фоне тяжелого иммунодефицита при количестве CD4+ Т-лимфоцитов <200 клеток/мкл крови. Саркома Капоши также развивается у людей с высоким количеством CD8+Т-лимфоцитов (>1000 клеток/мкл крови) или с низким соотношением CD4+ к CD8+ ($CD4+:CD8+ \leq 0,5$). Неходжкинская лимфома развивается не только при CD4+Т-клетках <200/мкл, но и при высоком количестве CD8+Т-клеток (≥ 2000 клеток/мкл крови). Специфические заболевания пародонта развиваются при умеренном и выраженном иммунодефиците (CD4+ Т-клеток 200-500 клеток/мкл крови). Язвенно-некротический гингивит чаще наблюдается при тяжелом иммунодефиците (CD4+ Т-лимфоцитов <200 клеток/мкл).

Заключение. Развитие псевдомембранозного кандидоза ($p < 0,05$), «волосатой» лейкоплакии ($p < 0,01$), саркомы Капоши ($p < 0,0001$) статистически значимо коррелирует с количеством CD4+ Т-лимфоцитов <200 клеток/мкл крови. Кроме того, на развитие саркомы Капоши помимо низкого количества CD4+ Т-клеток влияет высокое число CD8+ цитотоксических лимфоцитов >1000 клеток/мкл ($p = 0,0003$) и низкое соотношение $CD4+:CD8+ \leq 0,5$ ($p < 0,0003$), что является статистически значимым.

Ключевые слова: кандидоз, саркома Капоши, «волосатая» лейкоплакия, неходжкинская лимфома, линейная эритема десен, язвенно-некротический пародонтит, язвенно-некротический гингивит.

Легких Александр Владимирович – канд. мед. наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний, УГМУ, г. Екатеринбург. ORCID iD: 0000-0002-9159-2165. E-mail: lyogkih@ya.ru

Гайсина Елена Фахаргалеевна – канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, УГМУ, г. Екатеринбург. ORCID iD: 0000-0003-1223-5790. E-mail: egaisina68@mail.ru

Добринская Мария Николаевна – канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, УГМУ, г. Екатеринбург. ORCID iD: 0000-0001-9208-9417. E-mail: maria-nd@mail.ru

Омелькова Екатерина Андреевна – студент, УГМУ, г. Екатеринбург. ORCID iD: 0009-0005-0214-5881. E-mail: eomelkova02@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Астрыхина Полина Игоревна – студент, УГМУ, г. Екатеринбург. ORCID iD: 0009-0006-1852-0380. E-mail: astryukhina_polina@mail.ru

Согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2020 года (по состоянию на 16.02.2021 на сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации) вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) – инфекционное антропонозное хроническое заболевание, вызываемое вирусом иммунодефицита человека, медленно прогрессирующее и характеризующееся поражением иммунной системы с развитием синдрома приобретенного иммунодефицита [1]. На сегодняшний день ВИЧ остается глобальной проблемой [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) вирус унес 40,1 миллионов жизней. Количество людей, зараженных данной инфекцией, на конец 2021 года составило 38,4 миллионов человек [1]. Для диагностики поражений полости рта у ВИЧ-инфицированных больных Лондонским конгрессом EC-Clearing house on Oral Problems

Related to HIV Infection в 1992 году была утверждена классификация, согласно которой все поражения полости рта при ВИЧ-инфекции подразделяются на 3 группы. Первая группа – поражения, часто развивающиеся при ВИЧ-инфекции: кандидоз, «волосатая» лейкоплакия, саркома Капоши, неходжкинская лимфома, специфические заболевания пародонта (линейная эритема десен, язвенно-некротический пародонтит и язвенно-некротический гингивит). Ко второй группе относятся поражения, реже связанные с ВИЧ-инфекцией (атипичные изъязвления, заболевания слюнных желез). Третья группа – поражения, которые могут быть при ВИЧ-инфекции, но не связанные с ней [3]. В статье мы рассматриваем часто развивающиеся при ВИЧ-инфекции поражения полости рта, входящие в 1 группу заболеваний.

Вирус иммунодефицита человека поражает клетки иммунной системы, имеющие на по-

верхности CD4-рецепторы (Т-хелперы, моноциты, макрофаги, мегакариоциты, клетки тимуса, эозинофилы, эпителиальные клетки кишечника, эндотелиоциты сосудов, микроглия). В результате чего снижается иммунитет, и условно-патогенная микрофлора в ротовой полости человека становится патогенной, что способствует развитию оппортунистических ВИЧ-ассоциированных инфекций [4-10]. Возбудителями данных инфекций являются грибковые, бактериальные патогены, которые способствуют развитию кандидоза полости рта, саркомы Капоши, специфических заболеваний пародонта (линейная эритема десен, язвенно-некротический пародонтит и язвенно-некротический гингивит). Также ВИЧ-ассоциированные инфекции вызывают герпесвирусы, к которым относится вирус Эпштейна-Барр. Он является главным этиологическим фактором в развитии «волосатой» лейкоплакии, неходжкинской лимфомы [11]. Соответственно, вышеперечисленные поражения полости рта относятся к оппортунистическим инфекциям [12-17].

У здоровых людей колонизацию слизистой оболочки полости рта условно-патогенными микроорганизмами снижают секреторные компоненты слюны (секреторный иммуноглобулин А, лизоцим, дефензины, антимикробные пептиды, цитокины) и клеточные компоненты врожденного иммунитета (макрофаги, Т-лимфоциты, лейкоциты, дендритные клетки). Иммунные клетки рецепторами распознавания паттернов распознают патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, представленные на мембране микроорганизмов. Благодаря рецепторам распознавания паттернов индуцируется секреция защитных компонентов слюны, хемокинов, цитокинов. Таким образом регулируется иммунный ответ на инфекцию и поддерживается гомеостаз полости рта. При ВИЧ-заболевании нарушается местный иммунитет в ротовой полости: уменьшается количество Т-лимфоцитов, поэтому снижается выработка секреторных компонентов слюны. Это приводит к уменьшению количества комменсальных бактерий, способных распознавать патогенные микроорганизмы, и как результат – повышение колонизации условно-патогенных бактерий. Вышеперечисленные факторы повышают риск развития оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов [9].

Обязательным компонентом индукции гуморального иммунитета на Т-зависимые антигены являются Т-хелперы (CD4+ Т-лимфоциты) [1]. Существуют подтипы Т-хелперов, которые функционально отличаются друг от друга, но несмотря на это все Т-клетки активируют клеточный иммунитет и способствуют развитию

