

© Коллектив авторов, 2017

УДК 616-092.6:612.017.1: 577.175.534:364.272

Ветлугина Т.П., Матафонова Е.В., Бохан Н.А., Никитина В.Б., Мандель А.И., Лобачева О.А.

Параметры иммунитета и уровень кортизола у больных опишной наркоманией при синдроме отмены

Научно-исследовательский институт психического здоровья, «Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской академии наук, 634014, г. Томск, Россия, ул. Алеутская, д. 4

Цель исследования: изучение динамики показателей иммунитета и уровня кортизола у больных опишной наркоманией в процессе терапии синдрома отмены. **Методика.** В исследование включено 136 больных опишной наркоманией (инъекции экстракта опия) с сформировавшейся физической зависимостью. Пациенты получали в стационаре стандартную терапию с полной отменой наркотика. Исследование проводилось на следующих этапах: при поступлении в стационар (опишный абстинентный синдром — ОАС); на 5—7-е сут. терапии (переход в постабстинентное состояние — ПАС); на 25—28-е сут. лечения (становление терапевтической ремиссии — СТР). Лабораторные методы включали определение количества лимфоцитов с рецепторами CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, с рецепторами к дофамину (D-RFC); содержание иммуноглобулинов М, G, А, уровня кортизола и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови. **Результаты.** Основной иммуноэндокринный паттерн на всех этапах терапии синдрома отмены характеризуется дефицитом субпопуляций Т-лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺; увеличением числа лимфоцитов с рецепторами к дофамину (D-RFC); активацией гуморальных факторов иммунитета (IgM, IgG, ЦИК); высокой концентрацией кортизола. На этапе ОАС и ПАС эти изменения были наиболее выражены; на 25—28-е сут. лечения отмечена позитивная динамика Т-лимфоцитов CD3⁺ и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺); хелперы/индукторы CD4⁺ оставались устойчиво сниженными; D-RFC лимфоциты, параметры гуморального иммунитета и концентрация кортизола — повышенными. Длительный срок наркотизации при употреблении высоких доз наркотика связан с большей выраженностью нарушений. **Заключение.** Установленная дизрегуляция параметров иммуноэндокринной системы у больных опишной наркоманией на всех этапах терапии синдрома отмены в наблюдаемые сроки (25—28 сут.) свидетельствует о неустойчивости достигнутой терапевтической ремиссии и необходимости проведения дальнейших реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: опишная наркомания, синдром отмены, система иммунитета, кортизол.

Для цитирования: Ветлугина Т.П., Матафонова Е.В., Бохан Н.А., Никитина В.Б., Мандель А.И., Лобачева О.А. Параметры иммунитета и уровень кортизола у больных опишной наркоманией при синдроме отмены. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2017; 61(3): 38—45. DOI: 10.25557/0031-2991.2017.03.38-45

Для корреспонденции: Ветлугина Тамара Парфеновна, доктор биол. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, вед. науч. сотр. лаб. клинической психонейроиммунологии и нейробиологии, e-mail: vetlug@mail.tomsknet.ru

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Материалы статьи частично были опубликованы в журнале «Наркология», 2010, № 12.

Благодарность. Авторы благодарят Матафонова Антона — научного сотрудника департамента патологии, микробиологии и иммунологии Вандербильтского университета США (Department of Pathology, Microbiology and Immunology, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee, USA), аспиранта факультета биотехнологии и органической химии политехнического университета (Томск, РФ) за техническую поддержку.

Поступила 11.10.2016

Vetlugina T.P., Matafonova E.V., Bokhan N.A., Nikitina V.B., Mandel A.I., Lobacheva O.A.

Immune parameters and level of cortisol in patients with opiate addiction during withdrawal syndrome

Mental Health Research Institute, Tomsk NRMС, 4, Aleutskaya, Tomsk, 634014, Russia

The purpose: investigate changes in immunity parameters and cortisol level in subjects with opiate addiction during the treatment of opiate withdrawal syndrome. **Methods.** The study enrolled 136 subjects with opiate addiction with physical dependence receiving injections of opium extract. Patients received conventional therapy with complete opiate withdrawal. The study was performed at the following stages: at admission to the hospital (acute withdrawal syndrome (AWS)); on days 5—7 of therapy (transition into post-withdrawal state — PWS); on days 25—28 of therapy (formation of therapeutic re-

mission — FTR). Laboratory methods included determination count of lymphocytes with receptors CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, with receptors to dopamine (D-RFC); the serum levels of IgM, IgG, IgA, cortisol, circulating immune complexes (CIC). **Results.** The principal immunoendocrine pattern for all stages of withdrawal syndrome therapy is characterized in comparison to the reference normal values quantitative deficit of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ T-lymphocyte subpopulations, increased count of lymphocytes with receptors to dopamine, activation of humoral immunity factors (IgM, IgG, CIC), high cortisol level. At AWS and PAS stages such changes are most pronounced; on days 25—28 of therapy positive changes in cytotoxic T-lymphocytes (CD8⁺) and T-lymphocytes CD3⁺ was revealed. CD4⁺ count remained steadily reduced, count of lymphocytes with receptors to dopamine and cortisol level were elevated. Clinical and immunological analysis demonstrated that consumption of high opiate doses, long-term narcotization are associated with higher intensity of disorders detected. **Conclusion.** Dysregulation of immunoendocrine parameters was revealed in subjects with opiate addiction at all stages of withdrawal syndrome therapy within the term observed evidencing instability of therapeutic remission achieved and necessity in further rehabilitation events.

