

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС У ПАЦИЕНТОВ С АЛКОГОЛЬНЫМ ДЕЛИРИЕМ

А.С. Берёзкин^{1,2}, Н.В. Говорин³

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

²ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №5 Департамента
здравоохранения города Москвы»

³Государственная Дума Федерального Собрания Российской Федерации

Высокий уровень алкоголизации населения и выраженные медико-социальные последствия злоупотребления алкоголем, к сожалению, не являются на сегодня решенной проблемой [4]. В отделениях психореанимации удельный вес больных с острыми алкогольными психозами составляет более половины лечившихся [6, 7]. К настоящему времени накоплены определенные данные, свидетельствующие о повышении активности свободнорадикального окисления липидов у лиц, злоупотребляющих алкоголем [1, 12, 14, 15]. Следствием нарушения баланса между окислительными и антиокислительными процессами является повышенная перекисацация липидов, что приводит к нарушению жизненно важных функций клеточных мембран [14]. Основным источником токсичных для организма альдегидов является перекисная липоперекисацация. Малоновый диальдегид (МДА) образуется при свободнорадикальном окислении мембранных липидов и составляет около 70% от общего количества подобных альдегидов [19]. МДА является продуктом перекисного окисления линоленовой и арахидоновой жирных кислот. Повышенная его концентрация свидетельствует об ускорении перекисного окисления мембранных липидов, с нарушением важнейших функций мембран, таких как ионный транспорт, ферментативная и рецепторная активности, агрегирующая способность детерминантов клеточной поверхности и другие [14].

Интерес исследователей также привлекают внутриклеточные белки, называемые стрессовыми, острофазными белками, которые играют важную роль во многих иммунобиохимических процессах и приобретают особое значение при адаптации организма в экстремальных условиях [9, 11]. Некоторые авторы к семейству стрессовых белков относят структурный внутриплазматический белок – ферритин [16, 18]. В частности, в литературе [13] приводятся данные изучения ферритина, который рассматривался в каче-

стве стрессового белка при черепно-мозговой травме (ЧМТ). Представленные в работе данные показали кратное увеличение этого белка в крови и ликворе больных с ЧМТ и прямую зависимость нарастания его концентрации от тяжести травмы. Увеличение ферритина в крови и ликворе при некоторых патологических процессах также было показано и в ряде других работ, в том числе при деменции Альцгеймера [5, 17]. В части исследований повышение стрессовых белков в биологических средах коррелировало с клинической тяжестью заболевания, что позволило авторам рассматривать эти белки в качестве прогностического маркера тяжести процесса [10]. Общим для таких заболеваний является то, что все они являются тяжелыми, угрожающими жизни критическими состояниями, при которых происходит значительное стрессовое воздействие патологических факторов и включаются все адаптационные ресурсы организма. Алкогольный делирий (АД) можно также считать стрессовым состоянием [3]. Определение ферритина в крови может стать объективным диагностическим и прогностическим показателем в оценке тяжести алкогольного психоза. По нашим сведениям, работ по изучению роли ферритина в развитии алкогольных психозов на сегодняшний день не проводилось.

Вышеизложенное свидетельствует о высокой значимости исследования процессов свободнорадикального окисления и уровня ферритина у пациентов с АД.

Цель исследования – изучение процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиоксидантной системы (АОС) и уровня ферритина у пациентов с алкогольным делирием.

Материалы и методы

В исследование было включено 196 больных с АД (F10.4 по МКБ-10), проходивших стационарное лечение в Краевом наркологическом диспансере

г. Читы. Группу контроля составили здоровые люди без признаков алкогольной зависимости.

При исследовании лабораторных показателей ПОЛ-АОС (уровни МДА, оснований Шиффа, показатели хемилюминесценции, активность антиокислительных ферментов) было обследовано 196 пациентов с АД, группа контроля составила 30 человек. При определении показателей ферритина обследовано 62 пациента с АД, и группа контроля составила 23 человека.

Оценку свободнорадикального окисления проводили путем определения уровней МДА, оснований Шиффа (ОШ). Содержание МДА в плазме крови пациентов оценивали спектрофотометрически по методике И.А. Волчегорского. [2]. Шиффовы основания определяли спектрофотометрическим методом по Е.И. Львовской [8].

