

На правах рукописи

Холодная Анастасия Николаевна

Клинико-патогенетические аспекты влияния опиатов
на бактериальную транслокацию у больных ВИЧ-инфекцией

14.01.09 – Инфекционные болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Лиознов Дмитрий Анатольевич, доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Фазылов Вильдан Хайруллаевич - доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Буланьков Юрий Иванович - доктор медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией экспертной диагностики СПИД и инфекционных заболеваний Центра клинической лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится дата 2020 г. время 13.15 на заседании диссертационного совета Д.208.090.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена 12, зал заседаний Ученого совета, ауд.12, 6 этаж).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8 и на официальном сайте www.1spbgmu.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д.208.090.02

доктор медицинских наук,

профессор

Александров Альберт Леонидович

Актуальность темы исследования

В Российской Федерации сохраняется рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией. На конец 2018 года по данным Роспотребнадзора зарегистрировано 1,3 млн человек, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Благодаря современной антиретровирусной терапии выживаемость больных значительно повысилась, что ведёт к постепенному старению популяции ВИЧ-инфицированных. Как следствие возросла актуальность сопутствующей патологии у этих больных: соматических и онкологических заболеваний, хронических инфекций и интоксикаций.

Употребление опиатов больными ВИЧ-инфекцией не только остаётся важным эпидемиологическим фактором распространения заболевания, но также способствует прогрессии инфекционного процесса. До 25% больных опиатной зависимостью инфицированы ВИЧ [Киржанова В.В., 2017]. В клиническом плане ВИЧ-позитивные пациенты, систематически употребляющие опиаты, остаются одной из самых «сложных» групп. Высокая частота развития сопутствующих заболеваний в сочетании с низкой приверженностью лечению определяют неблагоприятное течение и исходы ВИЧ-инфекции у этих больных. В свою очередь подходы, направленные на улучшение контроля заболевания в данной группе, разработаны недостаточно. Выявление ВИЧ-инфекции и опиоидной зависимости у пациента чаще воспринимается клиницистами как сочетание нозологических форм, объединённых эпидемиологическим и социальным факторами, нежели в качестве коморбидного состояния, имеющего взаимоотягощающие патогенетические механизмы. Изучение общности патогенетических звеньев и взаимного влияния ВИЧ-инфекции и опиатной зависимости расширяет представление о коморбидном течении этих заболеваний и способствует совершенствованию терапии.

Современный этап изучения патогенеза ВИЧ-инфекции во многом сосредоточен вокруг понятия о патологической иммунной активации (ИА). Установлено, что у людей, инфицированных ВИЧ, персистирующая гиперактивация иммунной системы является движущей силой прогрессии заболевания, а также хронического системного воспалительного процесса [Silvestri G., 2003; Miedema F., 2013; Paiardini M., 2013; Hsu C., 2014]. Основой развития и поддержания патологической ИА в патогенезе ВИЧ-инфекции признано усиление транслокации метаболитов и структурных компонентов бактерий из кишечника в кровоток в результате специфического повреждения кишечного барьера вирусом иммунодефицита человека [Brenchley J.M., 2006, 2008; Nowroozalizadeh S., 2010; Marchetti G., 2011; Klatt N.R., 2013]. Патологическая ИА может сохраняться даже на фоне вирусологически успешной антиретровирусной терапии (АРВТ) в виду того, что барьерные свойства кишечной стенки, несмотря на подавление вирусной репликации, полностью не восстанавливаются [Furtado M.R., 1999; Guadalupe M., 2003; Mehandru S., 2006].

Следствием поддержания повышенной активности иммунной системы и, обусловленного ей хронического системного воспаления, у таких больных становится развитие соматической патологии, ассоциированной с эндотелиальной дисфункцией (сердечно-сосудистых заболеваний, метаболических и нейро-когнитивных расстройств и др.), и несвязанных с синдромом приобретённого иммунодефицита онкологических процессов [Dalglish A.G., 2002; Phillips A.N., 2008; Deeks S.G., 2011]. В настоящее время эти заболевания не только преобладают в структуре смертности ВИЧ-инфицированных, длительно

получающих АРВТ, но и развиваются у них в возрасте более раннем по сравнению с общей популяцией [Croxford S., 2017; Hart B.B., 2018; Mor Z., 2018]. В части случаев патологическая ИА ведёт, кроме того, к иммунологической неэффективности лечения [Lederman M.M., 2011; Karris M.Y., 2014; Shete A., 2019]. Всё это объясняет, почему лабораторные биомаркеры, характеризующие бактериальную транслокацию, ИА и системный воспалительный ответ, показывают высокую прогностическую значимость в отношении исходов заболевания у больных ВИЧ-инфекцией [Kuller L.H., 2008; Tanaka T., 2014; Krastinova E., 2015; Grund B., 2016].

В тоже время, недостаточная эффективность подходов, направленных на предотвращение повреждения и восстановление кишечного барьера, определяет то, что заболеваемость и смертность людей, живущих с ВИЧ, в том числе на фоне подавленной репликации вируса, по-прежнему выше, чем в популяции в целом [Croxford S., 2017].

Одним из мало изученных эффектов воздействия экзогенных опиатов на организм является их участие в нарушении кишечного гомеостаза. В основном описаны клинические проявления диспепсических расстройств, ассоциированные с применением медицинских опиатов [Farmer A.D., 2006; Grunkemeier D.M., 2007; Poulsen J.L., 2016]. Рассмотрение же коморбидного течения ВИЧ-инфекции и наркомании с позиции влияния опиатов на бактериальную транслокацию, сопряженную с ней ИА и развитие хронического системного воспаления, представляется чрезвычайно актуальным для расширения понимания механизмов формирования неблагоприятных исходов в данной группе больных и поиска новых подходов к их прогнозированию.

Степень разработанности темы исследования

Отягощающее влияние употребления опиатов на течение и исходы ВИЧ-инфекции подтверждено многими крупными эпидемиологическими и клиническими исследованиями [Arnsten J.H., 2002; Kapadia F., 2005; Lucas G.M., 2006; Roy S., 2011]. Тем не менее, данных о причинах, лежащих в основе этого феномена недостаточно. В фокусе внимания исследователей преимущественно влияние аддикции на приверженность лечению, что, несомненно, определяет течение заболевания, а также вопросы стигматизации и социальной дезадаптации наркопотребителей [Arnsten J.H., 2002; Hinkin C.H., 2007; Levi-Minzi M.A., 2014]. Представления о патофизиологических механизмах влияния хронического употребления опиатов на естественное течение ВИЧ-инфекции ограничены. Наиболее сложными для комплексного понимания остаются так называемые «патогенетические перекрёсты» ВИЧ-инфекции и употребления опиатов в области иммунной регуляции.