Keywords: opiate addiction, opioids withdrawal, immune system, cortisol.

For citation: Vetlugina T.P., Matafonova E.V., Bokhan N.A., Nikitina V.B., Mandel A.I., Lobacheva O.A., Immune parameters and level of cortisol in patients with opiate addiction during withdrawal syndrome. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2017; 61(3): 38—45. (in Russian). DOI: 10.25557/0031-2991.2017.03.38-45

For correspondence: Tamara P. Vetlugina, professor, Doctor of Biological Sciences, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, ведущий научный сотрудник Laboratory of clinical psychoneuroimmunology and neurobiology Mental Health Research Institute, Tomsk NRMC; 4, Aleutskaya Street, Tomsk, 634014, Russian Federation, e-mail: vetlug@mail.tomsknet.ru

Conflict of interest. The authors report no conflicts of interest. Materials of this article were partially published in the journal «Narcology» (Russian Federation), 2010, Issue no. 12

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors:

Tamara P. Vetlugina orcid.org/0000-0003-2068-0931

Nikolai Bokhan orcid.org/0000-0002-1052-855X

Valentina B. Nikitina orcid.org/0000-0002-1644-770X

Anna Mandel orcid.org/0000-0002-6020-6604

Olga A. Lobacheva orcid.org/0000-0002-7477-6296

Received 11.10.2016

Введение

Проблема наркомании остается одной из актуальных в связи с неуклонным ростом заболеваемости, снижением возраста потребителей психоактивных веществ, тяжестью медицинских и социальных последствий [1, 2]. Психоактивные вещества, в частности опиоиды (опиаты), приводят к дисрегуляции нейромедиаторных систем мозга с повышением уровня дофамина, активируют в лимбико-диэнцефальной системе мозга регионы «вознаграждения», изменяют регуляцию эмоциональных, мотивационных процессов и вызывают развитие синдрома зависимости [3—6].

Опиоиды влияют на модуляцию иммунной системы, поскольку опиоидные рецепторы экспрессируются в нервных и иммунных клетках. Эти рецепторы участвуют в регуляции оси мозг—иммунная система, инициируя сложный ряд сигнальных событий при действии наркотиков и оказывая психонейроиммунотомулирующий эффект [7—9]. Употребление опиоидов или других наркотиков связано с существенным

воздействием, в основном — иммуносупрессирующим, на адаптивный и врожденный иммунитет, которое выражается в нарушении функции антигенпрезентирующих клеток и фагоцитарной функции, модуляции активности НК клеток, изменении активности лимфоцитов и их количества, изменении иммунного ответа Th1 и Th2, нарушении баланса цитокинов [10—13].

В эксперименте при изучении влияния на иммунитет резкой отмены морфина, а также использование блокаторов опиоидных рецепторов, таких, как налоксон, установлен иммуносупрессирующий эффект отмены [14]. Вместе с тем, остаются практически не освещенными в литературе изменения нейроиммуноэндокринных показателей на разных этапах синдрома отмены опиоидов, что имеет существенное значение для оценки состояния гомеостаза и качества терапевтической ремиссии.

Цель исследования — изучение динамики параметров иммунитета и кортизола у больных опиоидной наркоманией в процессе терапии синдрома отмены.

Методика

Обследовано 136 больных наркоманией в возрасте в возрасте от 15 до 35 лет с сформировавшейся физической зависимостью. Больные принимали инъекции экстракта опия, получаемого при обработке опия-сырца различными органическими растворителями; одна торговая доза препарата содержала около 0,02 г хлорида морфина. Критерии включения в группу обследования: верифицированный диагноз опийной наркомании в соответствии с МКБ-10 «Психические и поведенческие расстройства в результате употребления опиоидов, синдром зависимости (F11.21) и синдром отмены (F11.30); добровольное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие эндогенных заболеваний, эпилепсии, декомпенсированных форм психопатий; наличие заболеваний, передающихся половым путем (ВИЧ-инфекции, сифилиса), отказ больного от участия в исследовании. Всего было обследовано 136 больных опийной наркоманией. Половозрастная характеристика клинического материала приведена в табл. 1.

Пациенты в стационаре получали стандартную терапию с полной отменой наркотика: детоксикационная терапия в течение 5—7 сут., которая направлена на достижение безопасной и гуманной отмены наркотического средства; затем после купирования острых проявлений синдрома отмены на этапе постабстинентных расстройств — дифференцированное назначение по принципу «минимальной достаточности» основных групп препаратов для коррекции аффективных, диссомнических, нейровегетативных расстройств [15].

