

Лукачкер

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НАРКОЛОГИИ

на правах рукописи

УДК 616.89-008.441.33-097

ЛУКАЧЕР Надежда Григорьевна

**ИЗМЕНЕНИЯ ИММУННОГО СТАТУСА
У БОЛЬНЫХ ОПИЙНОЙ НАРКОМАНИЕЙ**

14.00.45 — наркология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Москва 1993

Работа выполнена в Государственном научном центре наркологии Минздрава РФ (Директор — доктор медицинских наук, профессор А. Г. Врублевский).

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор **А. Г. Врублевский**
кандидат биологических наук **И. Д. Понякина**

Официальные опоненты:

доктор биологических наук **Б. М. Коган**
доктор медицинских наук, профессор **Г. И. Коляскина**

Ведущая организация — Московский НИИ психиатрии МЗ РФ

Защита диссертации состоится « 24 » марта 1993 г.
в 10⁰⁰ часов на заседании специализированного Ученого Совета Д 074.50.01 при Государственном научном центре наркологии Минздрава Российской Федерации (121921, Москва, М. Могильцевский пер., дом 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГНЦ наркологии.

Автореферат разослан « 22 » 4 1993 г.

Ученый секретарь
Специализированного Ученого Совета
кандидат биологических наук

О. Ф. Львова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

Актуальность исследования. Проблема наркоманий привлекает пристальное внимание исследователей всего мира. Это, в первую очередь, связано с ростом числа больных наркоманией и трикратным воздействием наркотиков на здоровье. По данным А. А. Бабаяна (1990), количество зарегистрированных в СССР случаев наркоманий возросло с 32,5 тысяч в 1975 году до 61,1 тысячи в 1988 году.

До 1975 г. наркомании в СССР были обусловлены, в основном, применением медицинских препаратов. В период с 1975 по 1989 г.г. отмечалось резкое снижение процента наркоманий, вызванных лекарственными средствами. Так, если в 1970 г. 22,3 % впервые выявленных наркоманов злоупотребляли морфием, то в 1989 г. таких больных было всего 0,3 %. В то же время резко возросло число наркоманов, злоупотребляющих кустарно-приготовленными препаратами из мака - с 9,3 % в 1970 г. до 49,7 % в 1989 г. (Бабаян Э. А., 1990).

Широкое использование кустарно-приготовленных наркотических препаратов обуславливает необходимость более детального изучения клинических особенностей такого вида наркоманий и, в частности, наркомании, вызванной кустарно-приготовленными препаратами опия. В работах А. Г. Врублевского, М. Л. Охлиной, и др. (1989, 1990), Н. Г. Найденовой (1989) приводятся сведения о более тяжелых ее клинических проявлениях по сравнению с наркоманией, обусловленной медицинскими препаратами опия.

Известно, что среди больных опишной наркоманией инфекционные и воспалительные заболевания распространены

значительно больше, чем среди здоровых (Abelson P. H., 1970; Cushman P., 1980; Lefkowitz S. S., 1985). В связи с этим большой интерес представляет изучение у этих больных состояния иммунной системы. В последние годы широкое распространение среди наркоманов получил СПИД. Распространение СПИДа вызвало в свою очередь, усиление интереса к оценке иммунного статуса наркоманов.

Существует многочисленные работы, посвященные изучению иммунологических показателей у больных различными видами наркоманий, в том числе вызванными производными опиума. В результате клинико-биологических исследований продемонстрировано, что введение в организм опиатов приводит к снижению уровня Т-лимфоцитов и понижению их физиологической активности в также к уменьшению функциональной активности лимфоцитов других субпопуляций - В-клеток и НК-клеток. Отмечено также уменьшение количества нейтрофилов в крови и снижение в функциональной активности (McDonough R. J. et al., 1980; Heatcote J., Taylor K. B., 1981; Lazzarin A. et al., 1984; Bryant H. U. et al., 1987; Ortona L et al., 1987; Tubaro E. et al., 1987; Плещинский К. Д., Давыдова Т. В., 1989).

Наркотические препараты влияют и на гуморальный иммунитет. В результате введения наркотика отмечено повышение уровня иммуноглобулинов одного или нескольких классов, повышение уровня иммунных комплексов, повышение выброса гистамина, снижение синтеза интерферона (Wojna S. M. et al., 1974; Lazzarin A. et al., 1984; Гамалева Н. Б., 1990, 1992).

Вместе с тем, в большинстве работ приводятся результаты исследования лишь отдельных показателей иммунитета, без указания на использование системного подхода в оценке полученных результатов. Кроме того практически не изучен

зависимость изменений иммунного статуса от периода заболевания.

Целью настоящей работы явилось изучение иммунного статуса больных опишной наркоманией на основе системного подхода.

Задачи исследования:

1. Определить значения показателей иммунограммы у больных опишной наркоманией с абстинентным синдромом и после его купирования.

2. Проследить динамику иммунологических изменений в указанные периоды болезни с точки зрения системного подхода оценке иммунного статуса.

3. Сопоставить изменения в иммунограмме больных с клиническими проявлениями заболевания.

4. Определить практическую значимость выявленных изменений иммунного статуса в динамике наркомании, в проведении лечения и прогнозировании течения заболевания.

Научная новизна работы. Проведено комплексное иммунологическое обследование больных наркоманией, вызванной кустарно изготовленными препаратами опия, в период абстинентного синдрома и после его купирования. Впервые к анализу иммунологических изменений у больных с указанным заболеванием применен системный подход, использование которого при анализе полученных результатов позволило обнаружить повышенную напряженность компонентов иммунной системы у больных с абстинентным синдромом и после его купирования по сравнению со здоровыми. Данный подход позволил также выявить различия в плане взаимосвязей между компонентами иммунной системы у больных в разные периоды заболевания в сравнении со здоровыми. Обнаружена корреляция между тяжестью клинического течения заболевания и изменением индекса нагрузки (ИН), отражающим

связанность компонентов иммунной системы и являющим системным критерием напряженности работы иммунной системы.

