

# Современные подходы к диагностике и терапии ноотропами иммунных и метаболических нарушений при опийной наркомании

МОРОЗОВ Г.В.

ЗИНЬКОВСКИЙ А.К.

ПОПЫХОВ Д.А.

академик РАМН, ведущий науч. сотрудник-консультант ГНЦ ССП им. В.П. Сербского, Москва

д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и наркологии Тверской медицинской академии, Тверь

врач областной клинической психиатрической больницы № 1 им. М.П. Литвинова, Тверь

*Рассматриваются результаты применения пирacetамa при нарушениях, связанных со злоупотреблением препаратами опийной группы. В эксперименте на животных пирacetам повышал содержание фосфатидилинозитов в иммунocyтaх и оказывал антигипоксическое действие. У больных опийной наркоманией пирacetам содействовал приближению ряда параметров биохимического состава крови к уровню здоровых доноров.*

Актуальность изучения влияния наркотических веществ на физиологические параметры организма обусловлена широкой распространенностью и ростом числа больных наркоманией, а также медико-социальными последствиями злоупотребления психоактивными веществами [8, 12]. Особого внимания заслуживает изучение иммунного статуса, поскольку не вызывает сомнения наличие у больных наркоманией (прежде всего потребителей опиатов), признаков вторичного иммунодефицита [5, 6, 11, 14].

Тем не менее, многие стороны функционирования системы иммунитета при опийной наркомании остаются неисследованными. В частности, при данной патологии до сих пор не изучены процессы внутрисосудистого ауторозеткообразования лейкоцитов, интенсивность которого рассматривается как один из показателей активности клеточного звена иммунной системы [1, 2, 3]. Практически полностью отсутствуют данные, характеризующие состояние метаболизма клеток иммунной системы при наркоманиях. Вместе с тем, именно метаболизм определяет функциональную полноценность иммунocyтoв, а его сдвиги зачастую опережают развитие нарушений иммунитета. В этом отношении особый интерес представляют липиды, уровень содержания которых может служить критерием тяжести патологии и эффективности терапии [9]. Ценную информацию об особенностях динамики синтеза и распада метаболитов, в первую очередь липидов, представляет метод инфракрасной спектrophотометрии крови.

Известно, что функциональная активность иммунокомпетентных клеток во многом зависит от их ферментных систем. Так, -нафтилацетатэстераза входит в набор лизосомальных ферментов лимфоцитов и осуществляет киллерную функцию Т-клеток. Роль фермента миелопероксидазы, содержащегося в нейтрофилах, заключается в биохимической дезинтеграции фагоцитированного материала. Поэтому активность данных ферментов позволяет судить о функциональном состоянии иммунocyтoв у больных наркоманией. Между тем, в литературе отсутствуют данные о динамике активности -нафтилацетатэстеразы лимфоцитов и миелопероксидазы нейтрофилов на фоне терапии опийной зависимости.

К сожалению, общепринятая терапия, устраняющая основные психические и соматовегетативные проявления синдрома лишения наркотика, не направлена на нормализацию показателей иммунитета. Поэтому с учетом современных данных об иммунных и биохимических нарушениях при опийной наркомании необходима разработка

новых патогенетически обоснованных способов коррекции этих изменений.

Перспективным представляется использование при опийной наркомании препаратов с ноотропной активностью, так как соединения этой группы наряду с центральным действием имеют и периферическое [7], обладают целым рядом свойств, которые могут быть ценны для коррекции иммунных и биохимических нарушений при опийной наркомании. Вместе с тем, характер влияния ноотропов на показатели клеточного иммунитета при иммунных сдвигах в случае опийной наркомании остается малоизученным.

Целью настоящего исследования явилось рассмотрение некоторых современных подходов к диагностике и терапии иммунных и метаболических нарушений при опийной наркомании.