Также оценивали состояния окислительно-антиокислительного баланса хемилюминесцентным методом. При этом рассчитывали показатели пика ХЛ – h (mV), длительности свечения t (с) и максимальной интенсивности свечения H (mV).

Оценку активности АОС у больных с АД осуществляли на основании показателей активности в эритроцитарных мембранах антиокислительных ферментов – супероксиддисмутазы (СОД), глутатионредуктазы (ГР) и глутатионпероксидазы (ГП).

Концентрацию ферритина в плазме крови определяли латексным турбидиметрическим методом с использованием реагентов фирмы «HUMAN», Германия.

Обработка полученных данных проводилась с помощью электронных математико-статистических пакетов «Excel 2016» и «Statistica 6,0». Для оценки статистической достоверности полученных результатов использовался U-критерий Манна-Уитни. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимался равным 0,05. Результаты исследования представлены в формате «M±m», то есть «средняя арифметическая±ошибка средней арифметической».

Результаты и обсуждение

Анализ возрастной структуры обследованной группы пациентов с АД (n=196) показал, что средний возраст составил 35,7±11,5 лет. В общей выборке преобладали возрастные группы: 21–30 лет и 31–40 лет, на долю которых приходилось соответственно 24,0% (n=47) и 41,8% (n=82). Четверть (n=45; 23,0%) больных было в возрасте 41–50 лет, на долю пациентов старше 50 лет пришлось 11,2% (n=22) случаев.

Известно, что важным фактором, способствующим благополучной адаптации пациента в обществе являются его близкие родственники. В нашем исследовании у большинства пациентов отсутствовала семья (64,3%). Изучение семейного статуса больных показало, что доли холостых (31,6%) и женатых (35,7%) существенно не различались (табл. 1). Среди них

было более четверти разведенных лиц – 27,6%, на долю вдовцов приходилось 5,1%.

Таблица 1

Семейное положение больных с алкогольным делирием (n=196)

Возраст, лет	Абс.	%
Холостые	62	31,6
Женатые	70	35,7
Разведенные	54	27,6
Вдовцы	10	5,1

Наследственная отягощенность алкогольной зависимостью была отмечена у абсолютного большинства пациентов – 59,2% больных (табл. 2). Психические заболевания у родителей (шизофрения, аффективные расстройства) были отмечены в 4,6% случаях, личностные расстройства наблюдались у 10,2% родителей обследуемых пациентов.

Таблица 2

Распределение больных алкогольным делирием по наследственной отягощенности (n=196)

Заболевания у родителей	Абс.	%
Наследственная отягощенность алкогольной зависимостью	116	59,2
Психические заболевания у родителей	9	4,6
Личностные расстройства у родителей	20	10,2
Нет заболеваний у родителей	51	26

Клиническое обследование показало, что у всех пациентов выявляется коморбидная основному заболеванию соматическая и неврологическая патология, обусловленная воздействием алкоголя на организм. Больше количество выявленных коморбидных основному заболеванию поражений организма показывает, что длительность болезненного пристрастия к алкоголю у большинства пациентов была длительной и крайне запущенной. Соматическая патология была представлена в основном алкогольным поражением печени – у 45,9% больных. Невропатология проявлялась в разной степени выраженности, в основном в виде рассеянной неврологической симптоматики, токсической энцефалопатии, алкогольной полинейропатии, эпилептических припадков и отмечалась практически у всех обследуемых – в 95,4% случаев.

Сравнительная оценка распределения пациентов с АД по количеству перенесенных ранее алкогольных психозов в выделенных группах показала, что у большинства обследованных (59,7%) текущий психоз был первым в жизни, менее чем у трети пациентов (30%) – вторым, и только у 10,2% больных – третьим и более случаев. Представленные данные соотносятся с длительным сроком течения болезненной зависимости от алкоголя, которая в результате осложняется у таких больных развитием АД.

Исследование активности процессов свободнорадикального окисления показало их выраженную активацию у данной категории пациентов.

Для анализа состояния процессов ПОЛ у больных с АД мы исследовали следующие показатели – концентрацию в плазме крови малонового диальдегида (МДА), уровень в крови оснований Шиффа (ОШ), а также индикаторы интенсивности ПОЛ, фиксируемые хемилюминесцентным методом (h, H) (табл. 3).