гуморального иммунитета. При прямом контакте с Т-киллерами, В-лимфоцитами, НК-клетками (естественными киллерами), моноцитами Т-хелперы активируют их и презентруют им фрагменты антигена. Опосредованно CD4+ Т-лимфоциты активируют иммунные клетки при помощи цитокинов. Выделяют следующие подтипы Т-хелперов (Th): Th1, Th2, Th17, Th22, T-reg (регуляторные Т-клетки, Т-супрессоры) и фолликулярные Т-клетки [18, 19, 20]. Th1 активируют клеточный иммунитет, действуют на Т-киллеры и моноциты посредством интерферона-гамма (ИФН-гамма), интерлейкина-10 (ИЛ-10) [5, 20]. Th2 способствуют развитию гуморального иммунитета, активируют В-лимфоциты при помощи ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, обладают противопаразитарной активностью. Th17 продуцирует провоспалительные цитокины ИЛ-17, ИЛ-23, способствуют развитию аутоиммунных заболеваний, опосредуют иммунный ответ против внеклеточных бактерий и грибов, в том числе против *Candida albicans* [20–22]. При ВИЧ-инфекции уменьшается количество Th17, в результате чего повышается восприимчивость организма человека к *C. albicans*, который впоследствии вызывает кандидоз [6, 9]. Th22 продуцируют ИЛ-22, стимулируют пролиферацию и регенерацию эпителиальных клеток, вырабатывают антимикробные пептиды, необходимые для барьерных функций эпителия и защиты от внеклеточных патогенов [20, 23]. Фолликулярные Т-клетки взаимодействуют с В-лимфоцитами и регулируют выработку ими иммуноглобулинов [24]. T-reg обеспечивают саморегуляцию иммунитета, тормозят выработку антител, подавляют аутоиммунные реакции [18-20]. На проявление ВИЧ в полости рта влияет не только нарушение иммунной защиты, но и дисбактериоз [9]. В микробиоме ротовой полости здоровых людей выделяют около 700 видов бактерий, основными представителями которых являются бактерии рода *Streptococcus*, *Bacteriodes*, *Spirochaetes*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Prevotella*, *Veillonella*, *Rothia* и типа *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* [9, 25, 26]. У больных ВИЧ-инфекцией бактериальный микробиом изменяется: снижается количество бактерий рода *Neisseria* и *Lautropia*, повышается численность представителей рода *Streptococcus*, *Veillonella*, *Rothia*, *Prevotella*, *Corynebacteria* и типа *Firmicutes*. Численность бактерий рода *Porphyromonas*, *Aggregatibacter* может увеличиваться или уменьшаться, что определяет клинические проявления ВИЧ-инфекции в полости рта [9, 27, 28]. Среди данных групп бактерий наиболее важными являются анаэробные пародонтопатогены вида *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, численность

которых увеличивается при ВИЧ-инфекции, что приводит к развитию специфических заболеваний пародонта [10, 29]. При саркоме Капоши снижается количество бактерий рода *Aggregatibacter*, *Lautropia*, *Porphyromonas* и повышается число представителей рода *Corynebacteria* [26]. У здоровых людей в полости рта в 40-50% случаев встречаются дрожжеподобные грибы рода *Candida* (*Candida albicans*). Вместе с тем обнаруживаются и грибы *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*. Реже встречаются *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae*, *C. rugosa*, *C. inconspicua*, *C. kefyr*, *C. utilis*, *C. lipolytica*, *C. dubliniensis* [30, 31]. При ВИЧ-инфекции грибы интенсивно размножаются и вызывают кандидоз [31, 32]. Связанная с ВИЧ патология полости рта наблюдается у 30-80% инфицированных пациентов [7, 33]. У нелеченых ВИЧ-пациентов наличие псевдомембранозного кандидоза, «волосатой» лейкоплакии, саркомы Капоши, неходжкинской лимфомы, линейной эритемы десен и язвенно-некротического пародонтита или гингивита свидетельствует о прогрессировании заболевания, у лиц с неизвестным статусом по ВИЧ подобные изменения могут служить индикаторным признаком ВИЧ-инфекции [33-36].

Поиск клинических исследований, систематических обзоров и сетевых мета-анализов был проведен в период с 2004-2023 годы в базах данных PubMed, Elsevier, Scopus, Cochrane и Elibrary, в которых были рассмотрены проявления ВИЧ-инфекции в полости рта в зависимости от количества CD4+ Т-лимфоцитов.

На сегодняшний день нет единой классификации поражений полости рта при ВИЧ-инфекции. Помимо описанной выше классификации, в которой стоматологические заболевания разделены по частоте проявления у ВИЧ-инфицированных (утверждена Лондонским конгрессом EC-Clearing house on Oral Problems Related to HIV Infection в 1992 году), существует еще несколько классификаций [3]. Согласно Российской классификации ВИЧ-заболевания (Приказ Минздрава РФ от 17.03.2006 N 166) выделяют 5 стадий заболевания: 1 стадия – инкубационная; 2 стадия – первичных проявлений; 3 стадия – латентная; 4 стадия – вторичных заболеваний; 5 стадия – терминальная. Осложнениями ВИЧ-инфекции являются оппортунистические инфекции, злокачественные новообразования, ВИЧ-энцефалопатия, кахексия. Согласно классификации ВОЗ 2004 года выделяют четыре варианта клинических проявлений ВИЧ-инфекции. Первая клиническая стадия протекает бессимптомно. При второй клинической стадии поражаются кожные покровы и слизистые оболочки вирусом простого герпеса, наблюдаются рецидивы инфекций дыхательных путей. При

третьей стадии пациенты предъявляют жалобы на диарею, при клиническом обследовании выявляются кандидоз полости рта, «волосатая» лейкоплакия, тяжелые бактериальные инфекции. Четвертая клиническая стадия – развитие оппортунистических инфекций. Важным диагностическим критерием снижения иммунитета при ВИЧ-заболевании является содержание CD4-клеток в крови. Их количество определяет степень выраженности и время появления поражений полости рта при ВИЧ-инфекции. В связи с чем существует классификация иммунных нарушений ВОЗ, в которой выделяют следующие степени иммунодефицита: отсутствие иммунодефицита или незначительный при CD4+ Т-лимфоцитов >500 клеток/мкл крови; умеренный при CD4+ 350-499 клеток/мкл; выраженный при CD4+ 200-349 клеток/мкл; тяжелый при CD4+ <200 клеток/мкл [1]. Норма содержания CD4-лимфоцитов у человека составляет от 500 до 1500 клеток/мкл [16, 37]. В Российской Федерации остается дискуссионным вопрос классификации поражений полости рта при ВИЧ-инфекции.

Вышеуказанные классификации составлены в зависимости от клинической стадии и частоты проявления ВИЧ-инфекции в полости рта. В них не учитываются клинические проявления в зависимости от степени иммунодефицита, о котором свидетельствует количество CD4+ Т-лимфоцитов в крови. В статье мы рассматриваем поражения полости рта, которые входят в 1 группу заболеваний согласно классификации, утвержденной в Лондоне (1992 год), и зависимость их проявления от содержания CD4+ Т-лимфоцитов в плазме крови человека.

Кандидоз наблюдается у 80-90% ВИЧ-положительных пациентов [30, 38-40]. В исследовании Berberi A., Noujeim Z. распространенность кандидоза среди 50 инфицированных ВИЧ составила 76% [4]. В работе Gannepalli A. et al. кандидоз наблюдался у незначительного количества пациентов (28,5%) среди 200 обследованных [7]. Из всех видов грибов *Candida* у больных ВИЧ-инфекцией чаще выделяют *C. albicans* (60-90%), но также встречаются такие виды, как *C. glabrata* (46,4%), *C. parapsilosis* (24,7%), *C. tropicalis* (13,9%) [30, 41]. Последние исследования (с 2015 по 2017 годы) отмечают тенденцию к увеличению случаев кандидоза при ВИЧ-инфекции, вызванных не *C. albicans*, а другими видами грибов *Candida*. Наблюдается увеличение *C. krusei* (с 0% в 2015 г. до 13,5% в 2017 г.) и *C. tropicalis* (с 0% в 2015 г. до 18,9% в 2017 г.), уменьшение *C. glabrata* (с 43,8% в 2015 г. до 10,8% в 2017 г.) ($p < 0,05$) [30]. Ряд авторов выявил статистически значимую связь между уменьшением количества CD4+ Т-клеток и увеличением коли-

