

УДК 616.89–008.441.33–091:612.017.1

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ ОРГАНОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ОПИАТНОЙ НАРКОМАНИИ

Гасанов А.Б.

Объединение «Судебно-медицинская экспертиза и патологическая анатомия», Баку, Азербайджан

Изучена морфология органов иммунной системы в 219 аутопсиях умерших опиатных наркоманов. ВИЧ-инфекция была исключена. Выявленные иммунные нарушения отличаются стадийностью развития и характеризуется инверсией иммунорегуляторного индекса, атрофией тимуса, Т-зон и в 37,4% наблюдений фолликулярной гиперплазией В-зон с нарушенной архитектоникой лимфоидных фолликулов, развитием в 26,5% случаев лимфаденопатии и спленомегалии, как и при ВИЧ-инфекции. Инфицирование вирусами гепатитов В и С усиливает атрофию Т- и гиперплазию В-зон, особенно селезенки и лимфоузлов ворот печени.

Ключевые слова: опиатная наркомания, морфология иммунной системы.

При опиатной наркомании около половины больных погибает от оппортунистических инфекций, развивающихся на фоне вторичного иммунодефицитного синдрома. Он характеризуется повышенным апоптозом лимфоцитов, дефицитом Т-хелперов с инверсией соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры, снижением количества NK-клеток, нарушением антителогенеза, фагоцитоза, цитокинового и хемокинового баланса [1, 4, 7, 10, 11, 12, 14, 16]. Результаты изучения морфологии органов иммунной системы при опиатной наркомании противоречивы. По данным одних исследователей развивается генерализованная атрофия, других – сочетание атрофии Т-зон с гиперплазией В-зон лимфоидной ткани [2, 3, 5, 6, 8, 9, 13, 15, 17]. В 80-е годы была описана «асимптомная лимфаденопатия» и спленомегалия у опиатных наркоманов, не инфицированных ВИЧ-инфекцией или вирусами гепатитов В и С [18]. Однако в настоящее время принято считать, что такие изменения все же представляют собой результат этих не диагностированных инфекций [2, 9, 13].

Целью исследования явилось изучение функциональной морфологии органов иммунной системы при хронической парентеральной опиатной наркомании.

Материал исследования составили 219 аутопсийных наблюдений умерших опиатных наркоманов (213 мужчин и 6 женщин в возрасте 16-38 лет). Методом тонкослойной хроматографии во всех случаях выявляли в биопробах наличие опиатов. Группа сравнения состояла из 65 аутопсий умерших, страдавших хронической алкогольной интоксикацией или алкоголизмом (58 мужчин и 7 женщин в возрасте 21-42 лет), контрольная группа – из 20 аутопсий умерших от механических травм, не совместимых с жизнью, без заболеваний или экзогенных интоксикаций (17 мужчин и 3 женщины в возрасте 16-35 лет). Исключали наблюдения с ВИЧ-инфекцией, острыми или активными хроническими вирусными гепатитами, циррозами печени, гематологическими и онкологическими заболеваниями. В зависимости от установленной длительности наркомании, с учетом данных литературы о стадийности развития иммунных нарушений [7], наблюдения основной группы были разделены на три подгруппы: с наркоманией, давностью менее 1 года, от 1-го до 2-х лет и более 2-х лет – до 10,5 лет. Инфицирование вирусами гепатитов В и С методом иммуноферментного анализа было выявлено в 88,6%, сочетание с хронической алкогольной интоксикацией – в 23,7% случаев. Тимус, селезенку, лимфа-

тические узлы (средостения, парааортальные, брыжеечные и ворот печени), групповые и солитарные лимфатические фолликулы кишечника изучали с помощью стандартных гистологического, иммуноморфологического (выявляли экспрессию Ki-67, CD4, CD8, IgG, IgM и IgA) и морфометрического методов. Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью общепринятых методов вариационной статистики (пакет статистических программ «Statgraphix», версия «Stadia» и программа Statsoft Inc.99, USA).

