

# ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

---

журнал для непрерывного  
медицинского образования врачей

Том 8, № 3 (30), 2019

Главный редактор  
академик РАН Н.Д. Ющук

Журнал включен в Перечень российских рецензируемых научных журналов, которые рекомендованы Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации (ВАК) для публикации результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук

Журнал индексируется в следующих информационно-справочных изданиях и библиографических базах данных: Реферативный журнал ВИНТИ, eLibrary.ru, Ulrich's Periodicals Directory



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»

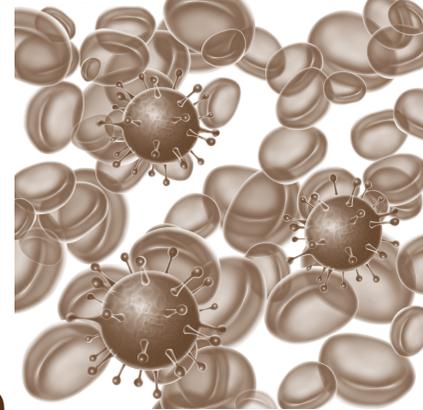
# СОДЕРЖАНИЕ

5	<b>ОТ РЕДАКЦИИ</b>
	<b>ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>
7	<i>Холодная А.Н., Лиознов Д.А., Николаенко С.Л., Блохина Е.А., Ярославцева Т.С., Крупицкий Е.М.</i> <b>Определение маркеров бактериальной транслокации из кишечника и хронического системного воспаления у больных ВИЧ-инфекцией с опиатной зависимостью</b>
14	<i>Манапова Э.Р., Фазылов В.Х., Ткачева С.В.</i> <b>Клинико-патогенетическое значение активности аланинаминотрансферазы при сочетанной инфекции ВИЧ/ВГС и ВИЧ-инфекции</b>
21	<i>Аристанбекова М.С.</i> <b>Ультразвуковые признаки поражения печени у больных туберкулезом с сочетанной инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека</b>
25	<i>Слепцова С.С., Слепцов С.С., Андреев М.Н., Бурцева Т.Е.</i> <b>О совершенствовании системы оказания медицинской помощи больным с вирусными гепатитами в Республике Саха (Якутия)</b>
31	<i>Хасанова Г.М., Тутельян А.В., Валишин Д.А., Свирина А.С., Хасанова А.Н., Мухетдинова Г.А.</i> <b>Изменения уровня цитокинов в сыворотке крови детей при геморрагической лихорадке с почечным синдромом</b>
35	<i>Гаджиева Л.А., Ахмедов Д.Р., Джанмурзаева А.М.</i> <b>Цитокиновый статус у женщин, больных бруцеллезом с поражением почек</b>
40	<i>Ратникова Л.И., Надеждин С.А.</i> <b>Особенности гемодинамики у больных сальмонеллезом в зависимости от степени тяжести инфекции</b>
46	<i>Салдан И.П., Шевченко В.В., Лукьяненко Н.В., Базарова Г.Х., Широкоступ С.В.</i> <b>Сибирская язва в Алтайском крае: эпидемиологические риски</b>
	<b>АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ</b>
53	<i>Кюрегян К.К., Игнатьева М.Е., Михайлов М.И.</i> <b>Эпидемиология и профилактика гепатита А в странах с переходной экономикой на примере Центральноамериканского региона</b>
61	<i>Семенов А.В., Останкова Ю.В.</i> <b>Оккультный (скрытый) гепатит В: проблемы лабораторной диагностики</b>
70	<i>Арутюнов Ю.И., Пичурина Н.Л., Судьина Л.В., Трухачев А.Л.</i> <b>Чума в Китае: эпидемиологические и эпизоотологические аспекты</b>
78	<i>Стома И.О., Ющук Н.Д.</i> <b>Микробиом человека на стыке инфектологии и других разделов медицины: современное состояние проблемы и переоценка взглядов на патогенез заболеваний</b>
	<b>НЕПРЕРЫВНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ</b>
85	<i>Гацура С.В., Гацура О.А., Дерюшкин В.Г.</i> <b>Первый российский опыт использования шкалы эмпатии Джефферсона для оценки коммуникативной компетентности выпускников медицинского вуза</b>
90	<b>КЛИНИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ</b>
94	<b>НОВОСТИ</b>
102	<b>АНОНСЫ НАУЧНЫХ СОБЫТИЙ</b>