Практическая значимость. В иммунограмме больных опиоидной наркоманией с абстинентным синдромом выявлены комплексные сдвиги, характерные особенности иммунного статуса этих больных. К ним относятся - снижение уровня Т-лимфоцитов при повышенном уровне нулевых клеток и повышении соотношения T_H/T_C ; повышение содержания Ig M в крови, понижение индекса нагрузки (что соответствует повышению сопряженности компонентов иммунной системы). Кроме того, для этих больных характерны признаки хронической интоксикации, выявленные по иммунограмме: снижение содержания нейтрофилов при снижении фагоцитарной активности этих клеток. Все эти критерии иммунограммы могут быть применены в клинике для определения тяжести состояния больных и эффективности лечения, поскольку иммунограмма используемой нами технологии пригодна для определения уровня любой больницы и поликлиники и требует минимальных количества крови.

Апробация работы состоялась на заседании Проблемы комиссии ГНЦ наркологии МЗ РФ 18 февраля 1993 г.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 2 статьи в журнале "Методические рекомендации".

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения результатов, их обсуждения и выводов. Работа изложена на 119 страницах машинописного текста. Указатель литературы включает 89 отечественных и 112 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 13 рисунками и таблицами, клиническими наблюдениями.

Материалы и методы исследования.

Обследовано 98 мужчин, больных опийной наркоманией, званной кустарно приготовленными препаратами, со II стадией заболевания. В качестве контрольной группы обследованно 30 мужчин здоровых доноров. 55 больных (I группа) обследованы в период абстинентного синдрома, 43 (II группа) после тирования абстинентного синдрома. Возраст больных опийной наркоманией (I и II группы) и здоровых доноров был от 19 до 50 лет. Все больные обследованы в условиях наркологического стационара (Московская городская наркологическая больница № 1).

Материалом исследования служили пробы крови, взятой из пальца.

Применялись следующие иммунологические методы:

1. Определяли содержание суммарного количества лейкоцитов (L) в крови и лейкограммы по общепринятым лабораторным методикам (Козловская Л. В., Николаев А. Ю., 1984). Определяли процентное и абсолютное количество лимфоцитов (Лл %, Лл абс) и нейтрофилов (Н %, Н абс).

2. Определяли субпопуляции лимфоцитов и физиологическую активность клеток с использованием реакции розеткообразования фагоцитоза. Комплекс тестов розеткообразования и фагоцитоза ставили в модификации К. А. Лебедева и соавт. (1987).

Определяли количество Т-лимфоцитов с помощью реакции розеткообразования с эритроцитами барана (E-РОЛ) и В-лимфоцитов с помощью реакции розеткообразования с эритроцитами мыши (M-РОЛ).

Определяли процент фагоцитирующих нейтрофилов в тесте с пекарскими дрожжами (*Saccharomyces cerevisiae*) (Фз).

Определяли процентное и абсолютное количество E-розетко-

образующих лимфоцитов (Е-РОЛ %, Е-РОЛ абс) и нейтрофилов (Е-РОН %, Е-РОН абс).

Определяли количество теофиллин-резистентных лимфоцитов (субпопуляция, содержащая преимущественно Т-лимфоциты, обладающие хелперной активностью (Ярилин А.А., 1985; Shoge A. et al., 1978), путем подсчета количества Е-РОЛ в нагрузочном тесте после инкубации клеток с 0,01 М раствором теофиллина (2Тф Е-РОЛ).

Определяли уровни Е-РОЛ и Е-РОН в серии нагрузочных тестов после инкубации клеток при 37° С в течение 0,5 и 1 час в среде 199 без препарата (1К Е-РОЛ, 1К Е-РОН, 2К Е-РОЛ, 2К Е-РОН) и с теофиллином (1Тф Е-РОЛ, 1Тф Е-РОН, 2Тф Е-РОЛ, 2Тф Е-РОН).

3. Определяли содержание иммуноглобулинов классов А, G, М методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини (Х. Фримель, 1979).

Полученные результаты оценивали с помощью стандартных методов математической статистики (Бейли Н., 1964). Определяли средние значения показателей, оценивали достоверность их различия с помощью критерия Стьюдента. Для оценки взаимосвязей между параметрами использовали метод корреляционного анализа. Математическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ "Statgraph". Кроме того, изучали распределение показателей в группах при помощи гистограмм.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

В результате анализа показателей популяций и субпопуляций иммунокомпетентных клеток у больных накоманией выявлены изменения, отраженные в таблице 1. У больных отмечено уменьшение относительного (%) количества Т-лимфоцитов,

Таблица 1.

Значения показателей иммунограммы у больных опийной наркоманией и здоровых доноров.

