

УДК 616.89-008.441.33:[616.98:578.826.6НIV]:612.017

ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ОПИАТНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Станько Э.П.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

В статье приведены данные обследования 86 пациентов с опиатной зависимостью. Цель исследования - определение особенностей клеточного иммунитета у пациентов с опиатной зависимостью с ВИЧ-инфекцией. Установлены изменения клеточного иммунитета у пациентов с опиатной зависимостью с ВИЧ-инфекцией в сравнении с пациентами с опиатной зависимостью без ВИЧ-инфекции и контрольной группой (здоровые). Определена коррелятивная зависимость между нарушениями в клеточном звене иммунитета и характером злоупотребления наркотиками (возрастом, стажем, толерантностью). Изменения в клеточном звене иммунитета у пациентов с опиатной зависимостью без ВИЧ-инфекции патогенетически обосновывают необходимость мониторинга за иммунным статусом пациентов и проведением иммунокоррекции.

Ключевые слова: опиатная зависимость, ВИЧ-инфекция, клеточный иммунитет.

Введение

В настоящее время наиболее распространёнными социально значимыми заболеваниями являются наркозависимость и ВИЧ-инфекция. Систематическое и длительное потребление наркотиков приводит к хорошо изученным в последние годы негативным медико-социальным последствиям – криминальной активности и социальной дезадаптации, психическим и соматоневрологическим осложнениям, высокой летальности и т.д. Среди потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) наблюдается рост инфекционной заболеваемости, злокачественных новообразований, аутоиммунных процессов. При опиоидной наркомании около половины пациентов погибает от оппортунистических инфекций, развивающихся на фоне вторичного иммунодефицитного синдрома, характеризующегося повышенным апоптозом лимфоцитов, дефицитом Т-хелперов с инверсией соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры, снижением числа НК-клеток, нарушением антителогенеза, фагоцитоза, цитокинового и хемокинового баланса [3]. Вместе с тем, при оценке состояния здоровья ПИН недостаточно изученными остаются вопросы снижения напряженности общего иммунитета и естественной неспецифической резистентности к инфекциям, объективной оценки изменений иммунологических показателей, иммунокоррекции, прогноза ситуации в целом [2].

Иммунореактивный потенциал организма человека определяется его генотипом, на регуляцию фенотипических проявлений которого влияют условия внешней среды и воздействия, нарушающие его гомеостаз. При систематическом потреблении наркотических веществ, особенно на фоне роста толерантности, изменяется функционирование генов, обеспечивающих стимулирующие или супрессирующие проявления различных параметров иммунного статуса наркопотребителей. Изучение иммунных механизмов патогенеза наркозависимости и гено-фенотипических особенностей остаются до конца не изученными, что открывает перспективы изучения наркозависимости для прогноза ее дальнейшего распространения, а также разработки более действенных профилактических мероприятий.

Наркозависимость, являясь результатом воздействия на человека множества различных факторов, отличается большим разнообразием формирующих иотягочающих ее механизмов, поэтому патогенетическая роль дисфункции иммунной системы в формировании индивидуальной чувствительности к наркотическим веществам, также в развитии зависимости к наркотикам, особенно при присоединении ВИЧ-инфекции, изучена недостаточно,

неясными остаются сроки возникновения осложнений наркозависимости, влияние на сопротивляемость больного человека, вопросы ведения ВИЧ-позитивных ПИН. Изучение иммунопатогенеза наркозависимости является важным для проведения обоснованной патогенетической терапии [1]. Однако в отечественной наркологии на сегодняшний день не выработан единый подход к оценке состояния клеточного иммунитета у ПИН, не определено динамическое соотношение рецепторного обеспечения лимфоидных клеток в зависимости от длительности и вида потребления наркотика. Требуют изучения изменения иммунореактивного потенциала организма ПИН при присоединении ВИЧ-инфекции, что диктует необходимость дальнейших исследований.

Цель исследования – определение особенностей клеточного иммунитета у пациентов с опиатной зависимостью с ВИЧ-инфекцией.

Материал и методы

Обследование пациентов и контрольной группы проводилось в стационарных условиях на базе наркологического отделения ГУ «РНПЦ психического здоровья» и отдела лабораторной диагностики и лечения туберкулеза ГУ «РНПЦ фтизиатрии и пульмонологии». Основную группу (I) составили 37 пациентов с опиатной зависимостью с ВИЧ-инфекцией (ПОЗВ), из них - 19 (51,4%) мужчин и 18 (48,6%) женщин. Группа сравнения (II) была представлена 49 пациентами с опиатной зависимостью без ВИЧ-инфекции (ПОЗН), из них 23 (46,9%) мужчины и 26 (53,1%) женщины. Группу контроля (K) составили 19 здоровых лиц: 6 (31,5%) мужчин и 13 (68,4%) женщин без маркеров парентеральных вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции, в возрасте от 23 до 41 года, медиана (Me) – 24,0 года; нижняя квартиль (Q25) – 23,0 года; верхняя квартиль (Q75) – 34,0 года.