# CONTENT

5	<b>EDITORIAL</b>
	<b>ORIGINAL RESEARCHES</b>
7	<i>Kholodnaya A.N., Lioznov D.A., Nikolaenko S.L., Blokhina E.A., Yaroslavtseva T.S., Krupitskiy E.M.</i> <b>Bacterial translocation and systemic inflammation under the conditions of comorbidity pathogenesis of HIV-infection and opioid abuse</b>
14	<i>Manapova E.R., Fazylov V.Kh., Tkacheva S.V.</i> <b>Clinical and pathogenetic significance of alanine aminotransferase activity in combined HIV/HCV and HIV mono-infection</b>
21	<i>Aristanbekova M.S.</i> <b>Ultrasound signs of liver damage in patients with tuberculosis co-infection caused by the human immunodeficiency virus</b>
25	<i>Sleptsova S.S., Sleptsov S.S., Andreev M.N., Burtseva T.E.</i> <b>On improving the system of medical care for patients with viral hepatitis in the Republic of Sakha (Yakutia)</b>
31	<i>Khasanova G.M., Tutelyan A.V., Valishin D.A.<sup>1</sup>, Svirina A.S., Khasanova A.N., Mukhetdinova G.A.</i> <b>Changes in the level of cytokines in the serum of children blood with hemorrhagic fever with renal syndrome</b>
35	<i>Gadzhieva L.A., Akhmedov D.R., Dzhannurzaeva A.M.</i> <b>Cytokine status in female patients with brucellosis with kidney damage</b>
40	<i>Ratnikova L.I., Nadezhdin S.A.</i> <b>Particular qualities of hemodynamics in patients with salmonellosis depending on the severity of the infection</b>
46	<i>Saldan I.P., Shevchenko V.V., Lukyanenko N.V., Bazarova G.Kh., Shirokostup S.V.</i> <b>Anthrax in the Altai region: epidemiological risks</b>
	<b>REVIEWS</b>
53	<i>Kyuregyan K.K., Ignatieva M.E., Mikhailov M.I.</i> <b>Epidemiology and prevention of hepatitis A in countries with transitional economies based on the example of the Central American Region</b>
61	<i>Semenov A.V., Ostankova Yu.V.</i> <b>Occult (latent) hepatitis B virus: problems of laboratory diagnostics</b>
70	<i>Arutyunov Yu.I., Pichurina N.L., Sudina L.V., Truhachev A.L.</i> <b>Plague in China: the epidemiological and epizootological aspects</b>
78	<i>Stoma I.O., Yushchuk N.D.</i> <b>Human microbiome at the junction of Infectology and other branches of medicine: the current state of the problem and reassessment of views on the pathogenesis of diseases</b>
	<b>CONTINUING MEDICAL EDUCATION</b>
85	<i>Gatsura S.V., Gatsura O.A., Deriushkin V.G.</i> <b>The first Russian experience of the final year students' communicative competence assessment with the Jefferson Scale of Empathy</b>
90	<b>CLINICAL TESTS</b>
94	<b>NEWS</b>
102	<b>ANNOUNCEMENTS</b>

# Определение маркеров бактериальной транслокации из кишечника и хронического системного воспаления у больных ВИЧ-инфекцией с опиатной зависимостью



Холодная А.Н.<sup>1</sup>,  
Лиознов Д.А.<sup>1, 2</sup>,  
Николаенко С.Л.<sup>1</sup>,  
Блохина Е.А.<sup>1</sup>,  
Ярославцева Т.С.<sup>1</sup>,  
Крупницкий Е.М.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия

В Российской Федерации продолжается эпидемическое распространение ВИЧ-инфекции. По данным Роспотребнадзора на 2017 г., до 60% больных опиатной зависимостью инфицированы ВИЧ. В клиническом плане эти пациенты остаются одной из самых сложных групп, что определяет необходимость расширения знаний о патогенезе коморбидного течения ВИЧ-инфекции и опиатной зависимости. Практически не изучено влияние употребления опиатов на показатели бактериальной транслокации и хронического системного воспаления, которые являются прогностически значимыми для ВИЧ-позитивных пациентов.

**Цель** исследования – оценить концентрации растворимого рецептора CD14 (sCD14), интерлейкина-6 и D-димера в плазме крови больных ВИЧ-инфекцией, употребляющих опиаты.

**Материал и методы.** Проведено кросс-секционное исследование 344 не получавших ранее антиретровирусную терапию (наивных) больных ВИЧ-инфекцией (стадия 3). Выделены группы: 1-я – активные потребители опиатов, подтвердившие хотя бы однократное употребление опиатов за последние 30 дней ( $n=121$ ); 2-я – пациенты, отказавшиеся от употребления опиатов более 30 дней назад (неактивные потребители;  $n=180$ ); 3-я – пациенты, отрицавшие факт употребления опиатов в анамнезе ( $n=43$ ). Стаж опиатной зависимости в группе активных потребителей составил в среднем  $14,6 \pm$  стандартное отклонение ( $SD$ ) 5,4 года. Пациенты, отказавшиеся от употребления опиатов, указали на ремиссию в среднем  $3,26 \pm 1,97$  года.