| ПОКАЗАТЕЛИ | группы обследованных | | |
|---|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
| | I | II | контрольная |
| Лейкоциты, 10^9 /л L | 4,92±0,28 (1,8-9,0) | 5,16±0,25 (2,60-8,55) | 5,0±0,20 (3,35-8,75) |
| Лимфоциты, % Лл | 49,0±1,76 (25-76) | 51,0±2,08 (20-80) | 42,9±1,70 (20-63) |
| Нейтрофилы, % Н | 47,2±1,74 (16-79) | 42,4±1,91 (13-75) | 53,2±1,82 (32-79) |
| Т-лимфоциты, % (Е-РОЛ) Т | 63,5±1,46 (38-80) | 65,1±1,71 (41-84) | 71,2±1,52 (52-82) |
| В-лимфоциты, % (Н-РОЛ) В | 12,4±1,0 (1-35) | 11,5±1,24 (2-33) | 13,9±1,0 (6-26) |
| Нулевые клетки, % О | 24,1±1,62 (4-45) | 23,5±1,39 (6-38) | 14,9±1,45 (8-30) |
| Геофиллин-резис- гентные Т-лимф., % Т _х | 52,3±1,55 (32-76) | 52,6±1,73 (24-70) | 61,8±1,64 (41-80) |
| Геофиллин-чувстви- гельные Т-лимф., % Т _с | 11,2±1,13 (2-34) | 12,4±1,18 (4-31) | 19,3±1,22 (6-27) |
| Е-РОН, % | 39,7±1,94 (18-74) | 37,0±1,44 (24-50) | 35,4±1,29 (22-52) |
| Ц-фагоцитирующие нейтрофилы, % Ф ₃ | 59,3±1,99 (28-87) | 53,4±2,82 (21-88) | 65,9±1,79 (52-86) |
| Индекс нагрузки ИИ | 1,48±0,04 (0,91-2,15) | 1,56±0,05 (1,0-2,27) | 2,09±0,02 (1,47-2,7) |
| Ig A | 1,64±0,11 (0,28-3,12) | 1,59±0,10 (0,42-3,40) | 1,58±0,14 (0,67-3,55) |
| Ig G | 9,48±0,45 (2,24-16,48) | 10,09±0,48 (4,85-23,32) | 9,94±0,74 (4,98-28,14) |
| Ig M | 2,39±0,19 (0,28-7,11) | 2,61±0,36 (0,42-14,06) | 0,85±0,09 (0,01-2,11) |

*-p<0,05, **-p<0,01, ***-p<0,001 по сравнению с контролем.
Указаны величины $M \pm m$, максимальные и минимальные величины.
Численность I-ой, II-ой и контрольной группы - 55, 47 и 30 человек соответственно.

повышение уровня 0-клеток, повышение соотношения Тх/Тс. Изменения этих показателей характеризует как больных с абстинентным синдромом, так и группу больных, обследованных после купирования абстинентного синдрома.

Анализ гистограмм позволил определить, что уровни Т-лимфоцитов менее 70 % выявлялись у 74 % больных I группы, у 70 % больных II группы и всего у 23 % здоровых доноров (рисунок 1). Процентное содержание 0-клеток выше 20 % определялось у 66 % больных I группы, у 59 % больных II группы и лишь у 21 % здоровых.

В целом, выявленные сдвиги показателей Т-лимфоцитов, нулевых клеток и соотношения Тх/Тс отражают, особенности иммунного статуса больных наркоманией. Они имеют сходство с изменениями, которые наблюдаются при воспалительных процессах. Повышение содержания Ig M у больных наркоманией, характерное для острых воспалительных заболеваний, может свидетельствовать об остроте патологического процесса.

Что касается показателей нейтрофильного звена, отмечено, что у больных обеих групп наблюдалось достоверное снижение относительного (%) содержания нейтрофилов. Уровни нейтрофилов меньше 40 % наблюдались у 34 % больных I группы, у 32 % больных II группы и у 3 % здоровых. Фагоцитарная активность нейтрофилов также была снижена у больных по сравнению со здоровыми. Так процент фагоцитирующих нейтрофилов менее 50 был у 20 % больных I группы, у 37 % больных II группы и всего у 1 % здоровых. Снижение относительного (%) содержания нейтрофилов и снижение процента фагоцитирующих нейтрофилов являются важными признаками хронической интоксикации организма: токсические вещества угнетают нейтрофильное звено иммунитета, приводя к снижению содержания нейтрофилов в крови, и угнетению

% обследованных

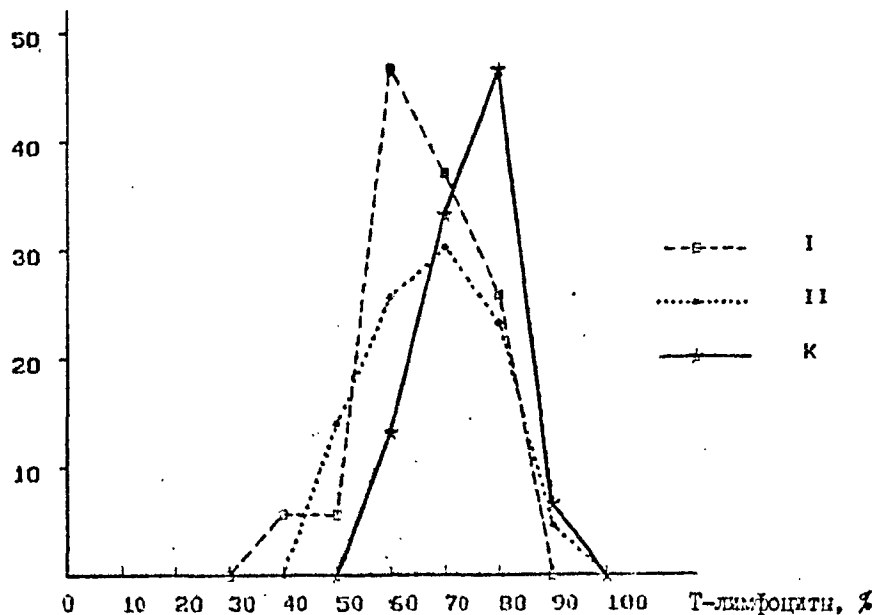


Рис. 1. Гистограммы распределения относительного количества Т-лимфоцитов у больных нарксманией.

— здоровые.

... — больные с абстинентным синдромом.

— I — больные после купирования абстинентного синдрома.

по оси абсцисс — содержание Т-лимфоцитов (Е-РОЛ), %.

по оси ординат — процент обследованных.

функции фагоцитоза (Лебедев К. А., Понякина И. Д., 1990).

Обнаруженное у больных опишной нарксманией снижение относительного (%) содержания нейтрофилов и их фагоцитарной активности характерно для хронической интоксикации организма.

Следовательно, оценка нейтрофильного звена иммунограммы может служить для выявления хронической интоксикации организма этих больных.

