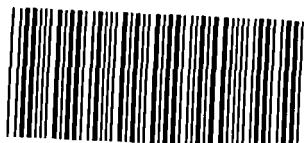


На правах рукописи



ШИДАКОВА НАТАЛЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА
ИЗМЕНЕНИЯ ЖИРНОКИСЛОТНОГО И БЕЛКОВОГО
СОСТАВА СЫВОРОТКИ КРОВИ В ДИНАМИКЕ
КУПИРОВАНИЯ ОСТРОГО АЛКОГОЛЬНОГО ПСИХОЗА
У ЖИТЕЛЕЙ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА

14.03.03 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук

A handwritten signature in black ink, which appears to read 'Шидакова' (Shidakova) in cursive script.

21 АПР 2011

Москва – 2011

Работа выполнена на кафедре биохимии и кафедре психиатрии, наркологии и клинической психологии ГОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России

Научные руководители:

профессор кафедры биохимии Северного государственного медицинского университета доктор биологических наук Кирпич Ирина Андреевна

профессор кафедры психиатрии, наркологии и клинической психологии Северного государственного медицинского университета доктор медицинских наук, профессор Соловьев Андрей Горгоньевич

Официальные оппоненты:

заведующий лабораторией биохимии НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН Заслуженный деятель науки РФ, академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор Панченко Леонид Федорович профессор кафедры нормальной физиологии Российского университета дружбы народов доктор медицинских наук, профессор Радыш Иван Васильевич

Ведущая организация:

ГОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет»

Защита состоится «11 » мая 2011 г. в _____ час. на заседании диссертационного совета Д 212.203.06 при ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки РФ по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки РФ по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Автореферат разослан «9 » августа 2011 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
Заслуженный деятель науки РФ,

доктор медицинских наук, профессор



Г. А. Дроздова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Климатические условия Европейского Севера являются дискомфортными, характеризующимися совокупностью неблагоприятных природно-климатических, географических, социально-экономических и медико-биологических факторов, и предъявляющими повышенные требования к функциональным системам организма (Постановление Правительства РФ от 18.01.92 № 107-р; ФЗ от 19.06.96 N 78-ФЗ). Метаболические изменения на Севере характеризуются преимущественным использованием жиров и белков на энергетические нужды. Подобные изменения описаны, как полярный метаболический тип (Панин Л.Е., 1979; Еганян Р.А., 2005).

Одной из наиболее значимых медико-социальных проблем жизнедеятельности на Севере является высокий уровень алкоголизации населения. Алкогольная ситуация на современном этапе характеризуется увеличением среднедушевого потребления алкогольной продукции, нередким употреблением низкокачественных спиртных напитков, и, как следствие, значительным ростом острых алкогольных психозов (ОАП) – наиболее тяжелых осложнений синдрома зависимости от алкоголя (СЗА) (Харченко В.И., 2003; ВОЗ, 2007).

ОАП сопровождаются выраженными нарушениями гомеостаза. Метаболизм этанола способствует сдвигу окислительно-восстановительных процессов в клетках в сторону восстановительных реакций, что ведет к усилению перекисного окисления липидов (ПОЛ), подавлению синтеза белка, нарушению углеводного, липидного, минерального обменов (Назаренко Г.И., 2000; Гофман А.Г., 2002; Дей К., 2002; Bo S., 2005; Peng F.C. et. al., 2005; Yue M. et. al., 2006), при этом тяжелой соматической патологии, как правило, не выявляется, а на первый план выходит психоневрологический компонент заболевания. Дополнительным патогенным фактором, влияющим на течение обменных процессов в организме пациентов зависимых от алкоголя, является климат (Голубчиков С.Н., 2003; Еганян Р.А., 2005).

Патофизиологические перестройки в период отмены этанола являются схожими с таковыми при развитии острой фазы воспаления других заболеваний, в основе которых лежат бактериальное либо аутоиммунное воспаление. Это подтверждается также тем, что злоу-

потребляющих крепкими спиртными напитками выявлено значимое увеличение уровня интерлейкина-6 (Hoffmeister A., 2003), запускающего воспалительную реакцию в организме и инициализирующего синтез белков острой фазы, таких как С-реактивный белок (СРБ), орозомукоид, гаптоглобин и др. Интерлейкины, лейкотриены, простагландини – являются эйказаноидами – производными двадцатиуглеродистых полиненасыщенных жирных кислот. Таким образом, обмен высших жирных кислот (ВЖК) и белков острой фазы воспаления замыкается в единую метаболическую цепь (Volpato S., 2004).

Отсутствие точных данных о патогенезе алкоголизма создает определенные трудности при построении лечебного процесса (Галанкин Л. Н. и др., 2004). Несмотря на повышенное внимание исследователей к проблеме алкоголизации населения Севера в целом, важные с практической точки зрения вопросы биологической наркологии, касающиеся изменения состава жирных кислот и белкового спектра сыворотки крови в патогенезе ОАП недостаточно освещены в литературе, что и определило необходимость данного исследования.

Работа выполнена в соответствии с планом НИР Северного государственного медицинского университета (СГМУ) в рамках Региональной научно-технической программы «Здоровье населения Европейского Севера» и Федерального проекта «Всероссийский форум по политике в области общественного здоровья «Алкоголь и здоровье».

Целью исследования явилось выявление особенностей обмена и обоснование диагностической значимости определения свободных высших жирных кислот и белкового спектра сыворотки крови, как маркеров алкогольобусловленных метаболических изменений гомеостаза, в патогенезе острого алкогольного психоза у жителей Европейского Севера.

