

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ У БОЛЬНЫХ С НАРКОТИЧЕСКОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ

Рустэм Фидагиевич Хамитов¹, Ильшат Ганиевич Мустафин¹, Ольга Леонидовна Чернова^{1,2*}

¹Казанский государственный медицинский университет,

²Городская больница №16, г. Казань

Реферат

Наркозависимость — серьёзная медицинская и социальная проблема в наши дни. Сохраняющаяся во всём мире в течение последних десятилетий тенденция к увеличению потребления наркотических средств привела к значительному увеличению количества больных наркоманией и росту числа связанных с ней соматических заболеваний. Многие заболевания на фоне хронической наркотической интоксикации протекают иначе, чем при её отсутствии, что связано, прежде всего, с серьёзными нарушениями в иммунной системе наркомана, вернее с выраженным иммунодефицитом. Иммуотропные эффекты наркотических веществ достаточно интенсивно изучали и продолжают изучать в настоящее время, накоплены многочисленные данные о разнообразных изменениях клеточного и гуморального иммунитета у людей, страдающих наркозависимостью, однако многие из них неоднозначны, разрознены и не систематизированы. В связи с развивающимися изменениями в иммунном статусе наркозависимых для этой категории больных характерны различные инфекции, прежде всего вирусные гепатиты, инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция), пневмонии, туберкулёз, бактериальные эндокардиты и септицемия. На сегодняшний день остаются актуальными дальнейшие исследования, касающиеся этиологии, иммунопатогенеза и клинических особенностей этих заболеваний у наркоманов.

Ключевые слова: наркомания, иммунологические нарушения, ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты, пневмония.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL PARALLELS IN PATIENTS WITH DRUG ADDICTION R.F. Hamitov¹, I.G. Mustafin¹, O.L. Chernova^{1,2}. ¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia, ²Municipal Hospital №16, Kazan, Russia. Drug addiction is a current serious medical and social problem. The continuing all over the world during the last several decades tendency of narcotic drug use growth has led to significant increase in the number of patients with drug abuse and number of associated internal diseases. A huge number of diseases have the particular features of clinical course in drug addicts with chronic drug intoxication compared to patients without it, which is related primarily to serious disorders of drug addicts' immune system, i.e. with marked immunodeficiency. Immunotropic drug effects were and still are closely studied, a lot of data concerning various cellular and humoral immunity impairments in patients with substance abuse were gained, but most of them are controversial, scattered and not systemic. Because of immunity reconstitution developing in patients with drug abuse, different infections including viral hepatitis, HIV-infection, pneumonias, tuberculosis, infective endocarditis and septicemia are characteristic for this patient subgroup. Further research on etiology, immunopathogenesis and clinical features of those diseases in drug addicts are still actual. **Keywords:** drug addiction, immunity reconstitution, HIV-infection, viral hepatitis, pneumonia.

Увеличение контингента людей, употребляющих наркотические вещества, стало не только социальной, но и серьёзной медицинской проблемой. Это связано, прежде всего, с резким изменением клинической и морфологической картины многих соматических (терапевтических и хирургических) заболеваний у наркоманов [2, 14].

В России, по данным на февраль 2010 г., официально зарегистрированы около 550 тыс. потребителей наркотиков. По экспертным оценкам, в реальности эта цифра достигает приблизительно 2,5 млн, или составляет почти 2% населения. Ежегодно почти 75 тыс. человек впервые пробуют наркотики, а 30 тыс. погибают вследствие их потребления. Специализированными наркологическими учреждениями зарегистрированы почти 138 тыс. детей и подростков, страдающих наркологическими расстройствами. Согласно докладу экспертов управления Организации Объединённых Наций по наркотикам и предупреждению преступности, опубликованному в октябре 2009 г., Россия занимает первое место в мире по потреблению героина, на её долю приходится 21% всего производимого в

мире героина и 5% всех опиумсодержащих наркотиков [24].