При изучении воздействия различных экзогенных опиатов на организм человека показаны как иммуносупрессивные [Alonzo N.C., 2002; Wang X., 2011], так и иммуностимулирующие эффекты [Friedman H., 2003; Liang X. 2016] в зависимости от конкретного вещества и режима применения. У больных ВИЧ-инфекцией подробно изучена в основном иммуносупрессия, связанная с активацией опиоидных рецепторов в центральной нервной системе, а также рецепторов, экспрессируемых лимфоцитами и макрофагами периферической крови [Bayer V.M., 1990; Bidlack J.M., 2000].

Однако в последние годы показано, что опиаты могут вносить вклад также в формирование хронического системного воспалительного ответа [Chan Y.Y., 2015]. У ВИЧ-инфицированных

потребителей опиатов этот механизм мало изучен, несмотря на доказанную ведущую роль хронического системного воспаления в генезе широкого спектра вторичной неинфекционной патологии при ВИЧ-инфекции. В том числе практически отсутствуют сведения о влиянии нелегального употребления опиатов на бактериальную транслокацию из кишечника, определяющую развитие хронического системного воспаления у больных ВИЧ-инфекцией.

В целом известно, что воздействие экзогенных опиатов на рецепторы иммунных клеток в составе кишечной стенки и клеток энтеральной нервной системы лежит в основе местных воспалительных изменений, нарушений моторики и изменений таксономического и метаболического профиля микробиоты [Wang F., 2017, 2018; Lee K., 2018]. В свою очередь, именно эти факторы способствуют повышению проницаемости интестинального барьера.

Непосредственно эффект усиления бактериальной транслокации из кишечника описан для некоторых веществ из группы опиатов, однако эти данные получены преимущественно на животных и экспериментальных моделях, число исследований с участием человека лимитировано [Hilburger M.E., 1997; Babrowski T., 2012; Meng J., 2013].

Наименее изучена роль опиатов как фактора, дополнительно усиливающего транслокацию бактериальных продуктов, в механизме иммунной активации и формирования хронического системного воспаления при ВИЧ-инфекции. Единственная работа, в которой авторы целенаправленно изучили взаимное патогенетическое действие, проведена на модели ВИЧ-инфекции у грызунов [Sindberg G.M., 2014]. В данном исследовании морфин усиливал индуцированное ВИЧ повреждение кишечного барьера, повышая бактериальную транслокацию, и приводил к устойчивой иммунной активации и системному воспалению, оцениваемому по увеличению концентраций провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа)).

Следует особо отметить, что биомаркёры бактериальной транслокации (липополисахарид (ЛПС), растворимый рецептор CD14 (sCD14), 16S рРНК и пр.) оказались эффективными предикторами прогрессирования заболевания, смертности, а также ответа на антиретровирусную терапию у больных ВИЧ-инфекцией [Sandler N.G., 2011; Хасанова Г.Р., 2014; Krastinova E., 2015]. Более сильная связь концентрации с клиническими исходами установлена в ряде работ для sCD14, характеризующего индуцированную эндотоксином активацию моноцитов [Sandler N.G., 2011; Romero-Sanchez M., 2012]. Также показано, что повышенное содержание основных провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, ИЛ-6, ФНО-альфа) и маркеров активации коагуляции (Д-димер, фибриноген) в сыворотке крови ассоциировано с развитием соматической патологии и риском летальных исходов как в популяции в целом, так и у больных ВИЧ-инфекцией [Tanaka T., 2014]. В отношении ассоциированных с ВИЧ неинфекционных заболеваний ведущая прогностическая роль принадлежит повышению концентрации ИЛ-6 и Д-димера в плазме [Kuller L.H., 2008; Borges A.H., 2016; Grund B., 2016].

Цель исследования

Оценить связь между употреблением опиатов и показателями бактериальной транслокации и хронического системного воспаления у больных ВИЧ-инфекцией.

Задачи

1. Определить концентрацию растворимого рецептора CD14 (sCD14) в плазме крови у больных ВИЧ-инфекцией в динамике заболевания.
2. Определить концентрацию интерлейкина-6 и Д-димера в плазме крови у больных ВИЧ-инфекцией в динамике заболевания.
3. Сопоставить показатели бактериальной транслокации и хронического системного воспаления у больных ВИЧ-инфекцией с учётом употребления опиатов.
4. Провести пилотную оценку спектра бактериальных метаболитов в плазме у больных ВИЧ-инфекцией, употребляющих опиаты.

Научная новизна исследования

Впервые установлено, что на фоне систематического употребления опиатов у больных ВИЧ-инфекцией более выражена бактериальная транслокация по сравнению с пациентами в ремиссии опиатной зависимости, а также с больными, ранее опиаты не употреблявшими.

Получены новые данные, доказывающие непосредственное влияние опиатов на усиление бактериальной транслокации у ВИЧ-инфицированных наркопотребителей.

Впервые подтверждён хронический характер повышенной интенсивности системного воспаления у больных ВИЧ-инфекцией, систематически употребляющих опиаты, а также пациентов, находящихся в длительной ремиссии наркомании (1,5–4,6 лет).

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Результаты исследования раскрывают новые патогенетические аспекты коморбидного течения ВИЧ-инфекции и зависимости от опиатов:

- выявленное усиление бактериальной транслокации у больных ВИЧ-инфекцией на фоне систематического употребления опиатов подтверждает экспериментальные данные о специфическом повреждении опиатами кишечного барьера;
- полученные результаты расширяют представления о влиянии употребления опиатов на процессы липополисахарид-опосредованной активации моноцитов у больных ВИЧ-инфекцией;
- установленная повышенная интенсивность хронического системного воспаления у больных ВИЧ-инфекцией с зависимостью от опиатов, по сравнению с ВИЧ-позитивными пациентами, не имевшими опыта систематического употребления наркотиков, вносит вклад в развитие теории о патологической иммунной активации.