Выявленные изменения лимфоцитарного и нейтрофильного звеньев, характерные для больных опиоидной наркоманией и абстинентном синдроме и после его купирования, являются важным критерием оценки иммунного статуса и могут быть использованы при оценке состояния этих больных.

Анализ гистограмм всех показателей иммунограммы позволил выявить большие разбросы, как у больных, так и у здоровых что, по-видимому, является свойством такой сложной системы как иммунная. Из-за этого сдвиги даже тех показателей, которые по средним значениям имели достоверные отличия от норм отмечались не у всех больных, а лишь у части. Поэтому при определении статуса больных необходимо основываться не на отдельных параметрах, а на комплексных сдвигах данных показателей и их системных взаимосвязях.

В настоящее время в иммунологии оформился и развивается системный подход к оценке иммунного статуса организма (Лебеде К. А. и др., 1989). Его необходимость обусловлена тем, что иммунная система является многокомпонентной, динамичной, она развивается и функционирует в соответствии с законами больших систем, постоянно подвергаясь неизбежному воздействию разнообразных внешних раздражителей. В других медицинских дисциплинах, например в физиологии, системный подход начал использовать еще в 50-60^е годы (Анохин П. К. 1968; Парин В. Е. 1974; Пмальгаузен И. И., 1982). Для изучения такой сложной системы, как организм человека, именно системный подход является наиболее адекватным.

Исходя из системного подхода, для изучения систем

недостаточно исследовать значения максимальных и минимальных значений параметров, необходимо изучить взаимосвязи между ними. Для оценки взаимосвязей используются методы корреляционного и регрессионного анализа и метод группировок.

Изучение взаимосвязей между иммунными компонентами, начало которого относится к 1984 году (Лебедев К. А. и др.), дало возможность получить теоретически и практически важные результаты в области оценки иммунного статуса человека (Лебедев К. А. и др., 1989). Изучение баланса взаимосвязей показало огромное разнообразие возможностей достижения иммунной системой одного и того же конечного состояния - нормы или патологии. Но главным достижением системного подхода вышло выявление общей закономерности изменения связанности компонентов системы в зависимости от ее состояния. Связанность определяется как количество достоверных взаимосвязей между показателями, независимо от их направления.

У здоровых людей количество взаимосвязей между параметрами невелико. При возникновении острого воспалительного процесса уровень связанности параметров резко возрастает, вновь снижаясь после выздоровления (Лебедев К. А. и др., 1986). Если принять положение, согласно которому связанность компонентов отражает напряженность системы (Горохов В. Г., 1982), то можно заключить, что в период заболевания иммунная система находится в состоянии повышенной напряженности.

Таким образом, напряженность иммунной системы является важнейшей характеристикой, позволяющей отличать норму от патологии. Поэтому была предпринята попытка найти критерий оценки напряженности, доступный для широкого практического использования. Таким критерием является индекс нагрузки (ИН) - интегральный критерий, который представляет собой соотношение

Е-РОД/Е-РОН в серии нагрузочных тестов. Значение ИИ обратно пропорционально величине сопряженности компонентов иммунной системы (Лебедев К. А., Понякина И. Д., 1990).

Нами проанализированы корреляционные взаимосвязи между 31 изученными показателями иммунограммы в каждой из обследованных групп - всего в 465 сочетаниях параметров. Корреляционные взаимосвязи анализировали в выборках, в каждую из которых включали по 30 человек, случайно выбранных из каждой группы больных наркоманией. Сравнивали с группой здоровых доноров, состоящей также из 30 человек. Обнаружено, что в группе больных с абстинентным синдромом из изученных сочетаний параметров 23% имели достоверные ($p < 0,05$) корреляционные взаимосвязи. У больных, обследованных после купирования абстинентного синдрома, из изученных сочетаний достоверные корреляционные связи обнаружены в 18,5% сочетаний, что приближалось к количеству достоверных взаимосвязей в группе здоровых - 15,7%.

Выявленные взаимосвязи различались по своему направлению. У больных наркоманией около трети достоверных взаимосвязей были отрицательными. Так, в группе больных с абстинентным синдромом из 23% достоверных связей 8% были отрицательными, что составляло 35% от общего количества достоверных связей. В группе больных, обследованных после купирования абстинентного синдрома, в состав 18,5% достоверных связей входило 5,8% отрицательных, которые составляли 31% от общего количества достоверных связей данной группы. В то же время в контрольной группе доля отрицательных взаимосвязей была выше и составляла 44% от общего количества достоверных связей (6,9% отрицательных в составе 15,7% достоверных связей).

Все взаимосвязи могут быть условно разделены на стабиль-

ные и лабильные. Стабильные при большинстве состояний патологии и нормы имеют постоянное направление. Лабильные изменяют свое направление или исчезают при изменении состояния организма. Наиболее наглядно различия в балансе иммунной системы в разных группах можно представить при помощи иммунологических профилей лабильных взаимосвязей.

На рисунке 2 представлены иммунологические профили корреляционных взаимосвязей между параметрами у больных опишной наркоманией, показывающие различия баланса в иммунной системе больных в разные периоды заболевания, в сравнении со здоровыми. Каждый столбик отражает величину и направление корреляционной связи. Для нормы эти столбики встроены в ранжированный ряд (рис. 2, К). В том же порядке расположены коэффициенты корреляции для больных наркоманией.

Из рисунка 2 видно, что у больных наркоманией с абстинентным синдромом и после его купирования баланс взаимосвязей существенно отличался от баланса взаимосвязей у здоровых. Часть связей у больных после купирования абстинентного синдрома по сравнению с больными с абстинентным синдромом приближались к норме (13, 18), другие (4, 7, 21) изменяли свое направление на противоположное.

Полученные данные у двух групп больных опишной наркоманией существенно отличались от показателей здоровых людей и различались между собой. Таким образом, исследование баланса взаимосвязей позволило выявить отличия в иммунном статусе больных наркоманией от здоровых, и различия в балансе иммунной системы у больных в разные периоды заболевания.

