

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

ЦИТОКИНОВЫЙ СПЕКТР ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СОСТОЯНИЯХ НАРКОМАНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

^{1,2}Ковалев И.А., ¹Шаркова В.А., ¹Шиванова А.Ю., ³Кругляк С.П.

¹ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», Владивосток, e-mail: valexsh@mail.ru;

²ГБУЗ «Краевой наркологический диспансер», Владивосток;

³ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» (центр СПИД), Владивосток

Проведен сравнительный анализ цитокинового спектра в сыворотке крови при разных состояниях опийной наркомании, сочетанной с ВИЧ. Исследован уровень цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-18, ИФН γ , ИФН α при опийной интоксикации, при синдроме отмены опиоидов, при состоянии ремиссии, а также у пациентов с ВИЧ без употребления психоактивных веществ и здоровых доноров. Отмечено, что на фоне угнетения цитокинового профиля при ВИЧ-инфекции происходит усугубление его дисбаланса у пациентов с наркоманией и ВИЧ, что необходимо учитывать при коморбидной патологии ВИЧ-инфицированных пациентов. Наркотические препараты не только, воздействуя на иммунокомпетентные клетки, меняют стимуляцию поступления ряда про- и противовоспалительных цитокинов в периферическую кровь, их индукция связана и с клиническими проявлениями при употреблении опиоидов, может являться маркерами различных состояний опийной наркомании, тяжести течения ВИЧ-инфекции, сочетанной с наркозависимостью.

Ключевые слова: цитокины, опийная наркомания, нейроиммунотензия, ВИЧ

CYTOKINE SPECTRUM OF HIV-PATIENTS ON DIFFERENT STAGES OF OPIOID ADDICTION

^{1,2}Kovalev I.A., ¹Sharkova V.A., ¹Shivanova A.Y., ³Kruglyak S.P.

¹Pacific Medical University State, Vladivostok, e-mail: valexsh@mail.ru;

²Regional Drug Dispensary, Vladivostok;

³Regional Clinical Hospital № 2 (AIDS Center), Vladivostok

It was carried out a comparative analysis of cytokine spectrum in the samples of blood serum taken from HIV patients with different status of opioid addiction. The level of cytokines IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-18, IFN γ , IFN α in stages of opioid intoxication, opioid withdrawal and remission and in the control group as well were examined. It was demonstrated the highest level of cytokine activity in status of HIV conjunct opioid withdrawal syndrome. It is proposed to find out a correlation between cytokine level and different status of opioid addiction and remission and to estimate the effect of cytokines on the symptomatic character of different status of HIV –infected opioid addicts.

Keywords: cytokines, opiate addiction, neuroimmunomodulation, HIV

Распространение наркоманий носит эпидемический характер. По данным 2012 года 210 миллионов употребляют наркотики, т.е. 3 % людей являются наркозависимыми. В РФ на 2012 год под наблюдением находится 332659 с установленным диагнозом наркомания. Несмотря на тенденцию к снижению болезненности наркоманий послед-

ние десять лет, пораженность населения в Приморском крае составила на 2012 год 412,6 на 100 тыс. чел., что практически в два раза превышает показатели по РФ (232,5 на 100 тыс. чел.) и в 1,5 раза по ДВФО – 281,2. Уровень заболеваемости в Приморском крае также превышает среднероссийский показатель практически в 2 раза (рис. 1–2).