Усиление бактериальной транслокации у больных ВИЧ-инфекцией под влиянием систематического употребления опиатов, определяет необходимость включения в терапевтическую тактику ведения этих пациентов методов медикаментозной и немедикаментозной коррекции, направленных на восстановление барьерной функции слизистой оболочки кишечника, улучшение его моторики и устранение дисбиоза, а также снижение гиперэндотоксинемии на фоне лечения наркомании.

Более выраженное хроническое системное воспаление у больных ВИЧ-инфекцией, употребляющих опиаты, обосновывает приоритетность раннего назначения АРВТ этим пациентам.

Кроме того, результаты исследования обосновывают оптимизацию существующих алгоритмов мониторингирования течения ВИЧ-инфекции у потребителей опиатов посредством оценки интенсивности бактериальной транслокации и хронического системного воспаления. Полученные данные позволили ввести в практику курации больных ВИЧ-инфекцией определение концентраций растворимого CD14, интерлейкина-6 и Д-димера в плазме крови с учётом статуса употребления опиатов.

Выдвинутые научные положения формируют вектор для разработки новых терапевтических стратегий курации больных ВИЧ-инфекцией, употребляющих опиаты, направленных на звенья патогенетической цепочки: бактериальную транслокацию, активацию иммунной системы и системное воспаление.

На основании полученных результатов, при проведении последующих исследований, касающихся патогенетических механизмов бактериальной транслокации, иммунной активации и хронического системного воспаления у больных ВИЧ-инфекцией целесообразно учитывать факт наркопотребления участниками.

Методология и методы исследования

Методологическая база исследования включает следующие методы: общенаучные (анализ, синтез и индукция), частные научные (описание, измерение, сравнение), а также диалектический метод.

Объект исследования – больные ВИЧ-инфекцией.

Предмет исследования: клиничко-патогенетические аспекты влияния употребления опиатов на бактериальную транслокацию из кишечника и сопутствующее хроническое системное воспаление.

Методы исследования: клинический (физикальный), лабораторные (иммуноферментный, биохимический, молекулярно-биологический, и др.) и инструментальные; использованы методы описательной, сравнительной непараметрической и многофакторной статистики с определением выраженности взаимосвязей изучаемых факторов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У больных ВИЧ-инфекцией на фоне употребления опиатов, более выражена липополисахарид-индуцированная моноцитарная активация, свидетельствующая о повышенной интенсивности бактериальной транслокации, по сравнению с пациентами, опиаты не употребляющими. Употребление опиатов имеет самостоятельное патогенетическое значение в усилении бактериальной транслокации.
2. У больных ВИЧ-инфекцией, употребляющих опиаты, более выражен системный воспалительный ответ, отражающий персистирующее воспаление, по сравнению с пациентами, не употребляющими опиаты.
3. При продолжительной ремиссии опиатной зависимости (1,5–4,6 года) у больных ВИЧ-инфекцией сохраняется повышенная активность хронического системного воспаления по сравнению с пациентами, не употреблявшими опиаты ранее.

Внедрение

Результаты исследования внедрены в работу амбулаторных подразделений СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» и ГКУЗ ЛО «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», учебный процесс на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Достоверность и обоснованность результатов исследования

Степень достоверности результатов исследования обеспечивается использованием в качестве теоретической и методологической базы диссертации фундаментальных исследований отечественных и зарубежных авторов по физиологии иммунной регуляции, патогенезу ВИЧ-инфекции и патофизиологии опиатной зависимости; применением информативных адекватных поставленным задачам методик исследования; применением современных методов сбора и обработки исходной информации; репрезентативным объемом выборки обследованных лиц (обследован 351 пациент, выделена группа сравнения 44 человека); обработкой полученных результатов с применением параметрических и непараметрических методов статистики; внутренней непротиворечивостью результатов исследования, принципиальной согласованностью данных по отдельным разделам с результатами предыдущих исследований в смежных областях.

Апробация результатов исследования

Основные результаты диссертационного исследования были доложены на X Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (г. Москва, 26–28 февраля 2018 г.), VI Международной конференции по ВИЧ/СПИДу в Восточной Европе и Центральной Азии (г. Москва, 18–20 апреля 2018 г.), III Санкт-Петербургском форуме по ВИЧ-инфекции с международным участием (Санкт-Петербург, 4–5 октября 2018 г.), V Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо-опасные инфекционные заболевания» - (г. Сочи 30 октября–2 ноября 2018 г.), Международном конгрессе по лекарственной терапии ВИЧ-инфекции (г. Глазго, Великобритания 28–31 октября 2018 г.), заседании Проблемной комиссии «Инфекционные болезни и коморбидные состояния» ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в 2018 г.

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых журналах, входящих в перечень рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 118 страницах печатного текста, состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, содержит 23 таблицы и 5 рисунков. Библиографический указатель включает 208 источников (31 отечественный и 177 зарубежных). Приведены 2 клинических случая и представлено 1 приложение.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. В лонгитудинальное исследование включен 351 больной ВИЧ-инфекцией. Пациенты находились на диспансерном наблюдении в СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» и ГКУЗ ЛО «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями». У всех больных диагностирована стадия 3 ВИЧ-инфекции (Российская клиническая классификация, 2006 г.), ни один пациент не получал АРВТ (АРВТ-наивные). Наблюдение за каждым участником исследования составило 24 месяца в 2014–2017 гг.

Для решения поставленных задач на основании факта употребления пациентами опиатов выделены группы:

1. Активные потребители опиатов (121 человек) – пациенты, сообщившие о хотя бы однократном употреблении опиатов в течение 30 дней перед включением в исследование и продолжавшие систематическое употребление наркотика в динамике наблюдения.
2. Неактивные потребители опиатов (186 человек) – пациенты, указавшие на инъекционное употребление опиатов в анамнезе, но отрицающие их прием за 30 дней, предшествовавших включению, и в последующем периоде наблюдения.
3. Пациенты, не употребляющие опиаты (44 человека) – отрицавшие факт употребление опиатов в анамнезе (контрольная группа).

В ходе исследования всех пациентов наблюдал психиатр-нарколог.