Особую актуальность приобретает проблема так называемых «шприцевых» инфекций — ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В и С, бактериальных гематогенных инфекций (пневмонии, бактериального эндокардита, септицемии) [9].

Негативное влияние употребления психотропных веществ на организм связано с увеличением вероятности развития соматической патологии, обусловленной как прямым токсическим действием опиатов на различные органы и ткани, так и связанными с ним нарушениями в нейроэндокринной регуляции гомеостаза и изменениями в системах иммунной и неспецифической защиты [16]. Показано, что употребление опия и героина приводит к развитию невропатий, патологии печени, почек, сердечно-сосудистой системы, инфекционных заболеваний, а также других патологических изменений со стороны органов и систем [7, 17, 21, 29]. В литературе описаны наблюдения гранулематоза внутренних органов, связанного с наличием в «уличных наркотиках» различных инородных примесей [11].

Экзогенно вводимые опиаты оказывают повреждающее действие непосредственно на имму-

нокомпетентные клетки, нарушая их метаболизм, структурное состояние мембран, функциональную активность [22, 28, 33]. Кроме того, при развитии наркомании ключевую роль играют перестройка нейромедиаторных процессов и дезорганизация регуляторного аппарата. Вторичная иммунная недостаточность усугубляется токсическим действием наркотических веществ и их суррогатов, хроническими вирусными инфекциями, коморбидной висцеральной патологией [4, 13, 25]. Чрезвычайно высок риск развития бактериальных инфекций, вызываемых как патогенной, так и оппортунистической микрофлорой, течение которых нередко приобретает «фатальный характер» [25, 29]. Чаше всего причиной смерти наркоманов становятся гнойные инфекции, гепатиты и передозировка наркотика.

Высокая частота ВИЧ-инфекции в среде наркоманов обусловлена не только использованием нестерильных шприцев и игл, но и особенностями нарушений иммунитета, «облегчающих» инфицирование клеток, в частности лимфоцитов CD4⁺, и способствующих репликации вируса [32].

У наркозависимых пациентов чаще развивается сепсис, а также инфекции желудочно-кишечного тракта (дизентерия, сальмонеллёз) и инфекции, вызываемые простейшими [6]. Механизм нарушенный неспецифических и специфических механизмов иммунитета при наркомании и длительном введении экзогенных наркотоксинов экспериментальным животным до конца не ясен [15].

Регулярное употребление наркотических веществ приводит к развитию иммунодефицитных или дисфункциональных состояний [23, 26]. Последние зависят от длительности и дозы принимаемого наркотического вещества [7].

В. Rouveix [32] показал, что экзогенные опиаты в фармакологических концентрациях угнетают клеточный иммунитет: подавляют Т-зависимый антителогенез В-лимфоцитов, влияя на пролиферацию Т-клеток, гиперчувствительность замедленного типа, снижают цитотоксическую активность естественных киллеров (NK-клеток).

Т.К. Eisenstein и соавт. [25] отмечали, что действие морфина на клетки иммунной системы сопряжено с супрессией основных типов клеток (NK-клеток, Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, полиморфноядерных лейкоцитов). Ответы Т-клеток, подавляемые морфином, включают ингибирование гиперчувствительности замедленного типа, цитотоксической активности, депрессию ответов на Т-клеточные воздействия [25].

Кроме этого, опиаты могут опосредованно влиять на иммунный статус через нейроэндокринную систему [22, 28, 33, 34]. Так, F.M. Ocasio и соавт. (2004) показали, что морфин усиливает липополисахарид-индуцированную адгезию лейкоцитов к эндотелию, снижает синтез кортикостероидов и приводит к увеличению содержания в сыворотке крови интерлейкина-1β, фактора некроза опухоли и интерлейкина-6 [30].