В рамках поставленной цели сформулированы следующие задачи:

1. Выявить количественный и качественный состав свободных высших жирных кислот сыворотки крови в динамике купирования острого алкогольного психоза у жителей Европейского Севера.
2. Определить закономерности и выявить патогенетические механизмы изменений белковых фракций сыворотки крови и белков острой фазы воспаления в формировании синдрома отмены этанола у наркологического контингента.

3. Обосновать выделение синдромов жирнокислотного дисбаланса и острого воспаления в системе патогенетической характеристики острого алкогольного психоза.

Научная новизна исследования. Новым в представленном исследовании явился комплексный подход к проблеме изучения алкогольно-условленных изменений жирнокислотного состава крови, содержания белковых фракций и острофазовых белков у наркологических больных в состоянии ОАП и процессе лечения на Европейском Севере. Впервые в результате проведенных исследований:

- дана сравнительная оценка качественным и количественным изменениям жирнокислотного состава сыворотки крови у лиц, страдающих СЗА в состоянии ОАП;
- проведено электрофоретическое исследование белковых фракций сыворотки крови у наркологических больных; выявлены изменения протеинограммы, являющиеся следствием активации механизма острого воспаления в структуре синдрома отмены этанола;
- определена структура и количественное содержание БОФ: СРБ, фракций комплемента С3 и С4, выяснено их значение в развитии ОАП;
- обоснована необходимость использования синдромов жирнокислотного дисбаланса и острого воспаления у больных СЗА в состоянии ОАП как отражение глубоких патофизиологических особенностей постинтоксикационных обменных процессов.

Научно-практическая значимость. Совокупность представленных результатов исследования расширяет патофизиологические аспекты изучения состояния больных СЗА с ОАП в условиях Севера. Полученные данные позволяют рекомендовать динамическое исследование состава ВЖК и белкового спектра сыворотки крови, в том числе белков острой фазы, в проведении комплекса лечебно-диагностических мероприятий для объективизации состояния наркологиченского контингента. Тактика ведения больных с учетом факторов жирнокислотного гомеостаза и процессов системного воспаления позволит повысить качество лечения пациентов и свести к минимуму соматические осложнения болезни.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У наркологических пациентов в состоянии ОАП в северных условиях имеет место резкое снижение суммарного содержания сво-

бодных ВЖК, некомпенсирующиеся к моменту окончания детоксикационной терапии; изменение их состава обусловлено снижением ненасыщенных и, в меньшей степени, насыщенных ВЖК.

2. В динамике купирования ОАП характер протеинограммы и содержание белков острой фазы воспаления имеют особенности острого воспалительного синдрома.
3. Особенности состава свободных ВЖК, протеинограммы и белков острой фазы обосновывают выделение синдромов жирнокислотного дисбаланса и острого воспаления у больных СЗА в состоянии ОАП.

Апробация работы. Материалы работы представлены и обсуждены на международных, российских и региональных конгрессах, симпозиумах и конференциях, в т. ч. на конференциях молодых ученых СГМУ в рамках Ломоносовских чтений (Архангельск, 2003, 2005), конгрессе Национальной академии клинической биохимии (США, Чикаго, 2006); юбилейной российской научной конференции с международным участием, посвященной 170-летию со дня рождения С. П. Боткина (С-Петербург, 2007), межрегиональной научной конференции «Патофизиология современной медицине» (Ижевск, 2007). Диссертационное исследования поддержано грантом Шведского Института по проекту международного сотрудничества «Темпус».

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 109 страницах машинописного текста и состоит из введения и 4 глав, обсуждения результатов и выводов. Работа иллюстрирована 6 таблицами и 26 рисунками. Библиография включает 154 источников (107 отечественных и 47 зарубежных).

По материалам исследования опубликовано 12 работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектами исследования явилась группа из 93 мужчин, постоянно проживающая в условиях Европейского Севера – Архангельской области, европеоидной расы.

Пациентов, находившихся на стационарном лечении в наркологическом отделении Архангельской областной клинической психиатрической

больницы, изначально было 67. Критериями исключения были: возраст моложе 25 и старше 55 лет; женский пол; лица, страдающие тяжелой соматической патологией; лица, имевшие черепно-мозговые травмы; иногородние. Для изучения параметров жирнокислотного и белкового обменов была отобрана группа наркологического контингента, которая состояла из 41 мужчины, средний возраст $45,5 \pm 2,47$ лет. Больные находились в условиях стандартного режима дня и рациона питания.

Контрольную группу составили 26 практически здоровых мужчин от 25 до 55 лет (средний возраст $42,0 \pm 1,24$ года), у которых анамнестически и клинически были исключены СЗА и употребление спиртных напитков в течение последних двух недель.

Все больные с СЗА имели 2 стадию по Международной классификации болезней X пересмотра, без тяжелых черепно-мозговых травм в анамнезе, поступали в клинику в состоянии ОАП – галлюциноза. Постановка диагноза и формы ОАП производилась на основании клинико-лабораторного обследования: острый алкогольный галлюциноз обосновывался наличием острого психотического состояния в структуре постинтоксикационного периода с превалированием в клинической картине истинных вербальных галлюцинаций, возбуждения больных на фоне формально ясного сознания.

В связи с наличием алкогольных амнезий, агнозии и снижения критики у обследованного контингента было сложно установить точную длительность многодневного догоспитального этапа алкоголизации в каждом конкретном случае. В то же время констатировано время последнего приема алкоголя больными в состоянии ОАП до госпитализации, составившее 2–3 суток.