**Результаты и обсуждение.** В группе активных потребителей опиатов выявлены более высокие средние значения концентраций sCD14 ( $2213 \pm 596$  нг/мл) по сравнению с неактивными ( $1930 \pm 597$  нг/мл) и отрицавшими употребление в анамнезе ( $1915 \pm 577$  нг/мл;  $p < 0,001$ ). Уровень интерлейкина-6 у активных потребителей был также выше ( $0,4 \pm 1,0$  лог пг/мл), чем у неактивных ( $-0,1 \pm 1,0$  лог пг/мл) и отрицавших ( $-0,4 \pm 0,7$  лог пг/мл;  $p < 0,0001$ ). Содержание D-димера в плазме крови активных потребителей ( $-0,6 \pm 0,9$  лог мкг/мл) аналогично было выше по сравнению с таковым у неактивных ( $-0,9 \pm 0,8$  лог мкг/мл) и отрицавших употребление ( $-1,3 \pm 0,7$  лог мкг/мл;  $p < 0,0001$ ). Между группами неактивных потребителей опиатов и отрицавших употребление не выявлено статистически значимых различий концентраций исследованных показателей.

**Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о более выраженной бактериальной транслокации и системном воспалительном ответе у больных ВИЧ-инфекцией на фоне активного употребления опиатов. Точный патогенетический механизм, лежащий в основе этой ассоциации, пока не ясен. Можно предполагать, что вклад в активацию системного воспаления вносит усиление проницаемости кишечного барьера под воздействием опиатов.

**Ключевые слова:**

ВИЧ-инфекция, потребители опиатов, sCD14, интерлейкин-6, D-димер, хроническое системное воспаление, бактериальная транслокация

**Для цитирования:** Холодная А.Н., Лиознов Д.А., Николаенко С.Л., Блохина Е.А., Ярославцева Т.С., Крупицкий Е.М. Определение маркеров бактериальной транслокации из кишечника и хронического системного воспаления у больных ВИЧ-инфекцией с опиатной зависимостью // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 8, № 3. С. 7–13. doi: 10.24411/2305-3496-2019-13001

Статья поступила в редакцию 27.05.2019. Принята в печать 23.07.2019.

### Bacterial translocation and systemic inflammation under the conditions of comorbidity pathogenesis of HIV-infection and opioid abuse

Kholodnaya A.N.<sup>1</sup>, Lioznov D.A.<sup>1,2</sup>,  
Nikolaenko S.L.<sup>1</sup>, Blokhina E.A.<sup>1</sup>,  
Yaroslavtseva T.S.<sup>1</sup>, Krupitskiy E.M.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup> St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute, St. Petersburg, Russia

HIV-infection morbidity continually increases in Russia. More than 60% of opioid users are HIV-infected. This target group of our research has worse survival prognosis due to the lack of effective strategies to prevent negative consequences of this comorbidity. It is primarily related to our currently insufficient understanding of pathogenetic crosstalk between HIV-infection and chronic opioid abuse. In particular, the data on opioids' influence on bacterial translocation and systemic inflammation in the course of HIV disease is very limited. However, the biomarkers of these processes have shown high prognostic efficacy as predictors of disease' outcome and the occurrences of large-spectrum concomitant pathologies.

**Aim** – to assess plasma levels of sCD14, IL-6 and D-dimer in HIV-positive opioid users.

**Material and methods.** Cross-sectional study of 344 HIV-positive ART-naive individuals. Participants were categorized into 3 groups according to their history of opioid use: 1) current – opioid use within past 30 day; 2) prior – no opioid use within past 30 days; 3) never – denied any opioid use. The opioid addiction experience mean, in the group of active users was 14.6 ± standard deviation (SD) 5.4 years. Self-reported remission in the group of prior users was 3.26±1.97 years.

**Results and discussion.** Current opioid users had higher sCD14 levels (2213±596 ng/ml) in comparison with prior (1930±597 ng/ml) and never opioid users (1915±577 ng/ml;  $p<0.001$ ). Current opioid users also had higher IL-6 levels (0.4±1.0 log pg/ml) compared to prior (-0.1±1.0 log pg/ml) and never opioid users (-0.4±0.7 log pg/ml;  $p<0.0001$ ). The highest D-dimer levels also were founded in current users (-0.6±0.9 log µg/ml) compared to prior (-0.9±0.8 log µg/ml) and never groups (-1.3±0.7 log µg/ml;  $p<0.0001$ ). We didn't find significant differences in the studied biomarkers between groups of prior and never opioid users.

**Conclusion.** Opioid use in HIV-positive participants is associated with intensified bacterial translocation and higher inflammatory response. The underlying mechanism for this association is not yet clear. We hypothesize that the increase in systemic inflammation may be related to higher intestinal permeability due to the opioid use.