В последнее время появились сведения о том, что употребление наркотических веществ приво-

дит к апоптозу лимфоцитов [7]. В работе В.Ю. Рисберга [15] показано, что в периферической крови опийных наркоманов происходит значительное усиление экспрессии FasR лимфоцитами (FasR — один из основных рецепторов апоптогенного сигнала, прежде всего для Т-лимфоцитов), а также изменение соотношения лимфоцитов FasR и FasL (FasL — мембранно-ассоциированный лиганд рецептора Fas), доли лимфоцитов bcl-2⁺ (bcl-2 — негативный регулятор апоптоза) и повышение активности каспазы-3, свидетельствующее о состоянии «повышенной апоптогической готовности».

T.J. Rogers и соавт. [31] в условиях эксперимента показали, что опиаты подавляют многие элементы иммунного ответа, включая антимикробную резистентность, синтез антител, гиперчувствительность замедленного типа, а также способность фагоцитирующих клеток крови продуцировать интерлейкин-1, интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли. В работе F.M. Ocasio и соавт. [30] в отношении клеток фагоцитарной системы показано ингибирование фагоцитоза, хемотаксиса, синтеза интерлейкинов, генерации активных форм кислорода, продуктов арахидоновой кислоты.

J. Luza (1992) изучал *in vitro* влияние морфина на фагоцитарную активность полиморфноядерных лейкоцитов и моноцитов периферической крови крыс. Фагоцитарная активность полиморфноядерных лейкоцитов под влиянием морфина подавлялась на 14%, а моноцитов — на 17% по сравнению с контрольным уровнем [27].

Э.К. Акперов показал, что при хронической интоксикации опиатами происходит снижение функционального состояния мононуклеаров и гранулоцитов периферической крови, что проявляется угнетением адгезии и способности их к фагоцитарной активности; снижение синтеза и секреции в кровь лизоцима, β-лизинов, комплемента, миелопероксидазы и нафтол-АБ-ацетатэстеразы [1].

Особенную актуальность приобретают исследования клинико-иммунологических взаимосвязей у наркозависимых людей при вирусных гепатитах, пневмониях, инфекционном эндокардите, сепсисе, ВИЧ-инфекции и сочетаниях этих нозологий [2, 4, 6, 20].

В остром периоде вирусных гепатитов у наркоманов регистрируют усиленный синтез сывороточных иммуноглобулинов, повышение в крови количества циркулирующих иммунных комплексов [8]. Иммунный статус больных хроническим вирусным гепатитом С характеризуется снижением абсолютного количества основных субпопуляций лимфоцитов (особенно CD8⁺ и CD16⁺). При этом возникает относительный лимфоцитоз, обусловленный повышенным содержанием клеток CD20⁺. В периферической крови отмечают увеличение содержания иммуноглобулинов классов М и G. Описанные изменения характеризуют приспособительную направленность структурно-функциональных изменений и, в данном случае, отражают преобладание иммунного ответа, реализуемого Т-хелперами 2-го типа (Th-2), над Th-1, что не обеспечивает полноценной противовирусной защиты и способству-

ет хронизации гепатитов В и С [5]. Важнейший фактор, способствующий снижению иммунного ответа у больных вирусным гепатитом, — длительная контаминация крови бактериальной флорой в результате нестерильной техники внутривенных инъекций [18].

Кроме инфекционных гепатитов, частой причиной обращения наркозависимого пациента за медицинской помощью бывает пневмония. Тяжёлое течение пневмонии у наркозависимых пациентов регистрируют при стаже употреблении наркотических веществ более 2,5 лет и позднем обращении за медицинской помощью. Деструкция лёгочной ткани происходит в 62% случаев, преимущественно при сопутствующей ВИЧ-инфекции. Немаловажным фактором в развитии тяжёлой пневмонии при наркомании представляется снижение содержания провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли и интерферона γ . Кроме того, отмечают повышение количества иммуноглобулинов всех классов при пневмонии у наркоманов по сравнению с пациентами, у которых наркотическая зависимость отсутствует. [4]. Е.В. Шиловой были рассмотрены особенности клинической картины тяжёлой пневмонии и сепсиса у наркоманов. Отмечена высокая частота плевральных осложнений, инфекционного эндокардита с поражением трёхстворчатого клапана, печёночной недостаточности, тромбоцитопении. Особенность рентгенологической картины заключалась в формировании двусторонних множественных сливных субплевральных очагов деструкции. Из возбудителей преобладали стафилококки, чувствительные к цефалоспорином III-IV поколения и фторхинолонам. Устойчивость к оксацилину составила 19% [20].

