

На правах рукописи

ЛЮБЧЕНКО Дмитрий Александрович

**БИОХИМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ЛИЦАМ,
ЗАВИСИМЫМ ОТ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ**

03.01.04 – биохимия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Краснодар – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России).

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Быков Илья Михайлович.

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Редько Андрей Николаевич.

Официальные оппоненты:

Гильмиярова Фрида Насыровна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, профессор кафедры;

Бородулин Владимир Борисович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра биохимии, заведующий кафедрой.

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 19 мая 2020 года в 13.00 час. на заседании диссертационного совета Д 208.038.02 на базе ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. (861) 265018).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и официальном сайте (<http://www.ksma.ru>) ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

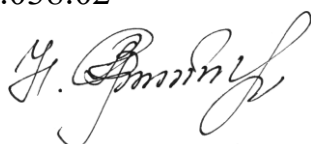
Автореферат разослан «____» _____ 2020 г.

Учёный секретарь

диссертационного совета Д 208.038.02

доктор медицинских наук,

доцент



Лапина Наталья Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Актуальность исследования обусловлена продолжающимся возрастанием неблагоприятных тенденций распространения патологии, связанной с употреблением психоактивных веществ, как в мире в целом, так и в России [Н.Н. Иванец, 2006; Н.Н. Иванец и соавт., 2010; В.В. Киржанова, 2010; В.А. Коршунов и соавт., 2016; А.Ю. Абрамов, 2017; A. Peacock et al., 2018]. В глобальном масштабе уровень потребления наркотиков остается высоким: в 2010 году запрещенные вещества хотя бы раз попробовали до 272 миллионов человек, или около шести процентов населения Земли в возрасте от 15 до 64 лет. Каждый год умирает около 200 тысяч человек от причин, связанных с употреблением наркотических веществ [World Drug Report, 2015]. Общемировой тенденцией является рост использования психостимуляторов и синтетических препаратов, регулирование потребления которых пока не эффективно, и которые зачастую рекламируются, как легальные заменители запрещенных наркотиков [M.S. Martens et al., 2020].

В последнее время в Краснодарском крае возросла доля потребителей психостимуляторов среди зарегистрированных больных наркоманией. Отчетливо проявляется тенденция, связанная с расширением спектра веществ, употребляемых с целью одурманивания [А.Н. Редько, И.В. Иванова, 2011; Д.А. Любченко и соавт., 2013]. В связи с этим необходима разработка эффективных программ организации медицинской помощи и реабилитации наркозависимых лиц. В уточнении и комплексном анализе нуждаются региональные особенности динамики заболеваемости и распространенности наркологической патологии, связанной с употреблением психостимуляторов.

Употребление психоактивных веществ сопровождается развитием ряда универсальных патобиохимических нарушений, характеризующихся дисбалансом нейромедиаторов, нарушениями окислительного гомеостаза и эндогенной интоксикацией [J.F. Liu, J.X. Li, 2018]. Поэтому для эффективного лечения и реабилитации больных с синдромом патологической зависимости необходимо восстановление метаболических систем, что в настоящее время в практической наркологии часто недооценивается. Во многом это связано с недостаточным обоснованием проведения метаболической терапии при наркотической зависимости. Поэтому данная работа направлена на совершенствование метаболической терапии синдрома зависимости от психостимуляторов.

Степень разработанности темы. На фоне хронической интоксикации психоактивными веществами в организме формируется ряд метаболических изменений, играющих зачастую ведущую роль в патогенезе многих различных по этиологии патологических состояний [J.H. Khalsa et al., 2008; J.F. Liu, J.X. Li, 2018]. Одним из таких ведущих метаболических нарушений является усиление свободнорадикального окисления. У больных нарастает картина оксидативного стресса, связанная с нарушением прооксидантно-антиоксидантного соотношения, прогрессирующей недостаточностью работы системы антиоксидантной защиты, увеличением концентрации продуктов нарушенного метаболизма [В.О. Молочников и соавт., 2013]. Однако эти и многие другие данные о роли дисбаланса в прооксидантно-антиоксидантной системе относятся к опиийным и героиновым наркоманиям, тогда как исследований, посвященных подробному изучению особенностей мета-

болизма у лиц, зависимых от психостимуляторов практически не встречается [В.В. Внуков и соавт., 2007; В.К. Абдуллаева и соавт., 2015; М.А. Шатырко и соавт., 2015].

Спорной и недостаточно изученной является проблема эндогенной интоксикации, представляющей собой сложное многокомпонентное явление, на начальных стадиях которого могут принимать участие, как экзотоксины, так и эндотоксины. Приоритетное значение при этом приобретает эндотоксикоз, прогрессирование которого, в свою очередь, приводит к усугублению недостаточности работы электронтранспортных систем, в том числе дыхательной цепи, и несостоятельности гомеостаза [Е.А. Лужников и соавт., 2004; М.А. Хасина и соавт., 2010].

В связи с вышеизложенным, представляется актуальным комплексное исследование особенностей метаболизма у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов, а также поиск способов патогенетической коррекции с использованием средств антиоксидантной направленности в разные периоды лечения и реабилитации.

Цель исследования: определить особенности патобиохимических изменений у больных с наркозависимостью и обосновать проведение метаболической коррекции в составе комплексной терапии синдрома зависимости от психостимуляторов.

Задачи исследования:

1. Выявить современные региональные особенности заболеваемости наркологической патологией, связанной с употреблением психостимуляторов.

2. Оценить состояние показателей, характеризующих обмен веществ и цитолитический синдром у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов, а также проследить динамику их изменений в процессе терапии.

3. Определить особенности патобиохимических нарушений, характеризующих состояние окислительного гомеостаза и эндогенной интоксикации, у лиц, с зависимостью от психостимуляторов и опиоидов.

4. Определить динамику изменений биохимических показателей, характеризующих состояние окислительного гомеостаза и эндогенной интоксикации, у лиц, с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов в процессе стандартной терапии.

5. Проанализировать эффективность использования средства метаболической направленности (ремаксол) в комплексной терапии синдрома зависимости от психостимуляторов.

6. Разработать алгоритм оценки тяжести состояния больных с синдромом зависимости от психостимуляторов или опиоидов, а также контроля эффективности проведения лечебных мероприятий с использованием исследованных биохимических показателей.

Научная новизна:

1) проведено комплексное исследование особенностей показателей белкового, углеводного и липидного обменов, эндогенной интоксикации, функционирования антиоксидантной системы и интенсивности свободнорадикальных процессов у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов;

2) проведено биохимическое обоснование антиоксидантной коррекции метаболических нарушений у лиц с синдромом зависимости от психостимуляторов;

3) определена динамика изменений биохимических показателей у лиц, с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов с использованием стандартной схемы лечения и терапии, включающей введения ремаксола;

4) разработаны лабораторные диагностические алгоритмы мониторинга состояния больных с синдромом зависимости от психостимуляторов или опиоидов.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Теоретическая и практическая значимость работы заключается в уточнении распространенности употребления различных психостимуляторов на территории Краснодарского края и, на основании полученных результатов, биохимического обоснования лечебных и реабилитационных мероприятий у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов или опиоидов. Полученные результаты позволят повысить эффективность детоксикационной терапии у рассматриваемой группы больных и ускорить процесс их реабилитации. Разработанные диагностические алгоритмы позволят более доказательно оценивать состояние больных с наркотической зависимостью и рационально корректировать назначаемую патогенетическую терапию. Кроме того, полученные данные расширят представления о патофизиологических механизмах развития и течения зависимости от психостимуляторов и опиоидов, что в перспективе может быть использовано при разработке инновационных диагностических технологий и терапевтических подходов.

