

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОПИЙНОЙ НАРКОМАНИИ

Ковалев И.А.^{1,2}, Шаркова В.А.¹

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

²ГБУЗ «Краевой наркологический диспансер», Владивосток, e-mail: reindgerow@yandex.ru

Данное исследование представляет собой научный обзор по теме «Клинико-иммунологические особенности опийной наркомании», где оценены распространенность, иммунологические факторы, клинические проявления и современные взгляды на патогенез опийной наркомании, участие иммунной системы в формировании зависимости от опийного наркотика, основанные на анализе современной научной литературы. Несмотря на тенденцию к снижению заболеваемости опийной наркоманией, она продолжает оказывать значительное влияние на ряд патологий, в том числе и на рост ВИЧ-инфекции. Интерлейкины, проявляя свое нейромоделирующее действие, не только играют важную роль в иммунологических и нервных процессах, но и оказывают свое действие на психические функции человека и его поведение. Коморбидность ВИЧ-инфекции и опийной наркомании вызывает комбинированное повреждение нейронов мозга, что ведет к более грубым и стойким нарушениям. **Вопрос о роли нейромоделирующих цитокинов по-прежнему требует к себе пристального внимания.**

Ключевые слова: цитокины, опийная наркомания, ВИЧ-инфекция, иммунопатогенез

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF OPIATE ADDICTION

Kovalev I.A.^{1,2}, Sharkova V.A.¹

¹FGBOU VPO «Vladivostok State Medical University of Ministry of Health of Russia», Vladivostok, e-mail: valexsh@mail.ru

²GBUZ «Regional Drug Dispensary», Vladivostok, e-mail: reindgerow@yandex.ru

This study is a literature review on the theme «Clinical and immunological features of opiate addiction», which evaluated the prevalence, immunological factors, clinical manifestations and current views on the pathogenesis of opium addiction, the immune system involved in the formation of dependence on opium drug, based on an analysis of recent scientific literature. Despite the downward trend in the incidence of opioid addiction, it continues to have a significant impact on the growth of HIV. Interleukins neyromodeliruyuschee showing its effects play an important role not only in the immune and nerve processes, but also exert their effects on the mental functions of man and his behavior. Comorbidity HIV and opiate addiction is a combined damage of neurons in the brain, which leads to a more rough and persistent violations. The role of cytokines neyromodeliruyuschih still requires close attention.

Keywords: cytokines, opiate addiction, HIV infection, immunopathogenesis

В России уровень наркозависимости в течение последних лет имеет тенденцию к снижению, по-прежнему оставаясь на высоком уровне. Приморье входит в десятку территорий с высокой распространенностью наркомании. Особое место в структуре наркологических расстройств занимает опийная наркомания. Первичная заболеваемость опийной наркоманией в Приморском крае составила в 2015 г. 9,9 на 100 тыс. населения, что выше, чем в РФ, в 1,6 раза (6,1 на 100 тыс. населения). Пораженность опийной наркоманией в 2015 г. составила 163 на 100 тыс. населения, что выше, чем в РФ, в 1,04 раза (157 на 100 тыс. населения). Изменения социально-демографической, экономической ситуации в Дальневосточном регионе, в частности в Приморском крае, взаимосвязаны с ростом заболеваемости и болезненности социально значимых заболеваний, к которым относятся наркомания и ВИЧ-инфекция [37]. Они поражают молодежь, ведут к изоляции из социума,

больные не работают, получают раннюю инвалидизацию, что ведет к увеличению затрат на лечение, необратимые изменения ведут к смертности в молодом возрасте [38, 39].

Доля наркопотребителей среди пациентов с ВИЧ-инфекцией составляет около 60%. Доля ВИЧ-инфицированных среди наркопотребителей составляет около 10–20%, что требует значительных усилий по профилактике ВИЧ-инфекции в среде потребителей для дальнейшего предотвращения и распространения. Учащение заболеваний, вызванных оппортунистическими инфекциями, связано с развитием иммунодепрессии на фоне увеличения антигенной и психоэмоциональной нагрузки на организм человека. Именно внутривенное употребление наркотиков создало широкое поле для распространения ВИЧ-инфекции на фоне сниженной критики и отсутствия достаточной информации о ее передаче в популяции потребителей наркотических веществ. Сочетание наркомании с ВИЧ-инфекцией сопровождается более тяжелым течением заболевания, тяжелой депрессией иммунной системы. Ситуация осложняется тем, что для проведения антиретровирусной терапии требуется отказ от употребления психоактивных веществ, а это требует больших усилий на фоне выраженной депрессии от полученных заболеваний. Показатели качества жизни у ВИЧ-позитивных пациентов с опийной зависимостью более низкие, что свидетельствует о недостаточности базисного курса терапии для нормализации качества жизни и необходимости использования более длительных комплексных реабилитационных программ для ВИЧ-позитивных пациентов с опийной зависимостью [28].

Таким образом, опийная наркомания, сочетанная с ВИЧ-инфекцией, ведет к более тяжелому течению заболеваний, более ранней и неминуемой смерти. Суицидальное поведение таких больных резко повышено. Среди завершенных суицидов заражение ВИЧ-инфекцией явилось ведущим фактором самоубийства у 50% больных [17, 28], что также подчеркивает актуальность изучения данной проблемы.