Результаты исследования показали, что в 38,8% наблюдений опиатной наркомании причинами смерти являются тяжелые бактериальные инфекции, из них в 12,8% случаев – пневмонии, в 10,9% - инфекционный «героиновый» эндокардит, в 8,7% - туберкулез, в 6,4% - септикопиемия. По мере роста длительности наркомании с 1 до 10 лет их частота увеличивается с 19,2% до 53,8%. Морфологические признаки вторичного иммунодефицитного синдрома выявлены в 98,6% наблюдений, из них в 97,5% - при длительности наркомании менее 1 года, в 98,7% - 1-2 года и в 100% - 2-10,5 лет. При наркомании с инфекционными заболеваниями и/или хронической алкогольной интоксикацией, а также у умерших в период абстиненции, морфологические признаки иммунных нарушений присутствовали во всех случаях. Для наркомании не осложненной бактериальными инфекциями характерно сочетание атрофии Т- и разной степени гиперплазии, реже – атрофии В-зон периферических лимфоидных органов и внутридольковых периваскулярных пространств тимуса.

В тимусе повышенены число и размеры кистозно-измененных и обызвествленных телец Гассала. Следует уточнить, что отсутствие инфекционных заболеваний не подразумевает при опиатной наркомании исключения антигенной стимуляции, впервых, в связи с парентеральным введением массивных доз разнообразных антигенов при очередной инъекции наркотиков (морфин также является антигеном) [16], во-вторых, – из-за наличия хронических очагов инфекции, не явившихся основным

заболеванием (пиодермия, фурункулез, очаговая пневмония, пиелонефрит и т.д.).

Гиперплазия В-зон периферических лимфоидных органов сопровождается формированием лимфоидных фолликулов с нарушенной архитектоникой. Они отличаются крупными (нередко гигантскими, сливными, неправильной формы) светлыми центрами, в которых снижена пролиферативная активность и выражен апоптоз лимфоцитов, число лимфобластов, накапливаются эозинофильные белковые массы, появляются группы малых лимфоцитов, оказавшиеся, главным образом, Т-супрессорами. Мантийная зона неравномерно сужена и также содержит больше Т-супрессоров, чем Т-хелперов. При этом обнаружено снижение продукции иммуноглобулинов (кроме IgM). Такая фолликулярная гиперплазия диагностирована в 37,4% наблюдений (в 100% случаев без бактериальных инфекций и хронической алкогольной интоксикации, в 6,2% – в остальных наблюдениях). В 26,5% наблюдений (в 16% - при наркомании длительностью до 1 года, в 66,7% – 1-2 года и в 33,3% – 2-10,5 лет) она приводила к генерализованной лимфаденопатии и спленомегалии. Эти изменения сходны по морфологическим особенностям с лимфаденопатией при ВИЧ-инфекции, но последнее было исключено во всех изученных наблюдениях. Можно предположить, что фолликулярная гиперплазия с формированием аномальных лимфоидных фолликулов – общий признак иммунных дефицитов с инверсией иммунорегуляторного индекса в условиях антигенной стимуляции. Следовательно, описанная в 80-е годы «асимптоматичная лимфаденопатия наркоманов» [18] была преждевременно отвергнута и объяснена влиянием исключительно ВИЧ-инфекции. У опиатных наркоманов с неактивными хроническими гепатитами В и С усиливается атрофия Т- и гиперплазия В-зон лимфоидной ткани, дефицит Т-хелперов и инверсия индекса Т-хелперы/Т-супрессоры. Персистирующая фолликулярная гиперплазия наиболее выражена в лимфатических узлах ворот печени и в селезенке. Развитие бактериальной инфекции, сочетание с хронической алкогольной интоксикацией и абстин-

ненция более 2-3-х недель сопровождаются выраженной атрофией Т-зон и в 93,8% наблюдений – атрофией В-зон лимфоидной ткани. В 0,5-3,2% наблюдений в ткани тимуса и окружающей его жировой клетчатке, лимфатических узлах и селезенке выявлены типичные периваскулярные саркоидоподобные «тальковые» гранулемы со склерозом и гиалинозом. Развитие таких гранулем (от единичных, перифокально к месту инъекции а также в ткани легких и до генерализованных форм) типично для любых парентеральных видов наркомании и вызвано примесью к плохо очищенным НС талька и других инертных веществ [2, 6]. Такие гранулемы следует дифференцировать с различными грануломатозными заболеваниями, которые могут возникать при наркомании.