чества высеваемых *C. albicans* ($p < 0,05$) [41]. Вследствие уменьшения числа CD4+ Т-клеток (Th17) повышается восприимчивость организма к кандидозу [22, 38]. Th17 продуцируют ИЛ-17 и ИЛ-23, которые стимулируют эпителиальные клетки к выработке факторов защиты от грибов, таких как *C. albicans* [9, 22]. При уменьшении Th17 *C. albicans* подавляют эпителиальную защиту и вызывают кандидоз [9, 22, 38]. Наиболее распространенными формами кандидоза при ВИЧ-инфекции являются псевдомембранозный и эритематозный. Эритематозный кандидоз развивается чаще на ранних стадиях болезни. Псевдомембранозный – при прогрессирующем ВИЧ-заболевании на 3 клинической стадии по классификации ВОЗ, на фоне тяжелого иммунодефицита, при котором содержание CD4+ Т-лимфоцитов < 200 клеток/мкл крови [4, 30, 40, 42, 43]. Е.Л. Красавцев, Д.Д. Редько при обследовании 100 ВИЧ-больных у 63,4% выявили псевдомембранозный кандидоз [41]. В работе Азатяна В.Ю. данная патология наблюдалась у 37,9% пациентов молодого возраста, у 67,4% лиц среднего возраста и у 100% людей пожилого возраста. В данном исследовании обследовано 75 больных ВИЧ-инфекцией, которые были разделены на 3 группы. В группу пациентов молодого возраста вошли 29 человек в возрасте 25-43 лет, в группу лиц среднего возраста – 43 человека в возрасте 44-59 лет, в группу людей пожилого возраста – 3 человека в возрасте 60-75 лет [34]. Псевдомембранозный кандидоз характеризуется белым или желтым налетом на гиперемированной слизистой оболочке, при соскабливании налет убирается, обнажаются красные или кровоточащие пятна [40-42]. На фоне АРТ проявления кандидоза исчезают [36, 38, 44].

Распространенность «волосатой» лейкоплакии (ВЛ) у ВИЧ-инфицированных людей при анализе литературных данных различается. Одни ученые утверждают, что ВЛ встречается у 50% ВИЧ-инфицированных людей [45]. В исследовании Berberi A., Noujeim Z. другие данные: 10% среди 50 пациентов [4]. При исследовании Ganneralli A. et al. ВЛ отмечалась у 1,5% среди 200 пациентов [7]. В работе Азатяна В.Ю. при обследовании 29 пациентов молодого возраста (25-43 года) ВЛ наблюдалась у 13,8%, среди 43 пациентов среднего возраста (44-59 лет) – у 27,9% и у 66,7% пациентов пожилого возраста (60-75 лет) [34]. Вышеуказанная патология полости рта развивается вследствие активной репликации вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ, человеческий герпес-вирус 4 типа) [44, 46]. В половине случаев выявляют сочетание ВЛ с поражением слизистой оболочки полости рта грибами *Candida* [14]. На фоне ВИЧ-инфекции ВЛ обычно проявляется у взрослых, редко у подростков и

детей, не описана у младенцев [47]. Репликация вируса приводит к снижению количества клеток Лангерганса (подтип дендритных клеток) в эпителии, что сопровождается генерализацией инфекции. ВЭБ избирательно поражает В-лимфоциты и эпителиальные клетки, в которых повышает уровень антиапоптотической молекулы Bcl-2. Это приводит к активной пролиферации инфицированных клеток. Клинически наблюдается гиперкератоз [46]. ВЭБ ускоряет размножение ВИЧ в лимфоцитах, способствует прогрессированию ВИЧ-инфекции. ВЛ наблюдается при количестве CD4-хелперов < 200 клеток/мкл крови ($p < 0,01$) [14]. Изначально ВЛ проявляется слегка выступающими мелкими белыми папулами округлой формы и тяжами, которые постепенно увеличиваются в размерах и образуют гофрированные бляшки. Характерным отличием от кандидоза является плотное прикрепление к основанию и отсутствие воспалительной реакции. Папулы чаще всего расположены на латеральных поверхностях языка [46, 47]. Признаки ВЛ исчезают на фоне АРТ [36, 44, 48].

Следующее поражение полости рта, часто развивающееся при ВИЧ, – саркома Капоши. В работе Berberi A., Noujeim Z. ее распространенность составила 6% среди 50 больных ВИЧ-инфекцией [4]. В исследовании Азатяна В.Ю. саркома Капоши была выявлена у 2,3% пациентов среди 75 обследованных [34]. Наличие геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты вируса простого герпеса типа 8 (HHV-8) является признаком для проведения дифференциальной диагностики саркомы Капоши с другими сосудистыми новообразованиями: гемангиоэндотелиома, ангиосаркома, фибросаркома [49]. Саркома Капоши – это мультицентрическая злокачественная низкодифференцированная опухоль сосудистого происхождения с преимущественным поражением эпителия кожных покровов, главным образом дермы, и вовлечением внутренних органов и лимфатических узлов [50]. Проявляется в виде эритематозных ярко-красных пятен или узелков с геморрагиями. На поздних стадиях образования увеличиваются в размерах, изъязвляются. Основная локализация в полости рта – эпителий твердого неба, десны [40, 51, 52]. Авторы зарубежной научной работы провели исследование, целью которого было изучение влияния измененного микробиома на развитие саркомы Капоши у ВИЧ-больных. У 9 ВИЧ-инфицированных с саркомой Капоши наблюдали снижение количества бактерий рода *Aggregatibacter*, *Lautropia* и вида *Porphyromonas*. Численность представителей рода *Corynebacteria* была увеличена. Авторы пришли к выводу, что на развитие саркомы Капоши при ВИЧ-заболевании влияет не только сниже-

ние количества CD4+ Т-клеток, но и изменение состава микробиома [26]. Среди ВИЧ-инфицированных установлена обратная связь между количеством CD4+ Т-клеток и риском развития саркомы Капоши [4, 53]. Чаще саркома Капоши развивается при тяжелом иммунодефиците (CD4+ Т-клеток <200 клеток/мкл крови) ($p < 0,0001$) [52–54]. Poizot-Martin et al. в своем исследовании указывают на факторы, которые способствуют развитию саркомы Капоши. Одним из факторов является увеличение количества CD8+ Т-лимфоцитов >1000 клеток/мкл крови ($p = 0,0003$). CD8+ Т-лимфоциты – это цитотоксические лимфоциты (Т-киллеры), которые лизируют клетки-мишени, несущие чужеродные антигены или измененные аутоантигены. Они активируются при контакте с антигенпрезентирующей клеткой или после стимуляции цитокинами Т-хелперов 1 подтипа [1]. Вторым фактором – низкое соотношение CD4+ к CD8+ ($CD4+:CD8+ \leq 0,5$) ($p < 0,0003$) [53]. Caby F. et al. также связывали низкое соотношение CD4+ к CD8+ при количестве CD4+ Т-лимфоцитов >500 клеток/мкл крови с высоким риском развития саркомы Капоши [55]. АРТ снижает риск развития саркомы Капоши, изменяет ее клинические проявления и прогноз [36, 44, 54].

У пациентов с ВИЧ в 100 раз выше риск развития лимфом по сравнению со здоровыми людьми. Berberi A., Noujeim Z. при обследовании 50 ВИЧ-инфицированных выявили неходжкинские лимфомы (НХЛ) у 2% пациентов [4]. В настоящее время изучается возможная этиология данной патологии, но чаще развитие НХЛ связывают с вирусом группы герпеса Эпштейна-Барр [16]. У ВИЧ-инфицированных НХЛ развиваются на фоне тяжелого иммунодефицита при количестве CD4+ Т-клеток <200 клеток/мкл крови [56, 57]. Данные Caby F. et al. отличаются от предыдущих исследований. Ученые наблюдали развитие НХЛ у ВИЧ-инфицированных людей с незначительным иммунодефицитом (содержание CD4+ Т-лимфоцитов составляло >500 клеток/мкл). Повышенный риск развития НХЛ у данных пациентов был связан с высокими показателями CD8+ Т-клеток (≥ 2000 клеток/мкл) [55]. НХЛ могут быть В-клеточные и Т-клеточные, в 85% случаев развивается из В-клеток [16]. Данные поражения лимфатической системы характеризуются быстро прогрессирующим течением с выраженным интоксикационным синдромом. В онкологический процесс вовлекаются разные органы и системы организма человека. НХЛ проявляются в виде увеличенных, уплотненных, безболезненных, малоподвижных лимфатических узлов с некротическими участками на небе, десне [16, 56, 57, 58]. АРТ снижает риск развития НХЛ. У ВИЧ-

инфицированных, получающих АРТ, в редких случаях наблюдается высокий риск НХЛ, который может быть связан со стойким низким уровнем репликации ВИЧ, что приводит к активации В-клеток и способствует онкогенным мутациям и транслокациям, способствующим лимфогенезу [55].

