



ПСПбГМУ им. И.П. Павлова
Кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии

Показатели микробной транслокации и системного воспаления у больных ВИЧ-инфекцией, употребляющих опиаты

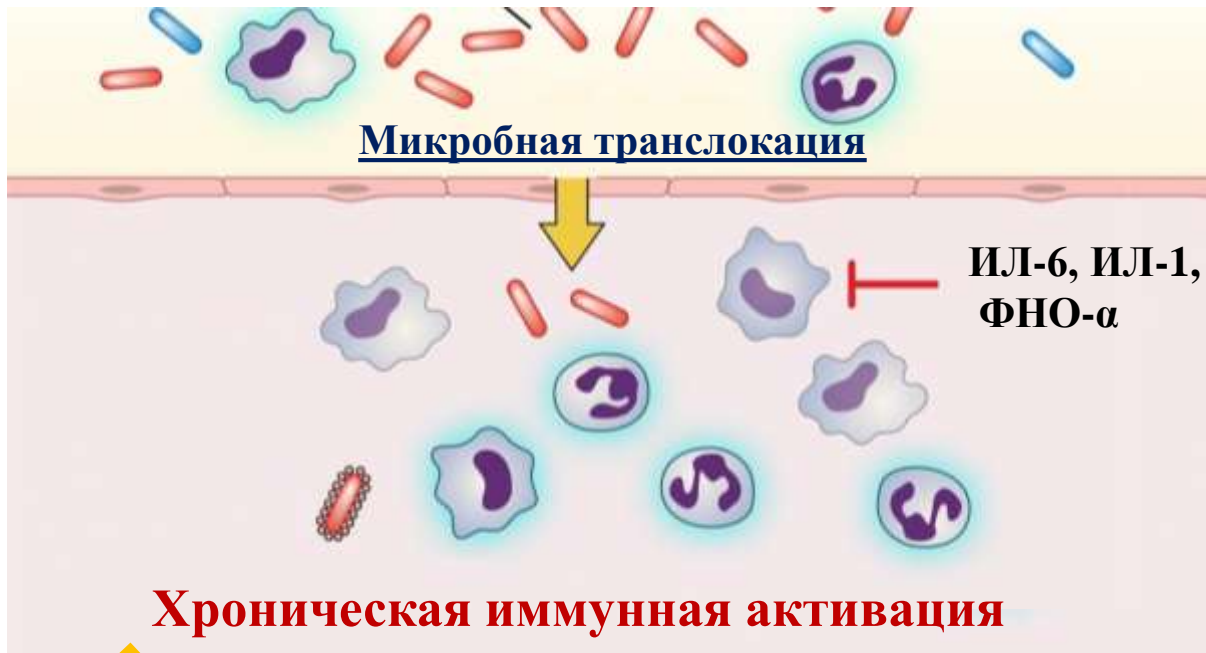
Д.А. Лиознов, А.Н. Холодная

МТ – проникновение микроорганизмов и бактериальных продуктов из просвета желудочно-кишечного тракта через слизистый барьер в кровотоке- или лимфоток.

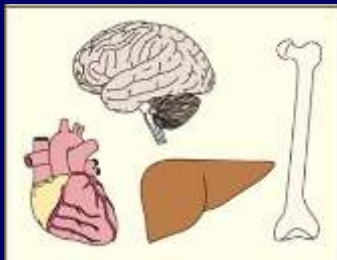
Физиологическая / Патологическая

Микробного в нас больше, чем человеческого

* Микробиота кишечника
~100 триллионов бактериальных клеток — в десять раз больше числа клеток человеческого тела.



