

Иммунитет и тяжесть абстиненции при алкогольной зависимости

ШАМАНСКАЯ М.Г., ДАРЕНСКИЙ И.Д., ЮДИЦКАЯ Е.А., ГАВРИЛЕНКО В.В.,
ШУМОВА Т.Д., ВЛАДИМИРОВА Ю.А., ВИТКОВСКИЙ Ю.А.

Проведено изучение цилиарного нейротрофического фактора и антител к нему у больных с алкогольной зависимостью с различной клинической симптоматикой в абстинентном и постабстинентном периодах. В абстиненции (1-й день) уровень цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) у больных с алкогольной зависимостью не отличаются от здоровых, кроме группы с тяжелым алкогольным делирием. Концентрация CNTF продолжает уменьшаться. В постабстинентном периоде (14-й день) содержание CNTF увеличивается в 2–4 раза во всех группах, кроме группы с тяжелым алкогольным делирием. Установлено, что IgG- и IgM-аутоантитела к CNTF увеличиваются у всех больных. Наибольший уровень антител наблюдается у больных с эпилептиформным компонентом. В постабстинентном периоде IgG-антитела увеличиваются у всех больных, а IgM-антитела уменьшаются только у больных с эпилептиформным составляющим и типичным алкогольным делирием.

Введение

При алкогольной зависимости у пациентов развиваются деструктивные процессы в ЦНС, затрагивающие нейроны и глию [1, 7]. Важно оценить степень алкогольного повреждения нервной ткани у больных. Одним из маркеров, позволяющих проследить изменения в ЦНС, является CNTF [4, 5, 6, 9]. С одной стороны, он проявляет свойства росткового фактора, способствующего нейрональной и глиальной дифференцировке, а с другой, — говорит о выраженности деструкции мозговой ткани, поскольку молекулы CNTF присутствуют внутри клетки и при их разрушении оказываются во внеклеточной среде [11, 13, 15]. В патогенезе заболевания также значительную роль играют иммунные механизмы, при которых вырабатываются аутоантитела к компонентам разрушенных клеток, вызывающих вторичную агрессию против нервной ткани [2, 3, 6, 8]. Среди них появляются и антитела против CNTF, которые могут ограничивать репаративные процессы ЦНС.

Известно, что CNTF представляет собой полипептид, который относится к ограниченному семейству нейропоэтических цитокинов, включающему также ингибирующий фактор лейкемии (LIF) и онкостатин М (OSM) [9, 13, 15]. Независимо от механизма секреции CNTF рассматривается как ключевой фактор дифференцировки для развивающихся нейронов и глиальных клеток [6, 11, 12]. Внутриклеточное существование CNTF позволяет предположить, что этот фактор, ассоциированный с повреждением, является молекулой, обеспечивающей трофику и поддержку нейронов после повреждения. В настоящее время установлено, что CNTF локализован в шванновских клетках и астроцитах 1-го типа [10, 15, 17]. В отличие от других рецепторов к цитокинам, рецептор к CNTF

не имеет цитоплазматического домена и осуществляет передачу сигнала в клетку через мембранные гликозил-фосфатидилинозитольные связи, что требует взаимодействия с другими мембранными компонентами для передачи сигнала о связывании CNTF [10]. Обнаружено, что в норме рецептор к CNTF экспрессируется на скелетной мускулатуре и нейронах. В нервной системе α -субъединицы рецептора к CNTF обнаружены в автономных и дорзальных корешковых ганглиях, переднем таламусе, V-слое неокортекса, в ретикулярном отделе черной субстанции, в дентальной извилине гиппокампальной области и, что наиболее значительно, в верхних и нижних мотонейронах [14].

До настоящего времени не исследованы особенности продукции CNTF и антител к ним у больных с алкогольной зависимостью на разных стадиях заболевания. Комплексное изучение содержания CNTF и специфических аутоантител у таких больных представляет теоретический и практический интерес, поскольку позволит оценить степень деструкции нервной ткани и предположить прогноз течения заболевания.

Целью нашей работы было определить особенности продукции CNTF и антител к нему у пациентов с алкогольной зависимостью в абстинентный и постабстинентный периоды.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 36 больных с алкогольной зависимостью, из них 18 пациентов — 2-й стадии, 12 пациентов — 2–3-й стадии, 6 пациентов — 3-й стадии. Все пациенты были мужского пола в возрасте от 25 до 58 лет. В качестве контрольной группы обследовано 8 здоровых лиц с неотяго-

щенным анамнезом по неврологическому и психическому статусу.