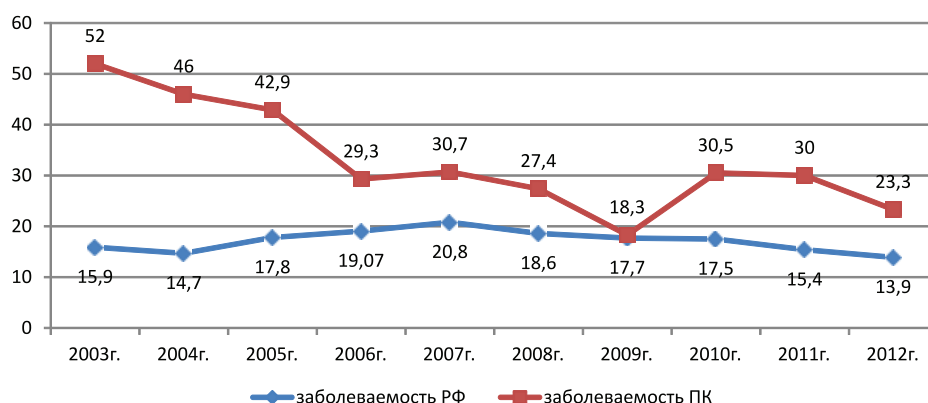


Рис. 1. Заболеваемость наркоманией 2003–2012 гг.

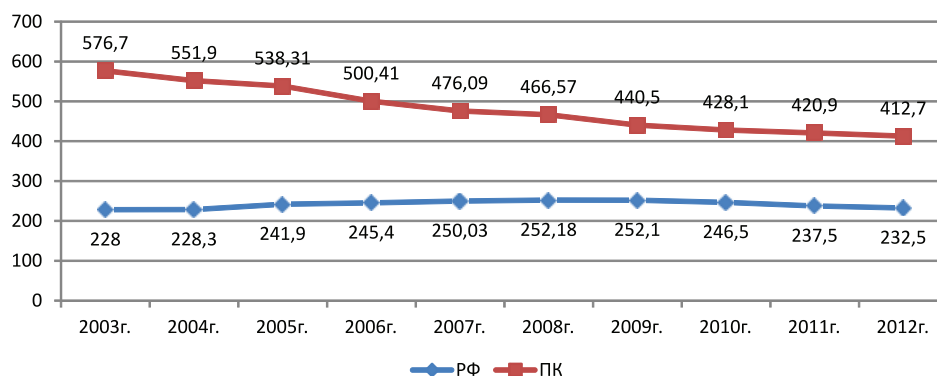


Рис. 2. Болезненность наркоманией 2003–2012 гг.

Не меньшую угрозу вызывает и ВИЧ-инфекция. С диагнозом ВИЧ/СПИД по данным ВОЗ на 2012 год зарегистрировано 34 миллиона человек. Общее число россиян, инфицированных ВИЧ (на данный период), составило 665 590 человек, с установленным диагнозом ВИЧ – 0,4% всего населения страны (пораженность 394,0 на 100 тыс. населения). Пораженность населения Приморского края ВИЧ-инфекцией составляет не намного меньше – 337,9 на 100 тысяч населения. В РФ инфекция поражает преимущественно молодое население: за весь период наблюдения у 66,0% заболевание было диагностировано в возрасте до 30 лет. У 56,2% ВИЧ-позитивных основным фактором риска заражения было указано употребление наркотиков. На 2012 год ВИЧ/СПИД среди основных причин смерти поднялся до 4 места (5,1 %).

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 усилению тяжести течения заболеваний, ухудшает прогноз заболевания, формирует ВИЧ-нарко-энцефалопатию [3, 2].

Опийная наркомания имеет несколько состояний при употреблении опийного наркотика. При его введении возникает состояние интоксикации, что ведет к возникновению наркотического опьянения. При отсутствии наркотика через несколько дней (2–3 дня) возникает абстинентное состояние длительностью 3–8 дней, затем состояние ремиссии, при котором сохраняется влечение к наркотику, но нет его употребления. Эти состояния имеют изменения в клинической картине опийной наркомании и влекут изменения в иммунологическом статусе. Известно, что динамика продукции цитокинов модулируется непосредственным влиянием психоактивных

веществ на иммунокомпетентные клетки, отражает динамику воспаления в структуре абстинентного синдрома [6, 8, 4]. При этом отмечено, что имеется и связь продукции цитокинов с вирусными инфекциями, в том числе и ВИЧ-инфекцией [7].