Методология и методы исследования. Работа выполнена по дизайну проспективного параллельного исследования. Исследование проведено с участием 20-ти относительно здоровых испытуемых лиц и 60-ти больных, включая больных с синдромом зависимости от психостимуляторов ($n = 38$), и с синдромом зависимости от опиоидов ($n = 22$). Больные с синдромом зависимости от психостимуляторов методом простой рандомизации были распределены на 2 подгруппы: подгруппа А ($n = 19$), больные которой получали стандартную терапию; подгруппа В ($n = 19$) больные которой дополнительно к стандартной схеме коррекции получали ремаксол (НТФФ Полисан, Россия). В процессе лечения больных производили 4 забора крови: на момент поступления в стационар (1 этап), в 4–5 дни исследования (2 этап), в 9–10 дни исследования (3 этап исследования) и в 15–19 дни исследования (4 этап), непосредственно перед выпиской больных из стационара. Для комплексной лабораторной характеристики биохимических нарушений у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов определяли показатели состояния обмена белков, жиров, углеводов, маркеры цитолитического синдрома, состояния прооксидантно-антиоксидантной системы и эндогенной интоксикации.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Установлено, что у больных с синдромом зависимости от наркотических веществ нарушения биохимических систем характеризуются такими клинико-лабораторными синдромами как цитолиз гепатоцитов, диспротеинемия, окислительный стресс и эндогенная интоксикация.

2. У больных с синдромом зависимости от наркотических веществ выявлены близкие по выраженности изменения показателей прооксидантно-антиоксидантной системы, но с рядом отличительных особенностей. У больных с синдромом зависимости от психостимуляторов определены более выраженные изменения маркеров цитолиза в плазме крови, а у больных с синдромом зависи-

мости от опиоидов определены более высокие значения маркеров окислительного стресса.

3. У больных с синдромом зависимости от психостимуляторов в первую очередь определяются выраженные нарушения тиолового звена антиоксидантной системы эритроцитов, а больных с синдромом зависимости от опиоидов – в плазме крови.

4. Для коррекции метаболических нарушений у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов дополнительно в составе комплексной терапии целесообразно использовать ремаксол.

5. Проведение терапевтических мероприятий у лиц с синдромом зависимости от психостимуляторов необходимо выполнять на фоне лабораторного мониторинга показателей системы глутатиона, а в ходе перспективных реабилитационных мероприятий необходимо проводить мониторинг показателей общей антиоксидантной активности, уровня общих тиоловых групп плазмы крови, активности супероксиддисмутазы и каталазы.

Степень достоверности и апробации работы. Исследование выполнено на базе лабораторий, оснащенных современным биохимическим оборудованием, необходимым для выполнения поставленной цели и задач. В исследовании принимали участие 80 испытуемых лиц, включая 60 больных у которых на 4-х этапах лечения определяли комплекс показателей состояния биохимических систем организма. Это позволило обеспечить формирование достаточных по объему выборок для объективного статистического анализа, который осуществлялся с использованием программного обеспечения AnalystSoft Inc., Stat-Plus – программа статистического анализа. Версия 6. (www.analystsoft.com/ru/).

Диссертационное исследование выполнено в рамках комплексной темы научно-исследовательской работы кафедры фундаментальной и клинической биохимии (АААА-А17-117060610055-4 «Изучение молекулярных механизмов и разработка инновационных биохимических подходов диагностики, мониторинга и коррекции адаптационного потенциала у лиц, работающих в экстремальных условиях, при высоких физических нагрузках и различных патологических состояниях») в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Основные результаты выполненной диссертационной работы доложены и обсуждены на научно-практической конференции «Наркология-2010», посвященной 25-летию ФГУ ННЦ наркологии Минздравсоцразвития России (Москва, 2010), V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье населения – основа процветания России» (Анапа, 2011), научно-практической конференции с международным участием «Психиатрия: быть или не быть» (Ростов-на-Дону, 2011), всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование организации и оказания наркологической помощи населению» (Москва, 2011), VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье населения – основа процветания России» (Анапа, 2012), всероссийской научной Интернет-конференции с международным участием (Казань, 2013), VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье населения – основа процветания России» (Анапа, 2014), краевой научно-практической конференции «Актуальные проблемы общественного здоровья и здравоохранения» (Краснодар, 2014),

Allergy, Asthma, COPD, Immunophysiology & Immunorehabilitology: innovative technologies, Filodiritto International Proceedings (Bologna, Italy, 2019), XII Всемирном конгрессе по астме, аллергии и ХОБЛ, III Международном конгрессе по молекулярной аллергологии (Санкт-Петербург, 2019).

Внедрение результатов исследования. Основные фундаментальные положения, сформулированные в диссертационном исследовании, внедрены в учебный процесс кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Основные практические результаты диссертации внедрены в лабораторную практику Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, а также в лечебно-диагностический процесс клиничко-диагностической лаборатории и 1-го наркологического отделения ГБУЗ «Наркологический диспансер» министерства здравоохранения Краснодарского края.

Публикации. Всего по материалам диссертационной работы опубликовано 11 научных работ, из которых 8 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и издания, приравненные к ним.

Личный вклад автора в исследование. Диссертантом проведена разработка дизайна исследования (95 %), проведен поиск и обзор отечественных и зарубежных источников литературы (92 %), лично выполнены все лабораторные исследования, проведена статистическая обработка и анализ полученных результатов (85 %). Соискатель принимал непосредственное участие в составлении выводов и формулировании научных положений, предложений для внедрения, разработке практических рекомендаций (85 %), написании статей (73 %) и тезисов (78 %), подготовил текст и иллюстративный материал для диссертации (97 %).

Структура и объем диссертационной работы. Диссертация изложена на 171 странице машинописного текста и состоит из введения, 6 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, иллюстрирована 26 таблицами и 19 рисунками. Указатель литературы содержит 160 источников, из которых 90 отечественных и 70 зарубежных авторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено с участием 60-ти больных, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ «Наркологический диспансер» министерства здравоохранения Краснодарского края и 20-ти относительно здоровых испытуемых лиц, которые составили контрольную группу. Больные с зависимостью от психостимуляторов составили 2-ю группу ($n = 38$), больные с синдромом зависимости от опиоидов составили 3-ю группу испытуемых лиц ($n = 22$). Больные 2-й группы методом простой рандомизации были распределены на 2 подгруппы (рисунок 1). Больные подгруппы А ($n = 19$) получали стандартную терапию синдрома зависимости, включающую психофармакопрепараты – транквилизаторы, антидепрессанты, нейрорептики и «малые» нейрорептики [П.Г. Андрух и соавт., 2010; Е.А. Брюн и соавт., 2019].

Больные подгруппы В (n = 19) дополнительно к стандартной схеме коррекции получали ремаксол (НТФФ Полисан, Россия) (рисунок 1). Состав ремаксола: янтарная кислота – 5,280 г; меглюмин (N-метилглюкамин) – 8,725 г; инозин (рибосин) – 2,0 г; метионин – 0,75 г; никотинамид – 0,25 г; натрия хлорид – 6,0 г; калия хлорид – 0,30 г; магния хлорид гексагидрат (в пересчёте на безводный) – 0,12 г; натрия гидроксид – 1,788 г; вода для инъекций до – 1,0 л. Все испытуемые больные с синдромом зависимости от психостимуляторов имели стаж потребления наркотических средств в среднем 5 лет (2–8 лет). Возраст испытуемых лиц контрольной и опытных групп составлял от 23 лет до 35 лет. Потребление испытуемыми лицами психостимуляторов или опиоидов было подтверждено химикотоксикологическими исследованиями крови. Проведение исследовательской работы было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (протокол № 58 от 11.12.2017 г.). Все испытуемые лица давали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

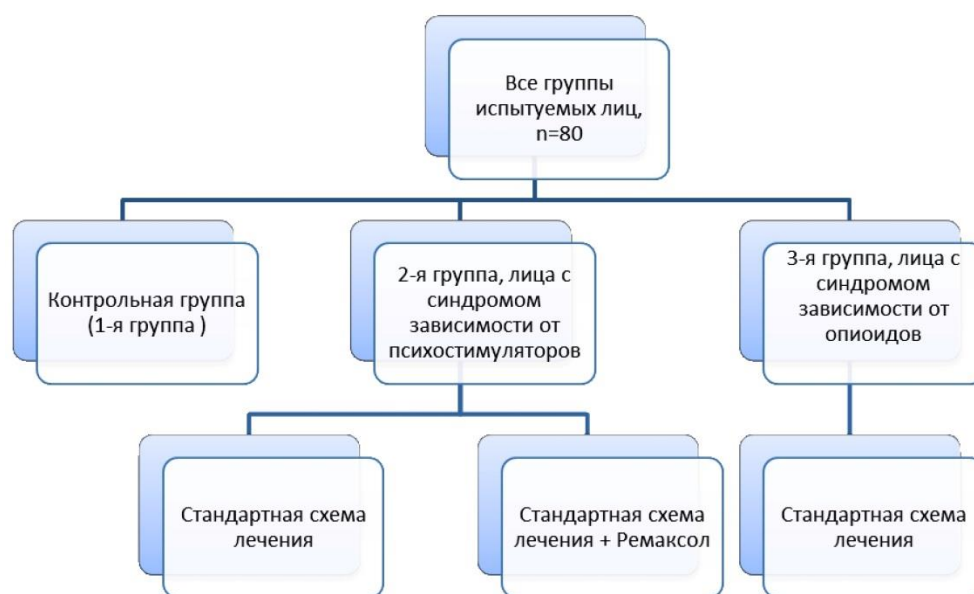


Рисунок 1 – Дизайн исследования (группы испытуемых лиц)