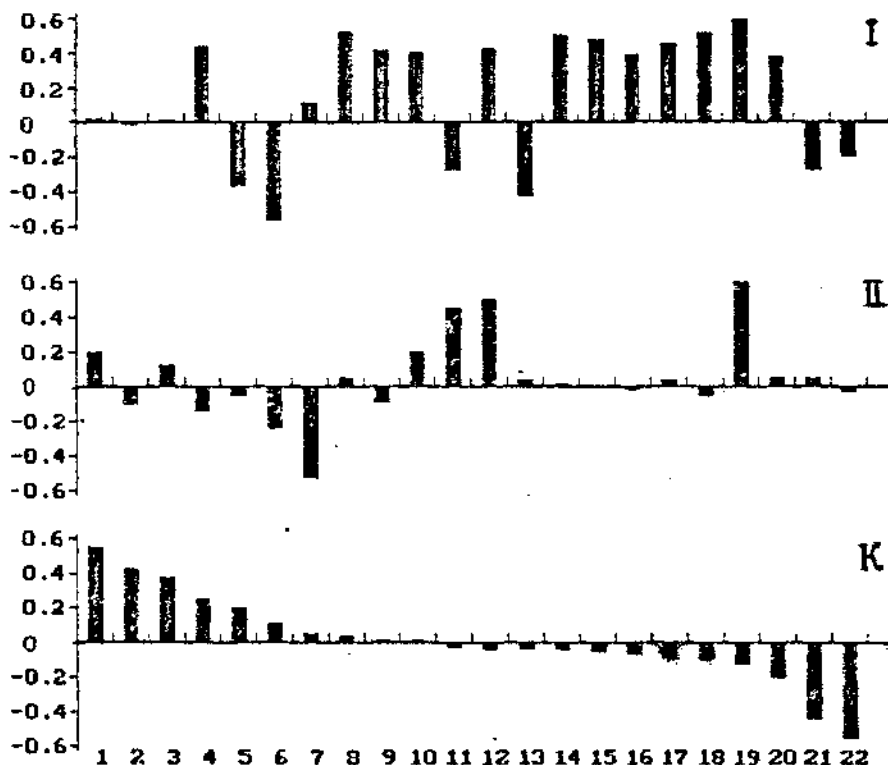


Рис.2. Баланс взаимосвязей между иммунологическими параметрами у больных наркоманией с абстинентным синдромом (I) и после купирования абстинентного синдрома (II) в сравнении с нормой (K).

По оси ординат - коэффициент корреляции; по оси абсцисс - коррелируемые параметры: 1 - Лн%/Е-РОЛ абс.; 2 - L/2K E-РОЛ/Е-РОН; 3 - Н%/Ig G; 4 - 1ТФ E-РОЛ/2K E-РОН; 5 - Н абс./Ig A; 6 - Лн абс./1ТФ E-РОЛ; 7 - Лн%/Ig A; 8 - 1ТФ E-РОЛ/1K E-РОН; 9 - 1ТФ E-РОН/2K E-РОЛ; 10 - E-РОЛ абс./2K E-РОЛ; 11 - E-РОЛ/1ТФ E-РОН; 12 - Ig G/Ig M; 13 - M-РОН/1ТФ E-РОН; 14 - Лн абс./2ТФ E-РОЛ; 15 - E-РОЛ/1K E-РОЛ; 16 - E-РОЛ/1K E-РОН; 17 - M-РОН/1K E-РОН; 18 - E-РОЛ/1K E-РОН; 19 - 1ТФ E-РОЛ/1K E-РОН; 20 - Н%/1ТФ E-РОЛ; 21 - L/2K E-РОН; 22 - L/2ТФ E-РОН;

(Обозначения даны в разделе "Материалы и методы")

На следующем этапе анализа полученных данных были изучены корреляционные взаимосвязи между лимфоцитарным и нейтрофильным звеньями иммунной системы (рис. 3). Как у здоровых, так и у больных наибольшее количество связей выявлялось между показателями лимфоцитов и нейтрофилов, в то время как внутри лимфоцитарного и нейтрофильного звеньев выявлялось взаимосвязей обычно меньше, чем между ними. У больных, по сравнению со здоровыми, увеличивалось количество связей между лимфоцитами и нейтрофилами и в лимфоцитарном звене, в то время как в нейтрофильном звене изменения были незначительными. Общее количество взаимосвязей между лимфоцитарным и нейтрофильным звеньями у больных с абстинентным синдромом было значительно больше чем у больных после его купирования. Из рисунка 3 видно также, что в группе здоровых доноров преобладали отрицательные связи между показателями лимфоцитов и нейтрофилов, тогда как у больных обеих групп количество отрицательных взаимосвязей резко сокращалось и в этих группах преобладали положительные связи.

В лимфоцитарном звене также происходило увеличение количества корреляционных взаимосвязей у больных по сравнению со здоровыми. В группе больных, обследованных после купирования абстинентного синдрома, количество взаимосвязей в лимфоцитарном звене было увеличено незначительно, в то время как у больных с абстинентным синдромом наблюдалось значительное увеличение связей как положительных, так и отрицательных.