Недостаточные знания патогенеза наркомании, особенность влияния наркотической интоксикации на антигенные структуры органов и организма наркозависимых больных, особенность реакции иммунокомпетентной системы требуют не только изучения особенностей иммунопатогенеза при наркозависимости, но и систематизации имеющихся данных. Разбросанность информации, потребность в определении новых задач иммунопатогенеза при опийной наркозависимости, в том числе сочетанной с ВИЧ-инфекцией, потребовали провести обзор научной литературы по данной проблеме.

Клинико-иммунологические особенности опийной наркомании. Наркотические вещества оказывают необратимое влияние на организм человека и его жизнедеятельность. Опийный наркотик специфически влияет на отдельные структуры мозга, что ведет к формированию зависимости от наркотических веществ, оказывает токсическое поражение на

все органы и системы человека, и последствием осложнений может являться смерть. Не исключено, что воздействие опиоидного наркотика на геном влияет на предрасположенность потомства к наркомании [37]. Опиаты изменяют в разных отделах мозга экспрессию гена *c-fos*, который является мессенджером нейрохимической информации в специфические генетические структуры. 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 [4, 12, 13, 37].

Нейрофизиологические механизмы формирования наркотической зависимости при опиоидной наркомании находятся в стволовых и лимбических структурах мозга, которые участвуют в регуляции эмоционального состояния, настроения, мотивационной сферы, психофизического тонуса и поведении человека. Наркотики, изменяя метаболизм нейромедиаторов, формируют развитие зависимости, оказывая влияние на систему подкрепления через механизмы метаболизма нейромедиаторов в них. Воздействие наркотиков приводит к интенсивному выбросу нейромедиаторов, в первую очередь дофамина, что создает возбуждение системы подкрепления, которая, воздействуя на участки мозга, вызывает эмоционально положительное переживание [1]. Свободные катехоламины быстро разрушаются, а мозг требует нового воздействия. Повторные употребления наркотика истощают запасы нейромедиаторов, что снижает степень возбуждения участков мозга и проявляется клинически в виде сниженного настроения, апатии, тоски, дискомфорта, потребности в новой дозе; прием наркотика улучшает эмоциональную картину. Так формируется порочный круг. При абстинентном синдроме выброса катехоламинов не происходит, а усиленный их синтез сохраняется, и накопившийся дофамин формирует клиническую картину психической сферы: возбуждение, напряжение, нарушение сна. Дефицит дофамина в зонах мозга является основой патологического влечения к наркотику и рецидиву опиоидной наркомании [14, 37].

Реализацию действия наркотика обеспечивают эндогенные опиаты, энкефалины и опиатные рецепторы мозга, которые участвуют в механизмах боли и мотивационных процессах. Сложный характер взаимоотношений медиаторных систем (холинергической, серотонинергической и др.) оказывает разностороннее влияние на нейроны мозга, вызывая различные эмоциональные и поведенческие реакции. Опиоиды оказывают влияние на ускоренный синтез либо разрушение медиаторов нервной системы. Истощение и расстройство в системе «свободнорадикального окисления» ведет к развитию органической патологии мозга. ЦНС взаимодействует с иммунной системой посредством иннервации

лимфоидных органов отдельных иммунных клеток, которые являются движущимися чувствительными органами для ЦНС, синтезируя местные и системные нейропептиды при стимуляции. Они информируют мозг о повреждениях и активируют нейроэндокринную систему к защите [7, 34]. Опиатные рецепторы участвуют в регуляции функциональной активности антителообразующих клеток, оказывая влияние на развитие иммунного ответа. Опиатные рецепторы μ - и δ -типа широко представлены на клетках иммунной системы и играют важную роль в процессах иммунорегуляции [2].

Интерлейкины обеспечивают взаимодействие между центральной нервной и иммунной системами. Иммунная система совместно с нервной и эндокринной формируют систему гомеостаза в организме, причем сигнальные белковые молекулы задействованы как в нейросинапсах, так и иммунных взаимодействиях [24]. При формировании наркозависимости цитокины оказывают влияние на нейромедиаторные системы мозга, тем самым влияют на содержание норадреналина, серотонина, ацетилхолина, дофамина, которые играют немаловажную роль в развитии зависимости от наркотиков. Результаты оценки динамики функционирования иммунной системы могут отражать длительность течения наркомании. Маркерами опишной наркомании могут являться фрагменты опиатных и глутаматных рецепторов. При наркомании цитокиновый профиль смещается в сторону гуморального иммунологического ответа. Ряд медиаторов (IL-1, IL-10 и др.), присутствующих в ЦНС, участвуют в формировании ряда неврологических нарушений. Уровень их изменяется не только в мозге, но и в периферической крови, активность периферического пула цитокинов предопределяет риск развития заболевания. Тесное взаимодействие нервной и иммунной системы предполагает участие нейроиммунных механизмов в развитии аддиктивного поведения. Действие цитокинов на мозг обеспечивается как гуморальными, так и нейрональными механизмами. Цитокины проникают через гематоэнцефалический барьер с использованием специальных белков-переносчиков, за счет простагландинового транспорта и в местах повышенной проницаемости барьера. Нейрональные механизмы реализуются в результате взаимодействия цитокинов с рецепторами на афферентных волокнах блуждающего нерва или сенсорных нейронах вегетативной нервной системы. IL-1, IL-2, IL-6, INF α и INF γ способны вызывать болезненное состояние, проявляющееся в снижении активности, подавлении когнитивных функций, ангедонии и других симптомов, характерных для депрессивного состояния в период абстинентного синдрома. Рецепторы IL-1 β в большой концентрации представлены в клетках гиппокампа, отделах, отвечающих за когнитивные функции мозга. IL-1 β и другие цитокины активно продуцируются в ишемизированном мозге. Установлены изменения IL-1 β при выявлении поражения нервной ткани, сопровождающим