Специфические заболевания пародонта, такие как линейная эритема десен, язвенно-некротический пародонтит и язвенно-некротический гингивит, характеризуются тяжелым и быстрым течением, являются признаком ВИЧ-инфекции [40, 59]. В работе Ravi J.R. et al. распространенность заболеваний пародонта среди 72 ВИЧ-инфицированных составила 36,11%. При этом отмечено, что при CD4+ Т-лимфоцитов <200 клеток/мкл крови заболевания пародонта развиваются у 57,1% больных, при CD4+ от 200 до 500 клеток/мкл – у 37,5%, при CD4+ >500 клеток/мкл – у 23,07% ($p = 0,099$). Данные исследователи пришли к выводу об отсутствии статистически значимой связи между количеством CD4+ Т-клеток и заболеваниями пародонта [60]. В исследовании Гилева О.С., Садилова В.А. распространенность воспалительных заболеваний пародонта у ВИЧ-инфицированных составила 69,7%, среди которых специфические ВИЧ-ассоциированные заболевания пародонта наблюдались в 27,0% случаев [15]. В работе В.Н. Царева и соавт. распространенность специфических заболеваний пародонта составила 64,5% [33]. Sontakke S.A. et al. выяснили, что специфические заболевания пародонта чаще проявляются на фоне выраженного и умеренного иммунодефицита (CD4+ Т-клеток 200-500 клеток/мкл) ($p < 0,05$) [61].

У пациентов со специфическими заболеваниями пародонта при ВИЧ-инфекции отмечается высокий уровень обсемененности анаэробными пародонтопатогенными бактериями [10, 22, 29]. Ряд авторов описывает пародонтопатогенную микрофлору, играющую первостепенную роль в развитии некротических заболеваний пародонта. Представителями данной микрофлоры являются *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* [10, 29]. Обнаруживаются и другие пародонтопатогены: *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola* и *Porphyromona sendodontalis* [8, 29]. Царев В.Н. и соавт. определили частоту встречаемости данных пародонтопатогенов при специфических заболеваниях пародонта. По сравнению с контрольной группой у пациентов с симптомами линейной эритемы в десневой борозде доминируют такие пародонтопатогены, как *P. gingivalis* (62,5%) (у лиц контрольной группы не определялась) и *A. actinomycetemcomitans* (18,75%) ($p < 0,05$).

Другие бактерии встречаются реже: *P. intermedia* 12,5%, *T. forsythia* и *T. denticola* – 6,25%. При ЯНГ и ЯНП частота выявления данных пародонтопатогенов крайне высока: *P. gingivalis* – 62,5%, *A. actinomycetemcomitans* – 18,75%, *T. denticola* – 74%, *P. intermedia* – 56,5%, *T. forsythia* – 71,25% ($p < 0,05$). *P. gingivalis* не выявляется у здоровых людей, *A. actinomycetemcomitans* в норме наблюдается у 5-6% лиц [33]. Перечисленные ассоциации бактерий нарушают баланс цитокинов и соответственно гомеостаз в тканях пародонта. Активируются Th1 и Th2, которые продуцируют провоспалительные цитокины (ИФН-гамма, ИЛ-6, ИЛ-13), стимулирующие резорбцию кости при воспалительных заболеваниях пародонта. Концентрация противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-13), которые ингибируют разрушение костной ткани, уменьшается. Вышеизложенные факторы на фоне ВИЧ-инфекции приводят к генерализованным и серьезным поражениям тканей пародонта [22]. На фоне АРТ развитие специфических заболеваний пародонта уменьшается [44].

Распространенность линейной эритемы среди 75 ВИЧ-инфицированных в исследовании Bravo I.M. et al. составила 8% [62], в работе В.Н. Царева и соавт. – 25,8% (обследовано 102 пациента) [33]. Ganneralli A. et al. наблюдали линейную эритему у 21,5% среди 200 пациентов [7]. Помимо бактерий (*P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*) зачастую данную патологию вызывают грибы: *C. albicans* и *C. glabrata* [8]. Линейная эритема проявляется в виде эритематозной полосы вдоль края ярко-красной, отечной десны, сопровождается спонтанной кровоточивостью. Другими авторами отмечено, что линейная эритема может проявляться диффузными красными поражениями или петехиями, расположенными на маргинальной части десны в 2-3 мм от ее края, а также на самих десневых сосочках [63]. Чаще наблюдается в области передней группы зубов [33, 40, 62]. Дискуссионным остается вопрос о проявлении линейной эритемы в зависимости от содержания CD4+ Т-лимфоцитов в крови. Одни авторы отмечают, что развитие линейной эритемы коррелирует с количеством CD4+ Т-лимфоцитов < 200 клеток/мкл [8]. Другие указывают на повышенный риск развития линейной эритемы при CD4+ Т-клетках < 500 клеток/мкл у ВИЧ-инфицированных, не находящихся на АРТ (17,8%), по сравнению с ВИЧ-инфицированными на АРТ (11,4%) ($p < 0,05$) [15].

При язвенно-некротическом пародонтите (ЯНП) наблюдается деструкция тканей, подвижность зубов, образование глубоких пародонтальных карманов (глубина кармана более 5 мм), обширные некрозы десны в маргиналь-

ной части и в области межзубных сосочков [8, 64]. Факторами, способствующими развитию ЯНП, являются иммуносупрессия, повышенная вирусная нагрузка, провоспалительный инфильтрат и снижение уровня противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10). Перечисленные факторы приводят к инвазии в десневую борозду условно-патогенных бактерий, грибков, которые способствуют развитию ЯНП. На фоне лечения антиретровирусными препаратами наблюдаются снижение вирусной нагрузки и улучшение состояния пародонта [64]. Phiri R. et al. не выявили статистически значимой связи между распространенностью, тяжестью и рецидивами некротизирующего пародонтита и количеством CD4+ Т-клеток ≤ 200 клеток/мкл [17].

Язвенно-некротический гингивит (ЯНГ) характеризуется быстрым развитием некроза межзубных сосочков, болями в деснах, спонтанными кровотечениями [59, 65]. В 20,8 раз чаще ЯНГ у ВИЧ-инфицированных развивается при тяжелом иммунодефиците (CD4+ < 200 клеток/мкл крови) [65, 66]. В исследовании Есаян Л.К. и Азатян В.Ю. распространенность ЯНГ среди 40 больных составила 90,5% [67]. Ряд исследователей пришел к выводу о том, что существует связь между развитием ЯНГ у пациентов с незначительным иммунодефицитом при количестве CD4+ Т-лимфоцитов > 500 клеток/мкл. Однако выявить статистически значимую связь между количеством CD4+ Т-клеток > 500 клеток/мкл и риском развития ЯНГ не удалось. Выяснено, что провоцирующими этиологическими факторами развития некротизирующих заболеваний пародонта являются курение, наличие грибов видов *Candida*, неправильное питание и отсутствие гигиены полости рта [66]. Вышеперечисленными факторами ряд авторов объяснил развитие ЯНГ у пациентов без тяжелого иммунодефицита [68-70].