В процессе лечения больных 2–3-й групп производили 4 забора крови: на момент поступления в стационар – до начала проведения лечебных мероприятий (1 этап), в 4–5 дни исследования (2 этап) для определения быстрого ответа лабораторных показателей на лечение, если такой ответ имелся, в 9–10 дни исследования (3 этап исследования) и в 15–19 дни исследования (4 этап), непосредственно перед выпиской больных из стационара (рисунок 2). Обычно на 19–20 день проведения терапевтических мероприятий осуществлялась выписка испытуемых лиц и исключение их из исследования. У лиц контрольной группы кровь забиралась однократно.

Для исследований биохимических показателей у всех испытуемых лиц забирали венозную кровь в объеме 6–8 мл в пробирки с гепарином натрия для получения плазмы крови и эритроцитарной взвеси. Лабораторные исследования биожидкости проводили на базе клиничко-диагностической лаборатории ГБУЗ «Наркологический диспансер» министерства здравоохранения Краснодарского края и лаборатории кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Для лабораторной характеристики

биохимических нарушений у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов определяли показатели состояния обмена белков, жиров, углеводов, маркеры цитолитического синдрома, состояния прооксидантно-антиоксидантной системы и эндогенной интоксикации (рисунок 3).

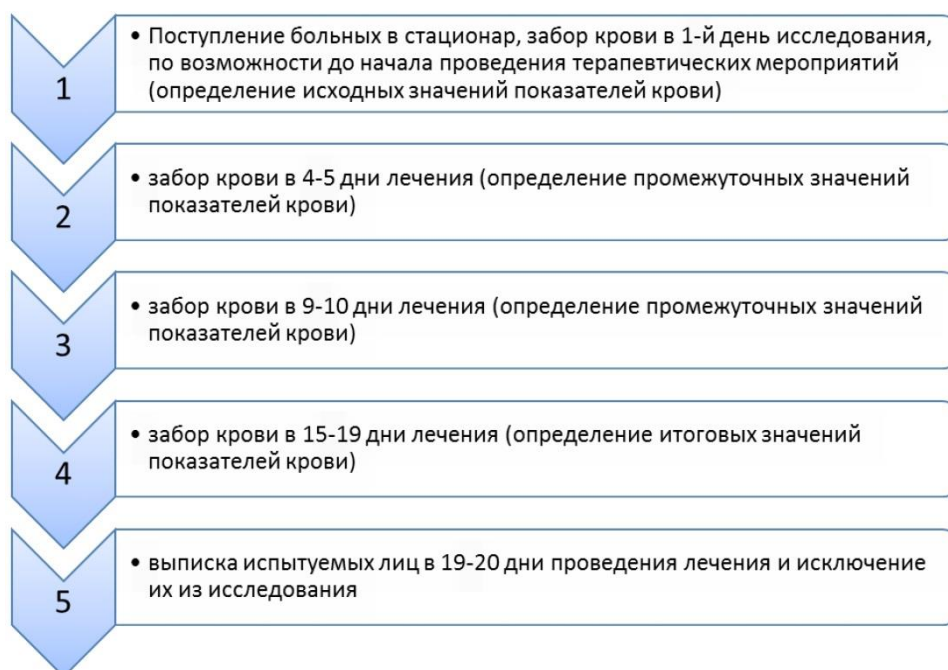


Рисунок 2 – Дизайн исследования (этапы исследования)



Рисунок 3 – Дизайн биохимических исследований

Статистическую обработку результатов лабораторных исследований осуществляли с использованием специализированного программного обеспечения StatPlus (AnalystSoft Inc.). Нормальность распределения изученных показателей

оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка, так как чаще всего характер распределения отличался от нормального закона, данные в таблицах и диаграммах были представлены в виде медианы и квартилей. Оценку значимости различий между контрольной, 2-й и 3-й опытными группами проводили с использованием непараметрического критерия Краскела-Уоллиса, с последующим, при обнаружении статистически значимых отличий, попарным сравнением с помощью критерия Манна-Уитни для анализа независимых групп. Сравнение показателей больших полученных на разных этапах лечения проводили с помощью непараметрического критерия Уилкоксона для анализа зависимых групп. Различия показателей считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты анализа эпидемиологической ситуации в Краснодарском крае демонстрируют в целом позитивную динамику заболеваемости, обусловленной приемом наркотических средств, но в тоже время свидетельствуют о возникшей в последние годы крайне опасной тенденции нарастания среди молодежи и наиболее активной части населения частоты потребления синтетических наркотических препаратов из группы психостимуляторов. Частота потребления психостимуляторов среди впервые выявляемой наркопатологии на протяжении первых 10 лет XXI века имела устойчивую тенденцию к снижению, однако с 2010 г. в крае начался стремительный, достоверно значимый, рост заболеваемости данной патологией, и уже в 2018 г. он достиг уровня 1,2 ‰. Резкий подъем уровня заболеваемости привел к 11 кратному росту доли психостимуляторов в структуре впервые выявляемой наркотической патологии (с 2,5 % до 28,5 % на протяжении исследуемого периода). Все это привело к тому, что, если исключить полинаркоманию, наркотическая зависимость от психостимуляторов вышла на первое место в структуре впервые регистрируемой заболеваемости наркоманией в Краснодарском крае. При этом необходимо также констатировать сохранение на высоких значениях удельного веса опиатной наркотической зависимости (27,8 %) в структуре впервые выявляемых случаев наркомании в регионе. Это явление во многом обусловлено появлением и массовым потреблением в Краснодарском крае синтетических наркотических веществ из группы амфетаминов. Вышеизложенное требует не только продолжения дальнейшего мониторинга наркологической ситуации, а также глубокого биохимического изучения проблемы злоупотребления новыми видами психостимуляторов. Это касается как вопросов метаболизма этих веществ, так и разработки методов лабораторной диагностики оценки тяжести состояния больных, способов патогенетической коррекции.

Для оценки повреждения печени у больных с синдромом зависимости от наркотических веществ определяли такие классические лабораторные показатели как активность аминотрансфераз и гамма-глутамилтранспептидазы (таблица 1).

В результате проведенных исследований было установлено, что на этапе поступления больных в стационар активность АЛТ была увеличена в плазме крови больных 2-й группы на 62 %, активность АСТ – на 47 %, активность ГГТ – на 51 %. Для больных 3-й группы были характерны несколько меньшие значения рассматриваемых показателей. В ходе проведения стандартной терапии активность АЛТ и АСТ в плазме крови испытуемых лиц 2-й группы оставалась высо-

Таблица 1 – Изменение активности ферментов-маркеров повреждения печени у больных с наркотической зависимостью (Ме (Q1–Q3))