патологию деменций при интенсивных и длительных воспалительных процессах. В крови накапливаются провоспалительные цитокины: IL-1 β , TNF- α , IL-6 [16, 29, 40].

При опиийной и героиновой наркомании под влиянием наркотических средств происходят снижение продукции эндогенных опиоидов, экспрессия системы опиоидных рецепторов на поверхности клеток иммунной системы, увеличение активности CD4+ лимфоцитов и активация CD8+ лимфоцитов. Употребление опиоидов создает предпосылки для развития иммунодепрессивного состояния. Подавляются гиперчувствительность замедленного типа, естественная киллерная активность, снижается фагоцитарная активность. При героиновой наркомании отмечается дефицит Т-системы иммунитета, что проявляется в уменьшении относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов [35, 37].

Прием наркотиков, содержащих различные примеси инфектов, вызывает ответные реакции организма на чужеродный агент. Сдвиги иммунной системы в свою очередь приводят к изменению естественного кислотно-щелочного баланса в кислую сторону и нарушениям газообмена, тем самым создавая благоприятную среду для развития микроорганизмов и развития хронического ответного воспаления. Цитокины синтезируются в ответ на повреждение тканей, происходит выброс низкомолекулярных медиаторов воспаления: гистамина, простагландинов, ответственных за развитие воспалительной реакции в полном объеме. Макрофаг фагоцитирует патоген, проводит презентацию его антигенных детерминант и выбрасывает ряд цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α , INF γ), активируя другие клетки — участники процесса. Наличие иммуногена на мембране макрофага в сочетании с активирующими стимулами инициирует пролиферацию Th0, выработку ими IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , INF γ , а также их дифференцировку. При этом IL-12 способствует образованию Th1, а IL-4 — Th2, ростовыми факторами для которых являются соответственно IL-2 и IL-4. Цитокины, продуцируемые Th1, обеспечивают развитие клеточных механизмов защиты, активируя макрофаги — эффекторные клетки реакции гиперчувствительности замедленного типа, а также способствуя активации цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) через продукцию соответствующих иммуномедиаторов. Результатом действия медиаторов, синтезируемых Th2, являются активация В-лимфоцитов и синтез последними антител. Развитие представлений об иммунопатогенезе при наркомании имеет значение для поиска новых направлений ранней диагностики, лечения, профилактики и прогноза заболевания [15, 37, 48, 49].

При наркозависимых процессах принципиальное значение имеет определение типа иммунного ответа: Th1-реакции клеточного иммунитета или Th2-реакции гуморального иммунитета. Инициация воспаления всегда связана с продукцией IL-1 и ФНО α . INF γ является маркером субпопуляции Th1 и отрицательным сигналом для Th2. Th1-клетки и

продуцируемые ими цитокины (IL-2, INF γ , ФНО α), играя ведущую роль в защите организма от внутриклеточной инфекции, активируя антимикробную активность макрофагов, обладают наибольшей чувствительностью к активационно-индуцированному апоптозу, что приводит к нарушению цитокинового баланса. INF γ является надежным маркером субпопуляции Th1 и отрицательным сигналом для Th2. Противовоспалительный же цитокин IL-10 не только подавляет продукцию INF γ Т-лимфоцитами, NK-клетками, но и тормозит пролиферативный ответ Т-клеток на антигены и митогены, угнетает способность моноцитов представлять антигены Th-клеткам и продуцировать ими провоспалительные цитокины [40].

Механизмы нейровоспаления в развитии опиоидной наркомании могут играть важную роль в повышении толерантности к опиоидам. Уровень толерантности характеризует этап опиоидной зависимости, связанной с продукцией провоспалительных цитокинов. Относительно высокий уровень продукции IL-1 β может играть защитную роль в развитии зависимости, поскольку отмечено участие этого цитокина в формировании опиоидной гипоалгезии [22, 46]. Изменение уровня цитокинов в течение времени после введения героина связано с тем, что стимулирующее действие морфина связано с центральными опиоидными рецепторами, тогда как угнетающее действие опосредовано периферическими опиоидными и неопиоидными рецепторами. Влияние наркотика на секрецию этих цитокинов устранялось налтрексоном, что свидетельствовало о происходящих процессах на уровне классического опиоидного рецептора. Уровень противовоспалительного цитокина IL-10 оставался неизменным. В механизме такой иммуносупрессии на клеточный иммунитет играет роль дифференцировка хелперных Т-лимфоцитов (Th0) в Th2-клетки. Хроническое введение морфина приводит к снижению содержания белков IL-2, INF γ (синтезируются Th1-клетками) и, наоборот, повышению уровня IL-4 и IL-5 (синтезируются Th2-клетками) пропорционально длительности введения наркотика. Морфин способствовал увеличению продукции провоспалительных цитокинов (IL-1 β , INF γ), но оказывал супрессивное влияние на продукцию противовоспалительных цитокинов (IL-2, IL-4, IL-10) [9, 35, 40].