В исследования не включались больные с выраженной соматической и неврологической патологией неалкогольного генеза, сочетанием алкогольной зависимости с зависимостью от других ПАВ, а также принимавшие участие в каких-либо клинических исследованиях в течение предшествующих 3 мес. Диагностика алкогольной зависимости проводилась согласно МКБ-10.

Длительность заболевания в представленной выборке варьировала от 5 до 30 лет. Преобладающей формой злоупотребления алкоголем в обеих группах была псевдозапойная, она диагностировалась у 18 пациентов, у 12 пациентов — запойная форма пьянства. У 6 пациентов — постоянная форма пьянства на фоне сниженной толерантности. У большинства больных (21 чел.) темп прогрессивности заболевания был квалифицирован как средний, в остальных случаях как высокопрогрессивный. На момент обследования толерантность составляла в среднем от 0,8 до 2 л крепких спиртных напитков. Алкогольные изменения личности диагностировались у большинства пациентов (30 чел.). Социальные последствия алкоголизма (потеря работы, конфликты в семье, развод и т.д.) также отмечались в большинстве случаев (22 чел.). По основным социально-демографическим показателям группы существенно не различались.

У всех больных выявлялись соматические хронические заболевания, обусловленные длительной интоксикацией алкоголем. При этом чаще других диагностировались алкогольная болезнь печени (хронический токсический стеатогепатит), миокардиодистрофия, артериальная гипертензия. У многих больных выявлялись признаки энцефалопатии, в основном средней степени тяжести, чаще токсического генеза.

Поскольку преследовалась цель привлечь иммунологические показатели для отчетливого определения степени повреждения головного мозга у больных с алкогольной зависимостью, исследовались больные с

разной тяжестью абстиненции. По клиническим особенностям течения абстинентного периода пациенты разделены на группы с судорожным компонентом в структуре абстиненции (8 чел.), с клиникой типичного алкогольного делирия (ТАД) (8 чел.), с тяжелым делирием (8 чел.), с клиникой нейродегенеративных расстройств алкогольного генеза (12 чел.).

Среди пациентов с нейродегенеративными расстройствами у 5 пациентов отмечен синдром рассеянного энцефаломиелита, у 3 чел. — острая психоорганическая симптоматика без признаков повреждения периферической нервной системы, у 4 пациентов — клиника полинейропатии.

Для исследований забирали венозную кровь, стабилизированную гепарином. Забор крови производился на 1-е и 14-е сутки. Концентрацию CNTF определяли методом твердофазного ИФА с помощью реактивов Quantikine R&D systems (Великобритания). Содержание аутоантител в составе IgG и IgM к CNTF определяли методом ИФА в разработанной нами модификации с помощью реактивов R&D systems (Великобритания) и Ветор-Бест (Новосибирск).

Статистическая обработка результатов исследований проведена с использованием критерия Стьюдента (Т) и показателя достоверности Р.

Результаты исследования и их обсуждение

Значимых различий содержания CNTF между группами здоровых и больных алкогольной зависимостью не обнаружено в первые сутки наблюдения ($P_1 > 0,05$) (табл. 1). Исключение составили только пациенты 2—3-й стадии заболевания после тяжелого алкогольного делирия, у которых концентрация CNTF находилась на низком уровне — $0,28 \pm 0,09$ пг/мл, в то время как у здоровых она определялась выше — $4,4 \pm 0,78$ пг/мл ($P_1 < 0,05$).

У больных без тяжелых и затяжных психозов на 14-е сутки (постабстинентный период) содержание CNTF увеличилось в 2—4 раза. Так, у пациентов с

Таблица 1

Содержание CNTF у здоровых и больных с алкогольной зависимостью разных клинических групп, пг/мл ($M \pm m$)

Наблюдаемые группы	n	1-е сутки	14-е сутки
Здоровые лица	8	$4,4 \pm 0,78$	$4,4 \pm 0,78$
Больные с судорожным компонентом	8	$6,5 \pm 1,12$ $P_1 > 0,05$	$21,9 \pm 4,31$ $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$
Больные с типичным алкогольным делирием	8	$3,8 \pm 0,67$ $P_1 > 0,05$	$11,4 \pm 2,62$ $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$
Больные с тяжелым алкогольным делирием	8	$0,28 \pm 0,09$ $P_1 < 0,001$	$0,61 \pm 0,12$ $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,05$
Больные с клиникой нейродегенеративных расстройств	12	$2,1 \pm 0,82$ $P_1 > 0,05$	$8,4 \pm 2,11$ $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$
Примечание. P_1 — достоверность различий по сравнению со здоровыми лицами; P_2 — достоверность различий по сравнению с 1-ми сутками наблюдения			