В заключение отметим, что несмотря на значительное количество зарубежных и отечественных публикаций, посвящённых иммунным нарушениям у наркозависимых, особенности этиологии, клинико-морфологической картины вирусных гепатитов, ВИЧ-инфекции, пневмонии, туберкулёза, бактериального эндокардита и септицемии у наркозависимых пациентов, влияние сопутствующей патологии и осложнений на их течение изучены недостаточно детально. Для врачебной практики актуальны дальнейшие исследования этиологии и клинико-иммунологических особенностей этих заболеваний у всё более увеличивающейся категории молодых пациентов с целью оптимизации существующих подходов к диагностике и лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акперов Э.К., Репина А.В., Соколов А.Г. и др. Иммунологические аспекты злоупотребления психотропными веществами. Перспективы применения антагонистов опиоидных рецепторов как иммунокорректоров. — СПб.: ВМедА, 2006. — 32 с.
2. Богомолов Д.В. О целесообразности выделения понятия отёчной фибринозно-геморрагической пневмонии при наркомании // Альманах суд. мед. — 2001. — №1. — С. 24-27.
3. Гамалея Н.Б. Особенности гуморального иммунитета у больных наркоманиями // Вопр. наркол. — 1990. — №2. — С. 15-19.

4. Жестков А.В., Устинов М.С., Гемелюк И.Ю. и др. Пневмонии при вторичных иммунодефицитных состояниях: особенности гуморальных факторов // Вестн. СамГУ — естественнонауч. серия. — 2005. — №3. — С. 196-199.
5. Ивашкин В.Т., Мамаев С.Н., Лукина Е.А. и др. Особенности иммунного ответа у больных хроническим вирусным гепатитом С // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. — 2001. — №3. — С. 24-29.
6. Игнатова Г.Л. Клиническая картина и особенности бронхо-лёгочной патологии у больных с наркотической и алкогольной зависимостью / Электронное издание ИД «МедМатрикс»: Диагностика и лечение бронхо-лёгочной патологии у больных с наркотической и алкогольной зависимостью. — Челябинск, 2008.
7. Иммунонаркология / Под ред. В.Н. Цыгана, П.Д. Шабанова. — СПб.: ВМедА, 2008. — 224 с.
8. Кожеевникова Г.М., Юицук Н.Д. Вирусные гепатиты у наркоманов // Леч. врач. — 1998. — №4. — С. 32-36.
9. Медицинская микробиология / Под ред. В.И. Покровского, О.К. Поздеева. — М.: Гэотар Медицина, 1999. — С. 232-236.
10. Менделевич В.Д. Наркомания и наркология в России в зеркале общественного мнения и профессионального анализа. — Казань: Медицина, 2006. — 260 с.
11. Морфологическая диагностика наркотических интоксикаций в судебной медицине / Под ред. Ю.И. Пиголкина. — М.: Медицина, 2004. — 156 с.
12. Николаевский Е.Н., Хубулава Г.Г., Авраам Г.Х. и др. Современные аспекты клинико-морфологической картины острого и подострого инфекционного эндокардита // Клин. мед. — 2007. — Т. 85, №4. — С. 27-30.
13. Нурмаков Д.А., Баймаханов А.Н., Цой И.Г. Особенности иммунного статуса при гнойной хирургической патологии у больных наркоманией // Здоровье и болезнь. — 2004. — №2. — С. 88-93.
14. Пиголкин Ю.И., Гасанов А.Б. Особенности морфологических изменений в лёгких при хронической наркомании // Суд.-мед. экспертиза. — 2006. — Т. 49, №4. — С. 6-10.
15. Рисберг В.Ю., Сибиряк С.В., Юсупова Р.Ш. Экспрессия Fas-рецептора и апоптоз лимфоцитов при опийной наркомании // Аллергол. и иммунол. — 2000. — Т. 1, №2. — С. 119-120.
16. Рохлина М.Л., Козлов А.А. Наркомании. Медицинские и социальные последствия. Лечение. — М.: Анахарсис, 2001. — 208 с.
17. Селимова Л.М., Ханина Т.А., Сергеев С.И. и др. Эффект действия наркотиков на инфекционную активность HIV-1 // Вопр. вирусол. — 2003. — Т. 48, №6. — С. 21-25.
18. Фазульязнова А.И., Фазылов В.Х., Менделевич Д.М. Клинико-диагностические особенности парентеральных вирусных гепатитов на фоне наркотической интоксикации // Казан. мед. ж. — 1999. — №6 — С. 431-434.
19. Чуйкова К.И., Скрипник О.Г., Ковалёва Т.А. Парентеральные вирусные гепатиты в Томске // Эпидемиол. и инфекц. бол. — 2004. — №3. — С. 8-10.
20. Шилова Е.В., Мартыненко Т.И. Лечение септической пневмонии на фоне ангиогенного сепсиса, ассоциированного с парентеральной наркоманией // Probl. клин. мед. — 2005. — №2. — С. 54-60.
21. Alonzo N.C., Bayer B.M. Opioids, immunology, and host defenses of intravenous drug abusers // Infect. Dis. Clin. North Amer. — 2002. — Vol. 131, N 3. — P. 345-356.
22. Bhat R.S., Bhaskaran M., Mongia A. et al. Morphine-induced macrophage apoptosis: oxidative stress and strategies for modulation // J. Leukoc. Biol. — 2004. — Vol. 75, N 6. — P. 1131-1138.
23. Biagini R.E., Henningsen G.M., Klincewicz S.L.

