Определение концентрации растворимого рецептора CD14 в плазме у больных ВИЧ-инфекцией на фоне синдрома отмены опиоидов

Холодная А.Н.¹,
Палаткин В.Я.¹,
Ветрова М.В.¹,
Блохина Е.А.¹,
Ярославцева Т.С.¹,
Крупницкий Е.М.^{1, 2},
Лиознов Д.А.^{1, 3}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 192019, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197376, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Употребление опиоидов больными ВИЧ-инфекцией является фактором риска быстрой прогрессии и неблагоприятных исходов заболевания. Влияние опиоидов на эндотоксин-опосредованную иммунную активацию у ВИЧ-инфицированных мало изучено, в частности недостаточно данных о ее особенностях на фоне синдрома отмены опиоидов (COO). Растворимый рецептор CD14 (sCD14) – биомаркер моноцитарной активации, индуцируемой эндотоксином, ранее показал прогностическую значимость в отношении неблагоприятных исходов у больных ВИЧ-инфекцией.

Цель исследования – определение концентрации sCD14 как показателя эндотоксин-обусловленной активации моноцитов в плазме крови у больных ВИЧ-инфекцией в период активного употребления опиоидов и в период синдрома отмены.

Материал и методы. В кросс-секционное исследование включены 211 больных ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших антиретровирусную терапию. Концентрация sCD14 в плазме определена однократно в группах больных: на этапе пика синдрома отмены опиоидов ($n=53$); продолжавших употребление наркотиков за последние 30 дней ($n=115$); отрицавших опыт употребления опиоидов ($n=43$).

Результаты. У больных ВИЧ-инфекцией на фоне синдрома отмены опиоидов обнаружена значимо более низкая концентрация sCD14 в плазме крови по сравнению с пациентами, продолжавшими употребление опиоидов: разность средних – 50,7 нг/мл (95% доверительный интервал 612,8–1007,2; $p<0,0001$), а также с пациентами без опыта употребления опиоидов: разность средних – 23,8 нг/мл (95% доверительный интервал: от –327,7 до –730; $p<0,0001$).

Заключение. На фоне синдрома отмены опиоидов эндотоксин-опосредованный иммунный ответ у больных ВИЧ-инфекцией менее выражен, чем на фоне их активного употребления.

Финансирование. Научная работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 20-15-00049 от 28.05.2020).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Разработка концепции и дизайна исследования – Холодная А.Н., Лиознов Д.А., Блохина Е.А., Крупницкий Е.М.; анализ и интерпретация данных – Ветрова М.В. и Холодная А.Н.; обоснование и написание рукописи – Палаткин В.Я., Блохина Е.А., Ярославцева Т.С., Ветрова М.В., Холодная А.Н. и Лиознов Д.А. Все авторы утвердили рукопись для публикации.

Ключевые слова:

ВИЧ-инфекция, sCD14, моноцитарная активация, люди, употребляющие инъекционные наркотики; опиоиды, синдром отмены опиоидов

Для цитирования: Холодная А.Н., Палаткин В.Я., Ветрова М.В., Блохина Е.А., Ярославцева Т.С., Крупицкий Е.М., Лioзнов Д.А. Определение концентрации растворимого рецептора CD14 в плазме у больных ВИЧ-инфекцией на фоне синдрома отмены опиоидов // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 4. С. 45–52. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-4-45-52>

Статья поступила в редакцию 01.07.2021. Принята в печать 01.10.2021.

Levels of plasma soluble CD14 in HIV-positive patients during opioid withdrawal syndrome

Kholodnaia A.N.¹, Palatkin V.Ya.¹,
Vetrova M.V.¹, Blokhina E.A.¹,
Yaroslavtseva T.S.¹,
Krupitskiy E.M.^{1,2}, Lioznov D.A.^{1,3}

¹ First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, 197022, Saint Petersburg, Russian Federation

² V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, 192019, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Smorodintsev Research Institute of Influenza, 197376, Saint Petersburg, Russian Federation

Opioid use in HIV-positive patients is a risk factor of the fast HIV-disease progression and worse health outcomes. There is a limited data about opioid influence on the endotoxin-induced immune activation in HIV-infected people, especially during withdrawal syndrome. Soluble receptor CD14 – biomarker of endotoxin-induced monocyte activation which in previous studies shown prognostic significance in the terms of HIV-disease outcomes.

The aim: to assess sCD14 concentration in blood plasma as a marker of the endotoxin induced monocyte activation in HIV-positive people during opioid withdrawal as well as with active opioid use.

Material and methods. A cross-sectional study of 211 HIV positive ART-naïve participants was conducted. Plasma sCD14 concentration was evaluated once in groups of patients who undergo the peak of withdrawal ($n=53$), those who reported recent (past 30 days) opioid use ($n=115$) and in 43 participants without lifetime opioid use.