Изменения органов иммунной системы, выявленные у опиатных наркоманов, позволяет выделить три стадии развития иммунодефицитного синдрома – становления, компенсации и декомпенсации. Длительность стадий индивидуальна, зависит от многих факторов, но в целом выделение групп наблюдений с давностью наркомании до 1 года (I стадия), более 1 и до 2-х лет (II стадия) и свыше 2-х лет, до 10,5 в проведенном исследовании (III стадия), оказалось адекватным для выявления их особенностей. I стадия отличается наиболее гетерогенными изменениями органов иммунной системы и соответствует фазе становления иммунного дефицита. Для нее характерны: дефицит Т-хелперов с инверсией индекса CD4⁺/CD8⁺, снижение пролиферативной активности лимфоцитов и продукция иммуноглобулинов (кроме IgM); атрофия истинной паренхимы тимуса в сочетании с различной степенью выраженностью гиперплазии внутридолльковых периваскулярных пространств и увеличением числа и размеров телец Гассаля; атрофия Т- и атрофия или гиперплазия В-зон периферической лимфоидной ткани (при персистирующей фолликулярной гиперплазии – формирование лимфоидных фолликулов с нарушенной архитектоникой). Последнее может приводить к развитию лимфаденопатии и спленомегалии. II стадия отличается стереотипными изменениями органов иммунной системы и соот-

ветствует, в основном, фазе компенсации синдрома иммунного дефицита. Развиваются: умеренно выраженный дефицит Т-хелперов с инверсией в части случаев индекса CD4⁺/CD8⁺, нарушение продукции иммуноглобулинов с повышенной выработкой IgM и IgG; умеренно выраженная атрофия истинной паренхимы тимуса в сочетании с гиперплазией внутридолльковых периваскулярных пространств, увеличением числа и размеров телец Гассаля (общий объем паренхимы тимуса вместе с внутридолльковыми периваскулярными пространствами может быть увеличен, в отдельных случаях развивается лимфофолликулярная гиперплазия); умеренно выраженная атрофия Т- и, чаще, гиперплазия В-зон периферических лимфоидных органов с формированием лимфоидных фолликулов с нарушенной архитектоникой (персистирующая фолликулярная гиперплазия, спленомегалия, лимфаденопатия). В красной пульпе селезенки – склероз, гемосидероз, миелоз (независимо от наличия инфекционных заболеваний), скопления макрофагов с частицами талька в цитоплазме (или «тальковые» гранулемы). III стадия также характеризуется стереотипными изменениями органов иммунной системы и соответствуют фазе декомпенсации синдрома иммунного дефицита. Для нее типичны: выраженный дефицит Т-хелперов с инверсией индекса CD4⁺/CD8⁺; снижение пролиферативной активности лимфоцитов и продукция иммуноглобулинов; выраженная атрофия как истинной паренхимы, так и внутридолльковых периваскулярных пространств тимуса с увеличением числа обызвествленных телец Гассаля; выраженная атрофия Т- и В-зон периферических лимфоидных органов; в красной пульпе селезенки – склероз, гемосидероз, миелоз и скопления макрофагов с частицами талька в цитоплазме (или «тальковые» гранулемы). Стадийный характер поражения органов иммунной системы при опиатной наркомании нарушается при ее сочетании с бактериальными инфекциями, хронической алкогольной интоксикацией или в период абstinенции, когда, независимо от длительности наркомании, развиваются изменения, свойственные III стадии иммунных нарушений.

Таким образом, вторичный иммунодефицитный синдром при опиатной наркомании морфологически выявляется в 98,6% наблюдений и характеризуется дефицитом Т-хелперов с инверсией индекса Т-хелперы/Т-супрессоры; снижением пролиферативной активности лимфоцитов и продукции иммуноглобулинов (кроме IgM); атрофией истинной паренхимы тимуса с увеличением числа и размеров кистозных и обызвествленных телец Гассаля; атрофией Т- и в 37,4% наблюдений (без бактериальных инфекций и хронической алкогольной интоксикации) персистирующей фолликулярной гиперплазией В-зон периферических лимфоидных органов с нарушенной архитектоникой лимфоидных фолликулов. Она является причина развития в 26,5% наблюдений генерализованной лимфаденопатии и спленомегалии. Такие проявления иммунных нарушений сходны с лимфаденопатией при ВИЧ-инфекции, в их основе лежит дефицит Т-хелперов и антигенная стимуляция. Следует выделять три стадии развития иммунодефицитного синдрома – становления (I), компенсации (II) и декомпенсации (III). Их длительность в среднем соответствует давности употребления опиатов менее года, от года до двух лет и более трех лет. При присоединении бактериальных инфекций или хронической алкогольной интоксикации, в период абстиненции, независимо от длительности наркомании, развиваются изменения, свойственные III стадии иммунных нарушений. Инфицирование вирусами гепатитов В и С усиливает атрофию тимуса и Т-, но гиперплазию В-зон периферических лимфоидных органов, особенно селезенки и лимфатических узлов ворот печени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гамалея Н.Б., Ульянова Л.И., Хотовицкий А.В. и др. // Вопросы наркологии. 2001. № 4. С. 50.