**Keywords:**

HIV, opioid users, PWID, sCD14, interleukin-6, D-dimer, systemic inflammation, microbial translocation

**For citation:** Kholodnaya A.N., Lioznov D.A., Nikolaenko S.L., Blokhina E.A., Yaroslavtseva T.S., Krupitskiy E.M. Bacterial translocation and systemic inflammation under the conditions of comorbidity pathogenesis of HIV-infection and opioid abuse. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2019; 8 (3): 7–13. doi: 10.24411/2305-3496-2019-13001 (in Russian)

Received 27.05.2018. Accepted 23.07.2019.

**К**линическое течение ВИЧ-инфекции и опиатной зависимости у пациентов чаще воспринимается медицинскими специалистами как сочетание нозологических форм, объединенных скорее эпидемиологическими и соци-

альными факторами, нежели коморбидностью. В результате при самом благоприятном стечении обстоятельств больному оказывают наркологическую и психолого-социальную помощь, а прочая терапевтическая тактика остается иден-

тичной вне зависимости от статуса наркопотребления. Следствием этого становятся снижение эффективности терапии ВИЧ-инфекции у активных потребителей опиатов, высокая частота развития сопутствующих заболеваний и худший прогноз исходов болезни [1]. Для разработки новых стратегий минимизации осложнений, улучшения контроля заболевания необходимо расширять знание о коморбидном течении ВИЧ-инфекции и опиатной зависимости, т.е. рассматривать их с позиции общности патогенетических звеньев и взаимного отягощения.

Известно, что в патогенезе ВИЧ-инфекции происходит усиление транслокации бактериальных компонентов и метаболитов из кишечника в кровоток. Бактериальная транслокация приводит к запуску хронического системного воспалительного процесса через активацию систем врожденного иммунитета [2, 3]. Вследствие хронического системного воспаления развивается целый спектр соматической патологии, включая сердечно-сосудистые и метаболические заболевания, нейрокогнитивные и аффективные расстройства [4–8].

Влияние хронического употребления опиатов на патогенетическую цепочку «бактериальная транслокация – активация иммунной системы – системное воспаление» у больных ВИЧ-инфекцией практически не изучено. С целью характеристики этого патогенетического аспекта в настоящем исследовании изучены следующие показатели:

- растворимый рецептор CD14 (sCD14) – маркер активации моноцитов, индуцируемой липополисахаридом. Оценка концентрации sCD14 в плазме крови позволяет делать выводы как об интенсивности бактериальной транслокации, так и о связанной с ней активации иммунных клеток;
- интерлейкин-6 (ИЛ-6) – провоспалительный цитокин, играющий одну из ключевых ролей в запуске хронического системного воспаления;
- D-димер – маркер коагуляционных нарушений, который наряду с ИЛ-6 отражает выраженность системного воспаления.

**Цель** исследования – оценить концентрации растворимого рецептора CD14, ИЛ-6 и D-димера в плазме крови больных ВИЧ-инфекцией, употребляющих опиаты.

## Материал и методы

В 2014–2015 гг. в лаборатории хронических вирусных инфекций ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России было проведено кросс-секционное исследование. Согласно критериям включения, в исследование были отобраны и обследованы 344 не получавших ранее антиретровирусную терапию (наивных) больных ВИЧ-инфекцией на 3-й клинической стадии заболевания.

На основании результатов консультации и медицинского осмотра врача-нарколога участники, давшие информированное согласие, были распределены на 3 группы:

- активные потребители опиатов – пациенты, хотя бы однократно употреблявшие опиаты в течение последних 30 дней ( $n=121$ );

- неактивные потребители – пациенты, отказавшиеся от употребления опиатов более 30 дней назад ( $n=180$ );
- группа контроля – пациенты, отрицавшие факт употребления опиатов в анамнезе ( $n=43$ ).

Лабораторное обследование включало определение концентрации sCD14 в плазме крови с помощью диагностических коммерческих наборов фирмы R&D Systems Inc (Human CD14 Quantikine ELISA Kit), определение концентрации ИЛ-6 в плазме крови методом хемилюминесцентного иммуноферментного анализа с использованием набора Ultra-sensitive Single-Plex kit (MesoScale Diagnostics, Rockville MD) с рабочим диапазоном 0,091–1498 пг/мл. Определение концентрации D-димера в плазме крови проведено иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом анализаторе коагуляции крови STAR (Diagnostica Stago; набор реактивов Liatest D-DI; Diagnostica Stago, Parsippany, NJ).

Дополнительно определяли число CD4-лимфоцитов крови методом проточной цитофлуориметрии и вирусную нагрузку РНК ВИЧ в сыворотке крови. Для количественного определения РНК ВИЧ типа 1 в плазме крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией применяли набор реагентов «Ампли-Сенс® ВИЧ-Монитор-FRT».