Таким образом, выполненный анализ данных литературы свидетельствует о взаимосвязи стоматологических заболеваний при ВИЧ-инфекции от количества CD4+ Т-лимфоцитов.

Развитие псевдомембранозного кандидоза ($p < 0,05$), «волосатой» лейкоплакии ($p < 0,01$), саркомы Капоши ($p < 0,0001$) статистически значимо коррелирует с количеством CD4+ Т-лимфоцитов < 200 клеток/мкл крови. Кроме того, на развитие саркомы Капоши помимо низкого количества CD4+ Т-клеток влияет высокое число CD8+ цитотоксических лимфоцитов > 1000 клеток/мкл ($p = 0,0003$) и низкое соотношение CD4+/CD8+ $\leq 0,5$ ($p < 0,0003$), что является статистически значимым.

Дискуссионным остается вопрос о взаимосвязи заболеваний пародонта и степенью иммунодефицита. Также в отечественной и зарубеж-

ной литературе нет статистически значимых данных о зависимости развития неходжкинской лимфомы и специфических заболеваний пародонта (линейная эритема, язвенно-некротический пародонтит и гингивит) от тяжелого иммунодефицита (CD4+ Т-лимфоцитов <200 клеток/мкл крови). Поэтому на основании выполненного анализа литературы и высокой распространенности ВИЧ-инфекции представляется перспективным и обоснованным проведение дополнительных исследований для определения корреляции вышеизложенных стоматологических заболеваний от количества CD4+ Т-клеток.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Автор заявляет об отсутствии финансирования.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Легких А.В. – руководитель работы, окончательное утверждение для публикации рукописи; Гайсина Е.Ф. – разработка концепции и обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания; Добринская М.Н. – сбор и анализ материалов данных литературы, перевод литературных источников; Омелькова Е.А., Астрюхина П.И. – сбор и анализ материалов данных литературы, перевод литературных источников, подготовка черновика рукописи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Национальная ассоциация специалистов Министерства здравоохранения Российской Федерации по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. *Клинические рекомендации: ВИЧ-инфекция у взрослых*. 2020. 10 с. [The National Association of Specialists of the Ministry of Health of the Russian Federation for the prevention, diagnosis and Treatment of HIV infection. *Clinical recommendations: HIV infection in adults*. 2020. 10 p.]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/79_1
2. Радзиховская М.В., Москвичева М.Г., Кафеева Э.И. Нормативно-правовое обеспечение организации медицинской помощи пациентам с ВИЧ-инфекцией на федеральном и региональном уровнях (историческая справка). *Уральский медицинский журнал*. 2018;(4):119–125. [Radzikhovskaya M.V., Moskvicheva M.G., Kafeeva E.I. Regulatory support for the organization of medical care for patients with HIV infection at the federal and regional levels (historical overview). *Ural Medical Journal*. 2018;(4):119–125 (in Russ.)]. DOI: 10.25694/URMJ.2018.04.052. EDN: UTKFES.
3. Zhu L. Classification and diagnostic criteria for oral lesions in HIV infection. EC-Clearinghouse on oral problems related to HIV Infection and WHO Collaborating Centre on oral manifestations of the immunodeficiency virus. *Oral Pathol Med*. 2013;22(7):289–291.
4. Berberi A., Noujeim Z. Epidemiology and relationships between CD4+ counts and oral lesions among 50 patients infected with human immunodeficiency virus. *J Int Oral Health*. 2015;7(1):18–21.
5. Ruterbusch M., Pruner K.B., Shehata L., Pepper M. In vivo CD4(+) T-cell differentiation and function: revisiting the Th1/Th2 paradigm. *Annu Rev Immunol*. 2020;38:705–725. DOI: 10.1146/annurev-immunol-103019-085803.
6. Dang A.T., Cotton S., Sankaran-Walters S., Li C.S., Lee C.Y., Dandekar S., Paster B.J., George M.D. Evidence of an increased pathogenic footprint in the lingual microbiome of untreated HIV infected patients. *BMC Microbiol*. 2012;12:153–155. DOI: 10.1186/1471-2180-12-153.
7. Gannepalli A., Krishna A.B., Baghirath P.V., Vinay B.H., Khaled S., Anjum B. Oral manifestations in HIV-TB co-infected patients and their correlation with CD4 count in Telangana state, India. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2020;10(1):21–35. DOI: 10.4103/jispcd.JISPCD_448_18.
8. Balaji T.M., Varadarajan S., Sujatha G., Muruganandhan J., Shanmugapriya R., Raj A.T., Patil S., Fageeh H.I., Fageeh H.N., Malik N.H., Awan K.H. Necrotizing periodontal diseases in human immunodeficiency virus-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: a review. *Dis Mon*. 2021;67(9):101168. DOI: 10.1016/j.disamonth.2021.101168.
9. Li S., Su B., He Q.S., Wu H., Zhang T. Alterations in the oral microbiome in HIV infection: causes, effects and potential interventions. *Chin Med J*. 2021;134:2788–2798. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001825.
10. Еловицова Т.М., Гайсина Е.Ф., Приходкин А.С. Применение антибактериальных препаратов при агрессивных формах пародонтита. Обзор литературы. *Проблемы стоматологии*. 2019;415(1):10–15. [Elovikova T.M., Gajcina E.F., Prihodkin A.S. Use of antibacterial drugs for the treatment of aggressive periodontitis. Literature review. *Problemy stomatologii*. 2019;415(1):10–15 (in Russ.)]. DOI: 10.18481/2077-7566-2018-15-1-10-15. EDN: EQEZHC.
11. Хаирова Я.Р., Скороделова М.И., Никольская М.В. Оппортунистические инфекции при ВИЧ-инфекции. *Медицина и здравоохранение*. 2021;(2):69–72 [KHairova YA.R., Skorodelova M.I., Nikol'skaya M.V. Opportunistic infections in HIV infection. *Medicina i zdravooohranenie*. 2021;(2):69–72 (in Russ.)].
12. Давлеева Б.А. Современные аспекты патогенеза и лечения кандидоза полости рта. *Вестник КазНМУ*. 2014;(1):32–36. [Davleeva B.A. Modern aspects of the pathogenesis and treatment of oral candidiasis. *Vestnik KazNMU*. 2014;(1):32–36 (in Russ.)]. EDN: DLPQVE.
13. Афтаева Л.Н., Мельников В.Л., Вотолкина С.В., Судапина А.Р., Никольская М.В. Особенности ВИЧ-инфекции у взрослых. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020;(4):86–90. [Aftaeva L.N., Mel'nikov V.L., Votolkina S.V., Sudapina A.R., Ni-