Для анализа использовали демографические, анамнестические и клинические данные, лабораторные и инструментальные методы. В том числе: рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), оценивали характер употребления алкоголя, симптоматику поражения желудочно-кишечного тракта, приём лекарственных средств, способных влиять на транслокацию из кишечника и цитокиновый профиль, проводили сбор сведений о лабораторно подтверждённых хронических вирусных гепатитах. У активных потребителей дополнительно оценивали частоту введения опиатов в течение месяца.

Лабораторное обследование пациентов проводили в соответствии с рекомендациями по диспансерному наблюдению больных. Кроме того при включении в исследование, через 12 и 24 месяца дополнительно определяли количество CD4-лимфоцитов в периферической крови, вирусную нагрузку ВИЧ-1 (ВН ВИЧ) в сыворотке крови, концентрации sCD14, ИЛ-6 и Д-димера в плазме крови; у 10 человек из группы активных потребителей опиатов, отобранных случайным образом, однократно определен спектр бактериальных метаболитов в плазме крови методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией (ГХ–МС).

У 245 больных определена степень фиброза печени по индексу Fibrosis-4 (FIB-4) (учитывается возраст, количество тромбоцитов крови, активность аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы плазмы). Согласно шкале, у больных ВИЧ-инфекцией значения индекса меньше 1,45 соответствуют отсутствию/незначительной выраженности фиброза (F0-F1 по стандартизированной шкале «METAVIR»); значения $\geq 3,25$ – выраженному фиброзу/циррозу печени (F3-F4) [Chou R., 2013; EASL CPG HCV. J. Hepatol. 2018]. Промежуточные значения индекса однозначно не

интерпретируются, поэтому пациентам с результатом оценки от 1,45 до 3,25 (63 человека) для уточнения степени фиброза выполняли эластометрию печени. По результатам исследований больные распределены в следующие подгруппы: 1) пациенты с выраженным фиброзом/циррозом печени (53 человека) – при значениях индекса FIB-4 $\geq 3,25$ и/или плотности печени при определении методом эластометрии $\geq 10,5$ кПа; 2) без признаков выраженного фиброза (192 человека) – при значениях индекса FIB-4 меньше 3,25 и/или плотности печени при определении методом эластометрии $< 10,5$ кПа.

Статистический анализ данных, включавший методы описательной и сравнительной статистики, осуществлён в программе SAS 9.3. Анализ связи концентраций sCD14, ИЛ-6 и Д-димера в плазме крови с фактором употребления опиатов осуществлён путём построения линейных регрессионных моделей смешанных эффектов с учётом широкого перечня вмешивающихся факторов (конфаундеров), включая демографические показатели, клинико-лабораторные характеристики ВИЧ-инфекции, сопутствующую зависимость от алкоголя. В качестве модераторов данной связи исследована роль сопутствующей инфицированности вирусами гепатитов В и С, степени фиброза печени. Для анализа связи частоты употребления опиатов с концентрациями исследуемых маркёров в группе активных потребителей рассчитаны квартили распределения числа инъекций и на их основании сформированы подгруппы: 1) 1–3 инъекций в месяц; 2) 4–10 инъекций в месяц; 3) 11–21 инъекций в месяц; 4) 22–90 инъекций в месяц. Критический уровень значимости p при проведении основных разделов исследования считали равным 0,05.

Протокол исследования и информированное согласие были рассмотрены и одобрены Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П.Павлова». Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие.

Основную когорту исследования составили 307 больных ВИЧ-инфекцией, имеющих опыт употребления опиатов. В контрольную группу вошли 44 ВИЧ-позитивных пациента, отрицавших употребление опиатов. Среди потребителей опиатов преобладали мужчины (73%) среднего возраста (33,5 лет (SD4,8)), что соответствует общей демографической картине популяции больных ВИЧ-инфекцией в нашей стране. Гендерный состав активных и неактивных потребителей опиатов значимо не различался, в то же время в контрольной группе женщины составили практически половину (45,5%). Подавляющее большинство обследованных находились в наиболее активном репродуктивном и трудоспособном возрасте (22,5–44,9 лет). Значимых различий в возрасте между всеми тремя группами исследования не установлено. Также не обнаружено статистически значимых различий между группами по индексу массы тела, который в среднем в выборке (22,9 (SD3,1)) соответствовал нормальному весу по классификации ВОЗ.

Давность установления диагноза ВИЧ-инфекции значимо не различалась у активных и неактивных наркопотребителей, составив 7,5 лет (4,5;11,9) и 7,2 года (3,7;12,2), соответственно. При этом число CD4-лимфоцитов в среднем у пациентов при включении в исследование находилось на уровне 533 клетки/мкл (SD297), а вирусная нагрузка ВИЧ в сыворотке крови имела среднее значение 4,3 (1,1) $\log_{10}$. Число CD4-лимфоцитов и вирусная нагрузка ВИЧ-1 в сыворотке крови потребителей опиатов также не показали значимых различий с группой контроля.

На момент включения в исследование активных потребителей, по данным опроса, продолжительность их систематической наркотизации составила в среднем 14,6 лет (SD5,4). Таким образом, среди обследованных преобладали больные ВИЧ-инфекцией с длительным стажем наркопотребления. Фактически половина пациентов в группе (60 человек) сообщила о частоте инъекций более 10 раз в месяц. Преимущественно пациенты употребляли героин (61%), некоторые указали на сочетание героина и метадона (33%), значительно реже только метадон (6%). Медиана продолжительности ремиссии в группе неактивных потребителей составила 3 года (1,5; 4,6), сообщённый пациентами стаж предыдущего употребления наркотиков – в среднем 4,5 года (SD2,3). Все больные сообщили об употреблении только героина.

Употреблению опиатов с высокой частотой сопутствовал факт установленной зависимости от алкоголя (с помощью метода ретроспективного определения ежедневного объема потребления психоактивных веществ (англ. Timeline Followback)): у 73,6% активных и 60,2% неактивных наркопотребителей. Высокая частота употребления алкоголя зафиксирована и среди пациентов из группы контроля: только 2 больных (4,5%) отрицали употребление алкоголя в течение 30 дней перед обследованием.