Цель исследования – провести оценку динамики цитокинового спектра при формировании различных состояний наркозависимости у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Материал и методы исследования

Проанализированы показатели в параметрах цитокинового статуса у лиц с ВИЧ и употребляющих опийный наркотик при разных состояниях его употребления. Всего было обследовано 63 наркозависимых лиц со сформированным синдромом зависимости от опиоидов, средняя стадия, ВИЧ 3, 4А стадия в возрасте – 20 до 42 лет (в среднем $31,8 \pm 5,7$ года). В состоянии интоксикации опиумом (ИО) обследован 21 человек, при абстинентном синдроме (АС) – 22, в ремиссии при употреблении опиоидов (РО) – 20. Контрольные группы составили 18 здоровых доноров (контроль 1) и 18 пациентов с ВИЧ без употребления психоактивных веществ (контроль 2), возрастные группы сопоставимы.

Диагноз наркомания был установлен на основании анамнестических, клинко-эпидемиологических данных, согласно МКБ-10, и подтвержден методом иммунохроматографического исследования на психоактивные вещества.

Материалом исследования служила сыворотка крови. Уровни ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-18, ИФН γ , ИФН α определялись методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-системы ЗАО «Вектор Бест» (г. Новосибирск). Расчеты количества цитокинов проводили путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы. Для определения различий между отдельными группами обследованных лиц применяли однофакторный дисперсионный анализ. Статистическая обработка полученных материалов произведена с применением прикладных компьютерных программ BIostat.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенный анализ динамики цитокинового спектра ВИЧ-инфицированных пациентов без признаков употребления

психоактивных веществ выявило достоверные изменения в синтезе иммуномодулирующих цитокинов ИЛ-1 β

(снижение до $2,9 \pm 0,7$ пг/мл, $p \leq 0,05$), ИЛ-18 (увеличение до 849 ± 188 пг/мл, $p \leq 0,05$) (рис. 3, 4).

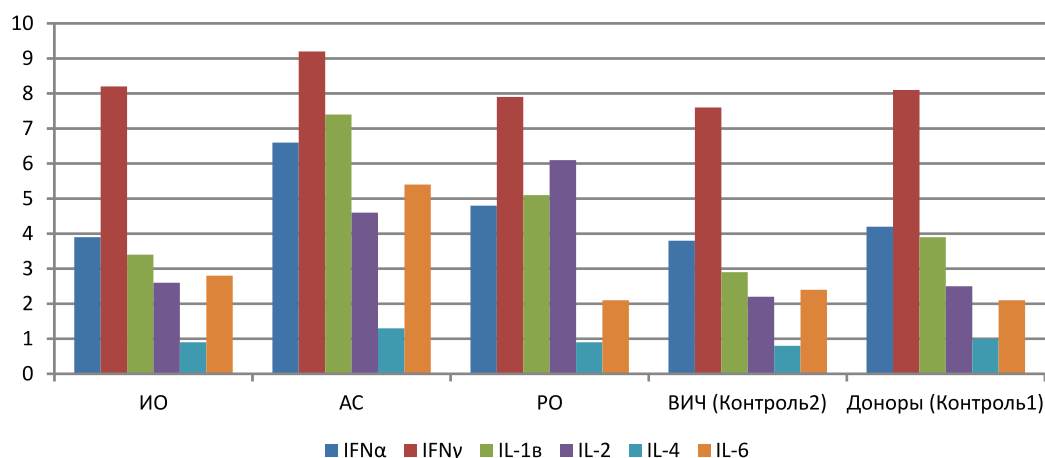


Рис. 3. Уровень цитокинов при различных состояниях опиоидной наркомании, сочетанной с ВИЧ