Обследование больных осуществлялось в момент поступления в стационар и в дальнейшем на первой неделе госпитализации: на 3–4 сутки (к среднему времени купирования психотического состояния) и на 6–7 сутки (ко времени завершения проведения курса интенсивной терапии). Указанная динамика обследования наркологических больных, находящихся в психотическом состоянии в условиях стационара соответствует описанным в литературе методическим подходам (Абсолонин А.Ф., 1997; Кирпич И.А., 2003 и др.).

У всех обследованных были изучены данные клинико-социального анамнеза, контролировалось применение медикаментозной терапии

во время исследования. Детоксикационное лечение больных включало седативную, десенсибилизирующую и дегидратационную терапию, с введением витаминов группы В, в частности, тиамина и пиридоксина.

Для достижения поставленной цели работы был применен комплексный подход с использованием совокупности биохимических, электрофоретических и газохроматографических методов исследования.

Биохимическое исследование сыворотки крови.

У всех обследованных лиц проводился забор крови из локтевой вены строго натощак утром с 8.00 до 9.00 часов. Забор крови осуществлялся в вакуумные системы «S-Monovette» фирмы Sarstedt (Австрия). Сыворотка крови отделялась от сгустка центрифугированием и замораживалась.

Биохимический скрининг проводился в однократно размороженной пробе. Исследуемые параметры выражались в стандартных международных единицах. Физиологические значения параметров были взяты из аннотаций к наборам реагентов фирмы «Cormay» (Польша).

Определение биохимических показателей ферментативной активности, белкового и липидного обмена – содержание аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гаммаглутамил-трансферазы (ГГТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), содержания общего белка, СРБ, фракций комплемента С3, С4, холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) проводилось стандартными методами на анализаторе «Cobas Mira-S» (Австрия) наборами фирмы «Cormay» (Польша). Для расчета липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) использовалась формула: $ЛПНП = ХС - ТГ / 2,2 - ЛПВП$

Электрофорез фракций белков (альбумина, α -1-, α -2-, β -, γ -глобулинов) и расчет процентного содержания каждой фракции проводился с использованием наборов фирмы «Cormay Gel» (Польша) и денситометра «Beckman» (США).

Хроматографический метод исследования состава жирных кислот. Определение состава жирных кислот в сыворотке крови осуществлялось с применением метода газожидкостной хроматографии. Для анализа состава жирных кислот сыворотки крови использовали газовый хроматограф «ГАЛС-311» фирмы «Люмекс» с пламенно-

ионизационным детектором. Для разделения применяли металлическую капиллярную колонку длиной 20 м, диаметром 0,3 мм с метилсиликоновой стационарной фазой (OV – 101).

Идентификацию жирных кислот–пальмитоолеиновой ($C_{16:1}$), пальмитиновой ($C_{16:0}$), линоленовой ($C_{18:3}$), линолевой ($C_{18:2}$), олеиновой ($C_{18:1}$), стеариновой ($C_{18:0}$), эйкозеновой ($C_{20:1}$), арахиновой ($C_{20:0}$), эруковой ($C_{22:1}$) и бегеновой ($C_{22:0}$) проводили с использованием стандартных смесей метиловых эфиров жирных кислот фирмы «Sigma».

Количественную обработку хроматограмм выполняли с помощью компьютерной программы «Z-Lab» с использованием метода внутреннего стандарта.

Аналитическое определение всех хроматографических параметров выполнялось в лаборатории биологической и неорганической химии отдела экологической эндокринологии Института физиологии природных адаптаций УрО РАН г. Архангельска.

Для комплексной статистической обработки материала был использован пакет стандартных программ математического обеспечения Statistica 6,0 с применением электронных таблиц EXCEL 5.0 для среды Windows XP Pro на персональном компьютере. Для выявления характера взаимосвязей и их силы в исследуемых характеристиках использовался корреляционный анализ. Связь между показателями оценивали как сильную при абсолютном значении коэффициента корреляции $r \geq 0.70$, имеющую среднюю силу при r от 0.69 до 0.30 и как слабую при $r \leq 0.29$ (Сергиенко В.И., 2001; Лисицын Ю.П., 2002; Петри А., Сэбин И., 2003).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что адаптивные метаболические изменения свободных ВЖК в условиях Севера приводят к повышению данного показателя у здоровых жителей Архангельской области по сравнению со среднеширотными значениями (Резвухин А.И., 2003; Бичкаева Ф.А., 2006; Ковкова Г.Ю., 2007; Хаснулин В.И. и соавт., 2009). Продукт деградации алкоголя – ацетилкоэнзим А – используется в печени для синтеза жирных кислот, триглицеридов, холестерина, что приводит к жировому перерождению печени (Ашмарин И.П. и др., 2005). Таким об-

разом, неблагоприятные климатические условия Севера и злоупотребление алкоголем оказывают комплексное воздействие на метаболизм липидов в организме больных алкогольным психозом.

В нашем исследовании общее содержание насыщенных и ненасыщенных ВЖК в динамике купирования ОАП значительно отличалось от данных, полученных у контрольных лиц. В первые сутки наблюдения их снижение составило 49,6% и 43,4%, на 3–4–37,7% и 38,2%, на 6–7 сутки – 33,9% и 31,6%, соответственно (Табл. 1 и 2). Таким образом, потребление алкоголя на Севере является дополнительным негативным фактором развития дезадаптационных биологических процессов в организме.

