

Шаркова В. А.
Ковалев И. А.
Маркелова Е. В.

ВОПРОСЫ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА ОПИЙНОЙ НАРКОМАНИИ



ФГБОУ ВО ТИХООКЕАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ

Шаркова В. А.
Ковалев И. А.
Маркелова Е. В.

ВОПРОСЫ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА ОПИЙНОЙ НАРКОМАНИИ

Монография

Владивосток 2018 г.

УДК 616.89-008.441.33:616-097-022:578:612.017.1
Ш26

Шаркова, В. А. Вопросы иммунопатогенеза опийной наркомании [Текст] : монография / В. А. Шаркова, И. А. Ковалев, Е. В. Маркелова. – Владивосток : Мор. гос. ун-т, 2018. – 160 с.

ISBN 978-5-8343-1090-7

В монографии рассмотрены участие в вопросы иммунопатогенеза нейромоделирующих цитокинов (IFN α , IFN γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-18) и идиотипических и антиидиотипических аутоантител к нейробелкам S100, ГФКП, ОБМ, ФРН при опийной наркомании, в том числе сочетанной с ВИЧ-инфекцией.

Рецензенты:

Беседнова Н.Н., академик РАМН, д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова (г. Владивосток)

Чубенко Г.И. – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ГБОУ ВПО АГМА Минздрава России (г. Благовещенск).

Шаркова Валентина Александровна, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО ТГМУ, д-р мед. наук, профессор

Ковалев Игорь Анатольевич, заведующий поликлиникой ГБУЗ «Краевой наркологический диспансер», врач психиатр-нарколог

Маркелова Елена Владимировна, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО ТГМУ, д-р мед. наук, профессор

Утверждена на заседании Проблемной комиссии «Инфекционные болезни, гигиена, эпидемиология, микробиология, иммунология» (протокол № 5 от 23.06.2017 г.)

ISBN 978-5-8343-1090-7

© Шаркова В. А., Ковалев И. А.
Маркелова Е. В., (текст), 2018

ВВЕДЕНИЕ

Вопросы патогенеза наркомании, влияния наркотической интоксикации на организм наркозависимого больного, в том числе нервную и иммунную систему, недостаточно ясны. Не изучена при формировании наркотической зависимости роль аутоиммунных процессов и образующихся при этом противоорганных антител [31, 158, 180].

Опий формирует вторичную иммунную недостаточность, оказывает супрессивное влияние на клеточный и гуморальный иммунитет, повышает количество иммунных комплексов в организме, нарушает иммунорегуляторные функции ЦНС [122, 240]. Воздействие на головной мозг, в том числе и вирусными агентами, влечет за собой развитие нейровоспаления, нейродегенерации, проявляющиеся аксональной и синаптической дисфункцией, нарушением метаболизма, развитием апоптоза к дезорганизации цитоплазмы нейронов, липидной дистрофии, распаду нервных клеток [1, 109, 178]. Иммуносупрессорные эффекты героина реализуются через опиоидные рецепторы. Повышенная проницаемость ГЭБ, недостаточность нейрорепарационных процессов при хронической интоксикации ведет к образованию аутоантител к нейроспецифическим белкам [3, 4, 31, 63, 146, 157, 169].

Важным звеном формирования зависимости являются изменения нейрохимических процессов в головном мозге под воздействием психоактивных веществ [5, 233]. Среди нейромедиаторных систем следует вести поиск нарушений, которые можно квалифицировать как своеобразные биохимические маркеры зависимости. Нарушение функции ЦНС проявляется нейроиммунопатологическими изменениями: вторичным иммунодефицитным состоянием, изменением синтеза антител к белкам нервной ткани, продукции цитокинов [122, 123, 132, 263]. Цитокиновая система вовлечена в механизмы формирования зависимости от наркотика, и ее дальнейшая перестройка оказывает свое модулирующее влияние на течение заболевания [99, 100, 157, 254]. Несмотря на интенсивные исследования в области поиска нейрохимических и молекулярных механизмов действия наркотических средств, до сих пор нет достаточно простых, объективных и легко воспроизводимых тестов для оценки состояния пациента и стадии опиоидной зависимости [6, 109, 157, 267]. Ведется поиск иммунологических маркеров, указывающих на наличие признаков повреждения нервной системы в связи с наркологическим заболеванием, его стадии, факта употребления наркотического вещества.