Со стажем заболевания снижается фагоцитарная активность, отмечается снижение IL-1, IL-8, INF γ . Преобладание субпопуляций Th2-лимфоцитов, нарастание активности IL-10 и, как следствие, дефект синтеза INF γ свидетельствуют в пользу формирования Th2-иммунного ответа у больных наркоманией. Длительность употребления опиатов характеризуется повышенным апоптозом лимфоцитов, дефицитом Т-хелперов, снижением количества NK-клеток, нарушением антителогенеза, фагоцитоза, цитокинового баланса [40].

Интоксикация опиумом с длительностью употребления до 1 года характеризуется выраженной стимуляцией противовоспалительного цитокина IL-10, провоспалительных цитокинов (IL-1, ФНО α), что свидетельствует о смешанном Th1/Th2 типе иммунного ответа.

Период зависимости от 1 до 3 лет показывает дальнейшее повышение уровня IL-10 при нормальных значениях INF γ у пациентов с опиатной и полинаркоманией и переключение на Th2-иммунный ответ. Дефицит INF γ через 3 года зависимости, рост IL-10 свидетельствуют о Th2 типе иммунного ответа при всех видах наркомании [9, 40]. Абстинентный синдром у больных героиновой наркоманией показал, что пролиферативная активность В-лимфоцитов у больных опишной наркоманией снижена. Уровень провоспалительных цитокинов IL-1, ФНО- α и INF γ снижается. Происходит сдвиг дифференцировки Т-хелперов в направлении Т-клеток 2-го типа в результате угнетения синтеза IL-12, который способствует дифференцировке в направлении Т-клеток 1-го типа. При опиоидном абстинентном состоянии выявлены Т-клеточный иммунодефицит и активация факторов гуморального иммунитета, повышение активности АСТ, АЛТ [5, 8, 9, 25].

Сдвиги иммунологических показателей у больных с аддиктивными расстройствами связаны с нейромедиаторными и нейрофизиологическими изменениями, а также и прямым действием психоактивных веществ на иммунокомпетентные клетки. Схема формирования нейроиммунопатологии включает в себя нарушение иммунорегуляторных функций ЦНС и развитие вторичного иммунодефицитного состояния, усиленный синтез антител к нейромедиаторам, повышенную продукцию цитокинов. Периферическое и центральное действие цитокинов приводит к усилению активности нейронов, составляющих очаг патологически усиленного возбуждения. Возникает порочный круг, сопровождающийся непрерывным течением патологического процесса. Общность структур ЦНС, отвечающих за болевую, обонятельную и иммунную чувствительность, предполагает совместное участие этих систем в возникновении аддиктивных расстройств. Имеются данные о взаимосвязи иммунного ответа и болевой чувствительности [19, 37, 45].

Баланс между оппозиционными цитокинами IL-10 и INF γ определяет степень защиты от инфекции и генерацию активности макрофагов и гуморальных факторов. Нарушения баланса при наркозависимости влекут присоединение различных инфекций, дефицит клеточного ответа иммунной системы, функциональную недостаточность эффекторных механизмов клеточного звена иммунитета, влияющего на тяжесть течения присоединившейся инфекции. Инфекционный синдром, характерный для пациентов с опиоидной наркоманией, может быть как причиной, так и следствием этих сложных процессов [22, 46].

Основные причины смерти у больных наркоманиями — это тяжелые инфекции, которые являются следствием нарушений функций иммунитета. Ослабление иммунитета приводит также к увеличению частоты возникновения у этого контингента опухолей, развитию аутоиммунных заболеваний, нарушению регенерации тканей [11, 30, 44].

Таким образом, накопленный к настоящему времени фактический материал позволяет предполагать, что иммунная система регулирует физиологические функции организма и, в частности, функции нервной системы при опиоидной наркомании. Ряд авторов предполагает, что ключевым фактором нейроиммунокоммуникации являются цитокины [26]. Роль нейромоделирующих цитокинов в формировании состояний наркозависимости не изучена, не оценена их критериальная ценность.

Клинико-иммунологические особенности при ВИЧ-инфекции. ВИЧ в первую очередь поражает клетки, содержащие специфический для него рецептор CD4+. Этот рецептор имеют в большом количестве Т-хелперы, в меньшем — макрофаги и моноциты. Вирус распознает CD4 рецепторы с помощью своего белка gp120. Вирус может находиться неактивированным в ядре, но в конечном итоге он встраивается в хромосому клетки-мишени. С момента активации вируса микробными антигенами или другими иммунными клетками начинается болезнь — СПИД. Зараженные вирусом Т-хелперы гибнут вследствие апоптоза. Т-киллеры распознают и разрушают Т-хелперы, инфицированные вирусом. Разрушение Т-хелперов ведет к снижению экспрессии мембранных рецепторов у В-лимфоцитов к IL-2, нарушается синтез IL-4, IL-5, IL-6, в результате нарушается система Т-киллеров. Происходит подавление активности систем комплемента и макрофагов. Макрофаги и моноциты, инфицированные вирусом, долго не гибнут, но они не способны удалить вирус из организма. Гибель Т-хелперов ведет к формированию иммунодефицитного состояния, развитию инфекций и опухолевых заболеваний. Механизмы патогенеза ВИЧ-инфекции опосредуются большим числом химико-физиологических процессов [18, 27].