У наркологических больных нами отмечено снижение содержания всех насыщенных свободных ВЖК, кроме арахиновой, по сравнению с контрольной группой. Содержание арахиновой кислоты в группе наркологического контингента превышало значения в контрольной группе в 2–3 раза. Арахиновая кислота происходит из арахидоновой после гидрирования, что может косвенно свидетельствовать о высоком содержании арахидоновой кислоты. К моменту окончания курса интенсивной терапии восстановления содержания насыщенных свободных ВЖК до уровня здоровых жителей Европейского Севера не происходило. Это может свидетельствовать о снижении энергоемких и пластических субстратов вследствие значительных метаболических перестроек в организме больных ОАП, дисбалансе в питании и синдроме мальабсорбции.

У наркологических больных формируется вполне определенный профиль насыщенных свободных ВЖК со значительным снижением их общего содержания по сравнению со здоровыми жителями Европейского Севера, в основном, за счет пула пальмитиновой и стеариновой кислот.

Содержание свободных ненасыщенных ВЖК в процессе купирования ОАП имело разнородную динамику и дифференцированное отношение к контрольным данным. Так, содержание линоленовой, эйкозеновой, и эруковой кислот незначительно отличалось, а линолевой, пальмитоолеиновой и олеиновой – находилось ниже среднего значения в сравнении с контрольной группой и имело тенденцию к дальнейшему снижению. Такие особенности количествен-

ного состава ВЖК могут служить основой для разбалансированного синтеза их производных – эйкозаноидов и запуска дисметаболических реакций организма.

Рядом ученых признается факт активации ПОЛ при СЗА (Серебров Ю. и соавт., 2004; Peng F.C. et. al., 2005). Считается, что олеиновая кислота первой начинает инактивировать активные формы кислорода и является основным эндогенным захватчиком активных форм кислорода *in vivo*, учитывая, что содержание олеиновой жирной кислоты в липидах плазмы крови на порядок выше, чем арахидоновой кислоты – другого захватчика активных форм кислорода, и на два порядка выше, чем иных антиоксидантов (Наглер Л. Г. и соавт., 2003; Титов В. Н., Лисицын Д. М., 2005). Повышение коэффициента олеиновая/стеариновая ($C_{18,1}/C_{18,0}$) по сравнению с контролем (2,46) в процессе лечения ОАП с 2,3 до 3,08 к окончанию курса интенсивной терапии, в котором прослеживалось относительное нарастание содержания олеиновой кислоты, может говорить о состоятельности антиоксидантной системы организма в защите против окислительного стресса.

В процессе исследования в большей степени отмечалось уменьшение содержания ненасыщенных ВЖК, чем насыщенных, что характерно для лиц, страдающих СЗА (De la Maza M. P. et. al. 1996). Степень снижения ненасыщенных ВЖК обусловлена в большей степени дефицитом полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), нежели мононенасыщенных. Снижение содержания ПНЖК может быть результатом ПОЛ, расходования с энергетической и пластической целью или снижения продукции эндогенных ПНЖК (Косинец А. Н. и соавт., 2002; Осочук С. С., 2003). Можно предположить, что снижение количества ПНЖК является адаптивной реакцией, призванной уменьшить доставку в ткани ПНЖК. По мнению L. Zhou и E. Nilsson (2001) дефицит ПНЖК в тканях способен снизить предрасположенность к ПОЛ.

Таблица 1

Содержание насыщенных высших жирных кислот в сыворотке крови наркологических больных в динамике купирования острого алкогольного психоза и у контрольной группы, мг/мл (M±SD)

Название ВЖК	Контрольная группа	Больные в состоянии ОАП		
		1 сутки	3–4 сутки	6–7 сутки
Пальмитиновая ($C_{16:0}$)	$0,7330\pm 0,0825$	$0,3650\pm 0,052^{***}$	$0,2670\pm 0,015^{***}$	$0,2510\pm 0,015^{***\circ}$
Стеариновая ($C_{18:0}$)	$0,2620\pm 0,028$	$0,1130\pm 0,017^{***}$	$0,0970\pm 0,008^{***}$	$0,0790\pm 0,009^{***}$
Арахиновая ($C_{20:0}$)	$0,0038\pm 0,0005$	$0,0095\pm 0,0013^{***}$	$0,0133\pm 0,0016^{***}$	$0,0090\pm 0,001^{***\wedge}$
Бегеновая ($C_{22:0}$)	$0,0210\pm 0,008$	$0,0013\pm 0,0003^{***}$	$0,0022\pm 0,0005^{***}$	$0,0012\pm 0,0003^{***\wedge}$
Суммарное содержание насыщенных ВЖК	1,012	0,496	0,377	0,339

Таблица 2

Содержание ненасыщенных высших жирных кислот в сыворотке крови наркологических больных в динамике купирования острого алкогольного психоза и у контрольной группы, мг/мл (M±SD)

Название ВЖК	Контрольная группа	Больные в состоянии ОАП		
		1 сутки	3–4 сутки	6–7 сутки
Линоленовая ($C_{18:3}$)- ω 3	$0,0032\pm 0,0008$	$0,0020\pm 0,0004$	$0,0031\pm 0,0006$	$0,0040\pm 0,0008^{\circ\circ}$
Линолевая ($C_{18:2}$)- ω 6	$0,7670\pm 0,0718$	$0,3060\pm 0,0037^{***}$	$0,2530\pm 0,0212^{***}$	$0,2220\pm 0,022^{***}$
Пальмитоолеиновая ($C_{16:1}$)- ω 7	$0,0897\pm 0,013$	$0,0602\pm 0,015$	$0,0424\pm 0,003^{***}$	$0,0415\pm 0,004^{***}$
Олеиновая ($C_{18:1}$)- ω 9	$0,6420\pm 0,077$	$0,2620\pm 0,033^{***}$	$0,2550\pm 0,013^{***}$	$0,2430\pm 0,023^{***}$
Эйкозеновая ($C_{20:1}$)- ω 9	$0,0100\pm 0,001$	$0,0140\pm 0,005$	$0,0075\pm 0,0008$	$0,0068\pm 0,001^*$
Эруковая ($C_{22:1}$)- ω 9	$0,0104\pm 0,0016$	$0,0110\pm 0,003$	$0,0190\pm 0,005$	$0,0090\pm 0,002$
Суммарное содержание ненасыщенных ВЖК	1,52	0,66	0,58	0,53