Ожидаемо высокой была встречаемость сопутствующей инфицированности вирусом гепатита С (у 98,3% активных и 94,1% неактивных потребителей) по данным анамнеза и проведённого обследования. Хронический гепатит В зафиксирован среди 53,7% активных и 33,3% неактивных потребителей опиатов. В контрольной группе инфицированность вирусами гепатитов В (4 человека) и С (11 человек) не была высокой. При оценке степени фиброза (245 человек) установлено, что преобладали пациенты без фиброза или с минимальными его проявлениями (F0-F2 по шкале METAVIR, медиана индекса FIB 4 составила 1,4 (0,9, 2,2)): 68 человек (75,6%) из группы активных потребителей, 80 человек (72,0%) в группе неактивных и все пациенты группы контроля. Фиброз и цирроз печени, соответствующие стадиям F3 и F4 по шкале METAVIR установлен у 53 больных (22 человека (24,4%) из группы активных потребителей опиатов, и 31 (28,0%) – из группы неактивных).

Анализ влияния употребления опиатов на показатели бактериальной транслокации у больных ВИЧ-инфекцией. Определение концентрации растворимого рецептора CD14 в плазме крови проведено у 351 больного ВИЧ-инфекцией трехкратно с интервалами в 12 месяцев в динамике естественного течения заболевания.

Уже при включении в исследование срезовое определение показало, что концентрация sCD14 в плазме крови у активных потребителей опиатов (2213 нг/мл (SD596)) была значимо выше в сравнении с пациентами других групп (неактивные – 1930 нг/мл (SD597), $p < 0,05$; контроль – 1915 нг/мл (SD577), $p < 0,0001$). Значимых различий между неактивными потребителями и пациентами контрольной группы не выявлено. В исследованной выборке в целом установлена более высокая средняя концентрация sCD14 (2028 нг/мл (SD608)) по сравнению с общей популяцией ВИЧ-негативных лиц согласно литературным данным [Funderburg N., 2010; Neema N., 2017].

При проведении анализа методом линейной регрессии у активных потребителей опиатов также во всех моделях показана более высокая по сравнению с контрольной группой концентрация sCD14 в

плазме крови в динамике заболевания (скорректированная разность средних (CPC) для основной модели 197,8 нг/мл [95%-й доверительный интервал (ДИ): 11,4; 384,2], $p = 0,04$) (Таблица 1). Различий между неактивными потребителями и группой контроля не установлено ни в основной (CPC 47,3 нг/мл [95%-й ДИ: -127,1; 221,8], $p = 0,58$), ни в подтверждающей модели (CPC 116,7 нг/мл [95%-й ДИ: -54,4; 287,7], $p = 0,170$). Выявленные отношения прослеживались равномерно в каждой контрольной точке обследования: не показана значимость временной точки исследования, в качестве вмешивающегося фактора ($p = 0,71$). В наблюдаемой выборке в качестве конфаундеров значимость показали такие факторы как возраст, пол, ИМТ и вирусная нагрузка ВИЧ-1 в сыворотке крови.

Таблица 1 – Связь между характером употребления опиатов и концентрацией sCD14 в плазме крови больных ВИЧ-инфекцией. Линейные модели смешанных эффектов

	sCD14 Разность средних (95%-й ДИ), p		
	Активные потребители опиатов	Неактивные потребители опиатов	Пациенты, ранее не употреблявшие опиаты
Базовая Модель	342,1 (190,3; 493,9) p < 0,001*	160,8 (16,5; 305,2) p = 0,03*	Контрольная Группа
Основная модель	197,8 (11,4; 384,2) p = 0,04*	47,3 (-127,1; 221,8) p = 0,58	
Подтверждающая Модель	259,5 (77,0; 441,9) p = 0,01*	116,7 (-54,4; 287,7) p = 0,17	
Базовая модель – без учёта вмешивающихся факторов; Основная модель – учитывает следующие вмешивающиеся факторы: возраст, пол, ИМТ, ВН ВИЧ в сыворотке крови, зарегистрированная продолжительность ВИЧ-инфекции, активность употребления алкоголя в течение последних 30 дней; Подтверждающая модель – учитывает следующие вмешивающиеся факторы: возраст, пол, ИМТ, ВН ВИЧ в сыворотке крови, зарегистрированная продолжительность ВИЧ-инфекции, активность употребления алкоголя в течение последних 30 дней, употребление нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) за 24 часа до обследования, диарейный синдром на момент обследования. * p < 0,05 по сравнению с контрольной группой.			

Полученные данные свидетельствуют о более выраженной ЛПС-индуцированной моноцитарной активации и, таким образом, бактериальной транслокации у больных ВИЧ-инфекцией, систематически употребляющих опиаты. Мы обнаружили отсутствие значимых различий концентрации sCD14 в плазме крови в подгруппах активных потребителей, сформированных на основании частоты инъекций ($p = 0,06$), что подтверждает усиление бактериальной транслокации у больных ВИЧ-инфекцией, систематически употребляющих опиаты, даже при относительно невысокой средней частоте введения наркотика (1–3 раза в месяц).

Чтобы оценить возможный вклад выявленных отклонений в формирование прогноза течения болезни в группе активных потребителей опиатов, мы воспользовались критерием, ранее в 2015 году

установленным в исследовании Г.Р. Хасановой: не получающие АРВТ больные ВИЧ-инфекцией с концентрацией sCD14 в плазме крови более 2940 нг/мл имеют более высокий риск быстрого прогрессирования заболевания (снижение числа CD4-лимфоцитов > 50 клеток в год) и последующей иммунологической неэффективности терапии, независимо от стадии болезни и исходного уровня CD4-клеток. Превышение этого уровня (sCD14 > 2940 нг/мл) выявлено у 9,3% больных при включении в исследование. Следует отметить, что среди активных потребителей опиатов таких пациентов было больше (13,2%), чем в группе контроля (4,7%), хотя статистически значимость различий подтвердить не удалось.

Далее в основную линейную регрессионную модель, описывающую связь между характером употребления опиатов и концентрациями sCD14 в плазме крови, поочерёдно включали в качестве потенциальных модераторов переменные, отражающие сопутствующую инфицированность пациента вирусами гепатитов В и С, а также степень фиброза печени. Значимость данных факторов в качестве модераторов исследуемой связи не установлена – то есть, в наблюдаемой выборке эти факторы не оказали значимого влияния на распределение концентраций sCD14 между группами.