На начальных стадиях ВИЧ-инфекции процесс продукции цитокинов переходит на продукцию комплекта медиаторов Th2 вместо Th1. Эти сдвиги ведут к лимфоцитозу и способствуют проникновению ВИЧ в CD4+ Т-клетки и лимфоузлы. Дисбаланс в выработке цитокинов характеризуется переключением ответа Th-1 на Th-2, что приводит к функциональной недостаточности клеточного звена иммунитета и прогрессированию иммуносупрессии с развитием оппортунистических инфекций. Поэтому уровень Th-2 цитокинов (IL-4, IL-6, IL-10) повышается, а Th1 соответственно снижается. Определено, что INF γ , IL-2, IL-4, IL-10 могут обладать разнонаправленным действием в зависимости от локальных условий. Кроме повреждения Т-клеточного звена иммунитета и поликлональной активации гуморального звена иммунитета, наблюдаются нарушения нормального функционирования цитокиновой сети. При ВИЧ-инфекции отмечено возрастание IL-4, TNF- α , INF γ и снижение IL-1и IFN α . При разрушении CD4+ возрастает относительное число CD8+ и происходит снижение хелперной активности. Возрастает чувствительность клеток к апоптозу. IL-2 необходим организму для восстановления адекватной иммунной защиты

организма, его дефицит ведет к прогрессирующей иммунологической недостаточности. Одним из результатов взаимодействия вируса и цитокинов является усиление активности вируса [6, 27, 40, 47].

ВИЧ активирует моноциты на выработку ИЛ-6, который вирус использует для активации своей репликации. Также уровень ИЛ-6 является показателем дисфункции иммунореактивности у ВИЧ-инфицированных пациентов: чем выше уровень интерлейкина, тем меньшее число CD4+ определяется у этих больных. Противовоспалительный цитокин ИЛ-4 и ИЛ-10 ингибируют продукцию ИЛ-1 β , ИЛ-6, что ведет к снижению репликации ВИЧ. Биологическим эффектом ИЛ-4 являются иммунологическое отклонение дифференцировки CD4+ лимфоцитов в сторону Th2, регуляция активации В-клеточного звена иммунитета. Гуморальный ответ при поражении ВИЧ характеризуется гиперглобулинемией, однако антитела неспецифичны и малоэффективны для борьбы с ВИЧ-инфекцией [18, 27].

По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции нарастают уровни ИЛ-6, но в IVБ и IVВ стадиях происходит снижение концентрации ИЛ-6. Наблюдается увеличение продукции ИЛ-4 и ИЛ-10 и снижение синтеза ИЛ-2, что определяет дисбаланс цитокинов, обусловленный переключением Th1-доминантного профиля цитокинов на Th2-профиль. При активно прогрессирующей инфекции обнаружены высокий уровень продукции ИЛ-4, снижение синтеза ИЛ-2 стимулированными клетками, нарушение экспрессии рецептора к ИЛ-2 активированным лимфоцитам, снижение пролиферативного ответа лимфоцитов на ИЛ-2, что свидетельствует об угнетении Th1 и стимуляции Th2 субпопуляции лимфоцитов [31]. На конечных (завершающих) стадиях ВИЧ отмечено минимальное содержание INF γ , что говорит о супрессии системы интерферона, усугубляющейся по мере прогрессирования заболевания и являющейся одной из причин формирования генерализации персистирующих вирусных инфекций [27].

ВИЧ-инфекция поражает не только иммунную, но и нервную систему. Это связано с прямым действием ретровируса на нервные клетки, активацией оппортунистических инфекций, токсическим действием АРВТ. Повреждение ведет к формированию «ВИЧ-энцефалопатии», «ВИЧ-ассоциированным нейрокогнитивным нарушениям» и СПИД-деменции. В повреждении мозга участвуют провоспалительные цитокины и токсичные белки ВИЧ, что ведет к развитию ВИЧ-деменции. Для ЦНС характерно преимущественно поражение клеток микроглии. ЦНС защищена ГЭБ, поэтому для проникновения ВИЧ необходимо нарушение ГЭБ или эндотелия сосудистых сплетений. Внедрение ВИЧ в клетки мозга обычно реализуется через инфицированные моноциты. Проникновению инфицированных моноцитов с ВИЧ через ГЭБ содействует системное поражение клеточных мембран факторами воспаления, токсическое повреждение эндотелия (вследствие приема

наркотиков, травм, воспалений, туберкулеза). ВИЧ инфицирует клетки нервной системы (микроглию, макрофаги, астроциты, олигодендроциты), в которых он либо не реплицируется, либо размножается с небольшой скоростью [3, 18, 33].