Таблица 2

**Содержание аутоантител классов G и M против CNTF
у здоровых и больных с алкогольной зависимостью,
нг/мл (M±m)**

Наблюдаемые группы	n	1-е сутки	14-е сутки
IgG			
Здоровые лица	8	1,3±0,20	1,3±0,20
Больные с судорожным компонентом	8	21,6±4,10 P ₁ <0,001	37,5±6,09 P ₁ <0,001 P ₂ <0,05
Больные с типичным алкогольным делирием	8	14,2±3,82 P ₁ <0,001	28,4±5,81 P ₁ <0,001 P ₂ <0,05
Больные с тяжелым алкогольным делирием	8	4,4±0,90 P ₁ <0,05	8,1±1,93 P ₁ <0,001 P ₂ <0,05
Больные с клиникой нейродегенеративных расстройств	12	11,2±10,08 P ₁ <0,001	19,7±3,12 P ₁ <0,001 P ₂ <0,05
IgM			
Здоровые лица	8	0,1±0,06	0,1±0,06
Больные с судорожным компонентом	8	2,6±0,38 P ₁ <0,001	1,6±0,22 P ₁ <0,001 P ₂ <0,05
Больные с типичным алкогольным делирием	8	1,9±0,42 P ₁ <0,001	0,9±0,12 P ₁ <0,001 P ₂ <0,05
Больные с тяжелым алкогольным делирием	8	0,6±0,05 P ₁ <0,05	0,5±0,07 P ₁ <0,001 P ₂ >0,05
Больные с клиникой нейродегенеративных расстройств	12	1,3±0,23 P ₁ <0,001	1,1±0,15 P ₁ <0,001 P ₂ >0,05
Примечание. P ₁ — достоверность различий по сравнению со здоровыми лицами; P ₂ — достоверность различий по сравнению с 1-ми сутками наблюдения			

проявлениями судорожного синдрома концентрация фактора повысилась с 6,5±1,12 пг/мл до 21,9±4,31 пг/мл (P₂<0,01), после типичного алкогольного делирия — с 3,8±0,67 пг/мл до 11,4±2,62 пг/мл (P₂<0,01), с клиникой нейродегенеративных расстройств — с 2,1±0,82 пг/мл до 8,4±2,11 пг/мл (P₂<0,05).

Увеличение продукции CNTF при судорожном явлении и развитии типичного алкогольного делирия можно расценить как ответную реакцию на повреждение клеток ЦНС. Уменьшение содержания CNTF у больных с тяжелыми психозами, вероятно, связано с длительным стажем алкоголизации, неоднократными ранее перенесенными психозами и как следствие на фоне сформировавшихся морфологических изменений в ЦНС — низкий потенциал нейротрофической защиты. Нельзя недооценивать и присутствие растворимой формы рецептора к CNTF, связывающего лиганд, который может влиять на его определение в пробе.

Выявлено, что у всех больных с алкогольной зависимостью увеличено содержание аутоантител (аАТ) к CNTF классов IgG и IgM (табл. 2). Наиболее высокие значения их концентрации обнаружены у пациентов с судорожным компонентом и типичным алкогольным делирием. Следует отметить, что динамика уровня аАТ различается для классов IgG и IgM.

Количество аАТ в составе IgG к 14-му дню наблюдения заметно возросло. Так, у лиц, страдаю-

щих алкогольной зависимостью с судорожным компонентом, концентрация аАТ-IgG в эти сроки повысилась с 21,6±4,10 нг/мл до 37,5±6,09 нг/мл (P₂<0,05), на фоне типичного алкогольного делирия — с 14,2±3,82 нг/мл до 28,4±5,81 нг/мл (P₂<0,05), тяжелого делирия — с 4,4±0,90 нг/мл до 8,1±1,93 нг/мл (P₂<0,05) и тяжелых нейродегенеративных расстройств — 11,2±10,08 нг/мл до 19,7±3,12 нг/мл (P₂<0,05).