## Материалы и методы исследования

На базе областной психиатрической больницы №1 им. М.П. Литвинова и областного наркологического диспансера г. Твери обследовано 126 больных в возрасте  $23,5 \pm 0,2$  года с диагнозом "опийная наркомания второй стадии, абстинентный синдром". В качестве наркотика пациенты использовали вытяжку из головок и стеблей снотворного мака *Paraver somniferum* и героин (внутривенно и интраназально). Средняя продолжительность употребления опиатов составляла  $25,5 \pm 1,3$  месяца (от 3 до 72 месяцев). В группу контроля вошли 40 практически здоровых лиц. Пациенты группы наблюдения с первого дня стационарирования дополнительно к основной терапии (дезинтоксикационные средства, нейролептики, транквилизаторы, анальгетики, витамины) получали внутривенно капельно пирacetам в дозе 30 мг/кг в сутки. Изучение иммунных и метаболических параметров проводилось на 1-е и 5-е сутки стационарирования. У больных проводили подсчет лейкоцитарной формулы, учитывая при этом число ауторозеток (клеточных ассоциаций, содержащих кроме розеткообразующей клетки не менее трех эритроцитов, плотно соединенных с лейкоцитом) [2]. Активность -нафтилацетатэстеразы лимфоцитов определяли методом Пирса, миелопероксидазы в нейтрофилах — методом Грэхема-Кнолля. Метаболические показатели при опийной наркомании оценивали методом инфракрасной спектrophотометрии [9], который позволяет по интенсивности и характерным полосам поглощения определять количественный и качественный состав крови. Измерения проводились на 9-канальном инфракрасном спектроанализаторе.

ре “ИКАР”. Экспериментальная часть исследования выполнена на 30 кроликах калифорнийской породы, 85 крысах линии Вистар, 80 белых беспородных мышках. Пирацетам (100 мг/кг) и фентанил (0,002 мг/кг) вводили кроликам внутривенно, а крысам и мышам — внутривенно. Выделение фосфоинозитидов осуществляли методом проточной горизонтальной хроматографии. Антигипоксическую активность фентанила и пирацетама оценивали в экспериментах на мышках в условиях острой гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме.

Результаты исследования обработаны статистически с применением параметрического t-критерия Стьюдента, парного критерия Стьюдента и определения коэффициента корреляции.

### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты цитохимического исследования показали, что при опийной наркомании отмечаются существенные изменения ферментативной активности лейкоцитов. Было выявлено, что миелопероксидазная активность нейтрофилов крови у больных была в среднем в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) выше, чем у здоровых доноров (рис. 1). Известно, что миелопероксидаза обладает прооксидантными свойствами. Поэтому ее активация в нейтрофилах при опийной наркомании может быть отражением общего для всех клеток процесса интенсификации свободнорадикального окисления, играющего важную роль в патогенезе соматических осложнений при данном заболевании [13] и затрагивающего также клетки нервной системы. Это предположение получило подтверждение в выявленной нами у больных опийной наркоманией положительной достоверной корреляции между активностью миелопероксидазы и интенсивностью вегетативных расстройств (до лечения:  $n=20$ ,  $r=0,44$ ,  $t=2,076$ ,  $p=0,05$ ; после лечения:  $n=20$ ,  $r=0,5$ ,  $t=2,464$ ,  $p=0,02$ ). Выявлено, что средний цитохимический коэффициент для -нафтилацетатэстеразы в лимфоцитах крови больных опийной наркоманией был в среднем в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ) ниже, чем у здоровых лиц. Поскольку -нафтилацетатэстераза является маркером Т-лимфоцитов, входя в набор их лизосомальных ферментов, и при этом участвует в киллерной функции Т-клеток, то возможно, что выявленное у больных понижение активности фермента в лимфоцитах крови свидетельствует об



Рис. 1. Содержание миелопероксидазы в нейтрофилах крови здоровых доноров и больных опийной наркоманией до и после лечения.

Достоверность различий между значением показателей в группе здоровых доноров и больных опийной наркоманией: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; между значением показателей до и после лечения больных наркоманией: # —  $p < 0,05$ .

угнетении Т-клеточной активности. После комплексной терапии без ноотропов у больных опийной наркоманией сохранялась повышенная миелопероксидазная активность нейтрофилов крови, количественный дисбаланс между лимфоцитами с различным содержанием -нафтилацетатэстеразы.

Включение пирацетама в фармакотерапию абстинентного синдрома способствовало уменьшению выраженности нарушений ферментативной активности лейкоцитов крови. Так, пирацетам существенно приближал содержание миелопероксидазы нейтрофилов к нормативным величинам: средний цитохимический коэффициент для фермента уменьшался ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателем до лечения в 1,2 раза (рис. 2). У больных, получавших пирацетам, средний цитохимический коэффициент для -нафтилацетатэстеразы увеличивался в 1,2 раза ( $p < 0,1$ ) по сравнению с показателем до лечения, при этом преобладали лимфоциты с умеренным содержанием фермента. Это свидетельствует о полном восстановлении активности фермента в лимфоцитах, что указывает на благоприятное влияние пирацетама на Т-клеточный иммунитет.