Исследования проводились: при поступлении больных в стационар в период острых проявлений синдрома отмены наркотика (58 чел.); на 5—7-е сут. интенсивной терапии абстинентного синдрома (ОАС, 78 чел.); на 25—28-е сут. пребывания больного в стационаре (69 чел.). 1-й этап обозначен нами как острый и соответствует периоду острых проявлений опийного абстинентного синдрома (ОАС), 2-й — снятие острых проявлений ОАС и переход в постабстинентное состояние (ПАС), 3-й — как становление терапевтической ремиссии (СТР). 2-ю и 3-ю группы составили одни и те же пациенты, часть из которых к концу исследования выбыла самостоятельно или по решению лечащего врача.

Лабораторные методы включали определение количества периферических лимфоцитов CD3⁺ (зрелые Т-лимфоциты), CD4⁺ (Т-хелперы/индукторы), CD8⁺ (цитотоксические Т-лимфоциты), CD16⁺ (натуральные киллеры) иммунофлюоресцентным методом с использованием моноклональных антител фирмы «Сорбент» (Москва, Россия); количество дофаминпозитивных лимфоцитов (D-RFC) определяли методом, основанным на способности лимфоцитов, имеющих рецепторы к дофамину, присоединять эритроциты барана, которые были предварительно обработаны глутаровым альдегидом и нагружены дофамином; оценивали процент лимфоцитов, присоединивших 3 и более эритроцита [16]; концентрацию сывороточных иммуноглобулинов М, G, А определяли методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле [17] с использованием стандартных наборов производства «Микроген» (Нижний Новгород, Россия); уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови определяли методом селективной преципитации с использованием полиэтиленгликоля-6000 [18] и выражали в условных единицах (ус. ед.) по величине оптической плотности преципитата, умноженной на 1000. Концентрацию кортизола определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных наборов реагентов фирмы «Алкор Био» (Санкт-Петербург, Россия). Контролем служили данные 106 здоровых людей, проживающих в регионе Западной Сибири (региональные иммунологические нормы).

При проведении исследования были соблюдены принципы информированного согласия Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета программ STATISTICA для Windows, версия 12.0. Описательная статистика представлена средним арифметическим значением М, стандартной ошибкой среднего m, стандартным отклонением σ, 95% доверительным интервалом, медианой Me и межквартильным интервалом (LQ — нижний квартиль, UQ — верхний квартиль). Статистическая значимость различий при сравнении независимых выборок количественных признаков была оценена с использованием непараметрического U-критерия Манна—Уитни, для проверки различий между двумя выборками парных измерений использовали W-критерий Вилкоксона.

Характеристика больных опийной наркоманией по полу и возрасту

Таблица 1

Мужчины		Женщины		Все пациенты	
Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
107	79	29	21	136	100
Возраст на момент исследования (M ± σ)					
23,18 ± 4,35		21,82 ± 3,34		22,88 ± 4,16	

Результаты и обсуждение

Клиническая картина опиной наркомании характеризовалась наличием стойкого патологического влечения к наркотику, ростом толерантности, различными соматическими осложнениями в результате длительного токсического действия наркотика. Основные клинические показатели общей группы обследованных больных приведены в табл. 2.

Ведущими в структуре ОАС являлись алгический симптомокомплекс, аффективные нарушения (дисфорические, тревожно-депрессивные), диссомнические, нейровегетативные расстройства. При постабстинентном состоянии (ПАС) ведущими симптомокомплекс-

сами выступали астенические, аффективные и диссомнические расстройства как проявления патологического влечения к наркотику; гастроинтестинальные расстройства были слабо выражены у большинства больных. На этапе становления терапевтической ремиссии (СТР) аффективные расстройства отмечались в единичных случаях и были представлены тревожно-ипохондрической, резидуальной астенодепрессивной симптоматикой с пониженным настроением и ощущением психического дискомфорта.

При лабораторном исследовании пациентов в состоянии острого абстинентного синдрома установлены статистически значимые по сравнению с контролем

Таблица 2

Клиническая характеристика обследованных больных ($M \pm \sigma$)

Показатели	Больные (n = 136)
Средний возраст начала употребления опиоидов	17,57 ± 2,88 (от 12 до 27 лет)
Длительность употребления опиоидов на момент исследования	5,06 ± 2,69 (от 1 года до 14 лет)
Максимальная толерантность	17,64 ± 9,45 (от 2 до 40 торговых доз)
Продолжительность абстинентного синдрома	5,94 ± 0,90 (от 4 до 9 дней)
Длительность постабстинентного состояния	13,56 ± 6,80 (от 7 до 35 дней)

Таблица 3

Иммуноэндокринная характеристика больных опиной наркоманией на этапах синдрома отмены. Медиана (LQ-UQ)