- kol'skaya M.V. Features of HIV infection in adults. *Siberian scientific medical journal*. 2020;(4):86–90 (in Russ.)). DOI: 10.15372/SSMJ20200412. EDN: CBYVAE.
14. Прожерин С.В., Подымова А.С., Рямова Е.П. Клинические маркеры выраженной иммуносупрессии у больных ВИЧ-инфекцией в Свердловской области на примере волосатой лейкоплакии. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017;16(6):54–61. [Prozherin S.V., Podymova A.S., Ryamova E.P. Clinical markers of severe immunosuppression in patients with HIV infection in the Sverdlovsk region on the example of hairy leukoplakia. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2017;16(6):54–61 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/klinderma201716654-6.
15. Гилева О.С., Садилова В.А. Заболевания пародонта у ВИЧ-инфицированных больных: распространенность и особенности клинических проявлений в зависимости от приверженности антиретровирусной терапии. *Пермский медицинский журнал*. 2013;30(2):34–42 [Gileva O.S, Sadilova V.A. Periodontal disease in HIV-infected patients: prevalence and features of clinical manifestations depending on adherence to antiretroviral therapy. *Permskij medicinskij zhurnal*. 2013;30(2):34–42 (in Russ.)]. EDN: QAQOKD.
16. Атанова И.А. ВИЧ-ассоциированные неходжкинские лимфомы. Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. 2019;4(27):3–8 [Atanova I.A. HIV-associated non-Hodgkin's lymphomas. *Vestnik soveta molodyh uchyonih i specialistov Chelyabinskoy oblasti*. 2019;4(27):3–8 (In Russ.)]. EDN: JXBSDE.
17. Phiri R., Feller L., Blignaut E. The severity, extent and recurrence of necrotizing periodontal disease in relation to HIV status and CD4+ T-cell count. *J Int Acad Periodontol*. 2010;12(4):98–103.
18. Zhu J. T-helper cell differentiation, heterogeneity and plasticity. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018;10(10):a030338. DOI: 10.1101/cshperspect.a030338.
19. Zhu X., Zhu J. CD4 T helper cell subsets and related human immunological disorders. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8011. DOI: 10.3390/ijms21218011.
20. Kunkl M., Frasca S., Amormino C., Volpe E., Tuosto L. T helper cells: the modulators of inflammation in multiple sclerosis. *Cells*. 2020;9(2):482. DOI: 10.3390/cells9020482.
21. Stockinger B., Veldhoen M. Differentiation and function of Th17 T cells. *Curr Opin Immunol*. 2007;19:281–286. DOI: 10.1016/j.coi.2007.04.005.
22. Heron S.E., Elahi S. HIV infection and compromised mucosal immunity: oral manifestations and systemic inflammation. *Front Immunol*. 2017;8:241–245. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00241.
23. Schreiber F., Arasteh J.M., Lawley T.D. Pathogen resistance mediated by IL-22 signaling at the epithelial-microbiota interface. *J Mol Biol*. 2015;427:3676–3682. DOI: 10.1016/j.jmb.2015.10.013.
24. Song W., Craft J. T follicular helper cell heterogeneity: time, space and function. *Immunol Rev*. 2019;288(1):85–96. DOI: 10.1111/imr.12740.
25. Mason M.R., Chambers S., Dabdoub S.M., Thikkurissy S., Kumar P.S. Characterizing oral microbial communities across dentition states and colonization niches. *Microbiome*. 2018;6(1):67. DOI: 10.1186/s40168-018-0443-2.
26. Gruffaz M., Zhang T., Marshall V., Gonçalves P., Ramaswami R., Labo N., Whitby D., Uldrick T.S., Yarchoan R., Huang Y., Gao S.J. Signatures of oral microbiome in HIV-infected individuals with oral Kaposi's sarcoma and cell-associated KSHV DNA. *PLoS Pathog*. 2020;16(1):e1008114. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008114.
27. Li J., Chang S., Guo H., Ji Y., Jiang H., Ruan L., Du M. Altered salivary microbiome in the early stage of HIV infections among young chinese men who have sex with men (MSM). *Pathogens*. 2020;9(11):960. DOI: 10.3390/pathogens9110960.
28. Yang L., Dunlap D.G., Qin S., Fitch A., Li K., Koch C.D., Nouraie M., DeSensi R., Ho K.S., Martinson J.J., Methé B., Morris A. Alterations in oral microbiota in HIV. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(4):445–457. DOI: 10.1164/rccm.201905-1016OC.
29. Баяхметова А.А., Екешева А.А. Исследование пародонтопатогенной микрофлоры пародонтальных карманов при пародонтите молекулярно-генетическим методом. *Наука и мир*. 2016;3(31):73–76. [Bayahmetova A.A., Ekeshcheva A.A. The study of periodontopathogenic microflora of periodontal pockets in periodontitis by molecular genetic method. *Nauka i mir*. 2016;3(31):73–76 (In Russ.)]. EDN: VPRNKD.
30. Филина Ю.С., Шатохин А.И., Волчкова Е.В., Несвижский Ю.В., Пак С.Г. Влияние антимикотической терапии на видовой и штаммовый состав грибов рода Candida полости рта больных ВИЧ-инфекцией. *Стоматология*. 2018;97(6):28–33. [FilinaYu.S., Shatokhin A.I., Volchkova E.V., NesvizhskiyYu.V., Pak S.G. Antimycotic therapy impact on oral mucosa Candida species composition in HIV-infected patients. *Stomatologiya*. 2018;97(6):28–33 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/stomat20189706128. EDN: YROPDN.
31. Захаров А.А., Ильина Н.А. Анализ микрофлоры ротовой полости обследованных людей с различными заболеваниями. *Успехи современного естествознания*. 2007;12(3):141–143. [Zaharov A.A., Il'ina N.A. Analysis of the microflora of the oral cavity of examined people with various diseases. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2007;12(3):141–143 (in Russ.)]. EDN: IJMAUF.
32. Сахарук Н.А. Микробная флора полости рта в норме и патологии. Морфология грибов рода Candida. *Вестник ВГМУ*. 2008;7(2):2–11. [Saharuk N.A. Microbial flora of the oral cavity in normal and pathological conditions. Morphology of fungi of the genus Candida. *Vestnik VGMU*. 2008;7(2):2–11 (in Russ.)].
33. Царев В.Н., Николаева Е.Н., Ягодина Е.В., Трефилова Ю.А., Ипполитов Е.В. Молекулярные методы диагностики гингивита и пародонтита у ВИЧ-инфицированных пациентов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016;61(1):54–59 [Tsarev V.N., Nikolaeva E.N., YAgodina E.V., Trefilova Yu.A., Ippolitov E.V. Molecular methods of diagnosis of gingivitis and periodontitis in HIV-infected patients. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016;61(1):54–59 (in Russ.)].