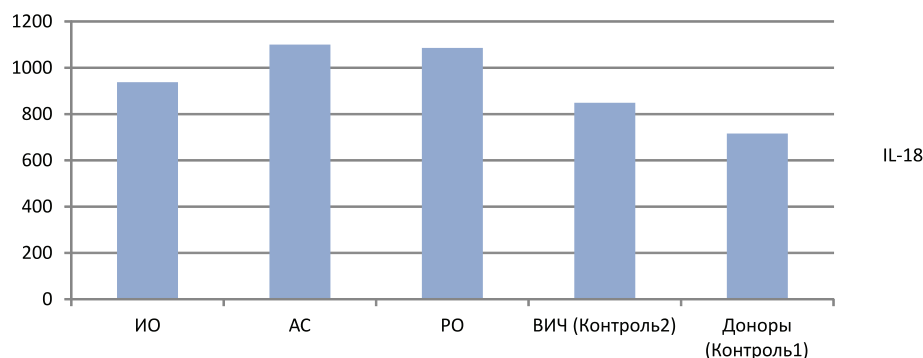


Рис. 4. Уровень ИЛ-18 при различных состояниях опиоидной наркомании, сочетанной с ВИЧ

В клинической картине синдрома отмены преобладает болевой синдром, нарушение сна, тревога, влечение к употреблению наркотика. Уровень всего цитокинового спектра при абстинентном синдроме превышал как уровень, зарегистрированный при состоянии интоксикации ($p \leq 0,05$), так и контрольные величины, за исключением противовоспалительного цитокина ИЛ-4 – разница его уровня с контролем 1 была незначительна). Всплеск цитокинов в состоянии абстиненции у пациентов с ВИЧ позволяет предположить, что в активной продукции цитокинов при выраженном иммунодефицитном состоянии задействован более широкий спектр клеток и не ограничен только системой Т-хелперов, которые поражаются в первую очередь при ВИЧ-инфекции.

Состояние ремиссии проявляется в виде тревожности, сниженного настроения, прерывистом сне, умеренном влечении к употреблению опиоидов. В данной группе

ВИЧ-инфицированных выявлен дисбаланс в продукции ИФН γ и ИЛ4 ($p > 0,05$): тенденция к снижению показателей в сравнении с контролем 1 и тенденция к росту у пациентов с ВИЧ без употребления психоактивных веществ. При этом отмечена значительная индукция синтеза нейромодулирующих цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-18 в сравнении с обеими контрольными группами.

Наши исследования позволили выявить, что на фоне угнетения цитокинового профиля при ВИЧ-инфекции происходит усугубление его дисбаланса у пациентов с наркоманией и ВИЧ, что необходимо учитывать при коморбидной патологии ВИЧ-инфицированных пациентов. Таким образом, наркотические препараты не только активируют иммунокомпетентные клетки и стимулируют значительное поступление ряда про- и противовоспалительных цитокинов в периферическую кровь, их индукция может быть также связана с клиниче-

скими проявлениями разных состояний употребления опиоидов и являться маркерами состояний опиоидной наркомании.

Изменение содержания цитокинов в соответствии с изменениями в клинической картине разных состояний опиоидной наркомании опосредовано нейромоделирующим влиянием цитокинов на такие клинические симптомы, как боль, изменения сна, тревожность, депрессивное состояние. Статистически это подтверждено всплеском цитокинов IFN α , IFN γ , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-18 при синдроме отмены, увеличением содержания IL-1 β , IL-2, IL-18 при ремиссии и снижением их в состоянии интоксикации до показателей контрольной группы 1.

Заключение

Вопрос о роли иммунной системы в регуляции когнитивных функций изучается, наличие психоиммунных взаимодействий может быть обусловлено взаимодействиями ЦНС и иммунной системы. В норме иммунологическая инактивация одних регуляторов может индуцировать изменение активности других, и наоборот, что компенсирует недостаточность факторов [5], что при ВИЧ-инфекции, сочетанной с наркозависимостью, как нами отмечено, не происходит. Изменение содержания нейромодулирующих цитокинов IFN α , IL-1 β , IL-2, IL-18 участвуют в изменении активности дофаминэргической системы, активации метаболизма биогенных аминов в мозге, активности нейронов, в том числе их роста, и другое) могут быть связаны не только с выраженностью клинической картины разных состояний опиоидной наркомании, но и тяжести течения ВИЧ-инфекции, сочетанной с наркозависимостью, а следовательно, и являться маркерами данной коморбидной патологии.