Феномен внутрисосудистого (эндогенного) ауторозеткообразования заключается в прилипании эритроцитов к моноцитам и гранулоцитам с образованием структур, внешне напоминающих розетки. Доказано, что внутрисосудистое ауторозеткообразование является одним из механизмов элиминации из циркулирующей крови измененных эритроцитов, а также эритроцитов, нагруженных антителами и иммунными комплексами [2].

Обнаружено, что общее число ауторозеток в крови больных опийной наркоманией было в среднем в 3,2 раза ( $p < 0,01$ ) ниже, чем у здоровых доноров. Причем наиболее существенно ( $p < 0,01$ ) уменьшалось содержание моноцитарных ауторозеток. Возможно, что усиление перекисного окисления липидов и снижение антиоксидантной защиты при наркоманиях [13] формирует накопление в циркулирующей крови клеток с измененными антигенными свойствами цитомембран, что препятствует адгезии эритроцитов и розеткообразующих клеток. В пользу предположения о связи между снижением уровня ауторозеток в периферической крови и патологией мембран свидетельствуют также показатели цитохимического исследования. Так, снижение уровня эстеразы приводит к неспособности рецепторов лейкоцитов связаться с Fc-фрагментом иммуноглобулина G, без чего невозможно розеткообразование [3]. Инфракрасная спектроскопия косвенно



Рис. 2. Общее число внутрисосудистых лейкоцитарных ауторозеток в периферической крови здоровых лиц и больных опийной наркоманией.

Достоверность различий между значением показателей в группе здоровых доноров и больных опийной наркоманией: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; между значением показателей до и после лечения больных наркоманией: # —  $p < 0,05$ . Различия между значением показателей после лечения больных опийной наркоманией с пирацетамом и без ноотропов достоверно при  $p < 0,01$ .

подтверждает данные об измененном фосфолипидном спектре крови при опийной наркомании. Таким образом, хроническая интоксикация опийными препаратами изменяет метаболизм клеток и структуру цитомембран крови больных опийной наркоманией таким образом, что нарушается взаимодействие между лейкоцитами и эритроцитами, в результате чего происходит наблюдаемое ослабление ауторозеткообразования.

Выявлено, что у пациентов, использовавших вытяжку из мака, число нейтрофильных ауторозеток было достоверно ( $p < 0,001$ ) ниже по сравнению с их уровнем у больных, злоупотреблявших героином. Известно, что в процессе кустарного приготовления вытяжки из мака используются различные токсические вещества (марганец, фосфор, растворители), поражающие цитомембраны, что, возможно, обуславливает более высокую степень поражения клеток крови.

Выявлено, что на фоне терапии, не включавшей ноотропы, у пациентов наблюдалось снижение общего числа внутрисосудистых ауторозеток в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с уровнем до лечения. Вместе с тем, пирacetам в составе комплексной терапии восстанавливает розеткообразующую активность моноцитов и нейтрофилов крови больных опийной наркоманией. Так, общее число внутрисосудистых ауторозеток на фоне терапии пирacetамом увеличивалось в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с уровнем до лечения и более чем в два раза превышало данный показатель у больных, не получавших ноотропы. Возможно, что восстановление внутрисосудистого ауторозеткообразования на фоне действия пирacetама у больных опийной наркоманией происходит за счет нормализации липидного состава цитомембран и внутриклеточного метаболизма, что косвенно подтверждается результатами инфракрасной спектроскопии и цитохимического исследования.

Инфракрасная спектроскопия выявляет особенности динамики синтеза и распада метаболитов, важнейшими из которых являются липиды, уровень содержания которых может служить критерием тяжести патологии и эффективности терапии [9].

В результате спектрофотометрического исследования крови выявлено, что коэффициент поглощения инфракрасного излучения кровью больных опийной наркоманией в диапазонах длин волн  $3500-3100\text{ см}^{-1}$  и  $1729-1533\text{ см}^{-1}$  в среднем соответственно в 1,7 и 1,6 раза выше ( $p < 0,05$ ), чем у здоровых доноров (рис. 3). Согласно

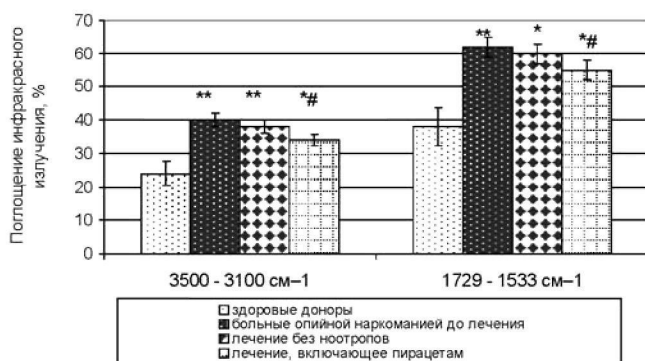


Рис. 3. Поглощение кровью больных опийной наркоманией и здоровых доноров инфракрасного излучения в диапазонах длин волн  $3500-3100\text{ см}^{-1}$  и  $1729-1533\text{ см}^{-1}$ . Достоверность различий между значением показателей в группе здоровых доноров и больных опийной наркоманией: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; между значением показателей до и после лечения больных наркоманией: # —  $p < 0,05$ .