Клинико-иммунологические особенности при сочетании опийной наркомании и ВИЧ-инфекции. В среде потребителей наркотиков широкое распространение получила ВИЧ-инфекция. Частота встречаемости ВИЧ-инфекции среди лиц, практикующих внутривенное введение наркотиков, около 30%, а туберкулеза около 40%. Одновременно обе инфекции обнаруживаются до 10% случаев. Частота инфекций у лиц, инъецирующих героин, выше, чем у лиц, вводящих внутривенно другие наркотики. Повышенная частота инфекций у больных опийной наркоманией не только связана с использованием ими нестерильных игл, а обусловлена именно иммунодефицитом. При ВИЧ-инфекции на фоне наркомании наблюдаются поражение нервной системы олигодендроцитов, глиоцитов, неспецифическое поражение большинства нейронов, скопление белковых масс в нейропиле коры и белого вещества, тотальная или субтотальная демиелинизация и маркеры вирусов ВИЧ-инфекции в нейронах с явлениями нейрофагии. К выявленным нарушениям в ткани мозга приводят комбинированное воздействие ВИЧ-инфекции и употребление наркотиков [23].

У опийных пациентов на ранних сроках инфицирования ВИЧ отмечается повышение $IFN\gamma$ и $IL-1\beta$. При прогрессировании заболевания отмечаются тенденция к снижению $IFN\gamma$, значимое снижение $IL-1\beta$ и нарастание уровней $IL-10$ при снижении числа $CD4+$ клеток в крови. При ВИЧ-инфекции, по мнению некоторых авторов, наблюдается уменьшение продукции $IL-2$ и $IFN\gamma$ на фоне роста содержания $IL-1\beta$ и $IL-10$. Эти изменения знаменуют переход из Th1- в Th2-зависимый ответ, т.е. из клеточного иммунитета в гуморальный. Опийная наркомания, сочетанная с ВИЧ-инфекцией, усугубляет дефицит $CD4+$ лимфоцитов одновременно с усилением свободнорадикального окисления. Цитокины $IL-1$, $IL-2$ усиливают экспрессию ВИЧ, $IL-2$ активирует покоящиеся Т-хелперы и способствует повышению перmissивности, а увеличение продукции $IL-1$ приводит к активации Т- и В-лимфоцитов, что способствует увеличению числа инфицированных ВИЧ-клеток и прогрессированию заболевания [31, 41].

Употребление наркотических веществ в 80–90% случаев сопровождается хроническим гепатитом С, гепатитом В. Вопросы иммунопатогенеза при данных инфекциях нашли свое отражение в научных исследованиях: прогрессирование ХГС на фоне ВИЧ-инфекции подтверждается увеличением количества В-лимфоцитов ($CD19+$). Этот рост связывают с активацией гуморальных факторов иммунной системы и сдвигом в сторону Th2 ответа. ХГС и ВИЧ-инфекция в значительной степени ухудшают состояние Т-клеточного иммунитета, вызывая глубокий дефицит его компенсации. $IL-4$ и $IL-10$ являются цитокинами

Th2 типа и участвуют в реализации В-клеточного иммунитета, предполагается доминирование гуморального ответа [42].

Наиболее часто среди ВИЧ-инфицированных лиц, принимающих наркотики, преобладают диссеминированные формы туберкулеза. У лиц с ТБ/ВИЧ, принимающих наркотики, смертность доходит до 80%. Среди этой группы отмечалось множественное поражение органов и систем. При сочетании туберкулезного процесса с наркоманией выявлено наличие иммунной недостаточности, обусловленной депрессией Т-лимфоцитов, обусловленной спадом интенсивности иммунного ответа и перевесом в Th2 сторону. Установлены снижение уровней IL-1, ФНО α , IL-8, INF γ при сохранении значений выше нормы и рост IL-10. Длительность наркозависимости углубляет эти процессы. Увеличение IL-10 и дефицит INF γ ведут к дихотомии Th1/Th2 в сторону Th2-типа иммунного ответа, активации гуморальных механизмов. Это рассматривается как один из ключевых, прогностически неблагоприятных признаков иммунопатогенеза микобактериоза. Достаточно высокий риск развития туберкулеза ЦНС отмечен у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом органов дыхания [20, 32, 39, 43].

Таким образом, сочетание наркомании с ВИЧ-инфекцией вызывает комбинированное повреждение нейронов мозга, что ведет к когнитивным нарушениям. Повреждение аксонов и миелина приводит к более грубым и особо стойким полиневритическим нарушениям [21, 36]. При этом вопросы иммунологических нарушений при разных состояниях опиоидной наркомании, в том числе сочетанной с ВИЧ-инфекцией, оказались неизученными. Не изучены при наркомании степень патогенетической агрессивности аутоиммунных процессов и образующихся при этом противоорганных антител, роль и напряженность иммунологического надзора над антителами [9, 10, 40]. Вопрос о роли нейромоделирующих цитокинов, аутоантител к белкам нервной ткани по-прежнему требует к себе пристального внимания.

Список литературы

1. Анохина И.П. Биологические механизмы предрасположенности к зависимости от психоактивных веществ // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2007. — Т. 9. № 1. — С. 10–14.
2. Баева Т.А., Небогатиков В.О. Роль блокады μ - и δ -опиатных рецепторов в динамике развития гуморального иммунного ответа // Вестник Уральской медицинской академической науки. — 2012. — № 4(41). — С. 13–14.