Изучая различия в балансе взаимосвязей, мы основывались не на изменении силы связи, а на изменении ее качества — исчезновении, возникновении или изменении направления. По этим критериям у больных наркоманией выявлены существенные качественные сдвиги в балансе взаимосвязей между показателями

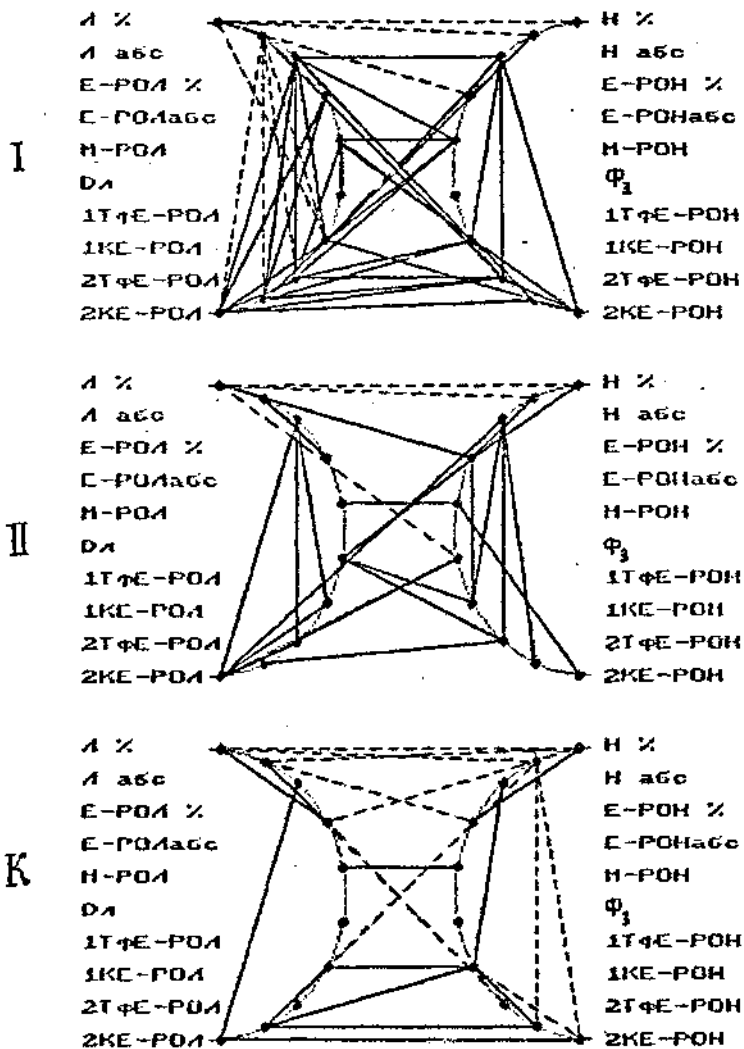


Рис. 3. Корреляционные взаимосвязи между лимфоцитарным и нейтрофильным звеньями.

— — — — — положительные взаимосвязи.

- - - - - отрицательные взаимосвязи.

(Обозначения даны в разделе "Материалы и методы").

иммунограммы по сравнению со здоровыми. Данные изменения затронули в большей степени лимфоцитарное звено, в меньшей — эритрофильное. Существенные изменения обнаружены в балансе взаимосвязей между лимфоцитарным и нейтрофильным звеньями иммунограммы.

Различия в балансе взаимосвязей обнаружено и у больных, обследованных в разные периоды заболевания.

Таким образом, среди изученных взаимосвязей были выявлены такие, которые характеризовали особенности баланса взаимосвязей в иммунной системе в группах больных как между собой, так в сравнении со здоровыми. В дифференцировочных наборах отчетаний большинство представлено такими, в которые входили нагрузочные тесты.

Однако оценка этих сочетаний, необходимая для практики, у конкретного человека затруднена, поскольку для оценки корреляций и определения баланса взаимосвязей необходимо не менее 20 иммунограмм, что травматично для больного. Кроме того, лабильные взаимосвязи, которые служат основой для такой характеристики, могут изменяться и под влиянием других, как внутренних так и внешних для организма причин (Лебедев К.А. и др., 1987). Поэтому данный метод при индивидуальном подходе недостаточно надежен.

Другой характерной особенностью иммунограммы больных являлось повышенное, по сравнению со здоровыми, количество сочетаний с достоверными взаимосвязями. Так, наиболее высокий уровень связанности был выявлен у больных с абстинентным синдромом, то есть у больных в наиболее тяжелом состоянии (рис. 3). По-видимому, критерий количества взаимосвязей между изученными параметрами является более общим, чем выявление конкретных сочетаний, и более стабильным отражением

особенности иммунного статуса у больных.

Общее количество взаимосвязей у больных и здоровых показано на рисунке 4 А. У больных с абстинентным синдромом количество статистически достоверных связей, в том числе сильных ($r > 0,5$), было в 1,5 раза больше, чем в норме. В то же время у больных в период после купирования абстинентного синдрома число взаимосвязей было значительно меньше, чем у больных с абстинентным синдромом, но не достигало значения здоровых.

Поскольку сопряженность компонентов иммунной системы является важной характеристикой, отражающей иммунный статус человека, то встал вопрос о возможности ее определения индивидуально у каждого больного. Так как для воспалительных заболеваний было показано, что сопряженность компонентов иммунной системы коррелирует с ИН, нами было изучено взаимоотношение этих показателей у больных опишной наркоманией.

На рисунке 4 представлено сопоставление значения связанности компонентов иммунной системы с уровнем ИН у больных наркоманией и здоровых.

Из рисунка 4 Б видно, что у больных с абстинентным синдромом ИН был ниже, чем у здоровых в 1,4 раза. У больных, обследованных после купирования абстинентного синдрома, индекс нагрузки был меньше, чем у здоровых в 1,3 раза. В группе больных, обследованных после купирования абстинентного синдрома, ИН увеличивался, но не достигал нормы. Следовательно, при увеличении общего количества связей в иммунной системе индекс нагрузки уменьшался.