Исследуемые группы	Этапы наблюдения	Исследуемые показатели		
		АЛТ, ед./л	АСТ, ед./л	ГГТ, ед./л
1 (контрольная группа)		28,0 (25,3/32,1)	30,1 (27,5/34,0)	34,2 (30,2/38,8)
2А (стандартная терапия)	1 (1-й день)	45,4 (43,0/48,5)*	44,3 (41,4/47,8)*	51,8 (45,4/55,8)*
	2 (4–5 дни)	41,9 (39,5/45,7)*	44,8 (40,8/47,0)*	48,7 (45,2/53,2)*
	3 (9–10 дни)	47,8 (43,0/50,2)*	49,3 (45,3/52,1)*	38,7 (34,5/43,5)#
	4 (15–19 дни)	50,0 (46,3/52,9)*	42,5 (40,4/45,4)*	41,8 (35,0/44,1)
2В (стандартная терапия + ремаксол)	1 (1-й день)	46,4 (44,1/48,3)*	48,1 (45,4/50,0)*	51,3 (48,2/54,4)*
	2 (4–5 дни)	41,7 (39,2/44,2)*#	44,3 (42,4/46,5)*	49,0 (46,7/54,0)*
	3 (9–10 дни)	44,6 (41,5/46,8)*	44,7 (42,0/46,1)*	41,0 (37,9/45,7)#
	4 (15–19 дни)	33,4 (31,4/37,0)^#	29,8 (27,5/33,9)^#	40,2 (37,5/43,0)
3 (синдром зависимости от опиоидов)	1 (1-й день)	37,4 (35,4/41,6)*^	50,6 (46,8/53,3)*	38,0 (35,4/40,2)^
	2 (4–5 дни)	41,3 (36,0/44,5)*	57,9 (50,2/59,7)*^	35,7 (33,1/38,1)^
	3 (9–10 дни)	44,6 (40,2/47,2)*	44,2 (40,6/47,8)*#	31,0 (29,3/37,4)^
	4 (15–19 дни)	48,0 (44,7/51,3)*	37,6 (33,5/40,0)#	43,2 (36,5/46,0)

Примечание: * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя контрольной группы; ^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями подгрупп 2А и 2В или 2А и 3-й группы на соответствующих этапах наблюдения; # – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя соответствующей группы на предыдущем этапе наблюдения. Обозначения показателей: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза.

кой, на уровне 45–50 ед./л без положительной динамики к снижению. В тоже время для больных 3-й группы были характерны изменения, направленные на снижение активности АСТ и ГГТ в ходе проведения лечения. Активность АСТ плазмы крови больных с синдромом зависимости от опиоидов, увеличенная на 1–2 этапах на 68–92 %, на 3–4-м этапах постепенно снижалась, достигая к окончанию наблюдений контрольных цифр. Отсутствие положительной динамики активности трансаминаз плазмы крови у больных 2-й группы в ходе лечения может указывать на недостаточную эффективность традиционной терапии, направленной на коррекцию психических нарушений. В этом случае необходимым является гепатопротекторная терапия, которая в перспективе на фоне реабилитационных мероприятий должна обеспечить более эффективное возвращение к нормальной жизни с нормализацией не только психической, но и соматической составляющей болезни. В результате проведенных исследований было показано, что у больных 2-й группы на фоне метаболической терапии к 4-му этапу лечения активность АЛТ снижалась на 28 %, а активность АСТ – на 38 %, до уровня значений соответствующих показателей группы практически здоровых испытуемых лиц. Снижение уровня классических маркеров цитолиза гепатоцитов является лучшим свидетельством эффективности введения ремаксол в схему метаболической терапии, подтверждает его гепатопротекторную активность и необходимость включения его в схему комплексного лечения больных с синдромом зависимости от психостимуляторов.

В ходе проведенных исследований были выявлены нарушения состава белковых фракций в плазмы крови больных с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов. Наиболее значительны были изменения альбуминовой фракции, β - и γ -глобулинов. Медианное значение альбуминово-глобулинового ко-

эффицента у испытуемых контрольной группы составляло 1,6 ед., у больных 2-й группы на 1-м этапе – 1,4 ед., а на 4-м этапе лечения – 0,84 ед. Для больных 3-й группы были характерны похожие изменения, но с более выраженным снижением доли альбуминовой фракции уже на 2-м этапе исследования, а фракция γ -глобулинов была увеличена на 25 % уже на этапе поступления в стационар. Увеличение доли глобулинов вероятнее всего отражает активизацию иммунного ответа на инфекционную патологию, представленную в данном исследовании гепатитами В или С, выявляемыми у 90 % больных 2–3-й групп. Таким образом, доля альбуминовой фракции существенно снижается не за счет нарушения белок-синтезирующей функции печени и снижения концентрации человеческого сывороточного альбумина, а как раз за счет преимущественного роста концентрации белков глобулинового ряда. Важной особенностью больных 3-й группы было существенное увеличение доли фракции β -2 глобулинов на 2-м этапе на 26 %, а на 3-м этапе – на 53 %. Альбуминово-глобулиновый коэффициент также смещался и составил на 4-м этапе 0,87 ед., но смещение происходило за счет несколько иного характера изменений состава глобулинов. Увеличение доли фракций α -1 и в меньшей степени α -2 глобулинов было характерно только для больных 3-й группы и связано вероятнее всего с формированием острой воспалительной реакции и продукцией белков «острой фазы воспаления», ассоциированной с патологией печени. Важным также на наш взгляд являлось максимальное развитие вышеописанной картины диспротеинемии в процессе лечения, тогда как на этапе поступления в стационар значение альбуминово-глобулинового коэффициента было относительно приближено к норме и составляло 1,2–1,4 единицы. Возможно, что в процессе лечения на фоне отмены приема наркотических средств и нейромедиаторного дисбаланса наблюдается гиперактивация защитных систем организма, что сопровождается усилением воспаления и затрудняет нормализацию метаболических нарушений. Нарушения состава белковых фракций в плазме крови больных с синдромом зависимости от психостимуляторов частично нормализовались на фоне введения ремаксола в схему лечения. Так альбуминово-глобулиновый коэффициент на 4-м этапе лечения у больных подгруппы 2В – 1,18 ед., таким образом, уже наблюдалось относительное преобладание альбуминовой фракции. Выявленные тенденции свидетельствуют о снижении активности воспалительной реакции у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов на фоне метаболической терапии.

Исследование состояния баланса прооксидантно-антиоксидантной системы включало оценку показателей общей антиоксидантной активности, концентрации глутатиона, активности ферментов метаболизма глутатиона, активности каталазы и супероксиддисмутазы, уровня тиоловых групп плазмы крови. Оценка общей антиоксидантной активности плазмы крови железо-восстанавливающим методом показала сниженные ее значения на 29 % (до уровня 0,85 мМ аскорбиновой кислоты) у больных с синдромом зависимости от опиоидов и психостимуляторов без тенденции к увеличению в процессе стандартной терапии. Низкие значения общей антиоксидантной активности плазмы крови характерны для длительно текущего патологического процесса, ведущего к истощению системы неспецифической защиты организма человека. Глубокое истощение функционального состояния системы антиоксидантной защиты подтверждалось также отсутствием положительной динамики анализируемого показателя плазмы крови, при том, что изменения данного параметра обычно являются достаточно амплитудными, зависящими от

множества факторов и быстро восстанавливающимися. Снижение только общей антиоксидантной активности в данном случае уже указывает на необходимость коррекции окислительного гомеостаза у больных с наркотической зависимостью. Введение в схему терапии энерготропного препарата ремаксола не внесло каких-либо значительных изменений в состояние антиоксидантного баланса на первых 3-х этапах наблюдений, однако способствовало статистически значимому увеличению рассматриваемого показателя на 4-м этапе, на котором уровень общей антиоксидантной активности плазмы крови больных подгруппы 2В был увеличен на 15 % относительно исходных значений и составил 0,98 мМ аскорбиновой кислоты. Тем не менее, данный показатель оставался низким – на 18 % ниже контрольных значений, что может свидетельствовать о тяжести нарушений антиоксидантного баланса у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов или о необходимости использования прямых антиоксидантных средств (альфа-токоферол, липоевая кислота, глутатион и др.) для метаболической коррекции.

Считается, что одним из наиболее чувствительных звеньев антиоксидантной системы является ее тиоловое звено, включающее систему глутатиона. Изменение показателей состояния системы глутатиона были более динамичными. Отличий между исходными значениями показателей 2-й и 3-й групп не было зафиксировано. Содержание восстановленной формы глутатиона было снижено на 19–20 % (до уровня 1,93–1,97 мкмоль/мл), а активность глутатионпероксидазы была снижена на 25–35 % относительно контрольных значений. В ходе проведения лечения по стандартной схеме активность глутатионпероксидазы эритроцитарной взвеси больных с синдромом зависимости от психостимуляторов оставалась не только низкой, но и имела тенденцию к дальнейшему уменьшению на 37–40 % на последующих этапах. Для больных 3-й группы была характерна обратная тенденция, активность глутатионпероксидазы к 4-му этапу возросла на 34 % относительно исходных значений (рисунок 4).