Results. The plasma sCD14 level was significantly lower in HIV-positive patients who undergo opioid withdrawal syndrome compare to those who reported recent opioid use [mean difference (95% CI) = 50.7 ng/ml (612.8–1007.2), $p<0.0001$] and compare to subjects without lifetime opioid use [mean difference (95% CI) = -23.8 ng/ml (-327.7... -730), $p<0.0001$].

Conclusion. There are lower endotoxin-induced immune response in HIV-positive patients during opioid withdrawal treatment.

Funding. This work was supported by grant from Russian Science Foundation (# 20-15-00049 from 28.05.2020)

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

Contribution. Conceived the study – Kholodnaia A.N., Lioznov D.A., Blokhina E.A., Krupitskiy E.M.; contributed to data analysis – Kholodnaia A.N. and Vetrova M.V.; contributed to the writing of the article – Palatkin V.Ya., Blokhina E.A., Yaroslavtseva T.S., Vetrova M.V., Kholodnaia A.N., Lioznov D.A. All authors have read and approved the final manuscript.

For citation: Kholodnaia A.N., Palatkin V.Ya., Vetrova M.V., Blokhina E.A., Yaroslavtseva T.S., Krupitskiy E.M., Lioznov D.A. Levels of plasma soluble CD14 in HIV-positive patients during opioid withdrawal syndrome. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2021; 10 (4): 45–52. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-4-45-52> (in Russian)

Received 01.07.2021. Accepted 01.10.2021.

Keywords:

HIV, sCD14, monocyte activation, PWID, opioid, opioid withdrawal syndrome

В структуре путей передачи ВИЧ-инфекции в Российской Федерации инъекционное употребление наркотиков остается одним из ведущих, составляя более 30% [1, 2]. Пораженность ВИЧ-инфекцией среди людей, употребляющих инъекционные наркотики, продолжает расти [3], в то время как охват антиретровирусной терапией (АРТ) и уровень приверженности этой группы пациентов диспансерному наблюдению и лечению остаются недостаточными [2]. Среди инъекционных наркотиков опиоиды по-прежнему занимают лидирующие позиции по частоте употребления в нашей стране [1, 2].

Известно, что у больных ВИЧ-инфекцией сопутствующий синдром зависимости от опиоидов (С30) способствует прогрессированию основного заболевания [4–6], однако патофизиологические механизмы, лежащие в основе этого явления, остаются недостаточно изученными. Учитывая, что ведущее звено патогенеза ВИЧ-инфекции – поражение иммунной системы, наибольший интерес представляет понимание особенностей иммунной регуляции при сочетанном течении с С30. Подробно описаны некоторые механизмы развития иммуносупрессии на фоне употребления опиоидов, способствующие в том числе повы-

шению риска инфицирования ВИЧ [5] и последующей более активной репликации вируса [6–8]. Относительно недавно стало известно о роли опиоидов в усилении проницаемости кишечного барьера и влиянии эндотоксинов кишечного микробиома на активацию врожденного звена иммунной системы через TLR-опосредованные механизмы [9, 10]. Следует отметить, что при ВИЧ-инфекции имеют место самостоятельные патогенетические механизмы, повышающие интенсивность бактериальной транслокации из кишечника, сопровождающиеся эндотоксин-обусловленной активацией моноцитов, что поддерживает гиперактивацию иммунной системы и определяет прогрессию заболевания [11–13].

Установлено, что у больных ВИЧ-инфекцией на фоне систематического употребления опиоидов более выражена моноцитарная активация, индуцированная эндотоксином, и повышена интенсивность хронического системного воспаления по сравнению с пациентами, не употребляющими опиоиды [14–16]. Отметим, что используемый для определения активации моноцитов биомаркер – растворимый рецептор CD14 (sCD14) характеризует запуск эндотоксином провоспалительного активационного каскада, и в этой связи его концентрация позволяет прогнозировать прогрессирование заболевания и иммунологическую неэффективность АРТ [17–19].

Экспериментально реализация эффекта усиления бактериальной транслокации под воздействием морфина и индукции синтеза провоспалительных цитокинов была подтверждена J. Meng и соавт. на модели ВИЧ-инфекции у грызунов [20].

Парадоксально, но после отмены опиоидов у больных ВИЧ-инфекцией нередко регистрируют оппортунистические инфекции и обострение хронических инфекционных заболеваний [5, 21]. Показано, что синдром отмены опиоидов (COO) оказывает негативное влияние на иммунную регуляцию [5, 21–23]. При этом особенности функционирования иммунной системы у больных ВИЧ-инфекцией на фоне COO изучены в наименьшей мере. Исходя из вышеизложенного представляет интерес оценка моноцитарной активации, физиологически запускаемой эндотоксинемией, у ВИЧ-позитивных пациентов с COO.

Цель исследования – определение концентрации sCD14 как показателя эндотоксин-обусловленной активации моноцитов в плазме крови у больных ВИЧ-инфекцией в периоды активного употребления опиоидов и синдрома отмены.