Следующим шагом в оценке параметров бактериальной транслокации у активных потребителей опиатов был анализ спектра бактериальных метаболитов в плазме крови. В исследованных образцах ($n=10$) высокие концентрации метаболитов установлены для широкого спектра микроорганизмов, что свидетельствует в первую очередь об их более интенсивной по сравнению с нормой транслокации. Во всех 10 образцах ожидаемо преобладали метаболиты резидентов кишечной микробиоты: среди них, как комменсалы (род *Lactobacillus*, род *Ruminococcus*), так и условно-патогенные микроорганизмы (роды *Prevotella*, *Clostridium*). Обнаружено и вызывает интерес также повышение концентрации метаболитов микроорганизмов, преимущественно населяющих другие биотопы (симбионты кожи - *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, слизистой оболочки полости рта - *Streptococcus mutans*; сапрофиты рода *Nocardia*).

Анализ влияния употребления опиатов на показатели системного воспаления у больных ВИЧ-инфекцией. Так как критерием адаптивности бактериальной транслокации и последующей эндотоксин-опосредованной активации иммунной системы, служит факт развития/усиления системного воспаления, нашей задачей было оценить показатели хронического системного воспаления в группах потребителей опиатов. С этой целью во всех контрольных точках исследования, одновременно с концентрацией sCD14 нами определено содержание ИЛ-6 и Д-димера в плазме крови.

Уже при включении медиана концентрации ИЛ-6 у наблюдаемых больных в целом была выше (0,9 пг/мл (0,5; 1,6)), чем у условно здоровых ВИЧ-негативных лиц, согласно литературным данным [Breen E., 1999; Neuhaus J., 2010]. У пациентов, активно употребляющих опиаты, на момент включения в исследование средняя концентрация ИЛ-6 была значимо выше по сравнению с другими группами (0,4 (1,0) log; $p < 0,0001$). Различий между неактивными потребителями (-0,1 (1,0) log), и больными, ранее не употреблявшими опиаты (-0,4 (0,7) log), методом дисперсионного анализа не выявлено.

Посредством построения регрессионных моделей, в динамике заболевания (24 месяца) также показана более высокая средняя концентрация ИЛ-6 в плазме у активных потребителей опиатов

(скорректированное отношение средних (COC) основная модель = 2,10 пг/мл [95%-й ДИ: 1,56; 2,83], $p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой (Таблица 2). Хотя самая высокая средняя концентрация ИЛ-6 в плазме выявлена в группе активных потребителей опиатов, у неактивных она также была повышена в сравнении с группой контроля, как в базовой модели (COC 1,53 пг/мл [95%-й ДИ: 1,17; 1,99], $p = 0,002$), так и в более чувствительной подтверждающей (COC 1,33 пг/мл [95%-й ДИ: 1,01; 1,77], $p = 0,046$). При включении только основных вмешивающихся факторов данное повышение сохранялось на уровне тенденции ($p = 0,055$). Тем не менее, значимость различий между группами потребителей опиатов установлена во всех трёх моделях (для основной модели $p < 0,0001$). Данные отношения прослеживались равномерно, в каждой контрольной точке обследования (не показано значимости временной точки исследования, в качестве вмешивающегося фактора, $p = 0,77$).

Таблица 2 – Связь между характером употребления опиатов и концентрацией ИЛ-6 в плазме. Линейные модели смешанных эффектов

Модель	ИЛ-6 пг/мл, Отношение средних** (95%-й ДИ), p		
	Активные потребители опиатов	Неактивные потребители опиатов	Пациенты, ранее не употреблявшие опиаты
Базовая	2,31 (1,76; 3,05) p < 0,001*	1,53 (1,17; 1,99) p = 0,002*	Контрольная Группа
Основная	2,10 (1,56; 2,83) p < 0,001*	1,31 (0,99; 1,73) p = 0,055	
Подтверждающая	2,130 (1,58; 2,88) p < 0,001*	1,33 (1,01; 1,77) p = 0,046*	
Базовая модель – без учёта вмешивающихся факторов; Основная модель – учитывает следующие вмешивающиеся факторы: возраст, пол, ИМТ, ВН ВИЧ в сыворотке крови, зарегистрированная продолжительность ВИЧ-инфекции, активность употребления алкоголя в течение последних 30 дней; Подтверждающая модель – учитывает следующие вмешивающиеся факторы: возраст, пол, ИМТ, ВН ВИЧ в сыворотке крови, зарегистрированная продолжительность ВИЧ-инфекции, активность употребления алкоголя в течение последних 30 дней, употребление НПВС за 24 часа до обследования, диарейный синдром на момент обследования. * p < 0,05 по сравнению с контрольной группой; ** После обратной log-трансформации			

Значимых различий концентрации ИЛ-6 в выделенных на основании частоты инъекций подгруппах активных потребителей не обнаружено ($p = 0,73$).

Таким образом, самая высокая концентрация ИЛ-6 выявлена в группе активных потребителей наркотиков, употребляющих инъекционные опиаты от 1–3 раз в месяц. Заслуживает внимания тот факт, что у пациентов в ремиссии зависимости повышенные по сравнению с контрольной группой значения ИЛ-6 сохранялись на протяжении всего двухгодичного периода наблюдения.

Аналогично предыдущим исследованным маркерам, концентрация Д-димера в плазме крови у всех больных в целом уже при определении в точке включения в исследование (0,4 мкг/мл (0,3;0,7)) были

выше, чем у условно здоровых ВИЧ-негативных лиц согласно литературным данным [Calmy A., 2009; Neuhaus J., 2014; Borges A.H., 2014].

На момент включения пациентов в исследование средняя концентрация Д-димера была значимо выше в группе пациентов, употреблявших опиаты активно ($-0,6 (0,9) \log$; $p < 0,0001$). Статистически значимых различий исследуемых показателей между неактивными потребителями и пациентами, отрицавшими употребление опиатов не выявлено.

Во всех построенных регрессионных моделях в ходе двухлетнего наблюдения, установлена более высокая средняя концентрация Д-димера в плазме крови у активных потребителей опиатов (скорректированное отношение средних (СОС) основная модель = $1,95 \text{ мкг/мл}$ [95%-й ДИ: 1,43; 2,64], $p < 0,001$) и пациентов в ремиссии опиатной зависимости (СОС основная модель = $1,57 \text{ мкг/мл}$ [95%-й ДИ: 1,17; 2,10], $p = 0,004$) по сравнению с контрольной группой (Таблица 3).