Статистический анализ осуществлен в программном пакете SAS. Для описания данных при нормальном распределении рассчитывали среднее арифметическое ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $SD$ ). Для распределения отличных от нормального данных определяли медиану ( $Me$ ) с учетом минимального значения вариационного ряда, 25-го и 75-го процентилей и максимального значения ( $min$ ; 25%; 75%;  $max$ ).

Концентрацию ИЛ-6 и D-димера логарифмировали для нормализации распределения. Межгрупповые сравнения в отношении нормально распределенных количественных признаков выполняли посредством дисперсионного анализа, если сравниваемые совокупности не подчинялись закону нормального распределения – с помощью критерия Краскела–Уоллиса. За критический уровень значимости для всех разделов исследования принято  $p=0,05$ .

Протокол исследования и информированное согласие были одобрены Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие.

## Результаты и обсуждение

Характеристика групп наблюдения приведена в табл. 1. Средний возраст составил  $33,7 \pm 5,6$  года, преобладали мужчины (70,7%). Между группами не выявлено значимых различий в среднем числе CD4-лимфоцитов и уровне вирусной нагрузки ВИЧ в плазме крови.

Таким образом, наблюдаемые группы пациентов существенно не различались по иммунологическому и вирусологическому статусу.

По данным эпидемиологического анамнеза активные потребители имели длительный стаж опиатной зависи-

**Таблица 1.** Характеристика обследованных групп пациентов

Показатель		Группа		
		активные потребители опиатов (n=121)	пациенты, не употреблявшие опиаты 30 дней, но употреблявшие в анамнезе (n=180)	пациенты, отрицавшие употребление опиатов в анамнезе (n=43)
Пол	Мужской, %	71,1	74,2	54,5
	Женский, %	28,9	25,8	45,5
Возраст, годы, M ( $\pm$ SD)		33,3 (4,6)	33,6 (5,0)	35,2 (9,1)
Число CD4-лимфоцитов, клеток/мкл, M ( $\pm$ SD)		507 (298)	540 (306)	571 (262)
Вирусная нагрузка ВИЧ (log10), M ( $\pm$ SD)		4,3 (1,2)	4,2 (1,1)	4,4 (0,9)
Сопутствующий хронический гепатит С	Нет, n (%)	2 (1,7)	11 (5,9)	33 (75,0)
	Да, n (%)	119 (98,3)	175 (94,1)	11 (25,0)
Употребление алкоголя в течение последних 30 дней*	Пациенты, чрезмерно употреблявшие алкоголь в течение 30 дней накануне обследования, n (%)	95 (78,5)	119 (64,0)	36 (81,8)
	Пациенты, умеренно употреблявшие алкоголь в течение 30 дней накануне обследования, n (%)	18 (14,9)	22 (11,8)	6 (13,6)
	Пациенты, не употреблявшие алкоголь в течение 30 дней накануне обследования, n (%)	8 (6,6)	45 (24,2)	2 (4,5)

**Примечание.** \* – чрезмерное употребление: для женщин – более 3 стандартных доз алкоголя в день или 7 в неделю; для мужчин – более 4 стандартных доз в день или 14 в неделю; умеренное употребление – не более 1 стандартной дозы в день для женщин и 2 для мужчин; стандартная доза алкоголя: 355 мл 5% напитка, или 150 мл 12,5% напитка, или 45 мл 40% напитка.

мости, в среднем  $14,6 \pm 5,4$  года. «Неактивные» потребители указали на ремиссию положительно в среднем  $3,26 \pm 1,97$  года.

Хронический вирусный гепатит С (ХГС) в анамнезе был у 98,3% пациентов, активно употреблявших опиаты, у 94,1% неактивных потребителей и у 25% пациентов, отрицавших наркопотребление. Равномерно высокой во всех 3 группах обследуемых была активность употребления алкоголя.

Диапазон изменения концентрации sCD14, выявленной в плазме крови в целом по выборке, составил от 113 до 3200 нг/мл (табл. 2), при этом значения, соответствующие максимальным, определены во всех 3 группах. Тем не менее среднее значение sCD14 оказалось статистически значимо более высоким в группе активных потребителей ( $2213 \pm 596$  нг/мл) в сравнении с пациентами, находящимися

в стадии ремиссии ( $1930 \pm 597$  нг/мл,  $p < 0,05$ ), а также с отрицавшими употребление опиатов ( $1915 \pm 577$  нг/мл,  $p < 0,0001$ ).

Минимальные концентрации ИЛ-6 в целом по выборке составили 0,2 пг/мл, а у 75% пациентов находились в пределах до 1,6 пг/мл. Средние логарифмы значений концентрации ИЛ-6 у активно употребляющих опиаты были значимо выше ( $0,4 \pm 1,0$  log пг/мл) по сравнению с неактивными потребителями ( $-0,1 \pm 1,0$  log пг/мл,  $p < 0,05$ ) и отрицавшими употребление опиатов ( $-0,4 \pm 0,7$  log пг/мл,  $p < 0,0001$ ).