Примечание: здесь и в таблицах 3–5, рис. 1. Отличия достоверны:

по отношению к контрольной группе при $^* - p < 0,05$, $^{**} - p < 0,01$, $^{***} - p < 0,001$

по отношению к первым суткам при $^{\circ} - p < 0,05$, $^{\circ\circ} - p < 0,01$

по отношению к 3–4 суткам при $^{\wedge} - p < 0,05$, $^{^{\wedge}} - p < 0,01$

В проведенном нами исследовании было установлено, что жирно-кислотный профиль у лиц с СЗА значительно отличается от такового у здоровых северян. Суммарное содержание ВЖК у больных ОАП резко отличалось от данных в контрольной группе, хотя соотношение ненасыщенных и насыщенных ВЖК сохранялось примерно одинаковым в динамике наблюдения и было сравнимо с контрольной группой. Необходимо отметить, что содержание ни одной из исследованных кислот не достигло к 6–7 сут. госпитализации контрольного уровня. Вероятно, дефицит ВЖК связан, в первую очередь, с неполноценным питанием, глубокими перестройками метаболизма, в том числе и с истощением запасов липидов.

Активная роль эссенциальных жирных кислот в воспалительной реакции обусловлена их участием в метаболизме эйкозаноидов – простагландинов и лейкотриенов – важных медиаторов воспаления. В полученных нами данных о динамике содержания линолевой (ω -6) и линоленовой (ω -3) кислот, которые можно назвать про- и противовоспалительными (Трушина Э. Н. и др., 2003), выявлена интересная тенденция: снижение содержания линолевой кислоты сопровождалось ростом линоленовой, что суммарно принимает противовоспалительный вектор. Важно отметить, что обнаружено корреляционное взаимоотношение между линоленовой кислотой и СРБ – отрицательная связь средней силы ($r = -0,31$). С учетом поставленной цели исследования мы определили выбор следующего спектра показателей липидного обмена, тесно связанного с метаболизмом ВЖК: ХС, ТГ, ЛПВП, ЛПНП (Рис. 1).

У больных с ОАП показатели ХС, ТГ, ЛПНП были снижены, ЛПВП – повышенены по сравнению со здоровыми северянами, но не превышали физиологических показателей. В процессе купирования ОАП эти показатели изменялись по-разному: происходило нарастание ТГ, ЛПНП и снижение ХС и ЛПВП.

В нашем исследовании у здоровых жителей Европейского Севера мы выявили незначительное – около 5–7% – превышение верхних границ физиологической нормы ХС, ТГ и ЛПВП. ЛПНП остались в рамках общепринятых значений.

В группе наркологических больных мы выявили значительные изменения маркеров острофазного ответа в период наблюдения в стационаре (Табл. 3).

%

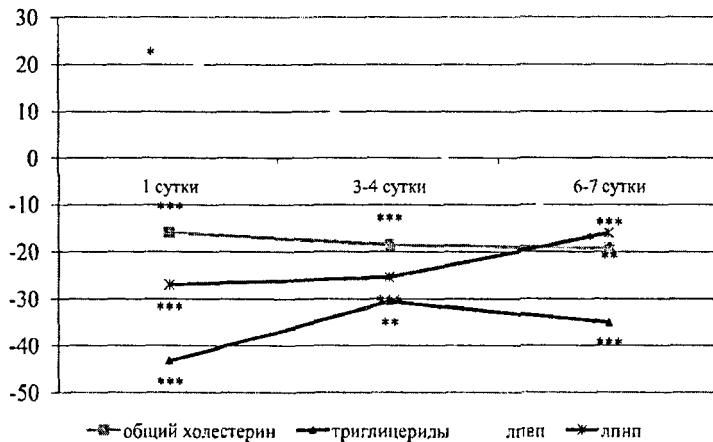


Рис. 1. Динамика показателей липидного обмена в процессе купирования острого алкогольных психозов (в %).

Примечание: уровень контрольной группы принят за 0%.

Содержание общего белка у больных в состоянии ОАП практически не отличалось от контрольной группы; тип же электрофорограммы имел особенности острого воспалительного процесса в организме (Козлов А. В., 1997).

Наблюдалось незначительное снижение содержания альбумина сыворотки крови в динамике купирования ОАП по отношению к контрольной группе: около 8% в течение всего периода наблюдения ($p<0,001$).

Удельное содержание фракции глобулинов находилось в пределах нормативных значений на протяжении всего периода наблюдения, превышая, однако, показатели контрольной группы и имея индивидуальную динамику изменений. Наиболее выраженное повышение среди глобулиновых фракций на протяжении госпитализации отмечалось в отношении α -1-глобулинов с максимумом на первые сутки наблюдения, максимальные значения для α -2-, β - и γ -глобулинов зафиксированы на выходе из психотического состояния.