3. Беляков Н.А., Медведев С.В., Трофимова Т.Н., Рассохин В.В., Дементьева Н.Е., Шеломов С.А. Механизмы поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2012. — № 9. — С. 4–12.
4. Благов Л.Н. Клинико-патогенетический аспект опиоидной зависимости // Наркология. — 2005. — № 4. — С. 43–56.
5. Бохан Н.А. Коморбидность в наркологии / В.Я. Семке. — Томск: Изд-во Том. ун-та, 2009. — 510 с.
6. Бутыльский А.Н., Кузник Б.И., Розенберг В.Я. Динамика показателей иммунитета у больных в различных стадиях ВИЧ-инфекции // Мед. иммунология. — 2005. — Т. 7, 3. — С. 153–161.
7. Бычков Е.Н., Бородулин В.Б., Барыльник Ю.Б., Филиппова Н.В. Молекулярно-генетические аспекты наркотической зависимости // Социальная и клиническая психиатрия. — 2014. — Т. 24. № 1. — С. 40–43.
8. Ветлугина Т.П., Бохан Н.А., Матафонова Е.В. Иммуногематологическая характеристика больных опиоидной наркоманией на этапах синдрома отмены // Наркология. — 2010. — № 12. — С. 41–46.
9. Гамалея Н.Б. Иммунотерапия при наркологических заболеваниях (II часть) // Вопросы наркологии. — 2012. — № 1. — С. 14–18.
10. Гамалея Н.Б. Особенности гуморального иммунитета у больных наркоманиями // Вопросы наркологии. — 1990. — № 2. — С. 15–19.
11. Гамалея Н.Б. Иммунопатология и иммунокоррекция у наркологических больных (сообщение 1) // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. — 2008. — № 1. — С. 63–69.
12. Гейн С.В., Баева Т.А. Эндогенные опиоидные пептиды в регуляции функций клеток врожденного иммунитета обзор // Биохимия. — 2011. — Т. 76. № 3. — С. 379–390.
13. Гейн С.В. Опиоидергическая регуляция иммунных реакций // Молекулярная медицина. — 2010. — № 4. — С. 17–21.
14. Головкин А.И., Тихомиров С.М., Головкин С.И. Участие нейромедиаторных систем в развитии абстинентного синдрома при опиоидной наркомании // Наркология. — 2004. — № 11. — С. 13–23.
15. Забелина Н.Р., Шаркова В.А., Вавренчук В.В. Изменение уровня антител при формировании наркозависимости // Современные наукоемкие технологии. — 2008. — № 3. — С. 85–86.
16. Зозуля А.А. Цитокиновая гипотеза депрессий // Патогенез. — 2006. — № 1. — 51 с.

17. Зотов П.Б., Михайловская Н.В., Уманский М.С. ВИЧ-инфекция среди мотивов суицидальной активности больных опийной наркоманией // Медицинская наука и образование Урала. — 2014. — Т. 15. № 2(78). — С. 92–95.
18. Козлов В.К. Патогенез ВИЧ-инфекции, возможности иммунотерапии цитокинами / В.Н. Егорова. — СПб.: СПбГУ, 2001. — 27 с.
19. Коконова Д.Н., Батухтина Е.И., Невидимова Т.И., Найденова Н.Н., Ветлугина Т.П., Редченкова Е.М., Ткач А.Ф., Бохан Н.А. Особенности продукции цитокинов при формировании психических и поведенческих расстройств, вызванных употреблением психоактивных веществ // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. — 2009. — № 3. — С. 10–13.
20. Кузнецова А.В., Кравченко А.В. Наркопотребление, инфекция ВИЧ и аутоиммунитет при хроническом гепатите С // Инфекционные болезни. — 2010. — Т. 8. № 1. — С. 9–13.
21. Литвинцев Б.С. Поражение нервной системы при наркомании: особенности симптоматики и неврологических осложнений // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2015. — № 1(49). — С. 95–100.
22. Невидимова Т.И., Ветлугина Т.П., Батухтина Е.И., Савочкина Д.Н., Найденова Н.Н., Никитина В.Б., Лобачева О.А., Менявцева Т.А., Иванова С.А., Бохан Н.А. Особенности продукции цитокинов при болезнях зависимости // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2015. — № 1-1. — С. 49–51.
23. Одинак М.М., Гайкова О.Н., Литвинцев Б.С., Онищенко Л.С. Морфологические изменения головного мозга при ВИЧ-инфекции на фоне наркомании // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2013. — Т. 5. № 1. — С. 65–75.
24. Полетаев А.Б., Чурилов Л.П. Физиологическая иммунология, аутоиммунитет и здоровье // Вестник Международная академия наук (Русская секция). — 2009. — № 1. — С. 11–16.
25. Рабаданова А.И. Функциональное состояние героинзависимых лиц при АС и в постабстинентный период // Фундаментальные исследования. — 2014. — № 10-2. — С. 351–355.
26. Сепиашвили Р.И., Малашиха Ю.А., Надарешвили З.Г., Малашиха В.Ю. Иммунная система мозга, нейроспид, проблемы и перспективы (факты и концептуальная позиция) // Аллергология и иммунология. — 2015. — Т. 16. № 1. — С. 14–18.
27. Сотниченко С.А. ВИЧ-инфекция, сочетанная с туберкулезом, в Приморском крае / Е.В. Маркелова, Л.Ф. Скляр, А.А. Яковлев // Под ред. член-корр. РАМН д.м.н. Н.Н. Беседнова. — Владивосток: Дальнаука, 2009. — 163 с.