Immunologic analyses of peripheral leukocytes from workers at an ethical narcotics manufacturing facility // Arch. Environ. Health. — 1995. — Vol. 50, N 1. — P. 7-12.

24. http://ria.ru/beznarko_danger/20110704/397249889.html (дата обращения 20 июня 2012).

25. Eisenstein T.K., Hilburger M.E. Opioid modulation of immune responses: effects on phagocyte and lymphoid cell populations // J. Neuroimmunol. — 1998. — Vol. 83, N 1-2. — P. 36-44.

26. Flores L.R., Wahl S.M., Bayer B.M. Mechanisms of morphine-induced immunosuppression: effect of acute morphine administration on lymphocyte trafficking // J. Pharmacol. Exper. Ther. — 1995. — Vol. 272, N 3. — P. 1246-1251.

27. Luza J. Effect of morphine on phagocytic activity of the polymorphonuclears and monocytes // Acta Univ. Palacki Olomouc Fac. Med. — 1992. — Vol. 134. — P. 47-50.

28. Menziesbach A., Hirsch J., Nast R. et al. Morphine inhibits complement receptor expression, phagocytosis and oxidative burst by a nitric oxide dependent mechanism // Anesthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther. — 2004. — Vol. 4. — P. 204-211.

29. Nunez G., Urana J. Opioids and immune system // Rev. Med. Chil. — 1999. — Vol. 127, N 3. — P. 341-348.

30. Ocasio F.M., Jiang Y., Nouse S.D. et al. Chronic morphine accelerated the progression of lipopolysaccharide-induced sepsis to septic shock // J. Neuroimmunol. — 2004. — Vol. 149, N 1-2. — P. 90-100.

31. Rogers T.J., Steele A.D., Howard O.M. et al. Bidirectional heterologous desensitization of opioid and chemokine receptors // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2000. — Vol. 917. — P. 19-28.