- va YU.A., Ippolitov E.V. Molecular methods for diagnosing gingivitis and periodontitis in HIV-infected patients. *Clinical laboratory diagnostics*. 2016;61(1):54–59 (in Russ.]. EDN: VOTJZV.
34. Азатян В.Ю. Влияние высокоактивной антиретровирусной терапии на слизистую оболочку рта и пародонта при ВИЧ-инфекции. *Вестник стоматологии и челюстно-лицевой хирургии*. 2019;15(4):26–30. [Azatyan V.Yu. Influence of highly active antiretroviral therapy on the mucosa of the mouth and periodont in HIV-infection. *Vestnik stomatologii i chelyustno-licevojhirurgii*. 2019;15(4):26–30 (in Russ.)].
 35. Ермуханова Г.Т., Джандаулетова Н.Б., Каркимбаева Г.А., Ермуханова Н.Т. Клиническое течение проявлений ВИЧ-инфекции в полости рта у детей. *Int Sci Pract Conf*. 2017;5(18):35–41 [Ermuhanova G.T., Dzhandauletova N.B., Karkimbaeva G.A., Ermuhanova N.T. Clinical course of manifestations of HIV infection in the oral cavity in children. *Int Sci Pract Conf*. 2017;5(18):35–41 (in Russ.)].
 36. Ottria L., Lauritano D., Oberti L., Candotto V., Cura F., Tagliabue A., Tettamanti L. Prevalence of HIV-related oral manifestations and their association with HAART and CD4+ T cell count: a review. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2018;32(2.1):51–59.
 37. Garcia S.A., Guzman N. Acquired immune deficiency syndrome CD4+. *Count. Stat Pearls*. 2022;1(1): 130–132.
 38. Patil S., Majumdar B., Sarode S.C., Sarode G.S., Awan K.H. Oropharyngeal candidosis in HIV-infected patients-an update. *Front Microbiol*. 2018;9:980. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00980.
 39. Vazquez J.A. Therapeutic options for the management of oropharyngeal and esophageal candidiasis in HIV/AIDS patients. *HIV Clin Trials*. 2015;1(1):47–59. DOI: 10.1310/T7A7-1E63-2KA0-JKWD.
 40. Полянская Л.Н. Особенности проявлений ВИЧ-инфекции в полости рта. *Современная стоматология*. 2017;1(1):60–63. [Polyanskaya L.N. Features of the manifestations of HIV infection in the oral cavity. *Sovremennaya stomatologiya*. 2017;1(1):60–63 (in Russ.)]. EDN: YGWQHJ.
 41. Михед Т.М., Красавцев Е.Л., Редько Д.Д. Кандидоз ротовой полости у ВИЧ-инфицированных. *Проблемы здоровья и экологии*. 2010;(1):43–47. [Mihed T.M., Krasavcev E.L., Red'ko D.D. Oral candidiasis in HIV-infected patients. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2010;(1):43–47 (In Russ.)]. DOI: 10.51523/2708-6011.2010-7-1-10.
 42. Repentigny L., Lewandowski D., Jolicoeur P. Immunopathogenesis of oropharyngeal candidiasis in human immunodeficiency virus infection. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17(4):729–759. DOI: 10.1128/CMR.17.4.729-759.2004.
 43. Kerdpon D., Pongsiriwet S., Pangsomboon K., Alamaroon L., Kampoo K., Sretrirutchai S., Geater A., Robison V. Oral manifestations of HIV infection in relation to clinical and CD4 immunological status in northern and southern patients. *Oral diseases*. 2004;10(3):138–144. DOI: 10.1046/j.1601-0825.2003.00990.x.
 44. De Almeida V.L., Lima I.F.P., Ziegelmann P.K., Paranhos L.R., De Matos F.R. Impact of highly active antiretroviral therapy on the prevalence of oral lesions in HIV-positive patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2017;46(11):1497–1504. DOI: 10.1016/j.ijom.2017.06.008.
 45. Kreuter A., Wieland U. Oral hairy leukoplakia: a clinical indicator of immunosuppression. *CMAJ*. 2011;183(8):932.
 46. Hall L.D., Eminger L.A., Hesterman K.S., Heymann W.R. Epstein-Barr virus: dermatologic associations and implications: part I. Mucocutaneous manifestations of Epstein-Barr virus and nonmalignant disorders. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(1):19–20. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.07.034.
 47. Потекаев Н.С., Потекаев С.Н., Потекаев Н.Н., Жукова О.В. Волосатая лейкоплакия как маркер ВИЧ-инфекции и СПИДа. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018;17(4):114–118. [Potekaev N.S., Potekaev S.N., Potekaev N.N., Zhukova O.V. Hairy leukoplakia as a marker of HIV infection and AIDS. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2018;17(4):114–118 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/klinderma201817041114. EDN: YLTJSP.
 48. Pham P., Shah M. The Bartlett Pocket Guide to HIV/AIDS Treatment 2021. *Ppham and Jbriggs LLC*. The United States of America. 2021. 81 p.
 49. Crosetti E., Succo G. Non-human immunodeficiency virus-related Kaposi's sarcoma of the oropharynx: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2013;7:293. DOI: 10.1186/1752-1947-7-293.
 50. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». *Федеральные клинические рекомендации по ведению больных саркомой Капоши*. Москва, 2015. 7 с. [All-Russian public organization "Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists". Federal clinical guidelines for the management of patients with Kaposi's sarcoma. Moscow, 2015. 7 p. (in Russ.)].
 51. Reid E., Suneja G., Ambinder R.F., Ard K., Baiocchi R., Barta S.K., Carchman E., Cohen A., et al. AIDS-related Kaposi sarcoma, version 2.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(2):171–189. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0008.
 52. Sousa R.H., Souza L.L., Guedes P.T., Prado-Ribeiro A.C., Rodrigues-Oliveira L., Brandão T.B., Alves B.W., Lopes M.A., et al. Oral Kaposi sarcoma development is associated with HIV viral load, CD4+ count and CD4+/CD8+ ratio. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2021;26(6):e748–e753. DOI: 10.4317/medoral.24708.
 53. Dubrow R., Qin L., Lin H., Hernández-Ramírez R.U., Neugebauer R.S., Leyden W., Althoff K.N., Achenbach C.J., et al. North American AIDS cohort collaboration on research and design of the international epidemiologic databases to evaluate AIDS. Association of CD4+ T-cell count, HIV-1 RNA viral load, and antiretroviral therapy with Kaposi sarcoma risk among HIV-infected persons in the United States