Параметры	Контроль (n = 106)	Больные наркоманией		
		Этапы синдрома отмены		
		Опийный абстинентный синдром (ОАС), n = 58	Постабстинентное состояние (ПАС), n = 78	Становление терапевтической ремиссии (СТР), n = 69
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,50 (4,70–6,80)	7,30 (5,90–9,00) p = 0,000000	7,00 (5,80–8,80) p = 0,000004	7,70 (6,30–8,90) p = 0,000080
CD3 ⁺ , %	67,00 (60,00–74,00)	60,00 (47,00–70,00) p = 0,000662	61,00 (54,00–68,00) p = 0,000214	63,50 (53,50–72,50) p = 0,032109
CD4 ⁺ , %	40,00 (35,00–44,00)	28,00 (26,00–32,00) p = 0,000000	31,00 (28,00–34,00) p = 0,000000	32,00 (30,00–35,00) p = 0,000000
CD8 ⁺ , %	24,00 (22,00–28,00)	14,00 (8,00–18,00) p = 0,000000	21,00 (18,00–24,00) p = 0,000007	24,00 (19,00–26,50)
CD16 ⁺ , %	10,00 (8,00–12,00)	14,00 (7,00–18,00) p = 0,033702	7,00 (5,00–11,00) p = 0,000000	9,00 (6,00–14,00)
Ig M, г/л	1,52 (1,12–2,02)	2,36 (1,94–3,10) p = 0,000000	2,43 (1,80–3,12) p = 0,000001	2,40 (1,38–3,46) p = 0,000543
Ig G, г/л	14,48 (12,08–16,92)	17,64 (14,92–21,20) p = 0,000006	16,68 (13,02–19,92) p = 0,000191	17,48 (14,72–21,84) p = 0,000022
Ig A, г/л	2,20 (1,58–3,04)	2,14 (1,86–2,76)	2,18 (1,53–2,89)	2,06 (1,56–2,80)
ЦИК, ус. ед.	80,00 (54,00–108,00)	268,00 (191,00–345) p = 0,000000	210,00 (120,00–275,00) p = 0,000000	151,00 (106,50–222,50) p = 0,000000
D–RFC, %	2,00 (2,00–4,00), n = 27	—	6,00 (4,00–7,00) p = 0,000001	5,00 (4,00–6,00) p = 0,000086
Кортизол, нмоль/л	342,30 (175,00–418,00)	—	579,00 (465,00–661) p = 0,000005	549,00 (429,00–687,00) p = 0,000034

Примечание. p — достоверность уровня различий по отношению к контролю.

отклонения исследуемых показателей (табл. 3): обеднение пула иммунокомпетентных клеток CD3⁺-лимфоцитами; хелперами/индукторами CD4⁺, цитотоксическими Т-лимфоцитами CD8⁺; увеличения количества натуральных киллеров CD16⁺. У пациентов были активированы факторы гуморального иммунитета с повышением концентрации сывороточных иммуноглобулинов IgM и IgG, уровня циркулирующих иммунных комплексов. У некоторых больных уровень ЦИК превышал контрольные значения в 3—4 раза.

После купирования ОАС на этапе перехода в постабстинентное состояние (ПАС) на фоне выраженных аффективных и диссомнических расстройств основной характер иммунных нарушений сохраняется. Отмечается статистически значимое снижение популяции натуральных киллеров CD16⁺-фенотипа (7,00 (5,00—11,00)%) по отношению как к контролю 10,00 (8,00—12,00)%, $p = 0,000000$, так и к группе пациентов в ОАС (14,00 (7,00—18,00)%, $p = 0,000073$).

Исследования, проведенные на 25—28-е сут. лечения пациентов на этапе формирования терапевтической ремиссии (СТР), показали, что профиль биологических параметров практически не изменяется; можно отметить повышение до уровня контроля количества цитотоксических Т-лимфоцитов CD8⁺, NK-клеток и положительную динамику общей популяции Т-лимфоцитов CD3⁺-фенотипа (табл. 3). При этом у пациентов на этапе ПАС и СТР выявлено повышение в 2—3 раза по сравнению с контролем количества лимфоцитов, имеющих рецепторы к дофамину (D-RFC).

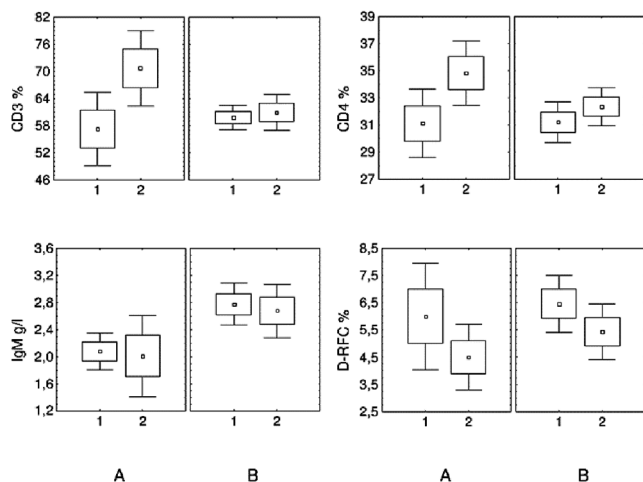


Рис. 1. Зависимость исследуемых показателей от длительности потребления наркотика: 1 — постабстинентное состояние (ПАС); 2 — становление терапевтической ремиссии (СТР); А — длительность потребления наркотика до 3 лет ($2,01 \pm 0,77$); В — длительность потребления наркотика 4 года и более ($6,32 \pm 2,13$).