Следует подчеркнуть разнонаправленную динамику изменения глобулиновых фракций. Так, если содержание α -1-глобулинов к моменту выхода из ОАП снижалось по отношению к моменту госпи-

тализации, то содержание α -2-глобулинов – повышалось; уровень β -глобулинов незначительно повышался в течение недели; содержание γ -глобулинов имело волнообразную динамику: снижалось к 3–4 суткам и повышалось к концу периода детоксикационной терапии. В связи с тем, что α -1-и α -2-глобулины относятся к группе острофазных белков, их прирост и повышенное содержание могут свидетельствовать о наличии острых воспалительных явлений в организме больных с СЗА в состоянии ОАП, указывая на наличие соматических осложнений (Камышников В.С., 2000; Долгов В.В. и соавт., 2004).

Для уточнения указанной ситуации были исследованы другие белки, относящиеся к группе острофазовых. Так, концентрация фракций комплемента С3 и С4 неуклонно нарастала в процессе наблюдения, однако, лимит физиологической нормы не был превышен ни в одном случае.

Известно, что СРБ располагается в зоне α -2-глобулинов и является компонентом неспецифического иммунного ответа. Содержание СРБ на момент поступления пациента в клинику превышало значение контрольной группы в 8,4 раза ($p < 0,001$); к 3–4 суткам концентрация СРБ относительно первых суток уменьшалась почти вдвое ($p < 0,05$), но, тем не менее, превышала контрольную в 4,1 раза ($p < 0,001$); к 6–7 суткам содержание СРБ продолжало снижаться, оставаясь на высоких цифрах относительно контрольных значений – в 2 раза. Снижение СРБ на 6–7 сутки по отношению к первым суткам составило 4,2 раза ($p < 0,001$), по отношению к 3–4 суткам – 2,1 раза ($p < 0,05$).

Нормализации показателей острофазовых белков не происходило к 6–7 суткам исследования, что может свидетельствовать о значительных перестройках метаболизма у больных с СЗА при ОАП. Вероятно, длительное употребление алкоголя приводит к повышенной продукции цитокинов (интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроз опухоли- α), что и вызывает реакцию, подобную воспалительной, у больных с СЗА в период ОАП.

В наших исследованиях у больных в состоянии ОАП выявлено значительное повышение активности сывороточных ферментов – АСТ, АЛТ, ГГТ, ЛДГ – с колебаниями их активности в динамике наблюдения на фоне лечения, что является специфичным для алкоголизма и согласуется с литературными данными (Чернобровкина Т.В., 1996; Ткачук В.А., 2004) (Табл. 4).

На протяжении всего периода наблюдения при ОАП показатели активности АСТ и АЛТ находились выше границ распределения нормальных значений и достоверно их превышали ($p<0,001$). Динамические различия в «поведении» аминотрансфераз более четко проявлялись при анализе их отношения – коэффициента де Ритиса. В наших наблюдениях на первые сутки психотического состояния коэффициент де Ритиса превышал значение условной нормы и контрольной группы на 85,0% и 95,2%, соответственно. В динамике наблюдения этот показатель имел тенденцию к снижению: на 3–4 сутки он был больше «нормы» и контрольных показателей на 46% и 38%, а на 6–7 сутки – на 19,8% и 13,5%. По данным ряда авторов (Назаренко Г.И., Кишкун А.А., 2000 и др.) при алкогольном поражении печени характерно преимущественное повышение активности АСТ и коэффициента де Ритиса более 2.

Общепризнано, что одним из наиболее рано и заметно реагирующих ферментов сыворотки крови при хронической алкогольной интоксикации у людей и экспериментальных животных является ГГТ (Чернобровкина Т.В., 1992; Rantala A. et al., 2000). Физиологическое значение этого фермента в организме связывается с разрушением и конъюгацией глутатиона, а также метаболизмом эйкозаноидов (Камышников В.С., 2000). В наших исследованиях активность ГГТ почти в 3 раза превышала значение контрольной группы ($p<0,001$) на протяжении всего периода наблюдения.

В динамике наблюдения за состоянием больных с ОАП происходят компенсационные биохимические изменения, направленные на нивелирование воспалительных реакций и восстановление гомеостатического равновесия: относительное возрастание олеиновой кислоты способствует ослаблению процессов ПОЛ; повышение линоленовой кислоты и снижение линолевой к концу недели наблюдения образуют противовоспалительный вектор; нормализуется процентное соотношение белковых фракций и снижается концентрация острофазовых белков.

Таким образом, нами обнаружены глубокие патофизиологические изменения жирнокислотного состава сыворотки крови; тип протеинограммы, полученный при обследовании пациентов с ОАП, наглядно демонстрирует воспалительный характер метаболических перестроек. Совокупность представленных в работе данных по изучению особенностей биохимического гомеостаза больных с СЗА, особенностей

Таблица 3

Показатели протеинограммы и содержание белков острой фазы в сыворотке крови у больных в динамике купирования острого алкогольного психоза, (M \pm SD).

Показатели	Физиологические значения	Контрольная группа, n=26	Больные в состоянии ОАП, n=41		
			1 сутки	3–4 сутки	6–7 сутки
Общий белок, г/л	65–85	78,5 \pm 2,55	76,0 \pm 3,21	79,4 \pm 2,64	80,1 \pm 2,02
Альбумин, %	52–65	66,4 \pm 0,93	61,6 \pm 0,67***	61,8 \pm 0,74***	60,5 \pm 0,76***
α -1-глобулин, %	2,5–5,0	2,7 \pm 0,17	4,8 \pm 0,19***	4,8 \pm 0,17***	4,4 \pm 0,16***
α -2-глобулин, %	7–13	5,7 \pm 0,22	8,9 \pm 0,26***	9,3 \pm 0,28***	10,1 \pm 0,37*** \circ
β -глобулин %	8–14	11,6 \pm 0,29	10,5 \pm 0,24**	10,7 \pm 0,25*	11,1 \pm 0,28
γ -глобулин, %	12–22	13,1 \pm 0,65	14,0 \pm 0,54	13,7 \pm 0,62	14,2 \pm 0,57
C3, мг/л	0,9–1,8	1,26 \pm 0,04	1,27 \pm 0,05	1,42 \pm 0,05** \circ	1,55 \pm 0,08*** $\circ\circ\circ$
C4, мг/л	0,1–0,4	0,33 \pm 0,01	0,35 \pm 0,02	0,39 \pm 0,02**	0,40 \pm 0,02**
СРБ, мг/л	<10	6,0 \pm 0	50,2 \pm 11,1***	24,8 \pm 5,7*** \circ	11,9 \pm 3,0*** $\circ\circ\circ\wedge$