- and Canada. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;75(4):382–390. DOI: 10.1097/QAI.0000000000001394.
54. Poizot-Martin I., Lions C., Antoine C., Rey D., Duvivier C., Jacomet C., Allavena C., Huleux T., et al. Kaposi sarcoma in people living with HIV: incidence and associated factors in a French cohort between 2010 and 2015. *Wolters Kluwer Health.* 2020;34(4):569–577. DOI: 10.1097/QAD.0000000000002450.
55. Caby F., Guiguet M., Weiss L., Winston A., Miro J.M., Konopnicki D., LeMoing V., Bonnet F., et al. CD4/CD8 ratio and the risk of Kaposi sarcoma or non-hodgkin lymphoma in the context of efficiently treated human immunodeficiency virus (HIV) infection: a collaborative analysis of 20 european cohort studies. *Clin Infect Dis.* 2021;73(1):50–59. DOI: 10.1093/cid/ciaa1137.
56. Uchoa D.C., Pontes F.S., Souza L.L., Santos G.S., Prado-Ribeiro A.C., Brandao T.B., Oliveira L.R., Gomes C.C., et al. HIV-related non-Hodgkin lymphomas affecting the oral cavity: a clinicopathologic study of 11 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2022;27(2):e99–e105. DOI: 10.4317/medoral.24993.
57. Corti M., Villafañe M.F., Solari R., De Carolis L., Cangelosi D., Santoro J., Schtirbu R., Lewi D., et al. Non-Hodgkin lymphomas of the oral cavity in AIDS patients in a reference hospital of infectious diseases in Argentina: report of eleven cases and review of the literature. *J Gastrointest Cancer.* 2011;42(3):143–148. DOI: 10.1007/s12029-010-9173-9.
58. Шостакович-Корецкая Л.Р., Литвин К.Ю., Кушнерова Е.А., Белоконь А.А., Лесническая А.А., Маргитич И.Н. Течение ассоциированных с вирусом Эпштейна-Барр неходжкинских лимфом у пациентов с ВИЧ при разных вариантах терапевтической тактики: клинические случаи. *Клиническая инфектология и паразитология.* 2018;7(4):508–517. [SHostakovich-Koreckaya L.R., Litvin K.YU., Kushnerova E.A., Belokon' A.A., Lesnichaya A.A., Margitich I.N. The course of Epstein-Barr neoplastic lymphoma associated patients with HIV with different therapeutic tactics: clinical cases. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya.* 2018;7(4):508–517 (in Russ.)]. EDN: POOWOU.
59. Malek R., Gharibi A., Khlil N., Kissa J. Necrotizing ulcerative gingivitis. *Contemp Clin Dent.* 2017;8(3):496–500. DOI: 10.4103/ccd.ccd_1181_16.
60. Ravi J.R., Rao T.R. Estimation of prevalence of periodontal disease and oral lesions and their relation to CD4 counts in HIV seropositive patients on antiretroviral therapy regimen reporting at District General Hospital, Raichur. *J Indian Soc Periodontol.* 2015;19(4):435–439. DOI: 10.4103/0972-124X.156886.
61. Sontakke S.A., Umarji H.R., Karjodkar F. Comparison of oral manifestations with CD4 count in HIV-infected patients. *Indian J Dent Res.* 2011;22(5):732. DOI: 10.4103/0970-9290.93470.
62. Bravo I.M., Correnti M., Escalona L., Perrone M., Brito A., Tovar V., Rivera H. Prevalence of oral lesions in HIV patients related to CD4 cell count and viral load in a Venezuelan population. *Med Oral J.* 2009;11(1):E33–39.
63. Lomeli-Martínez S.M., González-Hernández L.A., Ruiz-Anaya A., Lomeli-Martínez M.A., Martínez-Salazar S.Y., Mercado González A. E., Andrade-Villanueva J.F., Varela-Hernández J.J. Oral manifestations associated with HIV/AIDS patients. *Medicina.* 2022;58:1214–1218. DOI: 10.3390/medicina58091214.
64. Fonseca R.R., Carvalho C.A., Rodrigues T.M.S., Cavaleiro R.M.S., Menezes S.A.F., Machado L.F.A. Severe necrotizing periodontitis in an HIV-Infected patient: case report and non-surgical treatment. *Clin Adv Periodontics.* 2021;11(2):59–63. DOI: 10.1002/cap.10105.
65. Hu J., Kent P., Lennon J.M., Logan L.K. Acute necrotizing ulcerative gingivitis in an immunocompromised young adult. *BMJ Case Rep.* 2015;20(3):147–150. DOI: 10.1136/bcr-2015-211092.
66. Kato H., Imamura A. Unexpected acute necrotizing ulcerative gingivitis in a well-controlled HIV-infected case. *Intern Med.* 2017;56(16):2223–2227. DOI: 10.2169/internalmedicine.8409-16.
67. Есаян Л.К., Азатян В.Ю. Изучение распространенности поражения твердых тканей зубов и пародонта у больных с ВИЧ-инфекцией. *Проблемы стоматологии.* 2018;14(3):17–21 [Esayan L.K., Azatyan V.Yu. The study of the prevalence of damage to hard tissues of teeth and periodontal disease in patients with HIV infection. *Problemy stomatologii.* 2018;14(3):17–21 (in Russ.)]. DOI: 10.18481/2077-7566-2018-14-3-17-21. EDN: YOGTTF.
68. Еленская Ю.Р., Сахарук Н.А., Гречиха А.С. ВИЧ-инфекция: проявление в ротовой полости и ее профилактика. *Стоматология. Эстетика. Инновации.* 2019;3(1):67–75. [Yelenskaya Yu.R., Sakharuk N.A., Grechikha A.S. HIV infection: manifestation in the oral cavity and its prevention. *Stomatologiya. Estetika. Innovacii.* 2019;3(1):67–75 (in Russ.)]. EDN: ZSKCVG.
69. Mwau M., Danda J., Mbugua J., Handa A., Fortunko J., Worlock A., Nair S.V. Prospective evaluation of accuracy of HIV viral load monitoring using the Aptima HIV Quant Dx assay with fingerstick and venous dried blood spots prepared under field conditions in Kenya. *PLoS One.* 2021;16(4):e0249376. DOI: 10.1371/journal.pone.0249376.
70. Mapangisana T., Machekano R., Kouamou V., Maposhere C., McCarty K., Mudzana M., Munyati S., Mutsvangwa J., et al. Viral load care of HIV-1 infected children and adolescents: a longitudinal study in rural Zimbabwe. *PLoS One.* 2021;16(1):e0245085. DOI: 10.1371/journal.pone.0245085.

Поступила в редакцию 24.01.2023

Подписана в печать 25.12.2023

ORAL MANIFESTATIONS OF HIV INFECTION IN PATIENTS BASED ON CD4+ T-LYMPHOCYTE COUNTS

© Lyogkih A.V., Gaisina E.F., Dobrinskaya M.N., Omelkova E.A., Astryukhina P.I.

Ural State Medical University (USMU)

3, Repin Str., Ekaterinburg, Sverdlovsk region, 620028, Russian Federation

Objective – analysis and generalization of the available data on the manifestations of human immunodeficiency virus in the oral cavity depending on the number of CD4+ T-lymphocytes in the blood.

Materials and methods. A search of clinical studies, systematic reviews, and online meta-analyses was conducted from 2004-2023 in the PubMed, Elsevier, Scopus, Cochrane, and Elibrary databases, which described oral manifestations of HIV infection as a function of CD4+ T-lymphocyte count.

Results. Pseudomembranous candidiasis, hairy leukoplakia, Kaposi's sarcoma, and non-Hodgkin's lymphoma develop against a background of severe immunodeficiency when the CD4+ T-lymphocyte count is <200 cells/ μ L blood. Kaposi's sarcoma also develops in people with a high CD8+ T-lymphocyte count (>1000 cells/ μ L of blood) or with a low CD4+ to CD8+ ratio ($CD4+:CD8+ \leq 0.5$). Non-Hodgkin's lymphoma develops not only with CD4+ T-cells $<200/\mu$ L, but also with a high number of CD8+ T-cells (≥ 2000 cells/ μ L of blood). Specific periodontal disease develops with moderate to severe immunodeficiency (CD4+ T-cells 200-500 cells/ μ L of blood). Necrotic ulcerative gingivitis is more often seen in severe immunodeficiency (CD4+ T-lymphocytes <200 cells/ μ L).

Conclusion. The development of pseudomembranous candidiasis ($p<0,05$), "hairy" leukoplakia ($p<0,01$), Kaposi sarcoma ($p<0,0001$) statistically significantly correlates with CD4+ T-lymphocyte count <200 cells/ μ L blood. In addition, the development of Kaposi's sarcoma, in addition to the low number of CD4+ T-cells, is affected by a high number of CD8+ cytotoxic lymphocytes >1000 cells/ μ L ($p=0.0003$) and a low CD4+:CD8+ ratio ≤ 0.5 ($p<0.0003$), which is statistically significant.

Keywords: candidiasis; Kaposi sarcoma; "hairy" leukoplakia; non-Hodgkin lymphoma; linear gum erythema; ulcerative and necrotizing periodontitis; ulcerative and necrotizing gingivitis.

Lyogkih Alexander V. – Cand Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Therapeutic Dentistry and Propaedeutics of Dental Diseases, USMU, Yekaterinburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-9159-2165. E-mail: lyogkih@ya.ru

Gaisina Elena F. – Cand Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, USMU, Yekaterinburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-1223-5790. E-mail: egaisina68@mail.ru

Dobrinskaya Maria N. – Cand Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, USMU, Yekaterinburg, Russian Federation. E ORCID iD: 0000-0001-9208-9417. E-mail: maria-nd@mail.ru

Omelkova Ekaterina A. – student, USMU, Yekaterinburg, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0005-0214-5881. E-mail: comelkova02@mail.ru (coresponding author)

Astryukhina Polina I. – student, USMU, Yekaterinburg, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0006-1852-0380. E-mail: astryukhina_polina@mail.ru

CONFLICT OF INTEREST

The author declares the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The author states that there is no funding for the study.

AUTHORS CONTRIBUTION

Lyogkih A.V. – head of the work, final approval for the publication of the manuscript; Gaisina E.F. – development of the concept and justification of the manuscript, verification of critically important intellectual content; Dobrinskaya M.N. – collection and analysis of literature data materials, translation of literary sources; Omelkova E.A., Astryukhina P.I. – collection and analysis of literature data materials, translation of literary sources, preparation of a draft manuscript.

Received 24.01.2023

Accepted 25.12.2023

For citation: Lyogkih A.V., Gaisina E.F., Dobrinskaya M.N., Omelkova E.A., Astryukhina P.I. Oral manifestations of hiv infection in patients based ON CD4+ T-lymphocyte counts. *Humans and their health*. 2023;26(3):54–64. DOI: 10.21626/vestnik/2023-4/06. EDN: QSFBJTJ.