На исследованных этапах синдрома отмены концентрация кортизола в сыворотке крови пациентов была также значимо повышена по отношению к контролю (табл. 3).

Следующей задачей исследования был анализ клинко-иммунологических взаимосвязей. Анализировались данные, полученные в динамике для одних и тех же пациентов при постабстинентном состоянии (ПАС) и при становлении терапевтической ремиссии (СТР). Учитывались такие клинические характеристики, как длительность наркотизации и толерантность в торговых дозах.

При изучении зависимости динамики исследуемых показателей в процессе терапии от стажа приема наркотика больные были разделены на две группы: 1-я группа А — с длительностью приема наркотика до 3 лет ($2,01 \pm 0,77$), 2-я группа В — с длительностью приема наркотика 4 года и более ($6,32 \pm 2,13$). На рис. 1 представлены наиболее характерные клинко-биологические сопряжения.

На этапе ПАС в обеих группах пациентов как с малым, так и длительным стажем потребления наркотика наблюдалось снижение количества Т-лимфоцитов CD3⁺ — 58,00 (38,00—63,00) и 61,00 (51,00—69,00)%; $p = 0,009817$ и $p = 0,011118$ по отношению к контролю 67,00 (60,00—74,00)% и хелперов/индукторов CD4⁺ (32,00 (30,00—36,00) и 31,00 (28,00—36,00)%; $p = 0,000018$ и $p = 0,000000$ по отношению к контролю 40,00 (35,00—44,00)%. После проведенной терапии на этапе становления терапевтической ремиссии происходила нормализация этих показателей в группе с длительностью приема наркотика до 3 лет (рис. 1, А), тогда как в группе с длительным стажем наркотизации данные показатели оставались устойчиво сниженными (рис. 1, В).

Кроме того, на этапе ПАС наблюдалось повышение, по сравнению с контролем, уровня сывороточного IgM, более выраженное в группе больных с длительным стажем приема наркотика: 1,94 (1,82—2,48) и 2,50 (1,80—3,16) г/л, $p = 0,020092$ и $p = 0,000006$ соответственно. Концентрация IgM оставалась высокой на 5—7-е сут. обследования.

В обеих группах пациентов на этапе ПАС выявлено повышение количества периферических лимфоцитов, имеющих рецепторы к дофамину: 5,00 (4,00—7,00)% и 5,00 (4,00—6,00)% (в контроле 2,00 (2,00—4,00)%), $p = 0,000128$ и $p = 0,041541$ соответственно. На этапе СТР количество D-RFC в группе А незначительно снижалось, в группе В у пациентов с длительным стажем потребления наркотика устойчиво сохранялось до конца срока наблюдения (на 25—28-е сут. терапии).

Динамика концентрации кортизола у больных опишной наркоманией с разной длительностью приема наркотика и уровнем толерантности

Группы обследования	Точки обследования			
	ПАС		СТР	
	Кортизол, нмоль/л; медиана (LQ-UQ)	p к контролю	Кортизол, нмоль/л; медиана (LQ-UQ)	p к контролю
Длительность потребления наркотика (M ± σ)				
До 3 лет (2,01 ± 0,77)	428,0 (317,0—613,0)	p = 0,05654	439,0 (394,0—496,0)	p = 0,03242
4 года и более (6,32 ± 2,13)	566,0 (429,0—631,0)	p = 0,00013	572,0 (421,0—687,0)	p = 0,00127
Максимальная толерантность (M ± σ)				
До 10 доз (7,51 ± 2,41)	562,0 (455,0—789,0)	p = 0,00051	489,0 (421,0—595,0)	p = 0,00430
11 доз и более (22,55 ± 7,49)	566,0 (454,5—712,5)	p = 0,00007	586,0 (432,0—691,0)	p = 0,00009

В динамике терапии синдрома отмены у пациентов выявлен высокий уровень кортизола на всех этапах обследования, причем в группе пациентов с длительным стажем наркотизации статистическая значимость различий с контролем была более выраженной (табл. 4).

При анализе взаимосвязей биологических показателей с уровнем толерантности пациенты были разделены на группы с максимальной дозой потребления опиоидов до 10 торговых доз (7,51 ± 2,41) и 11 и более торговых доз (22,55 ± 7,49); наиболее характерные сопряжения представлены на рис. 2.