Содержание аАТ к CNTF в составе IgM, наоборот, снижалось. Однако значимое их уменьшение отмечено только у пациентов с судорожным синдромом с 2,6±0,38 нг/мл до 1,6±0,22 нг/мл (P₂<0,05) и типичным алкогольным делирием 1,9±0,42 нг/мл до 0,9±0,12 нг/мл (P₂<0,05).

Таким образом, при развитии алкогольной зависимости активируются механизмы гуморального иммунитета, имеющие защитный характер при повреждении ЦНС [2, 3]. Известно, что в иммунном ответе первыми появляются антитела в составе IgM, поэтому их концентрация принимала максимальные значения в ранние сроки наблюдения и снижалась в процессе лечения.

Выводы

1. У больных с алкогольной зависимостью в абстинентный и постабстинентный периоды повышается продукция CNTF. У пациентов с тяжелыми психоза-

ми содержание CNTF в крови существенно снижается, что указывает на обратную зависимость между тяжестью абстиненции и уровнем CNTF.

2. При алкогольной зависимости вырабатываются аутоантитела против CNTF. Продукция аАТ-IgM максимальна в острый период отмены с последующим снижением, а для аАТ-IgG — нарастанием в период постабстинентных расстройств.

Список литературы

1. Анохина И.П. Руководство по наркологии / Под ред. Н.Н. Иванца. — М.: Медпрактика, 2002. Т. 1. — С. 33—41.
2. Гамалей Н.Б., Даренский И.Д. // Вопросы наркологии. — 1994. — №3. — С. 45—48.
3. Гамалей Н.Б., Даренский И.Д., Ульянова Л.И. и др. // Вопросы наркологии. — 2000. — №4. — С. 54—60.
4. Девоино Л.В. // Бюлл. СО РАМН. — 1998. — №2. — С. 85—89.
5. Кадийски Д., Светославова М., Христов И. и др. // Морфология. — 2001. — С. 29—32.
6. Ключник Т.П. Аутоантитела к фактору роста нервов при нервно-психических заболеваниях и нарушениях развития нер-

вной системы: Дисс. на соискание ученой степени д.м.н. — М., 1997. — 40 с.

7. Крыжановский Г.Н. Дизрегуляторная патология. — М.: Медицина, 2002. — С. 18—78.

8. Морозов С.Г. Антитела к белкам нервной ткани при нервных и психических заболеваниях (иммунохимическое и клинико-иммунологическое исследование): Дисс. на соискание ученой степени д.м.н. — М., 1997. — 40 с.

9. Bazan J.F. // Neuron. — 1991. — №7. — P. 197—200.

10. Censullo P., Davitz M.A. // Sem. Immunol. — 1994. — №6. — P. 81—84.

11. Ichiyama T., Nishikawa M., Yoshitomi T., Matsubara T., Hayashi T., Furukawa S. // J. Neurol. Sci. — 2000. — Vol. 15, №177(2). — P. 146—149.

12. Ip N.Y., Yancopoulos G.D. // Prog. Growth Factor Res. — 1992. — №4. — P. 139—142.

13. Kuroda H., Sugimoto T., Horii Y., Sawada T. // Med. Pediatr. Oncol. — 2001. — №36(1). — P. 118—121.

14. Lo D.C. // Proc. Natl. Acad. Sci. — 1993. — №90. — P. 2557—2561.

15. Wu Q., Zhang M., Song B.W., Lu B., Hu P. // Chin. Med. J. — 2007. — Vol. 20, №120(20). — P. 1825—1829.

16. Yamamori T. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1991. — №88. — P. 7298—7300.

IMMUNODEFENCE AND GRAVITY OF ABSTINENCE AT ALCOHOLIC DEPENDENCE

SHAMANSKAYA M.G., DARENSKY I.D., YUDITSKAYA E.A., HAVRILENKO V.V.,
SHUMOVA T.D., VLADIMIROVA YU.A., VITKOVSKY YU.A.

The aim was to study the ciliary neurotrophic factor and antibodies to it productions in patients with alcoholic dependence in different clinical current in abstinence and postabstinent periods. In abstinence (1st day) the CNTF levels in patients with alcoholic dependence no differ from healthy, except group with severe delirium tremens. The CNTF concentration of the lasts decreased. In postabstinent period (14th day) the CNTF contents increased 2—4 fold in all groups, except group with severe delirium tremens. It was established that IgG u IgM autoantibodies to CNTF increased in all patients. The most extent antibodies levels observed in patients with epileptiform component. In postabstinent period the IgG anibodies elevated in all patients, but IgM antibodies decreased in patients with epileptiform component and typical delirium tremens only.