Материал и методы

Кросс-секционное исследование проведено на базе СПб ГБУЗ «Городская наркологическая больница» и ФБГОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России в 2014–2016 гг. В исследование включены 211 больных ВИЧ-инфекцией в возрасте 18 лет и старше, ранее не получавших АРТ. Среди них 168 человек с сопутствующим диагнозом «психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением опиоидов, синдром зависимости», согласно критериям МКБ-10 (F11.2 и F11.30). Продолжительность заболевания ВИЧ-инфекцией рассчитывали с момента постановки диагноза.

Участников исследования распределили в группы в зависимости от анамнеза употребления опиоидов:

- 1) пациенты, поступившие в наркологический стационар с клиническими симптомами синдрома отмены опиоидов ($n=53$);
- 2) активные потребители опиоидов ($n=115$) – пациенты с COO, употреблявшие опиоиды в течение последних 30 дней и не имеющие клинических признаков COO на момент включения;
- 3) пациенты без опыта употребления опиоидов в анамнезе ($n=43$).

Критерии исключения из исследования: признаки острых или обострение хронических инфекционных заболеваний; выраженные когнитивные расстройства, препятствующие получению информированного согласия на участие в исследовании.

Все пациенты с COO получали детоксикационную терапию согласно стандартным схемам лечения.

Протокол исследования и информированное согласие были одобрены Этическим комитетом ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России. Все участники, включенные в исследование, подписали форму добровольного информированного согласия.

У всех больных оценивали социально-демографические показатели, анамнестические и клинико-лабораторные характеристики течения ВИЧ-инфекции. У пациентов, употребляющих наркотики, собирали данные о количестве инъекций опиоидов за последние 30 дней. Для оценки тяжести COO использовали Клиническую шкалу тяжести синдрома отмены опиоидов – COWS (Clinical Opiate Withdrawal Scale, Wesson D., 2003). Шкала COWS учитывает комплекс вегетативных, болевых и психопатологических проявлений синдрома отмены и в зависимости от набранной суммы бал-

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов обследованных групп

Показатель	Группы		
	пациенты в период пика синдрома отмены опиоидов ($n=53$)	пациенты, активно употребляющие опиоиды ($n=115$)	пациенты без опыта употребления опиоидов ($n=43$)
Продолжительность ВИЧ-инфекции, годы, Me (25%; 75%)	10 (6; 14)	7,5 (4,5; 11,9)	1,2 (0,2; 4,7)
CD4 ⁺ -лимфоциты, кл/мкл, M (SD)	272,1 (154,1)	497,7 (272)	571,4 (261,7)
Вирусная нагрузка ВИЧ (log10), M (SD)	4,1 (0,8)	4,4 (1,1)	4,4 (0,9)

Таблица 2. Концентрация sCD14 в плазме крови у больных ВИЧ-инфекцией на фоне синдрома отмены опиоидов (COO)

sCD14, нг/мл	Сроки исследования		Статистическая обработка данных	
	3–5-й день COO (пик)	10–14-й день COO (окончание)	разница между пиком и окончанием COO	разность средних (95% доверительный интервал) <i>p</i>
<i>M</i> (<i>SD</i>)	1541,7 (849,4)	1359,1 (682)	97,9 (450,6)	-96,9
<i>Me</i> (25%; 75%)	1318 (1038; 1791)	1233 (927; 1563)	0 (0; 172)	(11,06; -204,8)

лов позволяет диагностировать следующие степени COO: очень легкая (1–4 балла), легкая (5–12 баллов), средняя (13–24 баллов), среднетяжелая (25–36 баллов) и тяжелая (>36 баллов).

Концентрацию растворимого рецептора CD14 в плазме крови у больных с COO определяли дважды: на пике синдрома отмены опиоидов (3–5-й день) и по его окончании – на 10–14-й день в период формирования постабстинентного состояния. У активных потребителей опиоидов и пациентов контрольной группы концентрацию sCD14 определяли однократно при включении в исследование. Для определения концентрации sCD14 в плазме крови использовали диагностические наборы фирмы R&D Systems Inc (Human CD14 Quantikine ELISA Kit).

Уровень CD4-лимфоцитов в крови определяли методом проточной цитофлуориметрии. Для количественного определения РНК ВИЧ типа 1 в плазме крови методом полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией использовали набор реагентов «АмплиСенс® ВИЧ-Монитор-FRT».