На этапе ПАС в обеих группах пациентов выявлено снижение общей популяции Т-лимфоцитов CD3⁺ по отношению к контролю: 60,00 (58,00—66,00)% в группе А, 61,00 (57,00—67,00)% в группе В; $p = 0,023988$ и $p = 0,000000$. В этой точке исследования были статистически значимо снижены по сравнению с контролем и показатели хелперов/индукторов CD4⁺ в группе А — 31,00 (30,00—32,00)%, в группе В — 30,00 (28,00—34,00)%. При исследовании в конце наблюдения в динамике терапии на этапе СТР количество CD3⁺- и CD4⁺-лимфоцитов в группе пациентов с толерантностью до 10 торговых доз (рис. 2, А) повышалось, приближаясь к значениям нормы (в контроле 67,00 (60,00—74,00)% и 40,00 (35,00—44,00)% соответственно), тогда как в группе пациентов, потребляющих высокие дозы наркотика (рис. 2, В), количество общей популяции Т-лимфоцитов и хелперов/индукторов оставалось стабильно сниженным.

У пациентов обеих групп на этапе ПАС выявлено повышение пула периферических лимфоцитов с рецепторами к дофамину (D-RFC), число которых в 3 раза превышало уровень контроля (рис. 2, В): в группе А — 5,00 (4,00—5,00)%, в группе В — 6,00 (4,00—7,00)%, в контроле — 2,00 (2,00—4,00)%. После проведенной терапии на этапе формирования терапевтической ремиссии в группе наркологических пациентов с толерантностью по-

требления наркотика выше 11 торговых доз количество лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы к дофамину, оставалось устойчиво повышенными.

Концентрация кортизола у пациентов с разным уровнем толерантности в динамике терапии абстинентного синдрома оставалась высокой до конца срока наблюдения (табл. 2).

Таким образом, проведенное клинико-биологическое исследование больных наркоманией выявило нарушения параметров иммунной и нейроэндокринной систем, которые на разных этапах терапии синдрома отмены имеют свои особенности и закономерности. Иммуномодулирующее действие морфина отмечено многими авторами

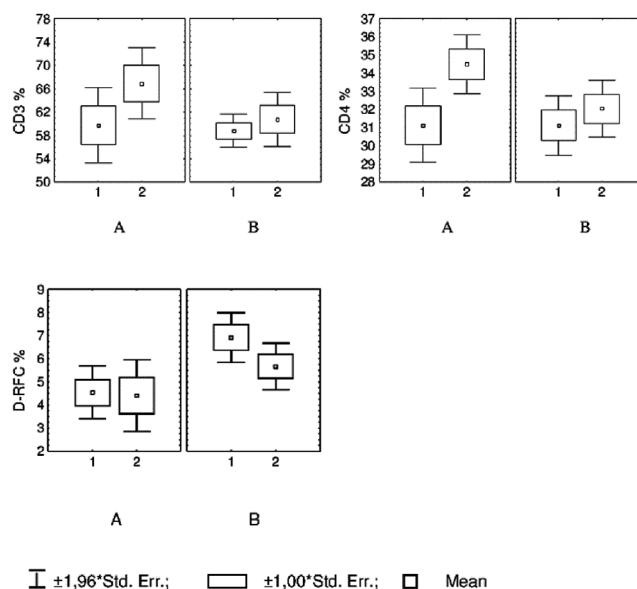


Рис. 2. Зависимость исследуемых показателей от максимальной толерантности: 1 — постабстинентное состояние (ПАС); 2 — становление терапевтической ремиссии (СТР). А — максимальная толерантность до 10 торговых доз (7,51 ± 2,41); В — максимальная толерантность 11 торговых доз и выше (22,55 ± 7,49).

ми. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что опиоиды оказывают влияние на все основные аспекты адаптивного иммунного ответа, в том числе на презентацию антигена, дифференцировку и рециркуляцию лимфоцитов, соотношение регуляторных Т-лимфоцитов CD4⁺ и CD8⁺ [19—21].

Обращает на себя внимание выявленная в исследовании динамика периферических NK-клеток крови. При обследовании пациентов сразу при поступлении в стационар отмечалось повышение количества NK — клеток; в группе пациентов после 5—7 сут. интенсивной терапии количество этих клеток было резко сниженным; при обследовании на 25—28-е сут. лечения их количество приближалось к значениям контроля. В литературе имеются данные о снижении цитотоксической активности естественных киллеров, выделенных из крови пациентов при интратекальном введении морфина при общей анестезии [22]. Напротив, Tabellini G. и соавт. [23] показано, что опиоидная терапия пациентов с хронической болью не оказывает заметного подавления фенотипа и функции периферических NK клеток крови. Возможно, выявленная в нашем исследовании динамика количества периферических NK клеток у наркологических пациентов носит компенсаторный характер.

В проведенном исследовании у пациентов выявлен высокий уровень периферических лимфоцитов, имеющих рецепторы к дофамину, который более чем в 2 раза превышал уровень контроля и сохранялся до конца срока наблюдения (на 25—28-е сут. терапии). Показано [7, 9, 24], что морфин модулирует функцию иммунитета, действуя через μ -опиоидные рецепторы в центральной нервной системе и активацию дофаминовых рецепторов. В экспериментальных исследованиях получены убедительные данные о роли дофаминовой нейромедиации в мезолимбических структурах мозга в развитии болезней зависимости [3]. Изучение дофаминовых и других рецепторов в ЦНС человека имеет очевидные ограничения, и в качестве модели при научных и клинических исследованиях используют лимфоциты периферической крови, что, по мнению многих авторов, отражает состояние гомологичных рецепторов в головном мозге [25, 26].