32. Rouveix B. Opiates and immune function. Consequences on infectious diseases with special reference to AIDS // Therapie. — 1992. — Vol. 47, N 6. — P. 503-512.

33. Saurer T.B., Carrigan K.A., Ijames S.G. et al. Morphine-induced alterations of immune status are blocked by the dopamine D₂-like receptor agonist 7-OH-DPAT // J. Neuroimmunol. — 2004. — Vol. 148, N 1-2. — P. 54-62.

34. Weber P.L., Gomez-Flores R., Smith J.E. et al. Immune, neuroendocrine and somatic alterations in animal models of heroin abuse // J. Neuroimmunol. — 2004. — Vol. 147, N 1-2. — P. 134-137.

УДК 614.2: 617-089-089.16-089.5-036.8

О03

FAST TRACK ХИРУРГИЯ – МУЛЬТИМОДАЛЬНАЯ СТРАТЕГИЯ ВЕДЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Мадина Ирековна Мазитова^{1*}, Эдуард Рубинович Мустафин²

¹Казанская государственная медицинская академия,

²Городская клиническая больница №11, г. Казань

Реферат

В выздоровлении пациентов без существенных осложнений и в сокращении длительности их пребывания в стационаре участвует множество факторов. Поиски эффективных методов лечения хирургических больных с минимальным риском привели к возникновению и развитию нового понятия – fast track хирургия. Это пакет медицинских услуг, подразумевающий современный подход на дооперационном, интраоперационном и послеоперационном этапах ведения пациентов, совокупный результат которого заключается в уменьшении осложнений, послеоперационной боли, стрессовых реакций и дисфункций органов, а также в ранней реабилитации. Снижение стоимости лечения, времени пребывания в стационаре, более быстрое возвращение к нормальной жизни и труду – преимущества мультимодальной стратегии ведения хирургических больных. Многообещающие начальные результаты, полученные при использовании fast track программы, поднимают вопрос о необходимости изменения традиционной системы хирургической помощи для улучшения послеоперационных результатов и последующего изучения каждого из компонентов данной программы. Дальнейшее совершенствование методики требует комбинированного применения минимально инвазивных операций, фармакологического подавления стресса и эффективной мультимодальной неопиоидной анальгезии с методами активной реабилитации.

Ключевые слова: хирургическое лечение, fast track, предоперационный период, обезболивание, лапароскопия, реабилитация.

FAST TRACK SURGERY – A MULTIMODAL STRATEGY FOR MANAGING SURGICAL PATIENTS M.I. Mazitova¹, E.R. Mustafin². ¹Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia, ²City Clinical Hospital №11, Kazan, Russia. Multiple factors are involved in the recovery of patients without significant complications and in reduction of the duration of their stay in hospital. The search for effective treatment methods for surgical patients with minimal risk led to the emergence and development of a new concept – fast track surgery. This is a package of healthcare services, which provides a modern approach to the preoperative, intraoperative and postoperative phases of patient management, the combined effect of which is in the reduction of complications, postoperative pain, stress responses and organ dysfunction, as well as early rehabilitation. Reducing the cost of treatment, time of in-hospital stay, faster return to normal life and work – are the benefits of a multimodal strategy for management of surgical patients. Promising initial results obtained using the fast track program, raise the issue of the need to change the traditional system of surgical care in order to improve postoperative results and to further study of each component of this program. Further improvement of this technique requires combined use of minimally invasive surgeries, pharmacological suppression of stress and effective multimodal non-opioid analgesia with active rehabilitation techniques. **Keywords:** surgical treatment, fast track, preoperative period, anesthesia, laparoscopy, rehabilitation.

Активное внедрение эндоскопических методов лечения привело к уменьшению сроков госпитализации, скорейшему выздоровлению

и восстановлению трудоспособности оперируемых пациентов. В результате поиска эффективных методов лечения хирургических больных с минимальным риском возникло новое понятие – fast track хирургия («быстрый путь в хи-