Таким образом, у больных наркоманией уровень связанности компонентов иммунной системы имел четкую отрицательную

% достоверных r

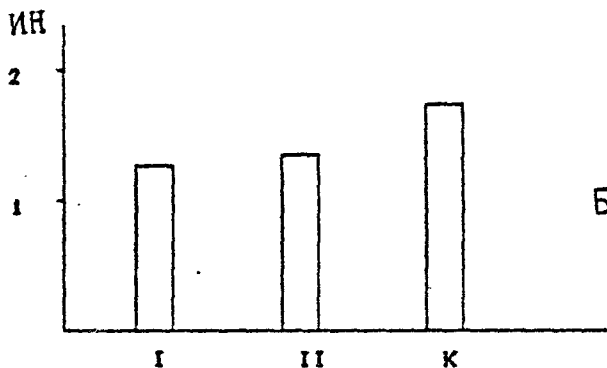
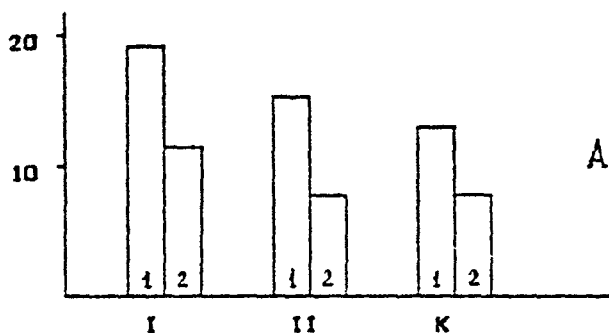


Рис. 4. Количество взаимосвязей в блоке иммунологических показателей (А) и значения интегрального ИН в серии нагрузочных тестов (Б).

К - здоровые.

I - больные с абстинентным синдромом.

II - больные после купирования абстинентного синдрома.

По оси ординат: А - процент сочетаний с достоверным ($p < 0,05$) коэффициентом корреляции (r) параметров. 1 - процент $r > 0,37$, 2 - процент $r > 0,5$. Б - средние значения ИН

корреляцию с индексом нагрузки. Изменение обоих показателей соответствовало тяжести состояния больных. Следовательно определение ИН в данном случае можно использовать для оценки сопряженности компонентов иммунной системы, тем более что I легко определяется в лабораторных исследованиях.

Как было показано выше, наиболее значимые отличия среди изученных иммунологических показателей у больных опиоидной наркоманией были обнаружены по индексу нагрузки (ИН). Поэтому ИН был изучен более подробно. Индекс соотношения показателей нагрузочных тестах вычисляли как среднее значение соотношения $E-RQI/E-POH$ в серии нагрузочных тестов E -роzetkoобразования включающих спонтанное E -роzetkoобразование и E -роzetkoобразование после инкубации клеток при $37^{\circ}C$ в течение 0,5 и 1 час с 0,01 M раствором теофиллина и без препарата.

По средним значениям ИН был достоверно ($p < 0,05$) снижен больных I и II групп по сравнению со здоровыми (табл. 1). Больных с абстинентным синдромом ИН в 1,4 раза, а у больных после купирования абстинентного синдрома в 1,3 раза меньше чем у здоровых ($p < 0,05$).

Как видно из гистограммы распределения ИН (рис. 5), большинства больных (99% с абстинентным синдромом и 87,5% после его купирования) ИН меньше 2, в то время как большинства здоровых он равен 2 и более. Обращает на себя внимание, что ИН не превышал 1,6 у 25 (63,6%) больных с абстинентным синдромом, 23 (57,5%) больных вне абстинентного синдрома и всего у 1 (3,3%) здорового.

Было проведено сопоставление ИН с клиническими данными. Из 79 проанализированных больных 42 были с абстинентным синдромом, 37 - после купирования абстинентного синдрома. Больные в обследованных группах были разделены по уровню ИН на

обследованных

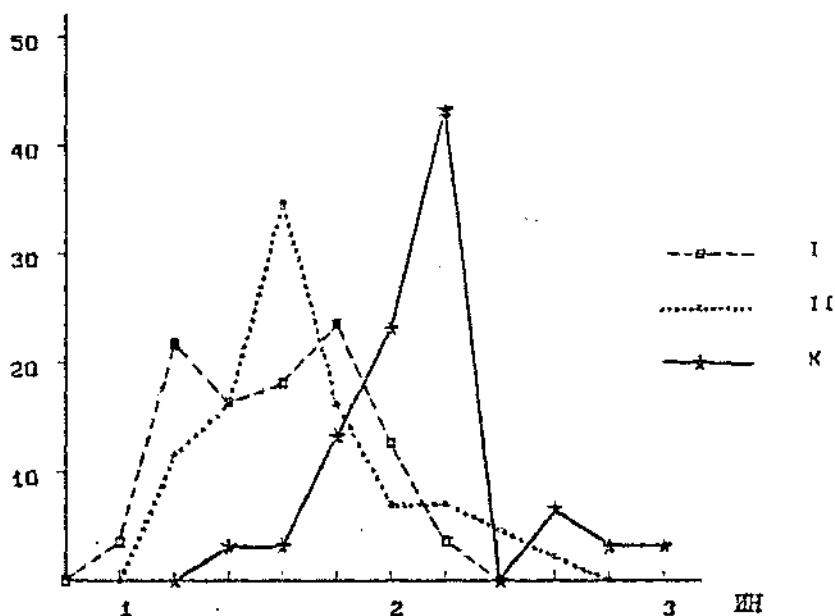


Рис. 5. Гистограммы распределения значений ИН у больных наркоманией.

I - здоровые.

II - больные с абстинентным синдромом.

III - больные после купирования абстинентного синдрома.

по оси абсцисс - значения ИН.

по оси ординат - процент обследованных.

3 подгрупп.

Сопоставление индекса нагрузки с субъективными клиническими признаками больных показало, что заломы отмечались в основном у больных с абстинентным синдромом, причем наиболее

выраженными они были у больных с низкими значениями ИН (1 - 1,4). Среди обследованных после купирования абстинентного синдрома немногочисленные жалобы предъявляли больные также с низкими показателями ИН (1 - 1,4).