Путь инфицирования установлен на основании детализации у ПОЗВ эпидемиологического анамнеза. Для определения клинической стадии ВИЧ-инфекции использовалась классификация ВОЗ (2006), в соответствие с которой пациенты распределились следующим образом: I клиническая категория – 9, II категория – 23, III категория – 3, IV категория – 2 пациента. Длительность заболевания ВИЧ-инфекцией составляла от 9 месяцев до 8 лет. В 70,0% случаев ВИЧ-инфекция характеризовалась минимальными, субклиническими проявлениями. Выраженная иммуносупрессия, соответствующая стадии СПИД (CD4+ < 200 кл/мкл), установлена у 6 ПОЗВ. Антиретровирусную терапию никто из пациентов на момент обследования не получал. Диагностика синдрома опиоид-

ной зависимости проводилась в соответствии с диагностическими критериями МКБ 10.

Методология клинического и иммунологического исследований являлась комплексной и стандартной: клиническое психиатрическое и соматоневрологическое интервью.

С помощью наборов моноклональных антител фирмы Becton Dickenson (США) против CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25, CD56, HLA-DR антигенов определяли субпопуляции общих Т-лимфоцитов (CD3⁺), В-лимфоцитов (CD19⁺), Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺), естественных Т киллеров (CD3⁺CD16⁺CD56⁺), естественных киллеров (CD3⁺CD16⁺CD56⁺), регуляторных/активированных Т лимфоцитов (CD4⁺CD25⁺), активированных лимфоцитов (CD3⁺HLA-DR⁺).

Исследование проведено на проточном цитофлуориметре FACS Canto II производства компании Becton Dickenson (США) в соответствии с инструкцией изготовителя тест-системы. При проведении иммунологического исследования периферическую кровь получали путем асептической венопункции с использованием вакуумной системы для забора крови, содержащей в качестве антикоагулянта динатриевую соль ЭДТА. Образцы крови хранили при комнатной температуре (18-25°C). Все образцы крови были проанализированы в течение, не более 6 часов после венопункции. Проведение иммунофлюоресцентного окрашивания выполнялось согласно инструкциям производителя моноклональных антител Becton Dickenson (США).

Для анализа результатов исследований использован стандартный пакет прикладных статистических программ Statistica 6.0 и SPSS 17.0. Анализ проводился по следующему алгоритму: с помощью теста Колмогорова-Смирнова (критерий d) оценивали соответствие распределения каждой анализируемой переменной Гауссовскому (нормальному) распределению. Нормально распределенные переменные характеризовали с помощью математического ожидания (M) и среднего квадратического отклонения (y) в формате M±y. Для оценки связи между переменными применяли непараметрический корреляционный анализ Спирмана (R). При оценке достоверности воздействия одного из факторов с учетом одновременного влияния на изучаемые показатели еще ряда других факторов применялся многофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) – метод, позволяющий вычленивать и оценить вклад каждого конкретного фактора, а также их композиций в величину дисперсии изучаемого показателя. Для оценки различий средних значений в группах при множественных (парных) сравнениях использовался тест Бонферрони. Нулевая гипотеза (о нормальности распределения, отсутствии влияния группирующих переменных, отсутствии связи между переменными) отвергалась на уровне значимости $\alpha = 0,05$ (p<0,05) для каждого из использованных тестов.

Результаты и обсуждение

Оценка клинических проявлений и показателей клеточного иммунитета у пациентов обследованных групп проводилась дифференцированно, в зависимости от возраста начала первых проб наркотика и стажа наркотизации. Возраст обследованных, возраст начала первых проб наркотика и длительность злоупотребления наркотиками представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Возрастные характеристики пациентов и длительность наркотизации обследованных

Показатели	Группы										P
	II группа					I группа					
	Me	Min	Max	Q25	Q75	Me	Min	Max	Q25	Q75	
Возраст	29,0	20,0	39,0	25,0	33,0	31,0	24,0	41,0	27,0	33,0	-
Возраст начала первых проб наркотика	20,0	15,0	37,0	18,0	23,0	18,0	13,0	27,0	16,0	20,0	0,004
Стаж	7,0	1,0	18,0	5,0	11,0	13,0	4,0	23,0	10,0	15,0	0,00001

Примечание: в таблицах 1 и 2 знак «-» – отсутствие достоверности (p>0,05) наркотизации обследованных

Как видно из таблицы 1, различия в возрасте между пациентами I и II групп не было (p>0,05). В то же время опыт потребления наркотиков у пациентов I группы по сравнению с II группой был более ранним, и первые пробы наркотика пришлось на возраст 13-27 лет, в отличие от пациентов II группы – 15-37 лет (p<0,004). Более длительный стаж злоупотребления наркотиками отмечен у пациентов I группы (в среднем 13 лет), по сравнению с пациентами II группы (7 лет) при p<0,00001.