Таблица 4

Активность ферментов сыворотки крови у больных в динамике купирования острого алкогольного психоза и у контрольной группы, в Ед/л (M \pm SD).

Название	Физиологические значения	Контрольная группа, n=26	Больные в состоянии ОАП, n=41		
			1 сутки	3–4 сутки	6–7 сутки
АСТ	10–40	29,2 \pm 2,2	118,5 \pm 14,9***	118,1 \pm 12,0***	77,1 \pm 8,8*** $\circ\circ\circ\wedge$
АЛТ	7–40	23,0 \pm 2,1	47,8 \pm 6,9***	63,8 \pm 8,3***	51,3 \pm 6,3***
ГГТ	\leq 50	51,9 \pm 6,2	166 \pm 22,1***	176,0 \pm 22,7***	153,0 \pm 20,8***
ЛДГ	<450	326,3 \pm 10,6	590,2 \pm 37,8***	543,6 \pm 35,9***	526,1 \pm 26,4***
Коэффиц. де Ритиса	1,33	1,26	2,46	1,84	1,51

состава свободных ВЖК, протеинограммы и белков острой фазы позволяет обозначить синдром жирнокислотного дисбаланса и синдром острого воспаления алкогольобусловленных постинтоксикационных состояний, что важно для полноценного понимания патогенеза синдрома отмены этанола, и более эффективного оказания лечебно-диагностической помощи наркологическим больным.

ВЫВОДЫ

1. В условиях Европейского Севера у больных с синдромом зависимости от алкоголя в состоянии острого алкогольного психоза отмечается резкое снижение содержания насыщенных и ненасыщенных свободных высших жирных кислот в сравнении с региональной нормой: на 49,6% и 43,4% – в первые сутки, 37,7% и 38,2% – на 3–4 сутки, не компенсирующиеся ко времени окончания детоксикационной терапии; наибольший дефицит выявлен для ненасыщенных высших жирных кислот (пальмитоолеиновой, линоленовой, линолевой, олеиновой, эйкозеновой), обусловленный, в основном, недостатком полиненасыщенных свободных высших жирных кислот (линолевой и линоленовой).
2. Совокупность показателей белкового обмена, полученных в динамике галлюциноза: повышение α -1-глобулинов на 82,3%, 81,1%, 65,3%; α -2-глобулинов на 56,7%, 64,3%, 77,8% в протеинограмме; рост показателей фракций комплемента С3 и С4; увеличение контрольных значений С-реактивного белка в 8,4, 4,1 и 2 раза, соответственно, на высоте психоза, 3–4, и 6–7 сутки, является следствием активации механизма острого воспаления в структуре синдрома отмены этанола.
3. В процессе купирования острого алкогольного психоза происходит достоверное снижение содержания линолевой (ω -6) на 27,5% и повышение содержания линоленовой (ω -3) кислот на 106,4%, являющихся предшественниками про- и противовоспалительных эйкозаноидов; их количественные колебания суммарно приобретают противовоспалительный вектор, способствующий нормализации состояния пациента.

4. Изменения качественного и количественного содержания свободных высших жирных кислот, протеинограммы и белков острой фазы обосновывают необходимость выделения синдрома жирнокислотного дисбаланса и синдрома острого воспаления в патогенезе алкогольного психоза, являющихся отражением глубоких патофизиологических особенностей постинтоксикационных обменных процессов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для повышения качества диагностических мероприятий при остром психотическом состоянии алкогольного генеза рекомендуется включать в алгоритм обследования пациентов динамическое изучение высших жирных кислот, протеинограммы и спектра острофазовых белков для оценки жирнокислотного статуса и воспалительного потенциала в организме, что послужит основой качественного лечения и позволит свести к минимуму соматические осложнения болезни, сократить сроки госпитализации и уменьшить вероятность рецидивов алкогольных психозов.

СПИСОК НАУЧНЫХ ТРУДОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Шидакова Н. А. Нарушения обмена микроэлементов и электролитов при синдроме зависимости от алкоголя / Н. А. Шидакова // Бюллетень Северного государственного медицинского университета Архангельск № 2 2003 (выпуск 11) – С. 72–73.
2. Шидакова Н. А. Белки острой фазы в динамике купирования острых алкогольных психозов / Н. А. Шидакова, С. Н. Лейхтер // Бюллетень Северного государственного медицинского университета Архангельск. – 2005. – № 2 (выпуск 15) – С. 252–253.
3. Шидакова Н. А. Особенности жирнокислотного состава сыворотки крови больных острыми алкогольными психозами / Н. А. Шидакова, С. Н. Лейхтер // Бюллетень Северного государственного медицинского университета Архангельск. – 2005. – № 2 (выпуск 15) – С. 253–255.
4. Соловьева Н. В. Биокоррекция биохимических и микробиологических проявлений алкогольной интоксикации / Н. В. Соловьева,

С. Н. Лейхтер, Н. А. Шидакова // Тезисы юбилейной Российской научной конференции с международным участием, посвященной к 170-летию со дня рождения С. П. Боткина.- 2007.- С. 68.