Таблица 3 – Связь между характером употребления опиатов и концентрацией Д-димера в плазме. Линейные модели смешанных эффектов

Модель	Д-димер мкг/мл, Отношение средних ** (95%-й ДИ), p		
	Активные потребители опиатов	Неактивные потребители опиатов	Пациенты, ранее не употреблявшие опиаты
Базовая	1,96 (1,53; 2,51) p < 0,001*	1,62 (1,28; 2,05) p < 0,001**	Контрольная группа
Основная	1,95 (1,43; 2,64) p < 0,001*	1,57 (1,17; 2,10) p = 0,004*	
Подтверждающая	2,06 (1,52; 2,80) p < 0,001*	1,68 (1,26; 2,25) p = 0,001*	
Базовая модель – без учёта вмешивающихся факторов; Основная модель – учитывает следующие вмешивающиеся факторы: возраст, пол, ИМТ, ВН ВИЧ в сыворотке крови, зарегистрированная продолжительность ВИЧ-инфекции, активность употребления алкоголя в течение последних 30 дней; Подтверждающая модель – учитывает следующие вмешивающиеся факторы: возраст, пол, ИМТ, ВН ВИЧ в сыворотке крови, зарегистрированная продолжительность ВИЧ-инфекции, активность употребления алкоголя в течение последних 30 дней, употребление НПВС за 24 часа до обследования, диарейный синдром на момент обследования. * p<0,05 по сравнению с контрольной группой; ** После обратной log-трансформации			

Между группами наркопотребителей во всех моделях также показана значимость различия (для основной модели $p = 0,013$). В качестве конфаундеров в данной выборке показано значимое влияние вирусной нагрузки ВИЧ-1 в сыворотке крови и пола.

Аналогично распределению концентраций ИЛ-6, выявленные отношения сохранялись в каждой контрольной точке обследования (временная точка исследования, в качестве вмешивающегося фактора, не показала значимости, $p = 0,31$). При оценке концентрации Д-димера в подгруппах активных потребителей, сформированных на основании частоты инъекций в месяц, значимых различий так же не обнаружено ($p = 0,23$).

В основные линейные регрессионные модели, описывающие связи между характером употребления опиатов и концентрациями ИЛ-6/Д-димера в плазме, также в качестве потенциальных модераторов последовательно включены переменные, отражающие наличие у пациента хронических вирусных гепатитов В или С и степень фиброза печени. Для обоих маркёров значимость исследованных факторов в качестве модераторов исследуемой связи не выявлена.

Резюмируя полученные результаты, следует отметить схожесть динамики изменения концентрации ИЛ-6 и Д-димера в плазме крови больных, употребляющих опиаты и имевших опыт их употребления на фоне естественного течения ВИЧ-инфекции. Таким образом, мы наблюдали в течение двухлетнего периода повышенную интенсивность хронического системного воспаления у этих больных по сравнению с пациентами, опиаты не употреблявшими. Ассоциация была наиболее сильной в группе больных, систематически употреблявших наркотики, однако нами также выявлена повышенная концентрация ИЛ-6 и Д-димера на фоне длительной (1,5–4,6 лет) ремиссии зависимости. На выявленную ассоциацию не оказали значимого воздействия сопутствующие заболевания печени, что подчеркивает наличие прямых опиоид-зависимых механизмов.

Заключение. Таким образом, нами раскрыты новые патогенетические аспекты коморбидного течения ВИЧ-инфекции и зависимости от опиатов. В работе получены данные, доказывающие самостоятельное значение употребления немедицинских опиатов в усилении бактериальной транслокации из кишечника при ВИЧ-инфекции. Кроме того, выявленная повышенная интенсивность хронического системного воспаления у больных ВИЧ-инфекцией, систематически употребляющих опиаты, даёт основания рассматривать усиление бактериальной транслокации в этой группе как неадаптивную реакцию. Отдельного внимания заслуживает хронический характер более выраженной активности системного воспаления у пациентов, находящихся в продолжительной ремиссии наркомании (1,5–4,6 лет), что вносит вклад в понимание последствий длительного употребления опиатов и формирование прогноза течения заболевания в данной группе больных.

На основании полученных данных следует заключить, что пороговым воздействием, которое обуславливает патологическую иммунную активацию и приводит к повышению интенсивности системного воспаления, является регулярное употребление опиатов с минимальной частотой. Не решенным, однако, остается вопрос о том, в течение какого времени формируются подобные отклонения.