В гемограмме у пациентов I группы, по сравнению с II и контрольной группами, установлен статистически значимо более высокий процент клеток с фенотипом CD3⁺, CD8⁺, CD3+HLA-DR⁺ и существенно меньше доля лимфоцитов CD19⁺, CD4⁺, CD3-CD16+56⁺, CD4+25⁺ (таблица 2), что в целом, согласуется с литературными данными [4, 5, 6].

Как видно из таблицы 2, подобным образом между группами различались абсолютные показатели количе-

Таблица 2 – Фенотип лейкоцитов у обследованных пациентов I и II групп, контрольной группы (К)

Показатели	II группа		I группа		Контроль		P ₁₋₂	P _{2-к}	P _{1-к}
	M	S.D.	M	S.D.	M	S.D.			
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	9,55	2,88	7,68	3,77	7,96	1,59	<10 ⁻⁴	0,03	0,09
Лимфоциты (10 ⁹ /л)	2,99	1,03	2,53	1,10	2,91	0,85	0,01	-	0,08
CD3+ (%)	77,90	6,78	85,41	5,82	73,47	5,75	<10 ⁻⁵	0,01	<10 ⁻⁷
CD3+ (10 ⁹ /л)	2,34	0,85	2,13	0,97	2,14	0,66	-	-	-
CD19+ (%)	11,33	4,79	6,19	3,40	11,42	3,59	<10 ⁻⁶	-	<10 ⁻⁵
CD19+ (10 ⁹ /л)	0,34	0,21	0,15	0,11	0,34	0,14	<10 ⁻⁶	-	<10 ⁻⁵
CD4+ (%)	41,96	5,40	23,11	7,43	43,11	4,83	<10 ⁻¹¹	-	<10 ⁻¹⁴
CD4+ (10 ⁹ /л)	1,27	0,50	0,58	0,34	1,25	0,42	<10 ⁻¹¹	-	<10 ⁻⁷
CD8+ (%)	31,53	8,24	58,08	9,53	31,11	5,03	<10 ⁻¹⁷	-	<10 ⁻¹⁴
CD8+ (10 ⁹ /л)	0,93	0,34	1,45	0,69	0,91	0,34	<10 ⁻⁷	-	0,0007
CD3-CD16+56+ (%)	10,18	4,89	7,08	3,41	13,89	3,67	0,001	0,0004	<10 ⁻⁶
CD3-CD16+56+ (10 ⁹ /л)	0,29	0,15	0,17	0,12	0,41	0,16	<10 ⁻⁶	0,01	<10 ⁻⁶
CD3+HLA-DR+ (%)	11,82	4,79	32,92	13,57	8,58	2,67	<10 ⁻¹⁴	-	<10 ⁻⁹
CD3+HLA-DR+ (10 ⁹ /л)	0,35	0,18	0,77	0,42	0,25	0,11	<10 ⁻⁸	0,02	<10 ⁻⁸
CD3+16+56+ (%)	6,96	3,97	5,43	3,25	7,68	2,94	0,07	-	0,01
CD3+16+56+ (10 ⁹ /л)	0,20	0,13	0,14	0,12	0,23	0,12	0,005	-	0,004
CD4+25+ (%)	6,43	3,59	4,65	2,67	5,95	1,75	0,003	-	0,03
CD4+25+ (10 ⁹ /л)	0,35	1,12	0,11	0,08	0,17	0,08	<10 ⁻⁶	-	0,003
ИРИ (CD4+/CD8+)	1,46	0,60	0,47	0,27	1,43	0,36	<10 ⁻¹⁷	-	<10 ⁻¹¹

ства лимфоцитов, экспрессирующих указанные антигены. Исключение составили клетки с фенотипом CD3⁺, число которых (в пересчете на 1 литр) у пациентов всех обследованных групп было практически одинаковое. Вследствие более низкого количества CD4⁺ клеток и более высокого числа CD8⁺ лимфоцитов у пациентов I группы иммунореактивный индекс (ИРИ) был более низким, чем у пациентов II и контрольной групп (p<0,000).

По сравнению с показателями иммунограммы здоровых лиц, у пациентов II группы существенно выше было общее количество лейкоцитов, CD3+HLA-DR⁺ клеток и процент CD3⁺ лимфоцитов, а также ниже абсолютное и относительное количество NK (p<0,05).