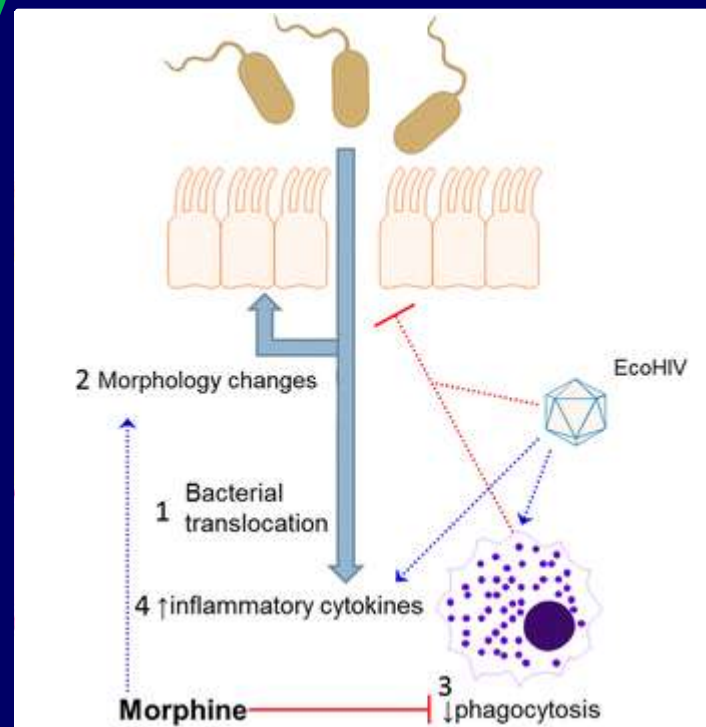
Хроническое системное воспаление



↓ CD4
Прогрессирование ВИЧ-инфекции

Иммунологическая неэффективность АРВТ

Факторы, приводящие к усилению микробной транслокации при ВИЧ-инфекции



¹ Li, JID, 2008;

² Epple, Gut 2009

³ Brenchley, J Exp Med 2004;

⁴ Mehandru, J Exp Med 2004

⁵ Dillon, Mucosal Immunol. 2014

Микробная транслокация	Иммунная гиперактивация	Хроническое системное воспаление
ЛПС	ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО-α, интерферон-γ	
16S рРНК		
sCD14		СРБ
ЛПС-связывающий протеин (EndoCAb)	T-CD38 Ki67 HLA-DR	Д-димер, фибриноген <i>(коагуляционные нарушения)</i>
IgG к Re-гликолипиду		Кортизол <i>(реакция нейроэндокринной системы)</i>
...

Цель исследования

- Определить показатели микробной транслокации и системного воспаления у больных ВИЧ-инфекцией, употребляющих опиаты.
- Оценить взаимосвязь (вклад) между степенью фиброза печени и биологическими маркерами микробной транслокации и системного воспаления.

Материалы и методы

Лонгитудинальное исследование

- **2014-2017** гг. - *Лаборатория хронических вирусных инфекций* кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова
- **351** больной

Критерии включения:

- ✓ ВИЧ-инфекция
- ✓ Стадия 3 ВИЧ-инфекции
- ✓ 18 -70 лет
- ✓ АРВТ-наивные

Группы больных

Потребители опиатов:

1. Активные - **121** человек.
2. «Неактивные» (ремиссия >30 дней) - **186** человек

Контрольная группа:

1. Пациенты, отрицавшие употребление опиатов в анамнезе - **44** человека.

Определяли в плазме крови в динамике заболевания концентрацию:

1. растворимого рецептора CD14 (sCD14)
2. интерлейкина-6 (ИЛ-6)
3. Д-димера

0

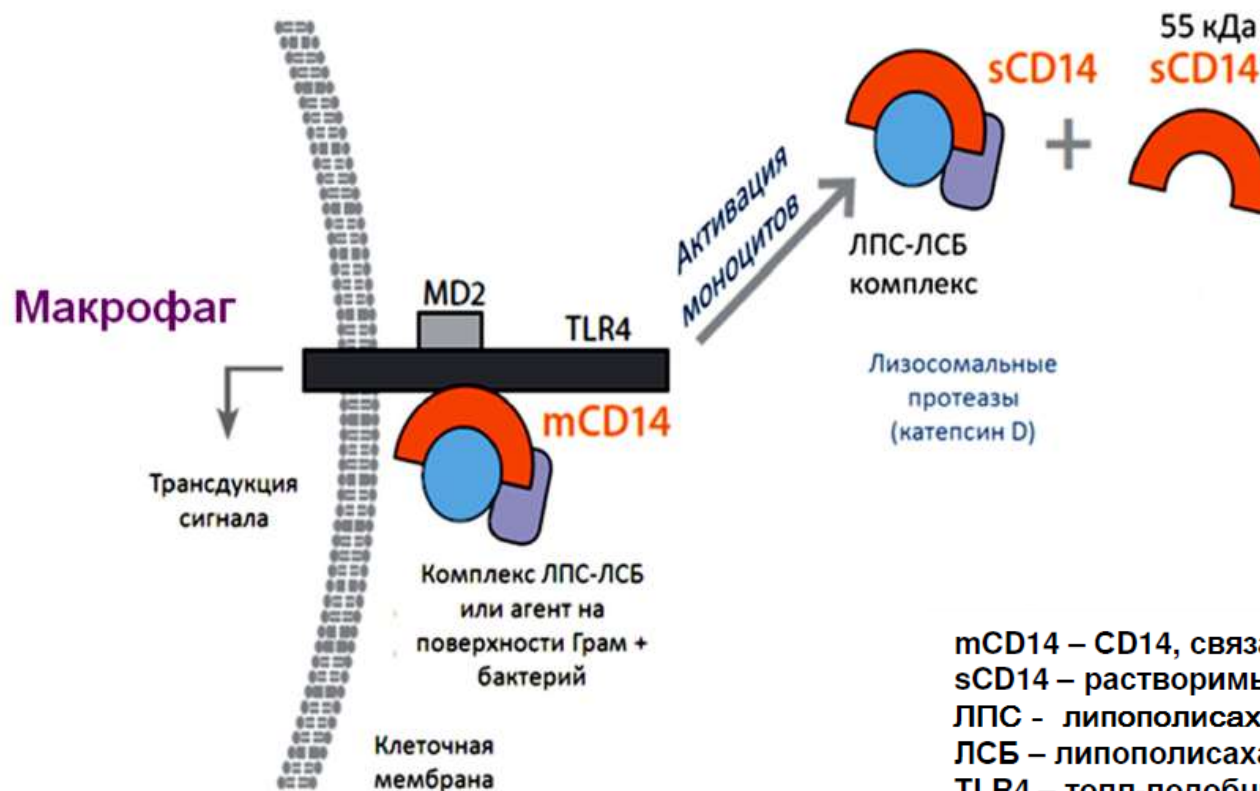
12

24

Месяцы



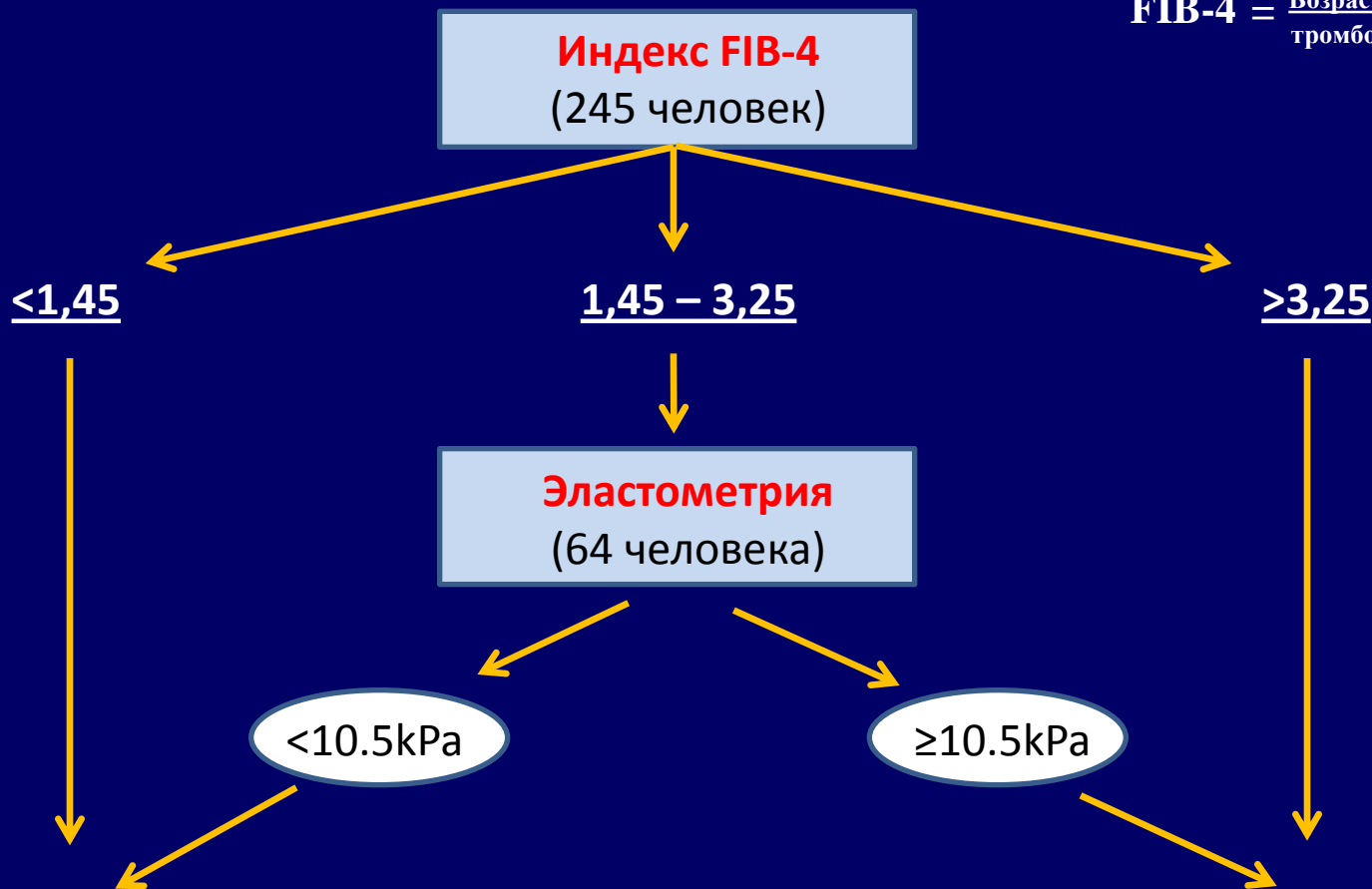
sCD14



mCD14 – CD14, связанный с мембраной,
sCD14 – растворимый CD14.
ЛПС – липополисахарид
ЛСБ – липополисахарид связывающий белок,
TLR4 – толл-подобный рецептор 4;
MD2 – белок, связанный с TLR4

Оценка фиброза

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Возраст (лет)} * \text{АСТ}}{\text{тромбоциты (10}^9\text{/л)} * \text{АЛТ}}$$



нет фиброза/
начальный фиброз
(F0-1-2 Metavir)



выраженный фиброз
(F3-4 Metavir)

Статистический анализ

Линейные регрессионные модели

Учитываемые ко-факторы:

- *Основная модель:* возраст, ИМТ, CD4-лимфоциты РНК ВИЧ, известная продолжительность ВИЧ-инфекции, употребление алкоголя в течении последних 30 дней.
- *Подтверждающая модель:* пол, диарейный синдром на момент обследования, приём НПВС за 24 часа до обследования.