Статистический анализ данных, включавший методы описательной и сравнительной статистики, осуществлен с применением программного пакета JMP 14.1.0 (SAS Institute Inc.). Для описания данных использовали: при нормальном распределении данных – среднее арифметическое и стандартное отклонение (*M* (*SD*); для распределений, отличных от нормального, – медиану [*Me* (25-й, 75-й процентиля)]. Доверительные интервалы (ДИ) были рассчитаны для разницы средних рангов (тест Манна–Уитни–Вилкоксона) в программе JMP. Для проверки нормальности распределений применяли тест Шапиро–Уилка. Анализ линейных зависимостей между переменными проводили с помощью корреляционного теста Спирмена. При сравнении групп с нормальным распределением показателей использовали *t*-критерий Стьюдента для количественных переменных и χ^2 для качественных переменных. Для показателей, имев-

ших ненормальное распределение, использовали критерий Вилкоксона для количественных переменных и тест χ^2 по методу МакНемара для качественных. Для оценки значимости изменений в динамике применен тест Манна–Уитни–Вилкоксона. При ненормальном распределении количественные показатели преобразовывали посредством логарифмирования. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

В обеих группах больных ВИЧ-инфекцией, употребляющих опиоиды, преобладали мужчины (88,7% в группе COO и 70,4% в группе активных потребителей). В контрольной группе распределение по гендерному признаку было более равномерным (55,5% – мужчины; 45,5% – женщины). Средний возраст обследованных пациентов составил 33,9 года (*SD* 4,5) без значимых различий между 3 группами.

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ВИЧ-инфекцией приведена в табл. 1. Продолжительность заболевания не различалась значимо между группами пациентов с сопутствующей зависимостью от опиоидов. Несмотря на то что в контрольной группе продолжительность заболевания была короче [1,2 года (0,2; 4,7), $p < 0,05$], не выявлено значимых различий между всеми 3 группами по уровню вирусной нагрузки ВИЧ в плазме крови. Среднее количество CD4⁺-лимфоцитов периферической крови ни в одной из групп не достигало уровня тяжелого иммунодефицита (<200 кл/мкл), хотя у больных с COO оно было ниже [272,1 (*SD* 154,1) кл/мкл]; в сравнении с группами активных потребителей [497,7 (*SD* 272) кл/мкл] и пациентов, не имеющих опыта употребления опиоидов в анамнезе [571,4 (*SD* 261,7) кл/мкл, $p < 0,0001$].

Средняя степень выраженности COO (13–24 балла по шкале COWS) зафиксирована у 2 (4%) больных, у 10 (19%) диагностирована легкая степень тяжести (5–12 баллов)

Таблица 3. Сравнительная оценка концентрации sCD14 в плазме крови в группах больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от употребления опиоидов

Показатель	Группы			Результат сравнения между группами: разность средних (95% доверительный интервал)	<i>p</i>
	пациенты в период пика синдрома отмены опиоидов (<i>n</i> =53)	пациенты, активно употребляющие опиоиды (<i>n</i> =115)	пациенты без опыта употребления опиоидов (<i>n</i> =44)		
sCD4, нг/мл, <i>M</i> (<i>SD</i>)	1541,7 (849,4)	2191,5 (598,8)	–	50,7 (612,8; 1007,2)	<0,0001
Значения в группах сравнения	1541,7 (849,4)	–	1915 (577)	-23,8 (-327,7; -730)	<0,0001
	–	2191,5 (598,8)	1915 (577)	23,2 (93,6; 493,2)	0,0043

и у большинства пациентов (41 человек, 77%) – очень легкая (<5 баллов). Медиана продолжительности течения СОО составила 10 дней (8; 12).

Ввиду отсутствия показаний (нетяжелое течение СОО) никто из пациентов, помимо стандартной детоксикационной терапии, не получал средств, направленных на усиление элиминации психоактивного вещества (объемные инфузии кристаллоидных растворов) и уменьшение его адсорбции (энтеросорбенты).

В группе активных потребителей опиоидов медиана частоты употребления психоактивного вещества составила 10 (3; 21) инъекций в месяц, а длительность зависимости в среднем – 14,6 года (*SD* 5,4) с преимущественным употреблением героина (61%). Пациенты группы СОО перед поступлением преимущественно употребляли героин или героин в сочетании с метадоном (62%), реже только метадон (38%). Средний стаж употребления опиоидов составил 17,7 года (*SD* 3,7).

Результаты определения концентрации sCD14 у больных на пике СОО и в период его разрешения приведены в табл. 2. Разность средних концентраций sCD14 у пациентов между этими 2 точками обследования составила -96,9 нг/мл (95% ДИ от 11,06 до -204,8), что позволяет говорить об отсутствии статистически значимого различия. Ввиду этого в последующий анализ были включены результаты определения sCD14 на пике клинических проявлений СОО. При этом не обнаружено связи между количеством CD4-клеток и концентрацией sCD14.

Результаты сравнительной оценки концентрации sCD14 между группами СОО, активных потребителей опиоидов и больными ВИЧ-инфекцией, отрицавшими употребление опиоидов в анамнезе, приведены в табл. 3.

Наибольшая средняя концентрация sCD14 в плазме крови зарегистрирована у пациентов, активно употребляющих опиоиды [2191,5 (*SD* 598,8) нг/мл]. У больных с СОО концентрация sCD14 даже в периоде максимальной выраженности клинических проявлений была самой низкой по сравнению как с пациентами, активно употребляющими опиоиды [разность средних (РС) 50,7 нг/мл (95% ДИ 612,8; 1007,2), $p < 0,0001$], так и больными, ранее никогда их не употреблявшими [РС -23,8 нг/мл (95% ДИ от -327,7 до -730), $p < 0,0001$].