Наибольшая тяжесть абстинентного синдрома отмечена у больных с наиболее низкими показателями ИН. Так у 11 из 12 больных с показателями ИН 1 - 1,2 абстинентный синдром был наиболее тяжелым. В группе с показателем 1,21 - 1,4 из 8 больных у 2 абстинентный синдром был тяжелым, у 5 - значительно выраженным. В группе с ИН 1,41 - 1,6 из 7 больных у 2 абстинентный синдром был средней степени выраженности, у 3 - умеренно выраженным, у 2 - резко выраженным. В группе с ИН 1,61 - 1,8 из 9 больных у 2 абстинентный синдром был умеренно выраженным, у остальных - слабо выраженным. У 4 больных с ИН 1,81 - 2,2 и у 2 больных с ИН 2,21 - 2,6 абстинентный синдром был выражен слабо.

У больных вне абстинентного синдрома с ИН 1 - 1,2 можно было отметить наличие в анамнезе тяжелого абстинентного синдрома, наиболее выраженного у 3 из 5 больных, в группе с ИН 1,21 - 1,4 4 из 7 перенесли выраженный абстинентный синдром, в группе с ИН 1,41 - 1,6 выраженный абстинентный синдром предшествовал у 3 из 9 больных. В группе с ИН 1,61 - 1,8 - у 1 из 9 больных, у больных с ИН больше 1,8 клинические проявления предшествовавшего абстинентного синдрома были наиболее легкими.

У 34 больных было проведено сопоставление ИН с неврологическими нарушениями. Неврологическое обследование было проведено у 17 больных с абстинентным синдромом и у 17 больных вне его. При абстинентном синдроме выраженная неврологическая симптоматика обнаружена у больных с низкими показателями ИН (1

1,6). Отмечена определенная корреляция между уровнем ИН и степенью выраженности неврологических расстройств.

У больных с ИН от 1 до 1,6, обследованных вне абстинентного синдрома отмечались более тяжелые неврологические синдромы, свидетельствующие об органическом поражении головного и спинного мозга, тогда как у больных с ИН 1,6 - 2 чаще выявлялось поражение периферических нервов (полиневропатия), протекающее относительно благоприятно.

Таким образом, у больных опийной наркоманией, вызванной устаревшими препаратами, ИН, отражающий связанность компонентов иммунной системы и являющийся системным критерием напряженности работы иммунной системы, коррелирует с тяжестью абстинентного синдрома, характером и степенью выраженности жалоб больных и степенью имеющихся у них неврологических нарушений. Более низкие значения ИН соответствовали большей тяжести абстинентного синдрома, оцениваемого как по субъективным, так и по объективным критериям. Все это, также простота определения, обуславливает клиническое значение ИН. Поэтому ИН можно рассматривать как важный лабораторный критерий оценки тяжести состояния больных опийной наркоманией.

Следовательно, системный подход к оценке иммунного статуса привел не только к выявлению важнейшей закономерности работы иммунной системы, связанной с изменением сопряженности ее компонентов, но и принес осязаемый практический результат для работы в клинике. Реализация такого подхода помогла получить существенные результаты и при изучении иммунной системы больных опийной наркоманией.

ВЫВОДЫ.

1. Тяжесть клинических проявлений абстинентного синдрома у больных наркоманией, вызванной кустарно приготовленными препаратами опия сочетается с повышенной интенсивностью работы иммунной системы, которая отражается в сдвигах иммунограммы.

2. У больных с абстинентным синдромом отмечено снижение относительного (%) количества Т-лимфоцитов при повышенной уровне нулевых клеток, повышение соотношения T_H/T_C , повышение содержания $Ig M$.

3. Выраженные клинические признаки хронической интоксикации организма этих больных подтверждаются снижением содержания нейтрофилов в крови и угнетением их фагоцитарной активности.

4. У больных с абстинентным синдромом и после его купирования отмечено значительное усиление связанности компонентов иммунной системы, имеются выраженные сдвиги в балансе взаимосвязей между иммунологическими показателями в сравнении со здоровыми.

5. Индекс нагрузочных тестов (ИН), отражающий связанность компонентов иммунной системы у больных с абстинентным синдромом в 1,4 раза ниже нормы, у больных после купирования абстинентного синдрома в 1,3 раза ниже, чем у здоровых.

6. Отмечена полная корреляция величины ИН с выраженностью абстинентного синдрома, характером и степенью выраженности жалоб больных и степенью выраженности имеющихся у них неврологических нарушений. Более низкие значения ИН соответствуют большей тяжести абстинентного синдрома.

7. После купирования абстинентного синдрома в иммунограмме больных наблюдается большинство сдвигов, характерных для больных с абстинентным синдромом. Вместе с тем отмечен

тенденция приближения к норме системных критериев – снижение связанности компонентов иммунной системы и повышение ИИ. Указанное обстоятельство свидетельствует о том, что после купирования абстинентного синдрома характерны для его выраженных клинических проявлений изменения иммунного статуса не исчезают. Это положение указывает на необходимость продолжения лечения больных и после исчезновения у них тяжелых проявлений абстинентного синдрома.

8. Системный подход к оценке иммунного статуса на основе иммуограммы позволяет оценить состояние больных опиоидной наркоманией, дает дополнительную информацию в оценке тяжести состояния больного, эффективности лечения и возможности осложнений.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИИ.

1. Лукачер Н.Г., Понякина И.Д., Барков Н.К. Иммунный статус у больных опиоидной наркоманией.// Вопросы наркологии. 1989. № 3. с. 26-30.

2. Врублевский А.Г., Рохлина М.Л., Ласкова Н.Б. Лукачер Н.Г., и др. Опиоидная наркомания, обусловленная кустарно приготовленными препаратами.// Методические рекомендации. М. Минздрав СССР. 1989. с. 24.

3. Лукачер Н.Г., Понякина И.Д., Ласкова Н.Б. Клинико-иммунологические корреляции при опиоидном абстинентном синдроме.// Вопросы наркологии. 1990. № 3 с. 25-30.

З-к.390.ИПК "Логос".
Москва, ул. Маломосковская, 6.