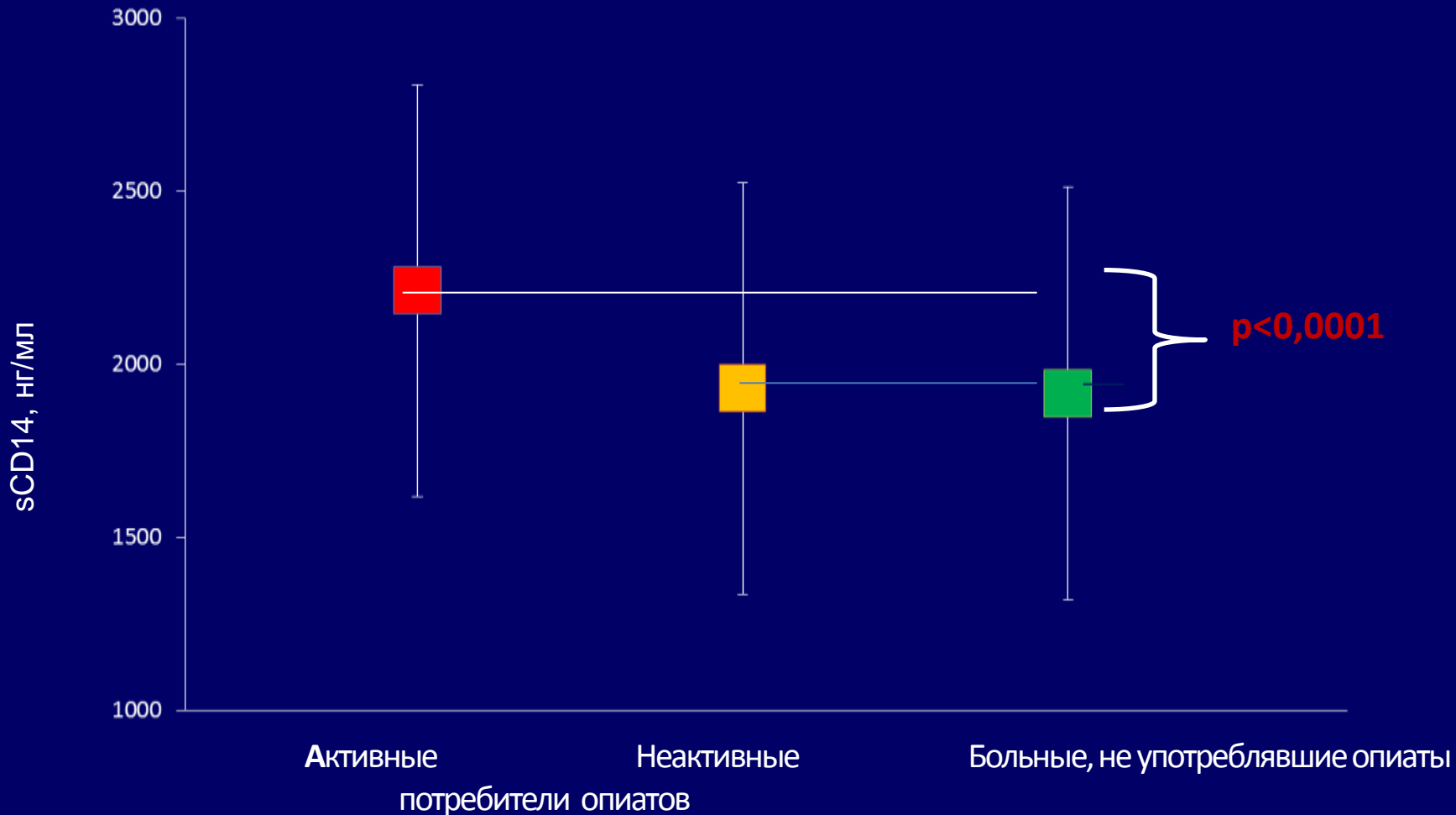
Клинико-демографическая характеристика больных

- Мужчин - 70,7 %
- Средний возраст - 33,7 (SD 5,6) лет
- ИМТ - 22,9 (SD 3,1)

- CD4 - 533 (SD 297) кл/мкл*
- РНК ВИЧ - 19953 (SD 12,6) копий/мл*
 - * различий между группами не выявлено

- Активные потребители: стаж употребления – 14,6 (SD 5,4) лет.
- «Неактивные» потребители: ремиссия - 3 (1,5; 4,6) года.