Наркомания тесно связана с проблемами ВИЧ-инфекции: чем выше фиксируется уровень распространения наркомании, тем выше оказывается и подверженность ВИЧ-инфекции. Коморбидность данной патологии ведет к утяжелению заболеваний, ухудшает его прогноз [16, 29, 197]. Высокая частота ВИЧ-инфекции, также связана с особенностями нарушений иммунитета, способствующего инфицированию клеток [146, 198]. ВИЧ-инфекция, поражая организм, влечет за собой поражение центральной нервной системы, вплоть до развития ВИЧ-энцефалопатии, СПИД-деменции, возможно проявляет себя и в изменениях уровня ауто-АТ [82, 147].

В доступной научной литературе не удалось найти информацию о связи цитокинов с нейромодулирующим действием, аутоантител к нейробелкам с развитием и течением опийной наркомании в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Совокупность отмеченных, слабо или совсем не исследованных вопросов и определила актуальность проблемы, выбор настоящей темы для дальнейшего изучения, помогло сформулировать цель и задачи научных поисков в настоящей работе.

ГЛАВА 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОПИЙНОЙ НАРКОМАНИИ, ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

1.1. Распространенность наркозависимости, ВИЧ-инфекции

Среди наркотических веществ выделяется группа опийных наркотиков (морфий, опий, героин), которые вовлекают в систематическое употребление, вызывая физическую зависимость, что проявляется выраженными, болезненными признаками абстинентного синдрома, психическую зависимость, проявляющуюся патологическим влечением к употреблению наркотика, ведущими к необратимым изменениям личности, изменениям в организме, негативным социальным последствиям и прогнозу [158, 221].

Предрасположенность к злоупотреблению психоактивных веществ может быть связана с функциональной недостаточностью системы подкрепления, расположенной в лимбических структурах мозга, где определяющее значение имеет дофамин [11, 216]. Активация эндогенных пептидергических систем приводит к снижению или увеличению поведенческих проявлений тревожности при участии опиоидных пептидов [67, 259]. Преимущественная локализация опиоидных рецепторов - обонятельные луковицы, стриатум и неокортекс, рецепторы участвуют в регуляции многих физиологических процессов: болевой чувствительности, когнитивных функций, настроения, двигательной активности [76, 214].

Состояние интоксикации при употреблении опиатов проявляется сразу после его употребления и длится около суток. Прием наркотика вызывает высвобождение нейромедиаторов, что временно нормализует деятельность лимбических структур головного мозга [76, 251]. Дальнейшее разрушение катехоламинов влечет за собой развитие абстинентного синдрома, что требует повторного употребления наркотика. Актуализация непреодолимого влечения к наркотику, развитие депрессии, болевой синдром, нарушение сна могут продолжаться в течении 10-14 суток [107]. После прекращения приёма наркотика возникает состояние ремиссии, при котором имеются явления психических нарушений (недостаточный сон, депрессия, апатия, падение физической и умственной работоспособности). Отмечен низкий уровень удовлетворенности своим качеством жизни [90, 108].

Употребление наркотических веществ поражает нервную систему, у больных наркоманией наблюдаются симптомы неврастения, расстройства по полиневритическому типу, экстрапирамидные нарушения, а также висцеральная патология, присоединение инфекций, многие авторы отмечают, что когнитивные расстройства выявляются у всех больных. Наиболее

выраженными оказались нарушения мышления, определялись снижение внимания, депрессии, лобная дисфункция, визуально-пространственные расстройства [78, 94, 112, 146, 147, 156].

Приморье входит в десятку территорий с высокой распространенностью наркомании. Владивосток занимает третье место после Москвы и Санкт-Петербурга по уровню потребления наркотиков [23, 47, 142]. Первичная заболеваемость опийной наркоманией в Приморском крае составляет на 2016 год 9,8 на 100 тыс. населения, что выше, чем в РФ в 1,6 раза (5,9 на 100 тыс. населения). Пораженность опийной наркоманией в Приморском крае составляет на 2016 год 159 на 100 тыс. населения, что выше, чем в РФ в 1,03 раза (154 на 100 тыс. населения) [13, 60, 157].