Установлено, что стаж злоупотребления наркотиками у пациентов I и II групп положительно коррелировал

с абсолютным количеством клеток, имеющих фенотипы CD8+, CD3+HLA-DR+ ($R=0,29$, $p=0,006$; $R=0,45$, $p=0,00002$ соответственно) и отрицательно – с числом CD4+, CD19+ клеток и величиной ИРИ ($R= -0,45$, $p=0,00001$; $R= -0,36$, $p=0,0008$; $R= -0,53$; $p=0,0000001$, соответственно). Подобным образом, но менее выражено, была корреляция показателей иммунограммы с числом, демонстрирующим во сколько раз по сравнению с исходной увеличилась необходимая в настоящее время доза наркотика, характеризующая толерантность к наркотическому веществу. Показатель повышения толерантности положительно коррелировал с процентом CD8+ и количеством CD3+HLA-DR+ лимфоцитов, $R=0,39$, $p=0,005$ и $R=0,31$, $p=0,03$, отрицательно – с абсолютным содержанием CD4+, CD4+25+, клеток и величиной ИРИ ($R=-0,44$, $p=0,001$; $R=-0,32$, $p=0,02$; $R=-0,44$; $p=0,001$ соответственно).

Заключение

Изменения, выявленные у пациентов с опиатной зависимостью с ВИЧ-инфекцией в клеточном составе периферической крови, характеризуются значительными нарушениями в клеточном звене иммунитета, в частности снижением Т-хелперов (CD4+ клеток), естественных киллеров и Т-естественных киллеров (CD3-CD16+56+ и CD3+CD16+56+ клеток), В-лимфоцитов (CD19+ клеток) и регуляторных клеток CD4+25+ в сочетании с повышенным количеством Т-киллеров (CD8+ клеток) и активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+ клеток).

Установление коррелятивной зависимости между нарушениями в клеточном звене иммунитета и характером потребления наркотиков (возрастом, стажем, толерантностью) свидетельствует о наличии дополнительного, значимого по силе иммуносупрессорного эффекта наркотических веществ на состояние иммунореактивности

ВИЧ-инфицированных пациентов с опиатной зависимостью.

Установление факта нарушений в клеточном звене иммунитета у пациентов с опиатной зависимостью без ВИЧ-инфекции патогенетически обосновывает необходимость мониторинга за иммунным статусом пациентов и проведения у них иммунокоррекции, так как самой угрожаемой группой риска инфицирования ВИЧ являются потребители инъекционных наркотиков.

Литература

1. Зайратьянц, О.В. Патология иммунной и эндокринной систем при каннабиноидной наркомании и полинаркомании / О.В. Зайратьянц, А.Б. Гасанов // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2009. – № 11. – С. 54-64.
2. Закономерности эпидемического процесса HIV HCV и коинфекции HIV/HCV в Республике Беларусь / Н.В. Матиевская [и др.] // Инфекционные болезни. – 2010. – Том 8, №4. – С. 38-45
3. Рисберг, В.Ю. Особенности иммунного статуса и апоптоз лимфоцитов при опиоидной наркомании : автореф. дис. ...канд. мед. наук : 14.00.18 / В.Ю. Рисберг: УГМУ. – Уфа, 2002. – 24 с.
4. Состояние Т-системы лимфоцитов и содержание цитокинов у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС / Н.В. Матиевская [и др.] // Здоровоохранение. – 2011. – № 1. – С.4-9.
5. Activation and cell cycle antigens in CD4+ and CD8+ T cells correlate with plasma human immunodeficiency virus (HIV-1) RNA level in HIV-1 infection / J.M. Orendi [et al.] // J. Infect. Dis. – 1998. – Vol. 178, N 5. – P. 1279-1287.
6. Ji, J. HIV-1 binding to CD4 on CD41CD251 regulatory T cells enhances their suppressive function and induces them to home to, and accumulate in, peripheral and mucosal lymphoid tissues: an additional mechanism of immunosuppression / J. Ji, M.W. Cloyd // Int. Immunol. – 2009. – Vol. 21, N 3. – P. 283-294.

PPARTICULAR FEATURES OF CELLULAR IMMUNITY IN OPIOID-DEPENDENT HIV-PATIENTS

Stanko E.P.

Educational Establishment «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

The article presents the results of evaluation of 86 patients with opioid dependence. Objective – to determine the particular features of cellular immunity in opioid-dependent HIV-patients. The changes in cellular immunity of opioid-dependent HIV-patients in comparison with patients with opioid dependence without HIV infection and control group (healthy) are established. Correlative dependence between violations in a cellular link of immunity and the nature of drug abuse (age, an experience, tolerance) is established. Changes in a cellular link of immunity of patients with opioid dependence without HIV infection pathogenetically prove the need of monitoring the immune status of patients and carrying out immunocorrection therapy.

Key words: opioid dependence, HIV infection, cellular immunity.

Адрес для корреспонденции: e-mail: edk_st@mail.ru

Поступила 24.06.2013