Концентрация D-димера в плазме крови изменялась в пределах от 0,00 до 7,1 мкг/мл. Среднее логарифмическое значение концентрации, аналогично предыдущим маркерам, статистически значимо было выше в группе пациентов, употреблявших опиаты активно ( $-0,6 \pm 0,9$  log мкг/мл), чем у неактивных потребителей ( $-0,9 \pm 0,8$  log мкг/мл,  $p < 0,05$ ) и отрицавших употребление опиатов ( $-1,3 \pm 0,7$  log мкг/мл,  $p < 0,0001$ ).

**Таблица 2.** Содержание sCD14, ИЛ-6 и D-димера в плазме крови у больных ВИЧ-инфекцией в исследуемых группах

Показатель	Выборка в целом (n=344)	Группа			p
		активные потребители опиатов	пациенты, не употреблявшие опиаты 30 дней, но употреблявшие в анамнезе	пациенты, отрицавшие употребление опиатов в анамнезе	
sCD14, нг/мл, M ( $\pm$ SD)	2028 (608)	2213 (596)	1930 (597)	1915 (577)	<0,001*
log ИЛ-6, пг/мл, M ( $\pm$ SD)	0,1 (1,0)	0,4 (1,0)	-0,1 (1,0)	-0,4 (0,7)	<0,0001* <0,05**
log D-димер, мкг/мл, M ( $\pm$ SD)	-0,8 (0,9)	-0,6 (0,9)	-0,9 (0,8)	-1,3 (0,7)	<0,0001* <0,05**

**Примечание.** \* – различия между 1-й и 3-й группами; \*\* – различия между 1-й и 2-й группами.

Статистически значимых различий определяемых показателей между неактивными потребителями и пациентами, отрицавшими употребление опиатов в анамнезе, не выявлено.

При сравнении полученных результатов с опубликованными данными установлено, что средние значения концентраций исследованных маркеров патогенетической цепочки «бактериальная транслокация – активация иммунной системы – системное воспаление» как в целом по выборке, так и отдельных группах, были выше по сравнению с таковыми у условно здоровых ВИЧ-негативных пациентов [9–11].

На основании определения sCD14 можно констатировать, что у больных ВИЧ-инфекцией на фоне активного употребления опиатов более выражена моноцитарная активация и, следовательно, усилена бактериальная транслокация из кишечника.

Усиление бактериальной транслокации из кишечника под влиянием опиатов было подтверждено в исследованиях на животных [12–14]. Установлено, что экзогенные опиаты, связываясь с опиоидными рецепторами энтеральной нервной системы, модулируют моторику и секрецию, приводя к изменениям состава кишечного микробиома, а воздействие на опиоидные рецепторы иммунных клеток в составе кишечной стенки влечет местные воспалительные изменения [15]. Таким образом, оба фактора могут играть роль в повышении проницаемости кишечного барьера для бактериальных компонентов.

Выявленные у активных наркопотребителей более высокие средние значения концентраций ИЛ-6 и D-димера, по сравнению с пациентами других групп, в свою очередь, свидетельствуют об усилении под влиянием опиатов системного воспалительного ответа у больных ВИЧ-инфекцией.

Необходимо подчеркнуть, что моноцитарный путь активации систем врожденного иммунитета – основное связующее звено между бактериальной транслокацией и запуском хронического системного воспаления у больных

ВИЧ-инфекцией [16]. В этой связи с высокой долей вероятности можно предполагать наличие прямой патогенетической связи между наблюдаемыми явлениями. Однако обсервационный характер исследования вносит соответствующие ограничения.

Полученные результаты следует учесть при анализе патогенетических причин тяжести сочетанного течения ВИЧ-инфекции и опиатной зависимости. В публикациях показана прогностическая значимость sCD14, ИЛ-6 и D-димера в отношении рисков развития тяжелой соматической патологии и неблагоприятных исходов у больных ВИЧ-инфекцией [4, 17, 18]. Полученные данные дают направление для поиска и развития терапевтических стратегий, способных улучшить прогноз в группе больных ВИЧ-инфекцией, употребляющих опиаты. Результаты подчеркивают целесообразность исследования методов коррекции, направленных на каждое звено в цепочке «бактериальная транслокация – активация иммунной системы – системное воспаление». Определенный интерес представляет оценка динамического изменения концентраций sCD14, ИЛ-6 и D-димера у больных ВИЧ-инфекцией на фоне хронического употребления опиатов.

Таким образом, с целью выявления и прогнозирования патофизиологических аспектов развития ВИЧ-инфекции на фоне хронического употребления опиатов важно изучать связи между микробиотой кишечника и центральной нервной системой, в основе которой лежат иммунные, нейронные и эндокринные механизмы [19, 20]. Данный подход наиболее полно объединяет в себе оценку молекулярных, клеточных и органных структур, вовлекаемых в общий патологический процесс.