Рисунок 4 – Изменения активности глутатионпероксидазы эритроцитов больных с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов (Me (Q1–Q3)):

* – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями 2-й и 3-й групп на соответствующих этапах наблюдения; ^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями 2-й группы с разными схемами коррекции на соответствующих этапах наблюдения

Активность глутатионредуктазы у больных 2-й группы, исходно не отличающаяся от значений показателя практически здоровых испытуемых лиц, имела тенденцию к постепенному снижению в процессе терапии на 10 %, 15 % и 42 % на 2, 3 и 4-м этапах наблюдений соответственно (рисунок 5).

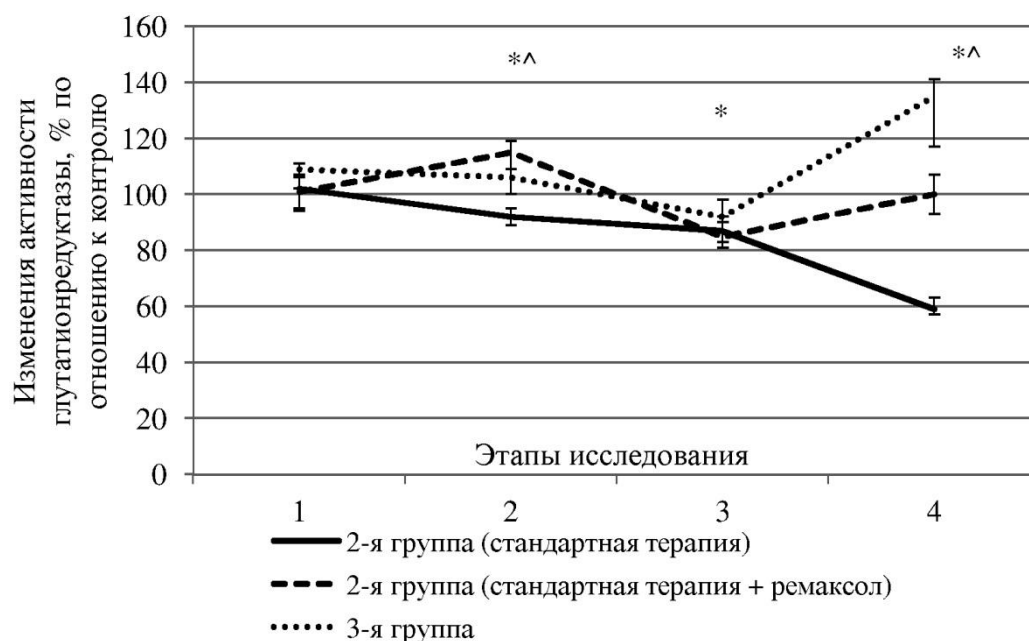


Рисунок 5 – Изменения активности глутатионредуктазы эритроцитов больных с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов (Me (Q1–Q3)): * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями 2-й и 3-й групп на соответствующих этапах наблюдения; ^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями 2-й группы с разными схемами коррекции на соответствующих этапах наблюдения

На 3–4-м этапах исследования содержание восстановленной формы глутатиона в эритроцитах больных 2-й группы снижалось еще более значительно – до значений на 33 % ниже контроля (1,62–1,69 мкмоль/мл). Активность глутатионредуктазы эритроцитарной взвеси больных с синдромом зависимости от опиоидов оставалась в пределах контрольных значений на протяжении всего исследования, а концентрация глутатиона была сниженной, но поддерживалась на уровне исходных значений данного показателя. Достаточно стабильная отрицательная динамика активности ферментов метаболизма глутатиона у больных 2-й группы является, несомненно, негативным фактором, однако позволяет использовать данные параметры как лабораторные критерии для мониторинга течения патологического процесса. Интересно, что хорошо согласовались между собой данные изменения уровня глутатиона в эритроцитарной взвеси и общей антиоксидантной активности плазмы крови, что указывает на значительные нарушения состояния неферментного звена системы антиоксидантной защиты, требующие метаболической коррекции, поскольку они самостоятельно на фоне традиционной терапии не нормализовались. Нарушения в системе глутатиона эритроцитов больных 2-й группы удалось в значительной степени скорректировать введением ремаксола. Так активность глутатионредуктазы у больных подгруппы 2В на фоне введения ремаксола поддерживалась на уровне соответствующем контрольному показателю (рисунок 5).

Концентрация восстановленного глутатиона, сниженная на 30–33 % на 3–4 этапах наблюдения в эритроцитах больных с синдромом зависимости от психо-

стимуляторов, получавших стандартную терапию, у больных подгруппы 2В на аналогичных этапах лечения была увеличена (2,46–2,61 мкмоль/мл) до уровня значения соответствующего показателя контрольной группы (2,42 мкмоль/мл), что является лучшим свидетельством нормализации тиолового гомеостаза.

Показатели тиолового гомеостаза плазмы крови также указывали на дисбаланс системы антиоксидантной защиты. Выявленные патобиохимические особенности позволяют с высокой степенью вероятности свидетельствовать в пользу ведущего значения нарушений системы тиолового гомеостаза в развитии окислительного стресса у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов. Суммарное содержание тиоловых групп в плазме крови больных 2-3-й групп на исходном этапе было снижено на 18–23 % (0,48–0,51 е.о.п./г белка). При этом увеличение данного показателя в ходе лечения по стандартной схеме происходило незначительными темпами. Наглядно проследить за изменениями фракций тиоловых групп плазмы крови можно оценивая соотношения легко-/труднодоступных сульфгидрильных групп, которые изменялись схожим образом у больных 2–3-й групп. Данный коэффициент был увеличен в 3–5 раз (1,7–2,7 отн. ед.). Чаще всего такие перестройки объясняются конформационными изменениями белков плазмы крови, вследствие окислительных модификаций или связывании с токсическими веществами. При этом частично экранированные пептидными цепями белков тиоловые группы «выворачиваются» наружу, что делает их доступными для реагентов, в том числе использующейся для определения дитиобиснитробензойной кислоты или окислителям, действующим *in vivo*, что может вести к прогрессированию повреждения биомолекулы.

Показатель окисляемости тиоловых групп плазмы крови изменялся от исходно нормальных значений (17–18 %) у больных 2-й группы до увеличенного на 60 % на 4-м этапе наблюдения (26,4 %). Для больных с синдромом зависимости от опиоидов была характерна высокая чувствительность SH-групп к действию низких концентраций пероксида водорода – уровень окисляемости тиоловых групп превышал контрольные значения на 62–77 %. На фоне введения больным 2-й группы ремаксола в составе комплексной терапии отмечалась более быстрая нормализация показателей анализируемого звена антиоксидантной системы. В первую очередь это проявлялось увеличенным на 6–10 % содержанием общих тиоловых групп в плазме крови больных подгруппы 2В (0,53–0,55 е.о.п./г белка), относительно значений показателей больных, получавших стандартное лечение, на соответствующих этапах. Изменение интегральных показателей состояния тиолового звена антиоксидантной системы плазмы крови также указывало на эффективность метаболической коррекции с использованием ремаксола. На 3–4 этапах наблюдения уровень коэффициента соотношения легко-/труднодоступных SH-групп у больных подгруппы 2В был ниже соответствующих значений показателей подгруппы 2А в 1,4 раза (1,2–1,4 отн. ед.). Интегральный коэффициент, учитывающий и соотношение фракций и окисляемость тиоловых групп, снижался у больных подгруппы 2В к 4-му этапу в 2,2 раза с промежуточным снижением на 2–3-м этапах в 1,5 раза. Для больных подгруппы 2А не была характерна никакая динамика статистически значимых изменений данного коэффициента. Однако в отличие от показателей системы глутатиона эритроцитарной взвеси нормализация параметров тиолового гомеостаза плазмы крови была неполной. Уровень практически всех вышеописанных показателей отличался от контрольных значений соответствующих показателей даже на последнем этапе наблюдения.