Выявленная более низкая концентрация sCD14 в плазме ВИЧ-инфицированных пациентов с СОО по сравнению с больными, систематически употребляющими психоактивные вещества, может свидетельствовать о недостаточности эндотоксин-опосредованной иммунной реактивности на фоне СОО. Маловероятно, что в раннем периоде прекращения употребления психоактивного вещества количество поступающего во внутреннюю среду организма эндотоксина значимо снижается, так как пик СОО ассоциирован в основном с нарушениями различных звеньев регуляции гомеостаза. Косвенным подтверждением этого служит и тот факт, что у больных с СОО концентрация sCD14 оказалась более низкой даже в сравнении с контрольной группой ВИЧ-инфицированных, не употреблявших опиоиды. Следует отметить, что пациенты с СОО не получали лечения, которое могло способствовать снижению концентрации эндотоксина в крови. Вышеуказанное позволяет предположить в первую очередь сниженную

чувствительность моноцитов к активирующему воздействию липополисахарида у больных ВИЧ-инфекцией на фоне СОО. С этим предположением соотносятся и результаты экспериментальной работы Р. Feng и соавт., которые установили, что у грызунов синдром отмены морфина был сопряжен со снижением резистентности к энтеропатогенным возбудителям, вплоть до развития сепсиса [24].

В качестве потенциальных причин наблюдаемого явления следует рассматривать разнообразные факторы. Например, ВИЧ-независимые: описан феномен «эндотоксиновой толерантности» – ослабление чувствительности моноцитов к липополисахариду за счет снижения экспрессии матричной РНК толл-подобного рецептора по принципу отрицательной обратной связи [25]. Иными словами, чувствительность моноцита к активирующему воздействию может снижаться вследствие массивного поступления эндотоксина. В течении СОО усиление бактериальной транслокации ожидаемо, в частности, как проявление снижения функциональной состоятельности кишечного барьера на фоне стресса. Кроме того, возможно влияние непосредственно инфекционного процесса. Исследование, проведенное в 2019 г. с использованием клеточных линий человека, показало, что на фоне острой отмены морфина повышается чувствительность макрофагов к инфицированию ВИЧ и усиливается активация репродукции вируса в латентно инфицированных миелоидных клетках [26].

Следует отметить, что у пациентов, включенных в исследование, преимущественно установлен синдром отмены опиоидов очень легкой степени (на фоне фармакотерапии). Сопоставление концентрации sCD14 у обследованных больных ВИЧ-инфекцией на фоне СОО со значениями пациентов, не инфицированных ВИЧ, согласно опубликованным данным, не показало тенденции к различию [27, 28]. Однако на фоне СОО тяжелой степени можно ожидать более существенного снижения концентрации sCD14.

Несмотря на то что статистической значимости различия концентрации sCD14 у больных во время клинического пика СОО и его окончания не было показано, на уровне тенденции в представленной выборке прослеживается ее снижение.

Ограничениями проведенного исследования являются отсутствие данных о концентрации sCD14 у пациентов из группы СОО в период, предшествующий прекращению употребления наркотика, а также фармакологическое сопровождение СОО. Тем не менее клинико-анамнестические и лабораторные характеристики пациентов, систематически употребляющих опиоиды, из группы сравнения в целом соответствовали таковым в группе СОО, а подходы к детоксикационной терапии СОО являются стандартно применимыми, что позволяет распространять результаты на соответствующую группу пациентов.

Заключение

Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о том, что эндотоксин-обусловленная активация моноцитов у больных ВИЧ-инфекцией на фоне синдрома отмены опиоидов менее выражена, чем у пациентов, систе-

матически употребляющих опиаты. Помимо принципиальной роли в защите от бактериальных патогенов, у больных ВИЧ-инфекцией данное звено иммунитета вовлечено непосредственно в патогенез инфекционного процесса. Следовательно, наблюдаемые отклонения раскрывают новый потенциальный механизм влияния СОО на прогрессию ВИЧ-инфекции. На основании результатов проведенного исследования следует рассматривать возможность определения

концентрации sCD14 у ВИЧ-позитивных пациентов, проходящих детоксикационную терапию по поводу СОО, для прогнозирования риска развития инфекционных осложнений и прогрессии заболевания в постабстинентном периоде. В дальнейших исследованиях целесообразно оценить концентрацию sCD14 у пациентов в динамике становления ремиссии, а также влияние выявленных отклонений на течение ВИЧ-инфекции.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Холодная Анастасия Николаевна (Anastasia N. Kholodnaia)* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: ancold@inbox.ru

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

Палаткин Владимир Яковлевич (Vladimir Ya. Palatkin) – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии аддиктивных состояний ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: vladimir-palatkin@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4100-350X>

Ветрова Марина Владиславовна (Marina V. Vetrova) – научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии аддиктивных состояний ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: mvetrova111@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-9698-0327>