Таким образом, опийная наркомания оказывает негативное влияние на качество жизни людей. Инъекционная наркомания является основным путем к распространению ВИЧ-инфекции. До сих пор нет полного понимания механизма развития опийной наркомании, ее эволюции и нет оценки ее модели, прогностических критериев состояния наркозависимости. Поиск новых прогностических критериев диагностики состояний опийной наркомании, эффективности лечения позволит оптимизировать комплекс мероприятий, направленных на раннюю диагностику заболевания и повышение качества лечения больных опийной наркоманией.

ВИЧ-инфекция это инфекционная болезнь, развивающаяся в результате инфицирования вирусом иммунодефицита человека. Важной особенностью вируса является его способность поражать и вызывать гибель некоторых клеток иммунной системы, в результате чего развивается и медленно прогрессирует иммунодефицитное состояние [21, 246]. Эпидемия ВИЧ-инфекции в РФ начала развиваться с 90-х годов на фоне роста заболеваемости инфекциями, передающимися половым путем, наркомании, парентеральных вирусных гепатитов и туберкулеза. Из числа регистрируемых инфекций особенно стремительны темпы распространения ВИЧ-инфекции среди лиц, употребляющих инъекционные наркотики [20, 22, 86, 97, 250, 261]. На начало 2016 года число ВИЧ-инфицированных россиян составило около 1 млн. человек, пораженность в РФ составляет 541,8 на 100 тыс. населения, что в 1,2 раза выше, чем в ПК (442 на 100 тыс. населения), за 5 лет пораженность возросла в 1,5 раз как в РФ, так и в ПК [157]. Прослеживается сильная зависимость распространения ВИЧ-инфекции от числа лиц, употребляющих инъекционные наркотики, что требует

пристального внимания к изучению, как инъекционной наркомании и ВИЧ-инфекции, так и коморбидности этих патологий.

Сочетание наркомании с ВИЧ-инфекцией сопряжено тяжелой депрессией иммунной системы. Уровень ВИЧ-инфицированных среди потребителей наркотических средств в РФ за 2016 год составлял 68891 человек (20%), в Приморском крае 396 человека (8,1%). Доля ВИЧ-инфицированных в Приморском крае в 2,8 раз меньше, чем в РФ. Доля ВИЧ-инфицированных в РФ за последние 5 лет выросла в 1,5 раз, в Приморском крае выросла в 1,1 раза [143]. Доля наркопотребителей среди пациентов с ВИЧ-инфекцией составляет около 60%. Таким образом, наркомания тесно связана с проблемами ВИЧ-инфекции: чем выше фиксируется уровень распространения наркомании, тем выше оказывается подверженность ВИЧ-инфекции. Опиная наркомания, сочетанная с ВИЧ-инфекцией проявляет себя более тяжело, чаще осложняется сопутствующими заболеваниями, имеет нестойкие ремиссии, ухудшает прогноз заболевания.

1.2. Нейромодулирующее действие цитокинов

Цитокины, образующиеся в периферической крови, проникают через гематоэнцефалический барьер из кровяного русла в цереброспинальную жидкость и межклеточные пространства головного и спинного мозга и влияют на функции центральной нервной системы. Эти влияния могут осуществляться за счёт прямого проникновения к структурам мозга посредством насыщаемого транспорта и посредством активации афферентных влияний вагуса [7, 104, 111, 139, 167, 271].

Цитокины могут оказывать непосредственное влияние на головной мозг. Гематоэнцефалический барьер защищает мозг от прямого воздействия токсинов и воспалительные цитокины, в ответ эндотелиальными клетками мозга синтезируются противовоспалительных цитокинов непосредственно в ЦНС [98, 211, 244]. Повышенная секреция цитокинов в ЦНС может являться одним из механизмов развития психических расстройств [71, 192]. В пределах мозга цитокины могут стимулировать синтез других цитокинов астроцитами, микроглией и непосредственно нейронами [113, 271]. Так провоспалительные цитокины, секретируемые в ответ на патогенные факторы, передаются в ЦНС и запускают цитокиновую систему мозга, которая формирует субъективные, поведенческие компоненты болезни. Длительная активация этой системы может участвовать в развитии депрессии. Полагают, что IL-2 синтезируется астроцитами в структуре

гипоталамуса и возможно этот цитокин участвует в двусторонних нейроиммунных взаимодействиях [71, 211].