**Финансирование.** Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ № 17-54-30009 (2017).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Холодная Анастасия Николаевна (Kholodnaya Anastasiya N.)** – ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

E-mail: ancold@inbox.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3751-9143>

**Лиознов Дмитрий Анатольевич (Lioznov Dmitry A.)** – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

E-mail: dlioznov@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3643-7354>

**Николаенко Светлана Леонидовна (Nikolaenko Svetlana L.)** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

E-mail: nikolaenkos@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5184-3775>

**Блохина Елена Андреевна (Blokhiina Elena A.)** – кандидат медицинских наук, заместитель директора, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии аддиктивных состояний отдела психофармакологии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

E-mail: [blokhinaelena@gmail.com](mailto:blokhinaelena@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0001-5811-9897>

**Ярославцева Татьяна Сергеевна (Yaroslavtseva Tatyana S.)** – ученый секретарь Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

E-mail: [tatianayaroslavtseva@gmail.com](mailto:tatianayaroslavtseva@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0003-1010-7621>

**Крупницкий Евгений Михайлович (Krupitskiy Evgeny M.)** – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела наркологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия

E-mail: [kruenator@gmail.com](mailto:kruenator@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0002-0529-4525>

## ЛИТЕРАТУРА

- Mathers B., Degenhardt L. et al. Mortality among people who inject drugs: a systematic review and meta-analysis // *Bull. World Health Organ.* 2013. Vol. 91. P. 102–123. doi: 10.2471/BLT.12.108282
- Brenchley J.M. et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV // *Nat. Med.* 2006. Vol. 12. P. 1365–1371.
- Klatt N.R. et al. Microbial translocation, immune activation and HIV disease // *Trends Microbiol.* 2013. Vol. 21, N 8. P. 6–13.
- Hart B.B., Nordell A.D., Okulicz J.F. et al. Inflammation-related morbidity and mortality among HIV-positive adults: how extensive is it? // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2018. Vol. 77, N 1. P. 1–7.
- Nou E., Lo J., Grinspoon S. Inflammation, immune activation, and cardiovascular disease in HIV // *AIDS.* 2016. Vol. 30, N 10. P. 1495–1509.
- Paula A., Falcão M., Pacheco A. et al. Metabolic syndrome in HIV-infected individuals: underlying mechanisms and epidemiological aspects // *AIDS Res. Ther.* 2013. Vol. 10, N 32. doi: 10.1186/1742-6405-10-32.
- Ancuta P., Kamat A., Kunstman K., Kim E. et al. Microbial translocation is associated with increased monocyte activation and dementia in AIDS patients // *PLoS One.* 2008. Vol. 3. Article ID e2516.
- Delgado-Vélez M., Lasalde-Dominicci J. The cholinergic anti-inflammatory response and the role of macrophages in HIV-induced inflammation // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19, N 5. pii: E1473. doi: 10.3390/ijms19051473
- Breen E., Rezaei A. Infection with HIV is associated with elevated IL-6 levels and production // *J. Immunol.* 1990. Vol. 144. P. 480–484.
- Funderburg N., Mayne E. et al. Increased tissue factor expression on circulating monocytes in chronic HIV infection: relationship to in vivo coagulation and immune activation // *Blood.* 2010. Vol. 115, N 2. P. 161–167. doi: 10.1182/blood-2009-03-210179
- Neema N., Ravinder S. et al. Comparative evaluation of microbial translocation products (LPS, sCD14, IgMEndocab) in HIV-1 infected Indian Individuals // *Microb. Pathog.* 2017. Vol. 111. P. 331–337. doi: 10.1016/j.micpath.2017.08.004
- Meng J., Yu H., Ma J., Wang J. et al. Morphine induces bacterial translocation in mice by compromising intestinal barrier function in a TLR-Dependent manner // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. Article ID e54040.
- Babrowski T., Holbrook C. et al. Pseudomonas aeruginosa virulence expression is directly activated by morphine and is capable of causing lethal gut-derived sepsis in mice during chronic morphine administration // *Ann. Surg.* 2012. Vol. 255. P. 386–393.
- Sindberg G.M., Sharma U., Banerjee S. et al. An infectious murine model for studying the systemic effects of opioids on early HIV pathogenesis in the gut // *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2014. Vol. 10. P. 74–87.
- Meng J., Sindberg G.M., Roy S. Disruption of gut homeostasis by opioids accelerates HIV disease progression // *Front. Microbiol.* 2015. Vol. 6. P. 643. doi: 10.3389/fmicb.2015.00643
- Хасанова, Г.П. и др. Микробная транслокация и системный воспалительный ответ при ВИЧ-инфекции // *Саратовский науч.-мед. журн.* 2013. Т. 9, № 3. С. 508–512.
- Krastinova E. et al. High soluble CD14 levels at primary HIV-1 infection predict more rapid disease progression // *J. Infect. Dis.* 2015. Vol. 212. P. 909–913.
- Sandler N.G. et al. Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV infection // *J. Infect. Dis.* 2011. Vol. 203, N 6. P. 780–790.
- Барыльникова Ю.Б., Шульдяков А.А., Филиппова Н.В., Рамазанова К.Х. Микробиом кишечника человека и психическое здоровье // *Рос. психiatr. журн.* 2015. № 3. С. 30–41.
- Бондаренко В.М., Рябиченко Е.В. Патогенетические механизмы и принципы терапии заболеваний, связанных с нарушением взаимосвязей кишечного-мозговой оси // *Бюл. Оренбургского науч. центра УрО РАН.* 2013. № 4. С. 1–15.