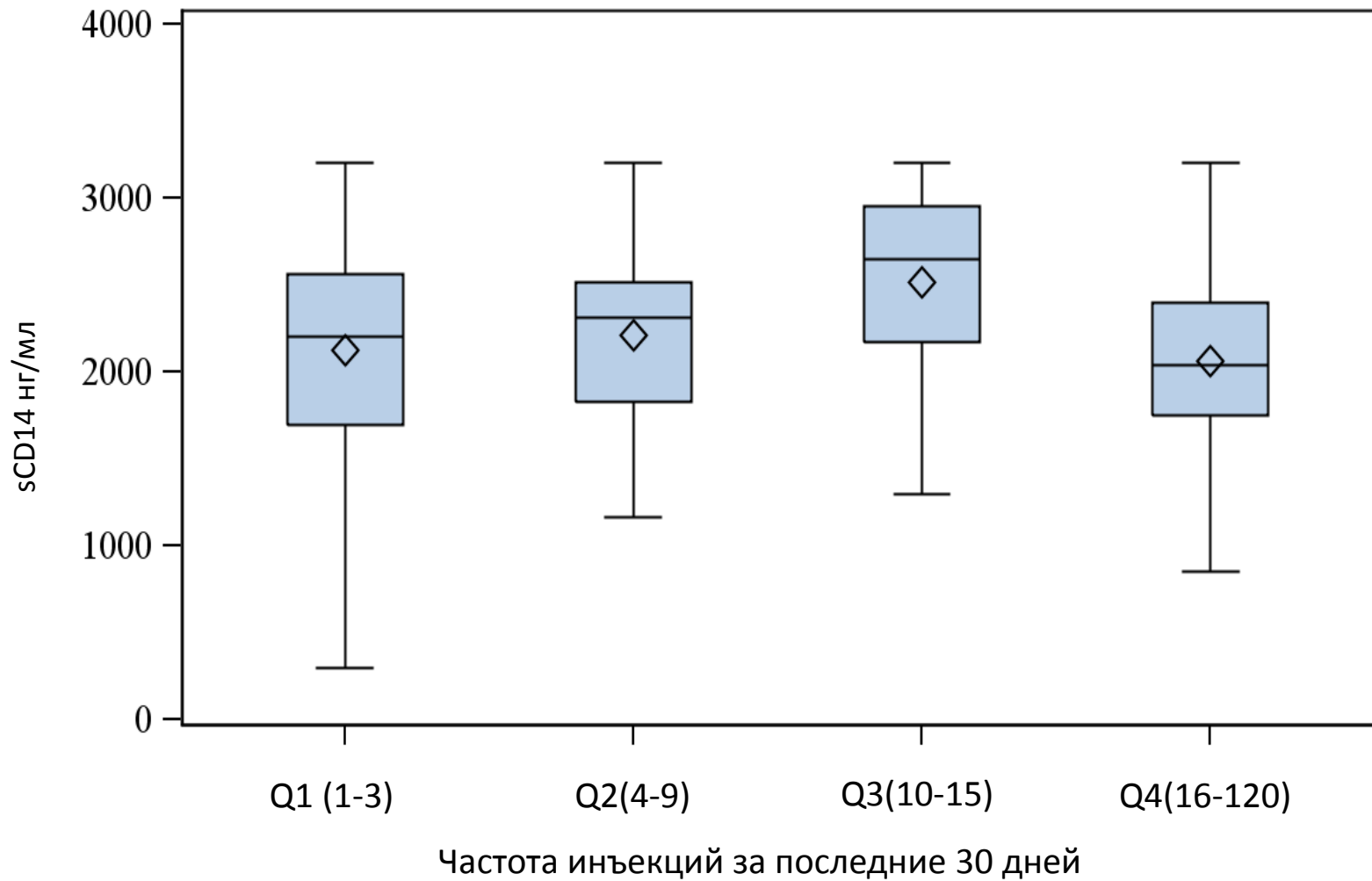
Концентрация sCD14 при включении