Блохина Елена Андреевна (Elena A. Blokhina) – доктор медицинских наук, заместитель директора Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: blokhinaelena@gmail.com

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

Ярославцева Татьяна Сергеевна (Tatiana S. Yaroslavtseva) – младший научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии аддиктивных состояний ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: tatianayaroslavtseva@gmail.com

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

Крупницкий Евгений Михайлович (Evgeny M. Krupitsky) – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории клинической фармакологии аддиктивных состояний ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, заместитель директора по научной работе и руководитель отдела аддиктологии ФГБОУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: kruenator@gmail.com

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

Лиюнов Дмитрий Анатольевич (Dmitry A. Lioznov) – доктор медицинских наук, директор ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смординцева» Минздрава России; заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: dlioznov@yandex.ru

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Справка. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 20 сентября 2020 г. / Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. 2020. 2 с.

2. Ладная Н.Н., Покровский В.В., Дементьева Л.А., Соколова Е.В., Айзатулина Р.Р., Липина Е.С. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в российской федерации в 2017 г. // Материалы международной научно-

практической конференции «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции». Санкт-Петербург, 2018. С. 3–9.

3. Доклад о наркоситуации в Российской Федерации в 2018 году. Государственный антинаркотический комитет. Москва, 2019. 49 с. URL: <https://media.mvd.ru/files/application/1628743>

4. Lucas G.M., Griswold M., Gebo K.A., Keruly J., Chaisson R.E., Moore R.D. Illicit drug use and HIV-1 disease progression: a longitudinal

* Автор для корреспонденции.

- study in the era of highly active antiretroviral therapy // *Am. J. Epidemiol.* 2006. Vol. 163, N 5. P. 412–420. DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kwj059>
5. Roy S., Ninkovic J., Banerjee S., Charboneau R.G., Das S., Dutta R. et al. Opioid drug abuse and modulation of immune function: consequences in the susceptibility to opportunistic infections // *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2011. Vol. 6, N 4. P. 442–465. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11481-011-9292-5>
6. Arnsten J.H., Demas P.A., Grant R.W., Gourevitch M.N., Farzadegan H., Howard A.A. et al. Impact of active drug use on antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users // *J. Gen. Intern. Med.* 2002. Vol. 17, N 5. P. 377–381. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2002.10644.x>
7. Nair M.P.N., Schwartz S.A., Polasani R., Hou J., Sweet A., Chadha K.C. Immunoregulatory effects of morphine on human lymphocytes // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 1997. Vol. 4, N 2. P. 127–132. PMID: 9067644.
8. Noel R.J., Rivera-Amill V., Buch S., Kumar A. Opiates, immune system, acquired immunodeficiency syndrome, and nonhuman primate model // *J. Neurovirol.* 2008. Vol. 14, N 4. P. 279–285. DOI: <https://doi.org/10.1080/13550280802078209>
9. Meng J., Yu H., Ma J., Wang J., Banerjee S., Charboneau R. 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. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054040>
10. Eisenstein T.K. The role of opioid receptors in immune system function // *Front. Immunol.* 2019. Vol. 10. Article ID 2904. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02904>
11. Brechley J.M., Douek D.C. The mucosal barrier and immune activation in HIV pathogenesis // *Curr. Opin. HIV AIDS.* 2008. Vol. 3. P. 356–361. DOI: <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e3282f9ae9c>
12. Nowroozalizadeh S., Mansson F., da Silva Z., Repits J., Dabo B., Pereira C. et al. Microbial translocation correlates with the severity of both HIV-1 and HIV-2 infections // *J. Infect. Dis.* 2010. Vol. 201, N 8. P. 1150–1154. DOI: <https://doi.org/10.1086/651430>
13. Marchetti G., Tincati C., Silvestri G. Microbial translocation predicts disease progression of HIV-infected antiretroviral-naïve patients with high CD4+ cell count // *AIDS.* 2011. Vol. 25, N 11. P. 1385–1394. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00050-12>
14. Холодная А.Н., Лиознов Д.А., Блохина Е.А., Ярославцева Т.С., Крупицкий Е.М. Оценка концентрации растворимого рецептора CD14 в плазме у ВИЧ-инфицированных потребителей опиатов // *Журнал инфектологии.* 2018. Т. 10, № 1. С. 47–54. DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-1-47-54>
15. Холодная А.Н., Лиознов Д.А., Николаенко С.Л., Блохина Е.А., Ярославцева Т.С., Крупицкий Е.М. Оценка показателей хронического системного воспаления у больных ВИЧ-инфекцией, употребляющих опиаты // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2018. Т. 10, № 2. С. 90–95. DOI: <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2018-10-2-90-95>
16. 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: <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2019-13001>
17. Krastinova E., Lecuroux C., Leroy C., Seng R., Cabie A., Rami A. 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. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv145>
18. Sandler N.G., Wand H., Roque A., Law M., Nason M.C., Nixon D.E. et al. INSIGHT SMART Study Group. Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV infection // *J. Infect. Dis.* 2011. Vol. 203, N 6. P. 780–790. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiq118>
19. Karris M.Y., Kao Y.T., Patel D., Dawson M., Woods S.P., Vaida F. et al. Predictors of virologic response in persons who start antiretroviral therapy during recent HIV infection // *AIDS.* 2014. Vol. 28, N 6. P. 841–849. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAD.000000000000149>
20. Meng J., Banerjee S., Zhang L., Sindberg G., Moidunny S., Li B. et al. Opioids impair intestinal epithelial repair in HIV-infected humanized mice // *Front. Immunol.* 2020. Vol. 10. Article ID 2999. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02999>
21. Петросян Т.Р., Шахмарданов М.З. ВИЧ-инфекция и наркопотребление // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2018. № 2. С. 60–67.
22. Eisenstein T.K., Rahim R.T., Feng P., Thingalaya N.K., Meissler J.J. Effects of opioid tolerance and withdrawal on the immune system // *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2006. Vol. 1, N 3. P. 237–249. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11481-006-9019-1>
23. Govitrapong P., Suttitum T., Kotchabhakdi N., Uneklabh T. Alterations of immune functions in heroin addicts and heroin withdrawal subjects // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1998. Vol. 286. P. 883–889. PMID: 9694946.
24. Feng P., Truant A.L., Meissler J.J. Jr, Gaughan J.P., Adler M.W., Eisenstein T.K. Morphine withdrawal lowers host defense to enteric bacteria: spontaneous sepsis and increased sensitivity to oral *Salmonella enterica* serovar Typhimurium infection // *Infect. Immun.* 2006. Vol. 74, N 9. P. 5221–5226. DOI: <https://doi.org/10.1128/IAI.00208-06>
25. Lester R.T., Yao X.D., Ball T.B., McKinnon L.R., Omange W.R., Kaul R. et al. HIV-1 RNA dysregulates the natural TLR response to subclinical endotoxemia in Kenyan female sex-workers // *PLoS One.* 2009. Vol. 4. Article ID e5644. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005644>
26. Wang X., Liu J., Zhou L., Ho W.-Z. Morphine withdrawal enhances HIV infection of macrophages // *Front. Immunol.* 2019. Vol. 10. Article ID 2601. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02601>
27. Funderburg N.T., Mayne E., Siegf S.F., Asaad R., Jiang W., Kalinowska M. 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: <https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-210179>
28. Neema N., Singh R., Sharma A., Das B.K., Vajpayee M. Comparative evaluation of microbial translocation products (LPS, sCD14, IgMEndocab) in HIV-1 infected Indian Individuals // *Microb. Pathog.* 2017. Vol. 111. P. 331–337. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.08.004>