Действие цитокинов на ЦНС приводит к изменению всего комплекса поведенческих реакций, меняется синтез большинства гормонов, острофазовых белков, изменяется ионный состав плазмы. На уровне организма цитокины осуществляют связь между иммунной, нервной, эндокринной и кроветворной системами для организации единой защитной реакции. Они имеют различную функциональную направленность эффектов: IL-1, IL-18 - обладают противовоспалительным действием, активируют специфический иммунитет, IL-2 - активатор клеточного иммунитета, IL-4 - активатор гуморального иммунитета, IL-6 - иммунорегуляторным действием, $INF\alpha$ - антипролиферативное, иммуномоделирующее действие, $INF\gamma$ - активация клеточного иммунитета [124].

Центральная нервная система, участвуя в реализации стресса и эмоций, также влияет на процессы воспаления, а воспалительные медиаторы могут влиять на настроение и когнитивные функции. ЦНС и иммунитет совместно формируют адаптивный ответ при любом патологическом процессе. Разный уровень цитокинов меняет устойчивость к стрессорным нагрузкам и изменению уровня нейромедиаторов. Выявлена взаимосвязь между усилением дезадаптивной симптоматики, величиной показателя личностной тревожности и повышением показателей активности иммунитета. Нейрохимические механизмы возникновения потребности, мотивации и целенаправленного поведения тесно взаимосвязаны с влиянием иммунной системы [9, 53, 71, 92, 104, 126, 199, 268].

Спинальная жидкость заселена Т- и В-клетками, которые способны к развитию локального иммунного ответа в ЦНС. В мозге отсутствует лимфатическая система, а гематоэнцефалический барьер является препятствием для проникновения высокомолекулярных клеток иммунной системы. Однако выяснено, что астроциты функционируют в качестве вспомогательных клеток, опосредующих иммунные реакции в ткани мозга. Астроциты и другие глиальные клетки подобно макрофагам, способны синтезировать и секретировать IL-1 и другие цитокины [123].

Таким образом, интерлейкины и рецепторы к ним находятся в разных образованиях мозга и они являются участниками функциональных изменений ЦНС, влияют на уровень нейромедиаторов системы мозга, которые играют немаловажную роль в формировании зависимости от наркотических веществ.

При опийной наркомании наркотические вещества оказывают необратимое влияние на организм человека и его жизнедеятельность. Опиный наркотик специфически влияет на отдельные структуры мозга, что ведет к формированию зависимости от наркотических веществ. Не исключено влияние опиного наркотика на геном и предрасположенность потомства к наркомании [157, 175, 220]. Опиаты изменяют в разных отделах мозга экспрессию гена *c-fos*, который является мессенджером нейрохимической информации в специфические генетические структуры [157]. Эндогенные опиоидные пептиды представляют собой группу биорегуляторных факторов функциональной активности различных физиологических систем организма. Одна из наиболее важных функций эндогенных опиоидов - реализация взаимодействия между клетками нервной и иммунной систем и формирование двунаправленных нейроиммунных контактов [18, 19, 33, 34, 176].

Нейрофизиологические механизмы формирования наркотической зависимости при опийной наркомании находятся в стволовых и лимбических структурах мозга, которые участвуют в регуляции эмоционального состояния, настроения, мотивационной сферы, психофизического тонуса и поведения человека [80, 183, 209]. Наркотики, изменяя метаболизм нейромедиаторов, формируют развитие зависимости, оказывая влияние на систему подкрепления через механизмы метаболизма нейромедиаторов в них [35, 163, 179, 190, 273].

Воздействие наркотиков приводит к интенсивному выбросу нейромедиаторов, вызывая эмоционально положительное переживание в мозге. Свободные катехоламины быстро разрушаются, а мозг требует нового воздействия. Повторные употребления наркотика истощают запасы нейромедиаторов, что требует нового его введения. Так формируется порочный круг. При абстинентном синдроме выброса катехоламинов не происходит, а усиленный их синтез сохраняется. Накопившийся в клетках дофамин формирует клиническую картину: возбуждение, нарушение сна. Дефицит дофамина в зонах мозга является основой патологического влечения к наркотику и рецидиву опийной наркомании [35, 151, 157, 170, 182].

Опийная наркомания реализует свои эффекты через опиоидную систему организма, регулярное употребление опиных наркотиков увеличивает многократно количество опиоидных рецепторов и значение влияния опия на организм возрастает. Употребление опия проявляется клинически субъективным комфортным благоприятным состоянием, в случае