5. Соловьева Н. В. Применение пробиотических препаратов для коррекции микробиологических и биохимических нарушений при алкогольной интоксикации / Н. В. Соловьева, Н. А. Шидакова, С. Н. Лейхтер, Т. А. Бажукова, А. Г. Соловьев, П. И. Сидоров // Психофармакологическая и биологическая наркология.- 2007.- Т. 7.- С. 1958–1959.

6. Соловьева Н. В. Нарушение функций печени и микробиоценоза толстого кишечника при алкогольной интоксикации / Н. В. Соловьева, Н. А. Шидакова, С. Н. Лейхтер, Т. А. Бажукова, А. Г. Соловьев, П. И. Сидоров // Патофизиология современной медицине // Материалы межрегиональной научной конференции, посвященной 70-летию кафедры патофизиологии Ижевской государственной медицинской академии.-Ижевск.-2007.- С. 19–22.

7. Соловьева Н. В. Изменения ферментативной активности крови и микробиоценоза толстого кишечника у больных с острыми психозами и их пробиотическая коррекция / Н. В. Соловьева, Н. А. Шидакова, С. Н. Лейхтер, О. В. Лебедева, Т. А. Бажукова, И. А. Кирпич, А. Г. Соловьев, П. И. Сидоров // Наркология.- 2007.- № 12.- С. 57–61.

8. Соловьева Н. В. Активность ферментов, показатели белкового и жирового обмена у больных алкогольной болезнью печени, вирусными гепатитами В и С / Н. В. Соловьева, Н. А. Шидакова, В. М. Агафонов, П. И. Сидоров // Ученые записки. Материалы II Междисциплинарного Российского конгресса «Человек, алкоголь, курение и пищевые аддикции» (соматические и наркологические проблемы).-СПб.- 2008.- С. 183–184.

9. Solovieva N. Probiotics restore bowel flora and improve liver enzymes in human alcohol-induced liver injury: a pilot study / I. Kírpich, S. Leikhter, N. Shidakova, O. Lebedeva, P. Sidorov, T. Bazhukova, A. Soloviev, S. Barve, C. Mc Clain, M. Cane. // Alcohol.- 2008.- № 42.- С. 675–683.

10. Соловьева Н. В. Взаимосвязь ферментативной активности сыворотки крови и микроэкологических нарушений толстого

отдела кишечника у больных с острыми алкогольными психозами / Н. В. Соловьева, С. Н. Лейхтер, О. В. Лебедева, Т. А. Бажукова, Н. А. Шидакова, И. А. Кирпич, П. И. Сидоров // Экология человека. – 2010. – № 4. – С. 37–41.

11. Kirpich I. Effect of probiotic therapy on liver enzymes and gut microflora in human subjects with the alcohol withdrawal syndrome/I. Kirpich,N. Solovieva,S. Leikhter,N. Shidakova,A. Soloviev, O. Lebedeva, S. Barve, M. Cave, C. McClain // Poster session Abstracts. – IPA World Congress. – 2010. – P.6.

12. Соловьева Н.В. Нарушение гомеостаза желудочно-кишечного тракта при остром алкогольном психозе и его восстановление при коррекции пробиотическими препаратами / Н. В. Соловьева, С. Н. Лейхтер, Н. А. Шидакова, Т. А. Бажукова, А. Г. Соловьев, П. И. Сидоров // Профилактическая и клиническая медицина. – 2011. – № 2 (39). – С. 37–41.

Шидакова Наталья Александровна

Изменения жирнокислотного и белкового состава сыворотки крови в динамике купирования острого алкогольного психоза у жителей Европейского Севера

Проведено комплексное динамическое исследование биохимических показателей липидного спектра, состава высших жирных кислот, протеинограммы и белков острой фазы воспаления в сыворотке крови пациентов с синдромом алкогольной зависимости в состоянии острого психоза. Для оценки результатов использовались биохимические, денситометрические и хроматографические методы исследования. Установлено, что у пациентов в состоянии алкогольного психоза имеются значительные отклонения в липидном составе, дисбаланс спектра высших жирных кислот, диспротеинемия с активацией продукции острофазовых белков. Обосновано выделение синдрома жирнокислотного дисбаланса и синдрома острого воспаления в патогенезе алкогольного психоза, являющихся отражением глубоких патофизиологических особенностей постинтоксикационных обменных процессов.

Shidakova Natalia Alexandrovna

**Fatty acid and protein composition changes of blood serum
in the course of acute alcoholic psychosis management
among European North population**

An integrated dynamic research of fats biomedical measurement, higher fatty acids composition, analysis of the proteinogram and an acute phase reactant in the blood serum of patients with alcohol dependency syndrome in phrenoplegia has been conducted. Biochemical, densitometric and chromatographic research methods were used for results evaluation. It is established that patients with phrenoplegia have significant deviations in lipid composition, disbalance of higher fatty acids range, dysproteinemia with the produce activation of acute phase proteins. The syndrome determination of fatty acid disbalance and acute inflammation syndrome in phrenoplegia pathogenesis is proved, being the reflection of deep pathophysiological peculiarities of postintoxicational metabolic processes.

Подписано в печать 6.04.2011.

Формат 60×84/₁₆. Гарнитура Times New Roman.

Усл. печ. л. 1,0. Уч.-изд. л. 1,0.

Тираж 100 экз. Заказ № 813

Издательство Северного государственного медицинского университета

163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51

Тел. (8182) 20-61-90, e-mail: izdatel@nsmu.ru