На этапе до начала проведения лечения активность супероксиддисмутазы в эритроцитарной взвеси больных 2–3-й групп была снижена на 35–42 %. Активность каталазы была исходно увеличена на 32–47 % у больных с синдромом наркотической зависимости на этапе поступления в стационар. Выявленный дисбаланс ферментного звена антиоксидантной системы оставался неизменным на протяжении всего наблюдения и лечения больных с синдромом зависимости от психостимуляторов или опиоидов по стандартной схеме (таблица 2).

Таблица 2 – Изменение активности ферментов антиоксидантной защиты эритроцитарной взвеси больных с синдромом зависимости от психостимуляторов на фоне метаболической коррекции (Me (Q1–Q3))

Исследуемые группы	Этапы наблюдения	Исследуемые показатели	
		Активность СОД, усл. ед.	Активность КАТ, ммоль/(л×мин)
1 (контрольная группа)		28,30 (25,55/31,03)	27,2 (26,0/30,0)
2А (стандартная терапия)	1 (1-й день)	18,5 (16,6/19,8)*	36,6 (34,5/39,5)*
	2 (4–5 дни)	19,6 (18,3/21,0)*	39,6 (37,0/41,3)*
	3 (9–10 дни)	20,7 (19,3/21,8)*	34,4 (33,5/36,6) *#
	4 (15–19 дни)	15,6 (14,8/17,5) *#	35,2 (34,0/37,0)*
2В (стандартная терапия + ремаксол)	1 (1-й день)	18,1 (17,0/19,5)*	37,6 (33,8/39,5)*
	2 (4–5 дни)	18,9 (17,9/20,2)*	37,3 (34,0/39,4)*
	3 (9–10 дни)	20,9 (19,3/21,8)*#	35,1 (34,0/37,8)*
	4 (15–19 дни)	22,0 (21,4/24,7)*^	32,9 (31,2/34,6)*#

Примечание: * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя контрольной группы; ^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями подгрупп с разными схемами коррекции на соответствующих этапах наблюдения; # – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя соответствующей группы на предыдущем этапе наблюдения. Обозначения показателей: СОД – супероксиддисмутаза; КАТ – каталаза.

Зафиксированные изменения баланса ферментов первых двух линий антирадикальной защиты характерны для гиперпродукции пероксида водорода, который является субстратом и положительным эффектором для каталазы. Гипоксические состояния в свою очередь могут быть характерными для лиц, злоупотребляющих опиоидами, которые обладают выраженным угнетающим действием на дыхательный центр, что часто сочетается с бронхолегочной патологией у данной категории больных. Нам представляется вполне вероятным другое объяснение, что гипоксия является типовым патологическим процессом и развивается вследствие действия разных причинных факторов. Введение в схему терапии ремаксола не способствовало каким-либо существенным изменениям баланса анализируемых ферментов антирадикальной защиты (таблица 2). Это указывает на необходимость более продолжительной коррекции окислительного гомеостаза и более длительного наблюдения за исследуемой группой больных. Учитывая асоциальность больных с синдромом зависимости от наркотических веществ ожидать полного восстановления прооксидантно-антиоксидантно баланса не приходится, однако все же следует учитывать в периоде реабилитации необходимость дополнительной антиоксидантной терапии на фоне лабораторного мониторинга таких показателей как общая антиоксидантная активность, уровень общих тиоловых групп плазмы крови, активность супероксиддисмутазы и каталазы.

Для оценки интенсивности окислительных повреждений биомолекул были определены показатели характеризующие накопление промежуточных (дие-

новые и триеновые конъюгаты) и конечных (ТБК-реактивные продукты, в том числе малоновый диальдегид) продуктов перекисного окисления липидов. У больных с синдромом зависимости от опиоидов уровень данного показателя (16,2 усл. ед.) превышал контроль на 91 % и был на 26 % выше показателя 2-й группы ($p < 0,05$). Это однозначно характеризует более высокую интенсивность окислительных повреждений биополимеров у больных 3-й группы. Определение уровня ТБК-реактивных продуктов в процессе лечения больных с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов по стандартной схеме или с включением ремаксола показало отсутствие какой-либо статистически значимой динамики, что вновь доказывает необходимость антиоксидантной коррекции. Уровень диеновых конъюгатов (таблица 3) в плазме крови больных 2-й группы до начала проведения лечения превышал значение соответствующего показателя группы практически здоровых испытуемых лиц в 2,0 раза, а в 3-й группе – в 2,2 раза. В обеих опытных группах больных к 3-му этапу содержание диеновых конъюгатов снижалось на 18–22 %. Содержание триеновых конъюгатов также было увеличено в плазме крови больных 2–3-й групп в 1,7–1,8 раза относительно значения соответствующего контрольного показателя.

Таблица 3 – Изменение содержания промежуточных продуктов окисления биомолекул в эритроцитарной взвеси больных с синдромом зависимости от психостимуляторов на фоне метаболической коррекции (Ме (Q1-Q3))

Исследуемые группы	Этапы наблюдения	Исследуемые показатели	
		ДК, усл. ед.	ТК, усл. ед.
1 (контрольная группа)		0,24 (0,20/0,26)	0,14 (0,12/0,15)
2А (стандартная терапия)	1 (1-й день)	0,49 (0,45/0,53)*	0,24 (0,22/0,25)*
	2 (4–5 дни)	0,45 (0,43/0,47)*#	0,23 (0,22/0,25)*
	3 (9–10 дни)	0,35 (0,32/0,40)*#	0,22 (0,21/0,24)*
	4 (15–19 дни)	0,35 (0,32/0,37)*	0,20 (0,18/0,21)*#
2В (стандартная терапия + ремаксол)	1 (1-й день)	0,47 (0,44/0,52)*	0,25 (0,23/0,26)*
	2 (4–5 дни)	0,43 (0,41/0,45)*	0,22 (0,21/0,23)*
	3 (9–10 дни)	0,34 (0,30/0,36)*#	0,19 (0,18/0,21)*^#
	4 (15–19 дни)	0,25 (0,22/0,27)^#	0,15 (0,14/0,17)^#

Примечание: * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя контрольной группы; ^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями подгрупп с разными схемами коррекции на соответствующих этапах наблюдения; # – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя соответствующей группы на предыдущем этапе наблюдения. Обозначения показателей: ДК – диеновые конъюгаты; ТК – триеновые конъюгаты.

При этом небольшое снижение данного показателя отмечалось только у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов – на 17 % к 4-му этапу наблюдения. Увеличенное содержание данных веществ может обеспечивать постепенное образование конечных продуктов – ТБК-реактивных веществ, включая малоновый диальдегид, поэтому не наблюдалось снижение их концентрации. Это обуславливает необходимость ускорения снижения интенсивности свободнорадикальных процессов, для чего может быть использована антиоксидантная терапия. Введение в схему метаболической терапии ремаксола способствовало более глубокому снижению концентрации анализируемых продуктов перекисных модификаций биомолекул. Содержание и диеновых и триеновых конъюгатов к 4-му этапу снижалось до уровня контрольных значений соответствующих показателей (таблица 3).

Характеристика состояния эндогенной интоксикации у больных с синдромом зависимости от наркотических веществ показала развитие достаточно высокого уровня интоксикации, сопровождающегося увеличением содержания токсических веществ и в плазме крови и в отмывой эритроцитарной массе. Так как на ранних этапах развития эндогенной интоксикации за счет сорбции токсических веществ на мембранах происходит в основном увеличение их эритроцитарной фракции, повышенное содержание веществ со средней и низкой молекулярной массой и в плазме и в эритроцитах свидетельствует уже о несостоятельности резервного потенциала системы детоксикации и значительной выраженности эндотоксикоза, требующего коррекции.

Содержание токсических веществ в плазме крови больных обеих опытных групп превышало контрольные цифры на 36–41 % (рисунок 6), а в эритроцитарной взвеси – на 44–52 % (рисунок 7). В плазме крови содержание веществ со средней и низкой молекулярной массой постепенно снижалось на фоне стандартной терапии, достигая уровня нормальных значений к последнему этапу наблюдения. Снижение эритроцитарной фракции регистрировалось только к 4-му этапу наблюдения, но в данном случае значения показателей оставались выше контрольных цифр на 10–21 %. Это обусловлено особенностями распределения веществ со средней и низкой молекулярной массой между плазмой и форменными элементами крови. Учитывая направленность действия и инфузионный способ введения ремаксолола можно было бы ожидать выраженного его влияния на состояние эндогенной интоксикации у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов. Более быстрой динамики восстановления уровня плазменной фракции веществ со средней и низкой молекулярной массой не было выявлено, но данный показатель и в группе сравнения достаточно эффективно снижался в ходе стандартной терапии. Однако, на фоне введения ремаксолола эффект снижения уровня эритроцитарной фракции токсических веществ достигался уже к 3-му этапу лечения, на 4–5 дней раньше, чем при стандартной коррекции.