2. Кригер О.В., Могутов С.В., Бутовский Д.И. и др. // Суд.-мед. экспертиза. 2001. № 2. С. 9.
3. Лунькова Л.К., Макарова О.В., Каниболовецкий А.А., Миткова С.В. // Архив патологии. 2002. Т. 64, вып 4. С. 21.
4. Мотовкина Н.С., Шаркова В.А. // Тихоокеанский медицинский журнал. 2002. № 1. С. 89.
5. Орловская А.В., Богомолова И.Н., Чернов Н.В. // Суд.-мед. экспертиза. 2004. № 4. С. 21
6. Пиголкин Ю.И., Богомолов Д.В. // Архив патологии. 2002. Т. 64, вып. 1. С. 3.
7. Рисберг В.Ю. Особенности иммунного статуса и апоптоз лимфоцитов при опийной наркомании: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Уфа, Уфимский государственный медицинский университет, 2002. 27 с.
8. Солодун Ю.В., Лелюх Т.Д., Маслаускайте Л.С. и др. // Суд.-мед. экспертиза. 2001. № 6. С. 6.
9. Сорокина В.В. Висцеропатология и причины смерти при наркомании: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Омск, Омская медицинская академия, 2004. 19 с.
10. Arora P.K., Fride E., Petitto J. et al. // Cell. Immunol. 1990. Vol. 126. № 4. P. 343.
11. Des Jarlais D.C., Friedman S.R., Hopkins W. // Ann. Intern. Med. 1985. Vol. 103. № 11. P. 755.
12. Friedman H., Newton C., Klein T.W. // Clinical Microbiology Reviews. 2003. Vol. 16. № 2. P. 209.
13. Kringsholm B., Christoffersen P. // Forensic Science International. – 1987. Vol. 34. № 4. P. 245.
14. Mathew J., Addai T., Anand A. // Arch. Intern. Med. 1995. Vol. 155. № 15. P. 1641.
15. McCarthy L., Wetzel M., Sliker J.K. et al. // Drug Alcohol Depend. 2001. Vol. 62. № 2. P. 111.
16. Rezza G., D'Egidio P., Lepri A.C. et al. // Addict. Biol. 1997. Vol. 2. № 2. P. 201.
17. Risdahl J.M., Khanna K.V., Peterson P.K., Molitor T.W. // J. Neuroimmunol. 1998. Vol. 83. № 1-2. P. 4.
18. Toccanier M.F., Kapanci Y. // Virchows Arch. A. Pathol. Anat. Histopathol. 1985. Vol. 406. № 2. P. 149.

**FUNCTIONAL MORPHOLOGY OF IMMUNE SYSTEM ORGANS
AT OPIATE NARCOMANIA**

Gasanov A.B.

«Forensic medical expertise and Pathological anatomy» Unification, Baku, Azerbaijan

Morphology of the organs of immune system is investigated in 219 autopsy cases, which died by reason of opiate narcomania. HIV-infection was excluded. Revealed immune disorders are differ according to staging of development and characterized by inversion of immunoregulation index, atrophy of the thymus and T-zones, follicular hyperplasia of B-zones with broken architectonics of lymph nodes in 37,4% of cases, development lymphadenopathy and splenomegaly in 26,5 % of cases, as at HIV-infection. Atrophy of T-zone and hyperplasia of B-zones (especially in spleen and hepatic hiliar lymph nodes) intensify at HBV and HCV infection.

Keywords: opiate narcomania, immune system morphology.