Полученные результаты способствуют оптимизации мониторингирования течения заболевания у больных ВИЧ-инфекцией за счет определения концентрации sCD14, ИЛ-6 и Д-димера в плазме крови с учётом клинических и анамнестических данных о наркопотреблении. Кроме того, выявленные патогенетические механизмы, раскрывают потенциал терапевтических воздействий направленных на снижение интенсивности бактериальной транслокации и хронического системного воспаления для улучшения прогноза течения ВИЧ-инфекции у потребителей опиатов. Данные обосновывают применение препаратов, направленных на коррекцию защитных свойств слизистой оболочки кишечника и уменьшение абсорбции эндотоксина (пробиотики, энтеросорбенты), а также подавление хронического системного воспаления, включая раннее назначение АРВТ.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов ВИЧ-инфекцией, систематически употребляющих опиаты, установлено стойкое значимое повышение концентрации sCD14 по сравнению с больными ранее никогда не употреблявшими опиаты (скорректированная разность средних 197,8 нг/мл [ДИ: 11,4; 384,2], $p = 0,039$), что свидетельствует о влиянии систематического употребления опиатов на усиление бактериальной транслокации из кишечника. Даже относительно редкое систематическое употребление опиатов (1–3 инъекции в месяц) ведёт к значимому повышению концентрации sCD14.
2. У пациентов, систематически употребляющих опиаты, и у неактивных потребителей при продолжительной ремиссии опийной зависимости (1,5–4 года) средняя концентрация ИЛ-6 и Д-димера значимо выше, чем у больных, ранее никогда не употреблявших опиаты (скорректированное отношение средних [ИЛ-6] 2,13 пг/мл [ДИ 1,58; 2,88], $p < 0,001$ и 1,33 пг/мл [ДИ 1,01; 1,77], $p = 0,046$; [Д-димер] 1,95 мкг/мл [ДИ 1,43; 2,64], $p < 0,001$ и 1,57 мкг/мл [ДИ 1,17; 2,10], $p = 0,004$, соответственно), что подтверждает связь выраженного хронического системного воспаления с опийной зависимостью.
3. У больных в ремиссии опийной зависимости не выявлено повышения концентрации sCD14 по сравнению с пациентами, никогда не употреблявшими опиаты; концентрации ИЛ-6 и Д-димера были значимо ниже, чем у активных потребителей ($p < 0,0001$ и $p = 0,0075$, соответственно), что подтверждает роль опиатов в развитии бактериальной транслокации и системного воспаления.
4. Сопутствующие хронические гепатиты В и/или С, с учётом степени фиброза печени, у больных ВИЧ-инфекцией не влияют на связь между употреблением опиатов и концентрацией sCD14, ИЛ-6 и Д-димера.
5. У больных ВИЧ-инфекцией, употребляющих опиаты, установлено повышение в плазме крови концентрации метаболитов микроорганизмов, свидетельствующих о дисбиозе кишечного биотопа, с преобладанием условно-патогенных микроорганизмов родов *Prevotella* и *Clostridium*. Выявлены повышенные концентрации метаболитов микроорганизмов, преимущественно населяющих другие биотопы (симбионты кожи - *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, слизистой оболочки полости рта - *Streptococcus mutans*; сапрофиты рода *Nocardia*), что отражает общее снижение защитных свойств внешних физиологических барьеров.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано приоритетное раннее назначение АРВТ больным ВИЧ-инфекцией с сопутствующей опийной зависимостью с целью снижения интенсивности хронического системного воспаления.
2. В схемы лечения больных ВИЧ-инфекцией, употребляющих опиаты, следует включать методы коррекции, направленные на восстановление барьерной функции слизистой оболочки кишечника для уменьшения бактериальной транслокации (пробиотики, энтеросорбенты).
3. При расширении рутинного обследования, с целью мониторингирования сочетанного течения ВИЧ-инфекции и опийной зависимости, следует определять концентрации sCD14, ИЛ-6 и Д-димера в плазме крови.

4. Рекомендовано определение качественного состава представителей микробиоты кишечника, метаболиты которых представлены в крови, для повышения информативности результатов оценки бактериальной транслокации.

Перспективы дальнейшей разработки темы

В перспективе интерес представляет изучение исходов связанных с повышенной интенсивностью бактериальной транслокации и хронического системного воспаления в группе потребителей опиатов, особенно пациентов в ремиссии зависимости. Требуется разработка подходов, направленных на восстановление барьерных свойств кишечной слизи и подавление патологической иммунной активации у больных ВИЧ-инфекцией, в том числе с использованием бактериальных метаболитов. В дальнейшем также может быть применён более широкий патогенетический подход к изучению течения коморбидности, включающий оценку сочетанного влияния ВИЧ и опиатов на работу коммуникативной системы «кишечник-мозг».

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Холодная, А.Н. Оценка концентрации растворимого рецептора CD14 в плазме у ВИЧ-инфицированных потребителей опиатов / А.Н. Холодная, Д.А. Лиознов, Е.А. Блохина, Т.С. Ярославцева, Е.М. Крупицкий // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10, N 1. – С. 47-54.
2. Холодная, А.Н. Оценка показателей хронического системного воспаления у больных ВИЧ-инфекцией, употребляющих опиаты / А.Н. Холодная, Д.А. Лиознов, С.Л. Николаенко, Е.А. Блохина, Т.С. Ярославцева, Е.М. Крупицкий // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2018. – Т.10, N 2 - С.90–95.
3. Холодная, А.Н. Определение маркеров бактериальной транслокации из кишечника и хронического системного воспаления у больных ВИЧ-инфекцией с опиатной зависимостью / А.Н. Холодная, Д.А. Лиознов, С.Л. Николаенко, Е.А. Блохина, Т.С. Ярославцева, Е.М. Крупицкий // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 8, N 3. – С. 7-13.
4. Kholodnaya, A. Assessment of monocyte activation and systemic inflammation markers in HIV-positive opioid users / A. Kholodnaya, K. So-Armah, D. Cheng, N. Gnatenko, G. Patts, G. Samet, M. Freiberg, D. Lioznov // Journal of the International AIDS Society. – 2018. – V.21, Issue S8 (e25187).
5. Холодная, А.Н. Бактериальные метаболиты в крови у больных ВИЧ-инфекцией , употребляющих опиаты / А.Н. Холодная, Д.А. Лиознов // Материалы X Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. – Москва, 26-28 февраля 2018 г. – С.241.
6. Холодная, А.Н. Определение концентрации растворимого рецептора CD14, как маркера ЛПС-индуцированной моноцитарной активации, в плазме ВИЧ-инфицированных потребителей опиатов / А.Н. Холодная, Д.А. Лиознов // VI Международная конференция по ВИЧ/СПИДу в Восточной Европе и Центральной Азии (Сборник тезисов). – Москва, 18–20 апреля 2018 г.
7. Холодная, А.Н. Вклад употребления опиатов в системный воспалительный ответ у больных ВИЧ инфекцией / А.Н. Холодная, Д.А. Лиознов // V Всероссийской междисциплинарная научно-практическая конференция с международным участием «Социально-значимые и особо-опасные инфекционные заболевания» (Сборник тезисов). – Сочи 30 октября – 2 ноября 2018 г.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АРВТ – антиретровирусная терапия
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВН ВИЧ – вирусная нагрузка ВИЧ-1
ГХ–МС – газовая хроматография с масс-спектрометрией
ДИ – доверительный интервал
ИА – иммунная активация
ИЛ-6 – интерлейкин-6
ИМТ – индекс массы тела
ЛПС – липополисахарид
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
СРС – скорректированная разность средних
СОС – скорректированное отношение средних
ФНО-альфа – фактор некроза опухоли-альфа
FIB-4 – индекс Fibrosis-4
F0 – фиброз печени отсутствует
F1 – слабый фиброз печени
F2 – умеренный фиброз печени
F3 – тяжелый фиброз печени
F4 – цирроз печени
sCD14 – (англ. soluble CD14) растворимый рецептор CD14