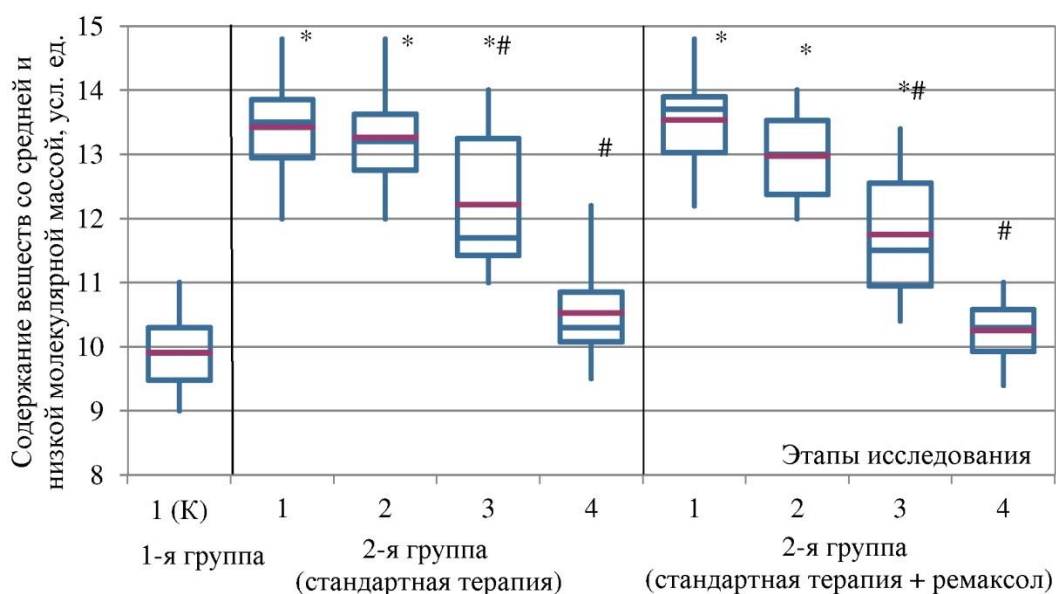


Рисунок 6 – Содержание веществ со средней и низкой молекулярной массой в плазме крови больных с синдромом зависимости от психостимуляторов на фоне метаболической коррекции (Me (Q1–Q3)): * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя контрольной группы; # – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя соответствующей группы на предыдущем этапе наблюдения

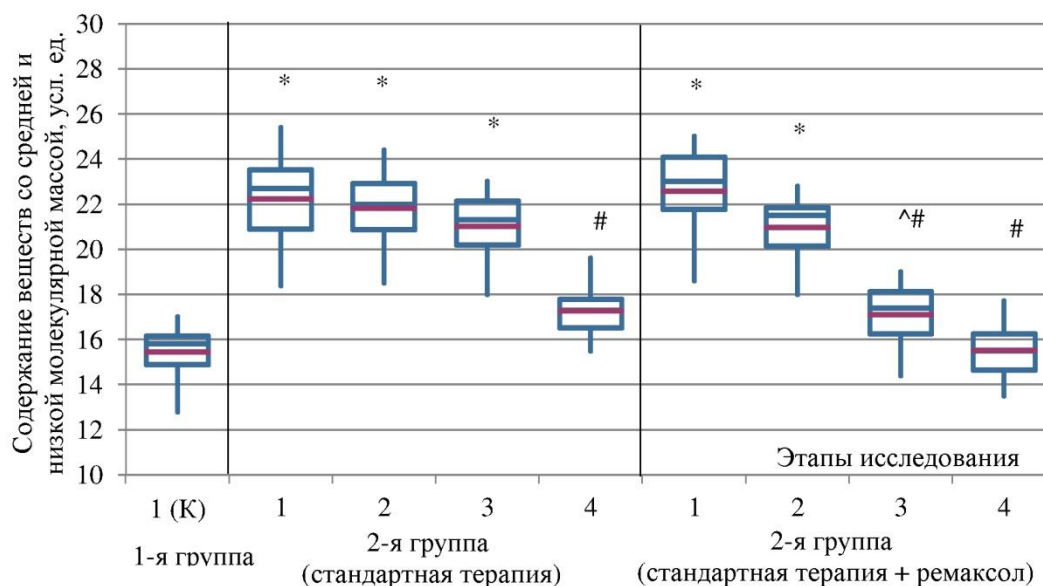


Рисунок 7 – Содержание веществ со средней и низкой молекулярной массой в плазме крови больных с синдромом зависимости от психостимуляторов на фоне метаболической коррекции (Me (Q1–Q3)): * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя контрольной группы; ^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями подгрупп с разными схемами коррекции на соответствующих этапах наблюдения; # – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя соответствующей группы на предыдущем этапе наблюдения

В качестве показателей, характеризующих состояние эндогенной интоксикации, можно рассматривать интенсивность собственной или зондовой флуоресценции белков плазмы крови. Интенсивность в случае собственной флуоресценции находится в зависимости от окружения остатков триптофана, в значительно меньшей степени от других ароматических аминокислот, а в случае зондовой – от места связывания зонда и также его окружения. Конформационные перестройки белков, происходящие при их окислительных модификациях или связывании с низкомолекулярными веществами, приводят к изменению молекулярного окружения функциональных групп и целых аминокислотных остатков в полипептидной цепи, что отражается на показателях флуоресценции.

Показатели флуоресценции белков плазмы крови больных обеих подгрупп 2-й группы изменялись одинаковым образом. На исходном этапе, до начала проведения терапевтических мероприятий уровень собственной и зондовой флуоресценции белков плазмы крови был снижен у больных подгрупп 2А и 2В на 12–17 %. В процессе лечения уровень обеих показателей у больных 2-й группы возвращался к нормальным значениям. Уровень собственной флуоресценции триптофанилов белков плазмы крови увеличивался до контрольных значений к 4-му этапу наблюдений (19,0–19,2 усл. ед. фл.), а уровень зондовой флуоресценции увеличивался до значений (67,8–68,2 усл. ед. фл.) соответствующего показателя группы практически здоровых испытуемых лиц уже к 3-му этапу наблюдений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследований подтвердили наличие нарушений окислительного гомеостаза, развитие эндогенной интоксикации, повреждения печени и диспротеинемии у больных с синдромом зависимости от наркотических веществ. При этом общая выраженность перечисленных нарушений у больных обеих групп нарколо-

гического профиля была в целом похожа, что может указывать на универсальность механизмов развивающихся патологических процессов. Однако при этом были выявлены некоторые особенности вовлеченности разных звеньев системы антиоксидантной защиты в формирование патологического процесса. Так у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов преимущественно были определены нарушения системы глутатиона, а именно статистически значимо более низкие значения активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы. В тоже время у больных с синдромом зависимости от опиоидов регистрировались более выраженные нарушения функционального состояния тиолового звена плазмы крови. Выявленные особенности свидетельствуют о необходимости дифференцированного подхода к лабораторной диагностике и мониторингу состояния больных с синдромом зависимости от различных наркотических веществ. Другим важным результатом явилось практически отсутствие положительной динамики показателей отдельных звеньев системы неспецифической резистентности организма и цитолитического синдрома в ходе проведения стандартной терапии. Результаты оценки эффективности метаболической терапии наглядно показали возможность использования ремаксола для снижения выраженности окислительного стресса и эндогенной интоксикации, а также коррекции цитолитического синдрома. Наиболее значительно эффекты данной терапии проявились в увеличении показателей системы глутатиона эритроцитарной взвеси, что с учетом важной роли поддержания тиол-дисульфидного гомеостаза в поддержании метаболических функций печени, может являться одним из основных механизмов действия ремаксола при повреждении печени в условиях развития синдрома наркотической зависимости.