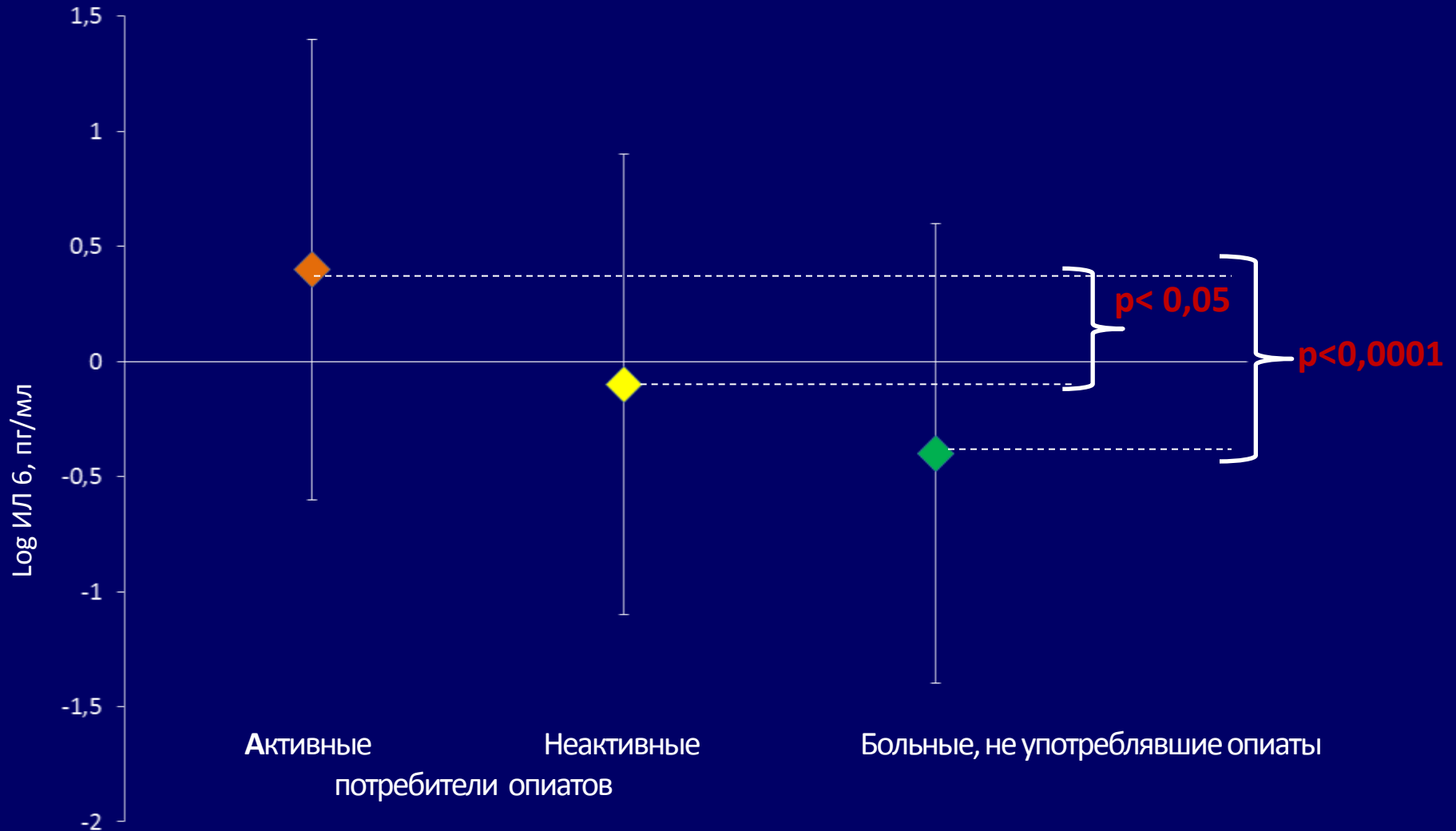
Концентрация sCD14 в плазме при повторных измерениях (0-12-24 мес.)