На всех этапах исследования в динамике терапии пациентов нами выявлен высокий уровень кортизола. Состояние регуляторных систем организма при отмене наркотиков рассматривается как реакция на стресс с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, увеличением концентрации кортикостероидов, также оказывающих иммуносупрессивный эффект [20, 27].

Иммуносупрессирующее действие опиоидов и их отмена снижает защитные функции иммунитета, способствует развитию инфекционных, оппортунистических заболеваний. В литературе имеется большое количество сведений об инфицировании вирусами гепатита людей, употребляющих инъекционные наркотики. Все пациен-

ты в нашем исследовании инъекционно принимали экстрат опия, и у них диагностированы вирусные гепатиты С — в 45% случаев; В+С — в 41%; В — в 13%; В+С+D — в 1% случаев. Употребление наркотиков, хроническая вирусная инфекция сопровождается лейкоцитозом, повышением концентрации IgM, IgG, уровня ЦИК. Поскольку снижение защитных иммунных механизмов является важнейшим звеном патогенеза химической зависимости, одним из путей повышения эффективности лечения больных наркоманией может быть включение в комплекс реабилитационных мероприятий иммуноактивных препаратов [28, 29].

Выявлены клинко-иммунологические взаимосвязи, основные из которых представлены на рис. 1 и 2. У пациентов с давностью потребления наркотика более 4 лет и высокой толерантностью (11 и более торговых доз) отмечены наиболее значимые нарушения нейроиммунно-эндокринных параметров, которые были устойчивы в динамике терапии до конца срока наблюдения. Прямая зависимость выраженности нарушений факторов иммунитета от стажа потребления психоактивных веществ установлена и при других аддикциях [30].

Таким образом, выявлена дисрегуляция параметров иммунной и нейроэндокринной систем у больных опиоидной наркоманией при синдроме отмены. Основной психонейроиммунный паттерн на разных этапах синдрома отмены характеризуется количественным дефицитом субпопуляций Т-лимфоцитов, активацией гуморальных факторов иммунитета, высокой концентрацией кортизола, повышением количества циркулирующих в крови лимфоцитов, имеющих рецепторы к дофамину. Большинство этих нарушений сохраняется до конца срока наблюдения, что наряду с резидуальной астенодепрессивной, тревожно-ипохондрической симптоматикой, ощущением психического дискомфорта у больных свидетельствует о неустойчивости становления терапевтической ремиссии и необходимости проведения дальнейших реабилитационных мероприятий.

References

1. Koshkina E.A., Kirzhanova V.V. The problems of drug and alcohol addiction morbidity in Russia and the main strategies for prevention of substance abuse disorders. *Voprosy narkologii*. 2013; 6: 10-26. (in Russian)
2. Bokhan N.A., Ovchinnikov A.A. *Dissociative model of addictions formation*. Saint-Louis: ; 2014: 324 p.
3. Anohina I.P. Biological mechanisms of predisposition to psychoactive substance addiction. *Voprosy narkologii*. 2006; 1: 21-30. (in Russian)
4. Yevseyev V.A., Davydova T.V., Vetrile L.A., Trekova N.A., Fomina V.G. Common neuroimmunological features of drug addiction, alcoholism, epilepsy, and neurogenic pain syndromes. *Vestnik Rossiyskoy AMN*. 2006. 7: 38-43. (in Russian)
5. Peregud D.I., Panchenko L.F., Gulyaeva N.V. Neurobiological bases of predisposition to the development of opiate addiction. *Neurochemical Journal*. 2008; 2 (3): 153-6.