данным литературы, диапазоны длин волн  $3500-3100\text{ см}^{-1}$  и  $1729-1533\text{ см}^{-1}$  отражают содержание сфингомиелина и фосфатидилхолина. Выявлено, что на фоне действия пирacetама наблюдается уменьшение коэффициента поглощения излучения по сравнению с показателями до введения препарата в диапазонах длин волн  $3500-3100\text{ см}^{-1}$  и  $1729-1533\text{ см}^{-1}$  в среднем в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ) (рис. 3). Следовательно, данные спектроскопии отражают приближение содержания сфингомиелина и фосфатидилхолина в крови больных опийной наркоманией к нормальным величинам.

Таким образом, пирacetам обнаружил способность приближать показатели инфракрасной спектроскопии больных к показателям здоровых лиц, что свидетельствует о благоприятном влиянии препарата на метаболические параметры, в частности фосфолипидный спектр крови при опийной наркомании.

Для оценки иммунокорректирующей и метаболической активности ноотропов в настоящем исследовании использовалась экспериментальная модель интоксикации агонистом опиатных рецепторов. Под влиянием пирacetама нами было выявлено достоверное увеличение содержания фосфатидилинозитов в лимфоцитах кроликов в среднем в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с их уровнем до введения препарата. Возрастание уровня фосфатидилинозитов сопровождалось увеличением содержания фосфорилированных форм — фосфатидилинозит-монофосфатов и фосфатидилинозит-дифосфатов, что свидетельствует об активации процессов фосфорилирования инозитсодержащих липидов под влиянием пирacetама. Между тем известно, что в процессе гидролиза полифосфоинозитидов происходит образование вторичных мессенджеров диацилглицеринов и инозитолтрифосфатов, которые влияют на процессы активации клеток иммунной системы [7]. Содержание фосфатидилинозитов в лимфоцитах крови подопытных животных под влиянием фентанила, напротив, снизилось в среднем в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ), а уровень фосфорилированных форм этих липидов достоверно не изменился. Амплитуда колебаний концентрации фосфатидилинозитов, вызванных ионами кальция, под влиянием пирacetама уменьшилась в среднем в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), тогда как при использовании фентанила, напротив, увеличилась в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем. Это свидетельствует о том, что пирacetам обладает способностью поддерживать нарушенный опиатами гомеостаз инозитсодержащих липидов в крови. Кроме того, он существенно (в среднем на 76%) увеличивал продолжительность жизни мышей, получавших фентанил, в условиях острой гипоксии и в среднем в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ) — содержание лизоцима в сыворотке крови интактных крыс.

Следует отметить, что включение в фармакотерапию пирacetама в дозе  $30\text{ мг/кг}$  веса в сутки ускоряло устранение остаточных явлений абстинентного синдрома у больных: астеническая и субдепрессивная симптоматика отмечалась соответственно в 1,5 и 1,4 раза реже, чем в контроле ( $p < 0,05$ ). Логично предположить, что пирacetам, уменьшая выраженность астенодепрессивной симптоматики, может способствовать повышению стойкости и длительности ремиссий при опийной наркомании.

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о значительных нарушениях иммунного и биохимического гомеостаза у лиц, злоупотребляющих опиатами. Обнаруженные изменения могут служить дополни-

тельными критериями при оценке формирования биологических сдвигов у больных опишной наркоманией, способствовать разработке комплексных терапевтических мероприятий и объективизации их эффективности.

Выявленные нарушения свидетельствуют о необходимости включения метаболических корректоров, а также иммунокорректоров в комплексную терапию опишной наркомании. Целесообразность применения именно пиретама объясняется наличием у препарата помимо центрального (коррекция микроциркуляции в головном мозге и некоторых психических функций) также и периферического действия. Последнее включает в себя метаболический, мембранотропный и антигипоксический эффекты, которые обуславливают благоприятное воздействие пиретама на иммунитет при опишной наркомании.