REFERENCES

1. Federal Scientific Center for the Prevention and Combat of AIDS of the Public Office of the Central Scientific Research Institute Rospotrebnadzor. Reference on HIV infection in the Russian Federation at 2020. 2020: 2 p. (in Russian)
2. Ladnaya N.N., Pokrovsky V.V., Dement'eva L.A., et al. The development of the HIV epidemic in Russia in 2017. In: Materials of the International conference «Actual problems of HIV». Saint Petersburg, 2018: 3–9. (in Russian)
3. Russian Federation Drug Situation Report, 2018. State Anti-Drug Committee. Moscow, 2019: 49 p. URL: <https://media.mvd.ru/files/application/1628743> (in Russian)
4. Lucas G.M., Griswold M., Gebo K.A., Keruly J., Chaisson R.E., Moore R.D. Illicit drug use and HIV-1 disease progression: a longitudinal study in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Epidemiol.* 2006; 163 (5): 412–20. DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kwj059>
5. Roy S., Ninkovic J., Banerjee S., Charboneau R.G., Das S., Dutta R., et al. Opioid drug abuse and modulation of immune function: consequences in the susceptibility to opportunistic infections. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2011; 6 (4): 442–65. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11481-011-9292-5>
6. Arnsten J.H., Demas P.A., Grant R.W., Gourevitch M.N., Farzadegan H., Howard A.A., et al. Impact of active drug use on antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users. *J Gen Intern Med.* 2002; 17 (5): 377–81. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2002.10644.x>
7. Nair M.P.N., Schwartz S.A., Polasani R., Hou J., Sweet A., Chadha K.C. Immunoregulatory effects of morphine on human lymphocytes. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1997; 4 (2): 127–32. PMID: 9067644.
8. Noel R.J., Rivera-Amill V., Buch S., Kumar A. Opiates, immune system, acquired immunodeficiency syndrome, and nonhuman primate model. *J Neurovirol.* 2008; 14 (4): 279–85. DOI: <https://doi.org/10.1080/13550280802078209>
9. Meng J., Yu H., Ma J., Wang J., Banerjee S., Charboneau R., et al. Morphine induces bacterial translocation in mice by compromising intestinal