28. Станько Э.П. Динамика показателей качества жизни ВИЧ-положительных пациентов с опиоидной зависимостью // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2015. — № 1(49). — С. 83–88.
29. Титова Ж.В., Бодиенкова Г.М. Роль цитокиновой сети в механизмах нейроиммунного взаимодействия (обзор литературы) // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. — 2013. — № 2-1(90). — С. 171–175.
30. Тыртышная А.А., Зозуля А.А. Влияние периферически индуцированного нейровоспаления на когнитивные функции у молодых и старых мышей // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2014. — № 2. — С. 23–26.
31. Фазылов В.Х., Манапова Э.Р., Гольц М.Л., Бешимов А.Т. Клинико-иммунологический и цитокиновый профиль у пациентов с ВИЧ-инфекцией на ранних сроках заболевания при различных путях инфицирования // Цитокины и воспаление. — 2013. — Т.12. № 3. — С. 35–39.
32. Филиппова Т.П. Клиника, диагностика и лечение туберкулеза ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией: монография / А.В. Кочкин, О.Н. Новицкая, Ю.Н. Быков. — Иркутск: 2014. — С. 132
33. Фролова О.П., Полесский В.А., Новоселова О.А., Щукина И.В., Казенный А.Б. Организационно-методические проблемы профилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией и наркоманией // Здоровоохранение Российской Федерации. — 2014. — Т. 58. № 5. — С. 22–25.
34. Хасина М.А., Молочников В.О., Махачкеева Т.А., Хасина М.Ю. Биоэлементы в коррекции дисметаболических расстройств у лиц с наркотической зависимостью // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2015. — № 1. — С. 48–50.
35. Цыган В.Н., Акперов Э.К., Востриков В.В., Шабанов П.Д. Иммунные дисфункции у наркозависимых и способы их коррекции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2007. — Т. 5. № 4. — С. 45–47.
36. Чечет Е.А., Исайкин А.И., Черненко О.А., Яхно Н.Н., Савушкина И.Ю. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулопатия и умеренные когнитивные расстройства у больного, страдавшего героиновой наркоманией, инфицированного ВИЧ и вирусом гепатита С // Неврологический журнал. — 2014. — Т. 19. № 2. — С. 38–46.
37. Шаркова В.А. Особенности иммунного статуса, генофенотипической характеристики наркомании: автореф. дис...д-ра.мед.наук. — Владивосток, 2007. — 41 с.

38. Шаркова В.А. Влияние факторов жизнедеятельности человека на заболеваемость наркоманией в Приморском крае // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2006. — № 3. — С. 66–69.
39. Шаркова В.А., Михалева Л.Д. Особенности иммунопатогенеза при формировании наркозависимости // Наркология. — 2007. — № 5. — С. 37–42.
40. Шаркова В.А., Панова Е.А., Мотавкина Н.С. Состояние иммунной системы у больных наркоманией: методическая рекомендация. — Владивосток, 2007. — С. 196.
41. Шатырко М.А., Решетников И.В., Голодный С.В., Мингазов А.Х., Козочкин Д.А., Изаровский Б.В., Цейликман В.Э. Особенности изменений иммунограммы и показателей свободнорадикального окисления плазмы крови у ВИЧ-инфицированных героиновых наркоманов // Казанский медицинский журнал. — 2015. — Т. 96. № 5. — С. 772–775.
42. Юрко Е.В. Характеристика Т-клеточного иммунитета у ВИЧ-инфицированных больных // Медицинские новости. — 2014. — № 7 (238). — С. 80–82.
43. Antonelli A., Ferri C., Galeazzi M., et al. HCV infection: pathogenesis, clinical manifestations and therapy // Clin. Exp. Rheumatol. — 2008. — № 26 (Suppl. 1). — P. 39–47.
44. Boyadjieva N. I., Chaturvedi K., Michael M., et al. Opioid antagonist naltrexone disrupts interaction between μ and δ opioid receptors in splenocytes to prevent alcohol inhibition of NK cell function // J. Immunology. — 2004. — V. 173. — P. 42–49.
45. Finley M.J., Happel C.M., Kaminsky D.E, Rogers T.J. Opioid and nociceptin receptors regulate cytokine and cytokine receptor expression // Cell. Immunol. — 2008. — V. 252. — № 1-2. — P. 146–200.
46. Hutchinson M.R., Shavit E., Grace P.M. et al. Exploring of neuroimmunopharmacology of opioids: an integrative review of mechanisms of central immune signaling and implications for opioid analgesia // Pharm. Rev. — 2011. — V. 63. — P. 772–810.
47. Idemyor V. The 2004 International AIDS Conference and how to globally counter HIV AIDS // HIV Clin.Trials. — 2005. — Vol. 6(1) P. 43–49.
48. Mahmoudi M. Atherogenesis: the role of inflammation and infection // Histopathology. — 2007. — Vol. 50(5). — P. 535–546.
49. Rogers T.J. Bidirectional heterologous desensitization of opioid and chemokine receptors / T.J. Rogers, A.D. Steele, O.M. Howard [et al.] // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2000. — Vol. 917. — P. 19–28.