### Выводы

У животных с острой интоксикацией агонистом опиоидных рецепторов фентанилом пиретам достоверно повышал содержание фосфоинозитидов в иммунocyтах, поддерживал гомеостаз инозитсодержащих липидов в крови, оказывал антигипоксический эффект.

У больных опишной наркоманией выявлены достоверное снижение в них -нафтилацетатэстеразной активности, а также достоверное повышение миелопероксидазной активности в нейтрофилах. Пиретам в составе комплексной терапии оказывал корректирующее влияние на эти изменения.

У больных опишной наркоманией до и после комплексного лечения без ноотропов отмечалось достоверное снижение числа лейкоцитарных внутрисосудистых ауторозеток. Пиретам достоверно повышал число ауторозеток в крови пациентов, приближая их к уровню здоровых доноров.

При опишном абстинентном синдроме выявлено увеличение поглощения кровью больных инфракрасного излучения в диапазонах длин волн  $3500\text{--}3100\text{ см}^{-1}$  и  $1729\text{--}1533\text{ см}^{-1}$ . На фоне действия пиретама поглощение излучения кровью достоверно снижалось, что свидетельствовало о приближении биохимического состава крови больных к уровню крови здоровых доноров.

Показатели внутрисосудистого лейкоцитарного ауторозеткообразования и инфракрасной спектрофотометрии крови помогают на биологическом уровне оценить эффективность терапии опишного абстинентного синдрома.

### Список литературы

1. Бельченко Д.И. Эндогенное внутрисосудистое ауторозеткообразование // Иммунология. — 1992. — №2. — С. 61 (б).
2. Бельченко Д.И. Исследование ауторозеткообразования в циркулирующей крови // Клиническая лабораторная диагностика. — 1993. — №3. — С. 58 — 62 (а).
3. Волкова О.В. Эндогенное ауторозеткообразование в периферической крови и костном мозге при патологических состояниях, сопровождающихся изменениями гемопоэза. — Дис. на соискание ученой степени к.м.н. — Тверь, 1997. — 111 с.
4. Воронина Т.А. Экспериментальная характеристика противогипоксических свойств ноотропных препаратов. // В кн.: Фармакологическая коррекция гипоксических состояний / Под. ред. Л.Д. Лукьяновой. — М., 1989. — С. 125—132.
5. Гамалея Н.Б. Особенности гуморального иммунитета у больных наркоманией // Вопросы наркологии. — 1990. — № 2. — С. 15—19.
6. Гамалея Н.Б. Диагностика хронической опишной интоксикации и ее осложнений по выявлению в крови антител к морфину // Вопросы наркологии. — 1994 — №2. — С. 47—54.
7. Демидова М.А. Фармакологические вещества с ноотропной активностью при анафилаксии: Автореф. дис. на соискание ученой степени д.м.н. — Купавна, 1997. — 39 с.
8. Иванец Н.Н., Винникова М.А. Героиновая наркомания (постабстинентное состояние: клиника и лечение). — М.: Медпрактика. — 2000. — 122 с.
9. Каргаполов А.В. Использование инфракрасной спектроскопии крови для прогнозирования и диагностики заболеваний // Здоровье человека: Материалы Российского конгресса. — Тверь, 1996. — С. 184 — 188.
10. Никитин А.В., Чеснокова И.В., Сысоева Л.И. Коррекция пиретамом метаболических и иммунологических нарушений при хроническом бронхите // Советская медицина. — 1990. — №3. — С. 70—72.
11. Сибирева О.Ф., Серебров В.Ю., Петровский Ф.И., Черевко Н.А., Тимин О.А. Фосфолипидный спектр мембран лимфоцитов периферической крови больных опишной наркоманией до и после деморфинизации // Клиническая лабораторная диагностика. — 1998. — №8. — С. 47.
12. Сидоров П.И. Психическое здоровье населения и стратегии развития психиатрии востока и запада // Экология человека. — 2001. — №4. — С. 8—12.
13. Усманова Н.Н. Соматические осложнения опишной наркомании в подростковом возрасте и роль свободно-радикальных процессов в их патогенезе. — Автореф. дис. На соискание ученой степени к.м.н. — Москва, 2000. — 20 с.
14. Nair M.P., Schwartz S.A., Polasani R., Hou J., Sweet A., Chadha K.C. Immunoregulatory effects of morphine on human lymphocytes // Clin. Diagn. Lab. Immunol. — 1997 — Mar; 4, № 2. — P. 127—132.