- tinal barrier function in a TLR-dependent manner. *PLoS One*. 2013; 8: e54040. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054040>
10. Eisenstein T.K. The role of opioid receptors in immune system function. *Front Immunol*. 2019; 10: 2904. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02904>
11. Brechley J.M., Douek D.C. The mucosal barrier and immune activation in HIV pathogenesis. *Curr Opin HIV AIDS*. 2008; 3: 356–61. DOI: <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e3282f9ae9c>
12. Nowroozalizadeh S., Mansson F., da Silva Z., Repits J., Dabo B., Pereira C., et al. Microbial translocation correlates with the severity of both HIV-1 and HIV-2 infections. *J Infect Dis*. 2010; 201 (8): 1150–4. DOI: <https://doi.org/10.1086/651430>
13. Marchetti G., Tincati C., Silvestri G. Microbial translocation predicts disease progression of HIV-infected antiretroviral-naïve patients with high CD4+ cell count. *AIDS*. 2011; 25 (11): 1385–94. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00050-12>
14. Kholodnaya A.N., Lioznov D.A., Blokhina E.A., Yaroslavl'tseva T.S., Krupitskiy E.M. Levels of plasma soluble CD14 in HIV-infected opiate users. *Zhurnal infektologii [Journal of Infectology]*. 2018; 10 (1): 47–54. DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-1-47-54> (in Russian)
15. Kholodnaya A.N., Lioznov D.A., Nikolaenko S.L., Blokhin E.A., Yaroslavl'tseva T.S., Krupitskiy E.M. Assessment of systemic inflammation markers in HIV-infected opiate users. *VICH infektsiya i immunosupressii [HIV Infection and Immunosuppression]*. 2018; 10 (2): 90–5. DOI: <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2018-10-2-90-95> (in Russian)
16. Kholodnaya A.N., Lioznov D.A., Nikolaenko S.L., Blokhin E.A., Yaroslavl'tseva 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, obucheniye [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]*. 2019; 8 (3): 7–13. DOI: <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2019-13001> (in Russian)
17. Krastinova E., Lecroux C., Leroy C., Seng R., Cabie A., Rami A., et al. High soluble CD14 levels at primary HIV-1 infection predict more rapid disease progression. *J Infect Dis*. 2015; 212: 909–13. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv145>
18. Sandler N.G., Wand H., Roque A., Law M., Nason M.C., Nixon D.E., et al.; INSIGHT SMART Study Group. Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV infection. *J Infect Dis*. 2011; 203 (6): 780–90. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiq118>
19. Karris M.Y., Kao Y.T., Patel D., Dawson M., Woods S.P., Vaida F., et al. Predictors of virologic response in persons who start antiretroviral therapy during recent HIV infection. *AIDS*. 2014; 28 (6): 841–9. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAD.000000000000149>
20. Meng J., Banerjee S., Zhang L., Sindberg G., Moidunny S., Li B., et al. Opioids impair intestinal epithelial repair in HIV-infected humanized mice. *Front Immunol*. 2020; 10: 2999. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02999>
21. Petrosyan T.R., Shakhmardanov M.Z. HIV infection and drug use. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni [Epidemiology and Infectious Diseases]*. 2018; (2): 60–7. (in Russian)
22. Eisenstein T.K., Rahim R.T., Feng P., Thingalaya N.K., Meisler J.J. Effects of opioid tolerance and withdrawal on the immune system. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2006; 1 (3): 237–49. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11481-006-9019-1>
23. Govitrapong P., Suttitum T., Kotchabhakdi N., Uneklaibh T. Alterations of immune functions in heroin addicts and heroin withdrawal subjects. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998; 286: 883–9. PMID: 9694946.
24. Feng P., Truant A.L., Meisler J.J., Gaughan J.P., Adler M.W., Eisenstein T.K. Morphine withdrawal lowers host defense to enteric bacteria: spontaneous sepsis and increased sensitivity to oral *Salmonella enterica* serovar Typhimurium infection. *Infect Immun*. 2006; 74 (9): 5221–6. DOI: <https://doi.org/10.1128/IAI.00208-06>
25. Lester R.T., Yao X.D., Ball T.B., McKinnon L.R., Omange W.R., Kaul R., et al. HIV-1 RNA dysregulates the natural TLR response to subclinical endotoxemia in Kenyan female sex-workers. *PLoS One*. 2009; 4: e5644. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005644>
26. Wang X., Liu J., Zhou L., Ho W.-Z. Morphine withdrawal enhances HIV infection of macrophages. *Front Immunol*. 2019; 10: 2601. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02601>
27. Funderburg N.T., Mayne E., Sieg S.F., Asaad R., Jiang W., Kalinowska M., 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: <https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-210179>
28. Neema N., Singh R., Sharma A., Das B.K., Vajpayee M. Comparative evaluation of microbial translocation products (LPS, sCD14, IgMEndocab) in HIV-1 infected Indian Individuals. *Microb Pathog*. 2017; 111: 331–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.08.004>