6. Volkow N.D., Koob G.F., McLellan A.T. Neurobiological Advances from the Brain Disease Model of Addiction. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374(4): 363-71.
7. Cheido M.A., Idova G.V. The differential contribution of dopamine d1 and d2 receptors to α -opioidergic immunomodulation. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2007; 37(7): 721-4.
8. Zhang L., Belkowski J.S., Briscoe T., Rogers T.J. Regulation of mu opioid receptor expression in developing T cells. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2012; 7(4): 835-42.
9. Ninkovic J., Roy S. Role of the mu-opioid receptor in opioid modulation of immune function. *Amino Acids.* 2013; 45(1): 9-24.
10. Gamaleya N.B. Disorders of the immune system with alcohol and drug addiction. In: Ivanets N.N., Anokhina I.P., Vinnikova M.A., eds. *Narcology. National leadership [Narkologija. Nacional'noe rukovodstvo]*. Moscow: «GEOTAR-Media»; 2008: 116-34. (in Russian)
11. Chang M.C., Fan S.Z., Hsiao P.N., Cheng W.F., Sun W.Z. Influence of morphine on host immunity. *Acta Anaesthesiol. Taiwan.* 2011 Sep; 49(3): 105-8.
12. Clark K.H., Wiley C.A., Bradberry C.W. Psychostimulant abuse and neuroinflammation: emerging evidence of their interconnection. *Neurotox. Res.* 2013 Feb; 23(2): 174-88.
13. Nevidimova T.I., Batukhtina E.I., Vetlugina T.P., Savochkina D.N., Nikitina V.B., Lobacheva O.A., Bokhan N.A. Association of Cytokine Production with Hormone Level and Sensory Responses during the Formation of Psychoactive Drug Addiction in Men. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2015; 159(6): 774-8.
14. Rahim R.T., Meissler J.J.Jr., Adler M.W., Eisenstein T.K. Splenic macrophages and B cells mediate immunosuppression following abrupt withdrawal from morphine. *J. Leukoc. Biol.* 2005; 78(6): 1185-91.
15. Sivolap Yu.P. Treatment of opioid dependence: Approaches and Perspectives. *Nevrologicheskiy vestnik. Zhurnal im. V.M. Bekhtereva.* 2015; 43(4): 85-91. (in Russian)
16. Yushkov V.V., Petrov V.F., Yushkova T.A. *Psychomotional stress (pathogenesis, intersystem interactions, and pharmacotherapy)*. [Psihoemocional'nyj stress (patogenez, mezhsistemnye vzaimodejstviya, farmakoterapiya)]. Perm; 1996. (in Russian)
17. Mancini G., Vaerman J.P., Carbonara A.O., Heremans J.F. A single radial-diffusion method for the immunological quantitation of proteins. Peters H., eds. *XI Colloquium on Protides of the Biological Fluids*. Amsterdam. Elsevier Publishing Co.; 1964: 370-3.
18. Haskova V., Kaslik I., Riha J., Matl I., Rovensky J. Simple method of circulating immune complex detection in the human sera by polyethylene glycol precipitation. *Z. Immunol. Forsch.* 1978; 154: 399-406.
19. Borner C., Warnick B., Smida M., Hartig R., Lindquist J.A., Schraven B., Holtt V., Kraus J. Mechanisms of opioid-mediated inhibition of human T cell receptor signaling. *J. Immunol.* 2009; 183(2): 882-9.
20. 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.
21. Sacerdote P., Franchi S., Panerai A.E. Non-analgesic effects of opioids: mechanisms and potential clinical relevance of opioid-induced immunodepression. *Curr. Pharm. Des.* 2012; 18(37): 6034-42.
22. Yokota T., Uehara K., Nomoto Y. Addition of noradrenaline to intrathecal morphine augments the postoperative suppression of natural killer cell activity. *J Anesth.* 2004; 18(3): 190-5.
23. Tabellini G., Borsani E., Benassi M., Patrizi O., Ricotta D., Caimi L. et al. Effects of opioid therapy on human natural killer cells. *Int. Immunopharmacol.* 2014; 18(1): 169-74.
24. Saurer T.B., James S.G., Lysle D.T. Evidence for the nucleus accumbens as a neural substrate of heroin-induced immune alterations. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2009; 329(3): 1040-7.
25. Barbanti P., Fabbrini G., Ricci A., Bruno G., Cerbo R., Bronzetti E. et al. Reduced density of dopamine D2-like receptors on peripheral blood lymphocytes in Alzheimer's disease. *Mech. Ageing Dev.* 2000; 120: 65-75.
26. Kirillova G.P., Hrutkay R.J., Shurin M.R., Shurin G.V., Tourkova I.L., Vanyukov M.M. Dopamine receptors in human lymphocytes: radioligand binding and quantitative RT-PCR assays. *J Neurosci Methods.* 2008; 174(2): 272-80.
27. Nugent A.L., Houghtling R.A., Bayer B.M. Morphine suppresses MHC-II expression on circulating B lymphocytes via activation of the HPA. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2011; 6(1): 130-41.
28. Gamaleya N.B. Immunotherapy at of narcological diseases (part 1). *Voprosy narkologii.* 2011; 5: 79-103. (in Russian)
29. Vetlugina T.P., Nevidimova T.I., Nikitina V.B., Lobacheva O.A., Bokhan N.A., Semke V.Ya. Pathogenetic background of technology of immunocorrection in mental disorders and dependence illnesses. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii.* 2013; 1: 7-12.
30. Fefelova E.V., Tereshkov P.P., Tsybikov N.N., Maximenya M.V. Humoral immune response to the oxidation of lipoproteins in nicotine addicted patients according to their smoking history. *Patologicheskaya fiziologiya i yeksperimental'naya terapiya.* 2016; 60(): 39-43.

Сведения об авторах:

Никитина В.Б., доктор мед. наук, зав. лаб. клинической психонейроиммунологии и нейробиологии

Мандель А.И., доктор мед. наук, вед. науч. сотр. отделения аддиктивных состояний

Матафонова Е.В., канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отделения аддиктивных состояний

Лобачева О.А., доктор мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. клинической психонейроиммунологии и нейробиологии

Бохан Н.А., доктор мед. наук, проф., академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ, директор НИИ психического здоровья Томского НИМЦ РАН