Список литературы

1. Батухтина Е.И., Невидимова Т.И., Коконова Д.Н. Продукция цитокинов сенсорная чувствительность и гендерная самоидентификация у лиц мужского пола с наркотической зависимостью // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2010. – № 6. – С. 33–36.
2. Беспалова Л.Ю. Ипохондрические расстройства у ВИЧ-инфицированных наркозависимых пациентов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – Т. 7. – № 4. – С. 18–21.
3. Гайкова О.Н., Литвинцев Б.С., Трофимова А.В. Изменения коры и белого вещества головного мозга у умер-

ших с сочетанием наркомании и ВИЧ-инфекции // Лучевая диагностика и терапия. – 2011. – № 1(2). – С. 72–77.

4. Коконова Д.Н., Батухтина Е.И., Невидимова Т.И., Найденова Н.Н. Особенности продукции цитокинов при формировании психических и поведенческих расстройств, вызванных употреблением ПАВ // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2009. – № 3. – С. 10–13.

5. Магаева С.В., Морозов С.Г. Нейроиммунофизиология. – М.: ПИК ВИНТИ, 2005. – 160 с.

6. Мотавкина Н.С., Шаркова В.А. Тенденции в иммунологических сдвигах у больных наркоманией, как показатели их иммуногенетического статуса // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2002. – № 1 (8). – С. 89–90.

7. Сотниченко С.А. ВИЧ-инфекция, сочетанная с туберкулезом в Приморском крае / С.А., Сотниченко, Е.В. Маркелова, Л.Ф. Склар, А.А. Яковлев. – Владивосток: Дальнаука, 2009. – 165 с.

8. Шаркова В.А., Панова А.Е. Состояние иммунной системы у больных наркоманией: методические рекомендации / под общ. ред. Н.С. Мотавкиной. – 2007. – С. 16–29.

References

1. Batukhtina E.I., Nevidimova T.I., Kokonova D.N. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii*, 2010, no.6, pp. 33–36.
2. Bepalova L.Yu. *Medicinskiy vestnik Bashkortostana*, 2012, Tom 7, no. 4, pp. 18–21.
3. Gaykova O.N., Litvincev B.S., Trofimova A.V. *Luchevaya diagnostika i terapiya*, 2011, no.1(2), pp. 72–77.
4. Kokonova D.N., Batukhtina E.I., Nevidimova T.I., Naydenova N.N. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii*, 2009, no. 3, pp. 10–13.
5. Magaeva S.V., Morozov S.G. *Neyroimmunofiziologiya*, Moscow: PIK VINITI, 2005, 160 p.
6. Motavkina N.S., Sharkova V.A. *Tihookeanskij medicinskiy zhurnal*, 2002, no. 1(8), pp. 89–90.
7. Sotnichenko S.A. *VICH-infekcija sochetannayastuberkulezomv Primorskoyekrai* [HIV infection, coinfection with tuberculosis in Primorsky Krai], S.A., Sotnichenko, E.V. Markelova, L.F. Sklar, A.A. Yakovlev. Vladivostok: Dal'nauka, 2009, 165 p.
8. Sharkova V.A., Panova A.E., Pod obschey redakciey N.S. Motavkinoy, *Sostoyaniye immunnnoy sistemy u bol'nyh narkomaniy* [Statetion of the immune system in patients with drug addiction], *Metodicheskie rekomendacii*, Vladivostok, 2007, 29 p.

Рецензенты:

Коршукова О.А., д.м.н., руководитель научного отдела, ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток;

Иванис В.А., д.м.н., профессор, кафедра инфекционных болезней, ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 29.07.2014.