## REFERENCES

- Mathers B., Degenhardt L., et al. Mortality among people who inject drugs: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 2013; 91: 102–23. doi: 10.2471/BLT.12.108282
- Brenchley J.M., et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV. *Nat Med.* 2006; 12: 1365–71.
- Klatt N.R., et al. Microbial translocation, immune activation and HIV disease. *Trends Microbiol.* 2013; 21 (8): 6–13.
- Hart B.B., Nordell A.D., Okulicz J.F., et al. Inflammation-related morbidity and mortality among HIV-positive adults: how extensive is it? *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2018; 77 (1): 1–7.
- Nou E., Lo J., Grinspoon S. Inflammation, immune activation, and cardiovascular disease in HIV. *AIDS.* 2016; 30 (10): 1495–509.
- Paula A., Falcão M., Pacheco A., et al. Metabolic syndrome in HIV-infected individuals: underlying mechanisms and epidemiological aspects. *AIDS Res Ther.* 2013; 10 (32). doi: 10.1186/1742-6405-10-32
- Ancuta P., Kamat A., Kunstman K., Kim E., et al. Microbial translocation is associated with increased monocyte activation and dementia in AIDS patients. *PLoS One.* 2008; 3: e2516.
- Delgado-Vélez M., Lasalde-Dominicci J. The cholinergic anti-inflammatory response and the role of macrophages in HIV-induced inflammation. *Int J Mol Sci.* 2018; 19 (5). pii: E1473. doi: 10.3390/ijms19051473
- Breen E., Rezaei A. Infection with HIV is associated with elevated IL-6 levels and production. *J Immunol.* 1990; 144: 480–4.

10. Funderburg N., Mayne E., et al. Increased tissue factor expression on circulating monocytes in chronic HIV infection: relationship to in vivo coagulation and immune activation. *Blood*. 2010; 115 (2): 161–7. doi: 10.1182/blood-2009-03-210179
11. Neema N., Ravinder S., et al. Comparative evaluation of microbial translocation products (LPS, sCD14, IgMEndocab) in HIV-1 infected Indian Individuals. *Microb. Pathog.* 2017; 111: 331–7. doi: 10.1016/j.micpath.2017.08.004
12. Meng J., Yu H., Ma J., Wang J., et al. Morphine induces bacterial translocation in mice by compromising intestinal barrier function in a TLR-Dependent manner. *PLoS One*. 2013; 8: e54040.
13. Babrowski T., Holbrook C., et al. Pseudomonas aeruginosa virulence expression is directly activated by morphine and is capable of causing lethal gut-derived sepsis in mice during chronic morphine administration. *Ann Surg.* 2012; 255: 386–93.
14. Sindberg G.M., Sharma U., Banerjee S., et al. An infectious murine model for studying the systemic effects of opioids on early HIV pathogenesis in the gut. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2014; 10: 74–87.
15. Meng J., Sindberg G.M., Roy S. Disruption of gut homeostasis by opioids accelerates HIV disease progression. *Front Microbiol.* 2015; 6: 643. doi: 10.3389/fmicb.2015.00643
16. Khasanova G.R. Microbial translocation and systemic inflammation response in HIV-infection. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal [Saratov Journal of Medical Scientific Research]*. 2013; 9 (3): 508–12. (in Russian)
17. Krastinova E., et al. High soluble CD14 levels at primary HIV-1 infection predict more rapid disease progression. *J Infect Dis.* 2015; 212: 909–13.
18. Sandler N.G., et al. Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV infection. *J Infect Dis.* 2011; 203 (6): 780–90.
19. Barylnik U., et al. Gut microbiome and mental health. *Rossiyskiy psikhiatricheskii zhurnal [Russian Journal of Psychiatry]*. 2015; (3): 30–41. (in Russian)
20. Bondarenko V., et al. Pathogenetic mechanisms and therapy of diseases related with «gut-brain» axis impairment. *Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN [Bulletin of Orenburg Science Center, Ural Department, RAS]*. 2013; (4): 1–15. (in Russian)