ВЫВОДЫ

1. На фоне выраженного общего снижения заболеваемости наркоманией в Краснодарском крае за 2000–2018 годы имеет место тенденция достоверного 11-ти кратного роста доли потребителей психостимуляторов в структуре впервые выявляемой наркотической зависимости, достигшая 28,5 %. В наибольшей степени неблагоприятные процессы отмечены у мужчин, жителей городских территорий края, в возрастной группе 18–39 лет. В структуре распространенности наркоманий продолжают доминировать лица, употребляющие опиаты, с максимальными значениями у мужчин в возрасте 20–39 лет в городах.

2. У больных с синдромом зависимости от опиоидов или психостимуляторов выявлены несколько лабораторных синдромов, сопряженных с существенными патобиохимическими изменениями: 1) цитолиз гепатоцитов с увеличением активности АЛТ, АСТ и ГГТ в плазме крови в 1,5–2 раза; 2) диспротеинемия со сдвигом альбуминово-глобулинового коэффициента в сторону преобладания глобулиновой фракции; 3) окислительный стресс со снижением защитного потенциала системы антиоксидантной защиты и увеличением содержания продуктов окисления биомолекул и 4) эндогенная интоксикация. При этом нарушений липидного, углеводного или белкового обмена выявлено не было.

3. У больных с синдромом зависимости от наркотических веществ разных групп выявлены схожие изменения показателей прооксидантно-антиоксидантной системы, близкие по выраженности, но с рядом отличитель-

ных особенностей. У больных с синдромом зависимости от психостимуляторов были определены на 21–36 % более выраженные изменения маркеров цитолиза в плазме крови, таких как активность АЛТ и ГГТ, а у больных с синдромом зависимости от опиоидов были определены на 10–26 % более высокие значения маркеров окислительного стресса, таких как содержание продуктов окислительных повреждений биомолекул.

4. В процессе проведения стандартной терапии синдрома зависимости от опиоидов или психостимуляторов, на фоне сниженных в одинаковой степени значений общей антиоксидантной активности, содержания глутатиона эритроцитов и тиоловых групп плазмы крови, имеются отличия в функциональном состоянии разных звеньев системы антиоксидантной защиты. Так у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов преимущественно были определены нарушения системы глутатиона, а именно статистически значимо более низкие значения активности глутатионпероксидазы на 12–26 % и глутатионредуктазы до 2-х раз на разных этапах в процессе лечения. В тоже время у больных с синдромом зависимости от опиоидов регистрировались более выраженные нарушения функционального состояния тиолового звена плазмы крови.

5. Результаты исследования эффективности метаболической коррекции патобиохимических изменений у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов с использованием ремаксола показали возможность целенаправленного снижения уровня цитолиза гепатоцитов, частичной нормализации прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса и снижения уровня эндогенной интоксикации.

6. Проведение терапевтических мероприятий у лиц с синдромом зависимости от психостимуляторов необходимо выполнять на фоне лабораторного мониторинга показателей системы глутатиона, а в ходе перспективных реабилитационных мероприятий необходимо проводить мониторинг показателей общей антиоксидантной активности, уровня общих тиоловых групп плазмы крови, активности супероксиддисмутазы и каталазы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для коррекции цитолитического синдрома, диспротеинемии, окислительного стресса и эндогенной интоксикации у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов целесообразно дополнять стандартную схему лечения средством метаболической направленности действия – ремаксол (НТФФ «Полисан»).

2. С целью проведения лабораторного мониторинга эффективности метаболической терапии биохимических нарушений у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов наиболее информативным является определение изменения активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, а также содержания восстановленной формы глутатиона и диеновых конъюгатов.

3. Мониторинг более отдаленных результатов лечения в ходе реабилитационных мероприятий необходимо проводить с оценкой изменений показателей белкового состава плазмы крови, общей антиоксидантной активности, уровня общих тиоловых групп плазмы крови, активности супероксиддисмутазы и каталазы.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полученные в исследовании данные показали наличие особенностей метаболических нарушений у лиц с зависимостью от разных групп психоактивных веществ. В перспективе предстоит провести аналогичный анализ патобиохимических изменений у больных с зависимостью от других классов наркотических веществ. Также в работе показаны возможности коррекции нарушений антиоксидантного статуса у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов с использованием ремаксола. При этом наблюдалась картина нормализации состояния гомеостаза глутатиона, снижение уровня эндогенной интоксикации и цитолиза гепатоцитов, однако оставались измененными показатели активности супероксиддисмутазы и каталазы, увеличенные значения содержания ТБК-реактивных продуктов. Это требует более длительного проведения коррекции и наблюдения за изменениями лабораторных показателей или разработки новых еще более эффективных схем метаболической терапии. Интерес представляет также исследование возможностей использования для коррекции патобиохимических изменений различных средств детоксикационной и антиоксидантной направленности действия с разным механизмами действия.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- *1. Мефедроновая наркомания: клинико-эпидемиологические аспекты и организация межведомственных профилактических мероприятий / А.Н. Редько, Д.А. Любченко, Л.Н. Борисенко, Г.А. Ермакова // Наркология. – 2011. – № 1. – С. 57–61.**
- 2. Любченко, Д.А. Социально-демографическая характеристика потребителей психостимуляторов в Краснодарском крае / Д.А. Любченко // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование организации и оказания наркологической помощи населению», Москва, 20–21 октября 2011. – С. 74–75.**
- *3. Вивитрол в комплексной терапии опиоидной зависимости / Д.А. Любченко, Т.В. Агибалова, А.Г. Кузнецов [и др.] // Наркология. – 2012. – № 9. – С. 65–70.**
- 4. Проведение экспресс-тестирования учащихся как способ диагностики немедицинского потребления психоактивных веществ / Д.А. Любченко, Т.Я. Кобринюк, Е.В. Светличная, Г.А. Ермакова // Материалы VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье населения – основа процветания России», Анапа, 25–27 апреля 2012. – С. 183–185.**
- *5. Любченко, Д.А. Особенности организации медико-социальной реабилитации потребителей психостимуляторов с учетом их личностных характеристик / Д.А. Любченко, А.Н. Редько, Т.В. Агибалова // Наркология. – 2013. – № 9. – С. 77–84.**
- *6. Состояние антиоксидантной системы крови больных с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов / Д.А. Любченко, И.М. Быков, М.А. Попова, М.Г. Литвинова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25. – № 5. – С. 136–140.**

***7. Разработка методик изолирования, обнаружения и количественного определения алимемазина в биологических жидкостях лабораторных животных при острых отравлениях / А.С. Рыбасова, И.П. Ремезова, Д.А. Любченко [и др.] // Судебно-медицинская экспертиза. – 2019. – Т. 62. – № 1. – С. 31–35.**

***8. Любченко, Д.А. Динамика биохимических показателей прооксидантно-антиоксидантной системы и эндогенной интоксикации у больных с синдромом зависимости от опиоидов / Д.А. Любченко, И.М. Быков // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2019. – Т. 9. – № 1. – С. 19–24.**

***9. Быков, И.М. Изменения биохимических показателей у больных с зависимостью от психостимуляторов на фоне метаболической коррекции / И.М. Быков, Д.А. Любченко, К.А. Попов // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – Т. 14. – № 2. – С. 352–355.**

10. Исследование баланса прооксидантно-антиоксидантной системы у больных с наркотической зависимостью / И.М. Быков, Д.А. Любченко, К.А. Попов, И.Ю. Цымбалюк // Аллергология и иммунология. Материалы XII Всемирного конгресса по астме, аллергии и ХОБЛ, III Международного конгресса по молекулярной аллергологии. Санкт-Петербург, 29.06–02.07.2019. – Т. 20. – № 1. – С. 35–36.

***11. Study in balance of prooxidant-antioxidative system in patients suffering from drug addiction / I. Bykov, D. Lubchenko, K. Popov [et al.] // Allergy, Asthma, COPD, Immunophysiology & Immunorehabilitology: innovative technologies, Filodiritto International Proceedings, Bologna, Italy. – 2019. – P. 195–199.**

*** – работа опубликована в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и издания, приравненные к ним.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
ГГТ	– гамма-глутамилтранспептидаза
ДК	– диеновые конъюгаты
КАТ	– каталаза
СОД	– супероксиддисмутаза
ТБК	– тиобарбитуровая кислота
ТК	– триеновые конъюгаты