Группа	Разность средних (95% ДИ)	p
Активные потребители	197.8 (11.4, 384.2)	0,039
Пациенты, не употреблявшие опиаты 30 дней	47.3 (-127.1, 221.8)	0,579
Пациенты, отрицавшие употребление	контрольная группа	

Зависимость концентрации sCD14 от частоты употребления опиатов



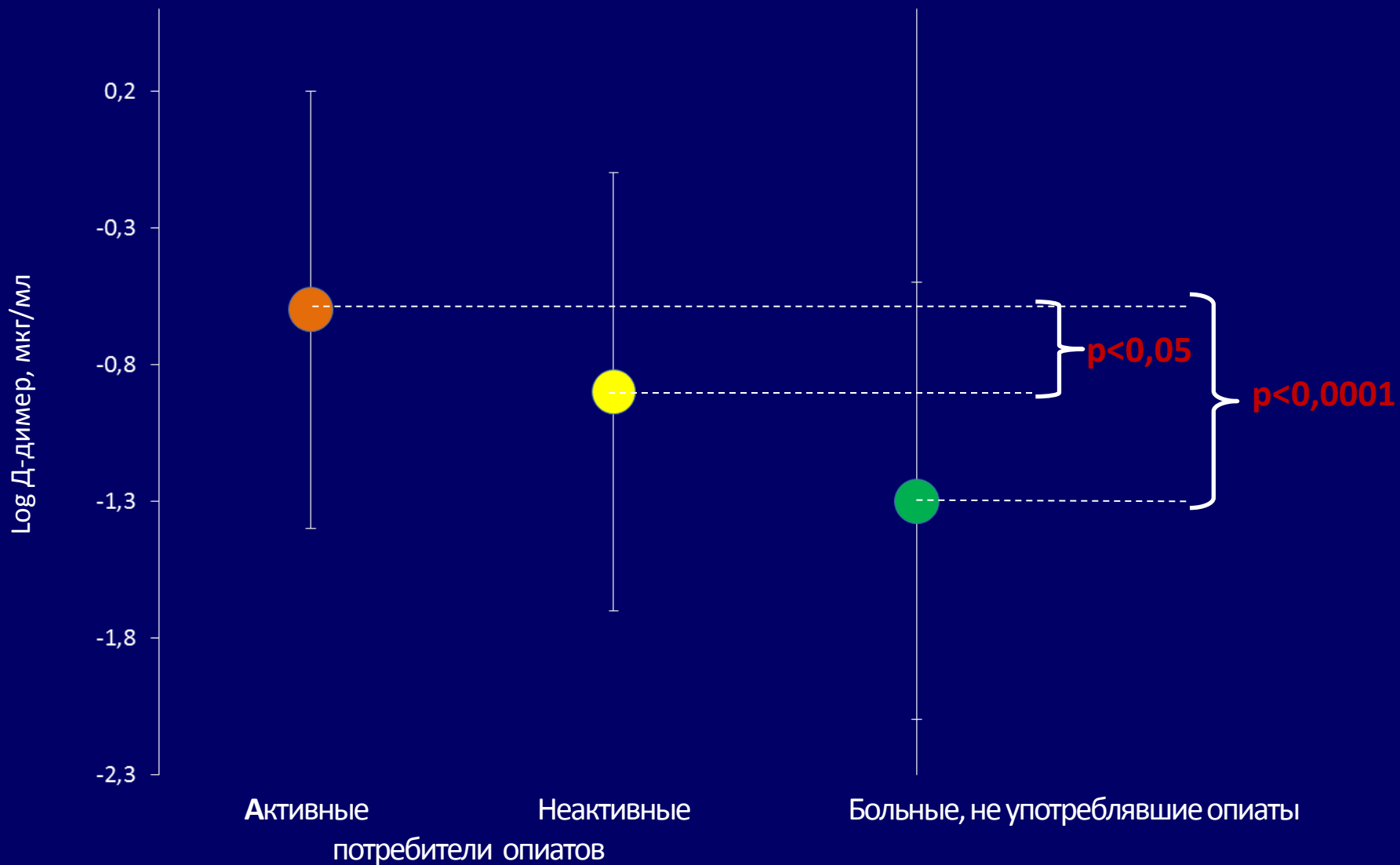
Концентрация ИЛ-6 при включении



Концентрация ИЛ-6 в плазме при повторных измерениях (0-12-24 мес.)

Группа	Разность средних (95% ДИ)	p
Активные потребители	2.130 (1.576, 2.879)	<0,0001
Пациенты, не употреблявшие опиаты 30 дней	1.333 (1.005, 1.767)	0,0463
Пациенты, отрицавшие употребление	контрольная группа	

Концентрация Д-димера при включении



Концентрация Д-димера при повторных измерениях (0-12-24 мес.)

Группа	Разность средних (95% ДИ)	p
Активные потребители	2.062 (1.519, 2.799)	<0,0001
Пациенты, не употреблявшие опиаты 30 дней	1.682 (1.257, 2.250)	0,0013
Пациенты, отрицавшие употребление	контрольная группа	

Степень фиброза печени

	Всего	Активные потребители (чел.)	Неактивные (чел.)	Ранее не употреблявшие (чел.)
F (0-2)	192 (78,4%)	68 (75,6%)	80 (72,0%)	44 (100%)
F (3-4)	53 (21,6%)	22 (24,4%)	31 (28,0%)	-

Вклад фиброза печени в исследуемые отношения

Отношение средних (95% ДИ)	Класс фиброза		p
	F0 - F2	F3 - F4	
sCD14, нг/мл	F0 - F2	F3 - F4	0,258
ИЛ 6, пг/мл	F0 - F2	F0 - F2	0,341
Д-димер мкг/мл	F0 - F2	F0 - F2	0,158

Не выявлено статистически значимых различий

Заключение

- У больных ВИЧ-инфекцией, употребляющих опиаты:
 - ✓ более выраженная ЛПС-индуцированная моноцитарная активация - т.е. «результативная» микробная транслокация;
 - ✓ более выраженный системный воспалительный ответ, определяющий хроническое персистирующее воспаление (ИЛ-6, Д-димер), в том числе у больных с продолжительной ремиссией.
- В обследованной когорте степень фиброза печени не оказывала значимого влияния на соотношения исследуемых показателей.

Заключение

- Полученные результаты позволяют прогнозировать более быстрое прогрессирование ВИЧ-инфекции у потребителей опиатов независимо от статуса наркопотребления, вследствие активации ХСВ, что обосновывает:
 - раннее назначение АРВТ
 - применения методов медикаментозной и немедикаментозной коррекции:
 - НПВС
 - Препараты, восстанавливающие нормальную микрофлору кишечника
 - Антибактериальные препараты
 - Фекальная трансплантация

*Благодарю за
внимание!*