Исследование активности процессов ПОЛ показало их выраженную активацию у пациентов с АД. Так, концентрация МДА в плазме крови была увеличена в выборке обследуемых больных с АД, среднее значение составило $2,07 \pm 0,18$ мкмоль/мг липидов, что было значимо ($p < 0,05$) выше уровня у здоровых обследуемых контрольной группы – $1,63 \pm 0,11$ мкмоль/мг липидов.

МДА вступает во взаимодействие с аминокислотами фосфолипидов, что приводит к образованию конечных продуктов ПОЛ – Шиффовых оснований.

В нашем исследовании у больных с АД отмечено увеличение концентрации оснований Шиффа в крови, при этом выявлены достоверные различия ($p < 0,05$) между уровнем этого показателя в выборке пациентов с делирием ($2,62 \pm 0,17$ УЕ/мг липидов) и обследованными из группы контроля ($1,65 \pm 0,12$ УЕ/мг липидов).

Оценка интенсивности процессов свободнорадикального окисления путем регистрации хемилюминесценции, инициированной ионами двухвалентного железа, показала выраженные сдвиги исследуемых показателей, которые также соотносятся с вышеописанными данными об уровнях МДА и ОШ.

Так, значение параметра h (величина импульса) составило $64,1 \pm 3,9$ мВ у больных с делирием, значение этого показателя достоверно ($p < 0,05$) превышало соответствующий уровень в контрольной группе – $47,3 \pm 2,2$ мВ. Быстрая вспышка хемилюми-

несценции (h) характеризует общий уровень преобразованных продуктов ПОЛ, которые у больных с АД оказались значительно повышенными.

Изменения параметра H (максимальная величина импульса) были аналогичными таковым для показателя хемилюминесценции h. Наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) увеличение этого показателя у пациентов с делирием. Фаза медленного нарастания максимальной интенсивности ХЛ (H) отражает максимальную интенсивность процесса ПОЛ, его значение было значительно выше у больных с АД, чем соответствующий уровень в контрольной группе.

Результат сравнения показал, что процессы ПОЛ у больных с АД усилены по сравнению со здоровыми людьми, что нашло отражение во всех исследованных параметрах.

Для оценки состояния антиоксидантной системы организма в целях настоящего исследования мы измеряли следующие показатели - латентный период хемилюминесценции (t) и активность ферментов супероксиддисмутазы, глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы в мембранах эритроцитов (табл. 4). Результаты сравнений показали значительную недостаточность антирадикальной защиты у больных с АД.

Сравнение уровней латентного периода хемилюминесценции t, продолжительность которого отражает интенсивность эндогенной антиоксидантной защиты, продемонстрировало снижение его значения у пациентов с АД до $269,8 \pm 23,2$ с, уровень этого показателя был достоверно ($p < 0,05$) ниже чем в контрольной группе – $379,3 \pm 30,9$ с.

Наряду с этим нами были обнаружены значительные изменения активности ферментов супероксиддисмутазы, глутатионредуктазы и глута-

Таблица 3

Показатели перекисного окисления липидов у больных с алкогольным делирием

Группа	МДА мкмоль/мг липидов	ОШ УЕ/мг липидов	h mV	H mV
Контрольная группа - здоровые (n=30)	$1,63 \pm 0,11$	$1,65 \pm 0,12$	$47,3 \pm 2,2$	$363,2 \pm 12,3$
Основная группа - АД (n=196)	$2,07 \pm 0,18$ *	$2,62 \pm 0,17$ *	$64,1 \pm 3,9$ *	$426,5 \pm 7,2$ *

Примечания: * – различия достоверны (при $p < 0,05$) относительно соответствующих значений контрольной группы, МДА – малоновый диальдегид, ОШ – оснований Шиффа, АД – алкогольный делирий.

Таблица 4

Показатели антиоксидантной системы у больных с алкогольным делирием

Группа	t, c	СОД % активности	ГР мкмоль/с*мг белка	ГПО мкмоль/с*мг белка
Контрольная группа – здоровые (n=30)	$379,3 \pm 30,9$	$21,2 \pm 1,3$	$32,2 \pm 3,3$	$49,9 \pm 8,1$
Основная группа – АД (n=196)	$269,8 \pm 23,2$ *	$13,2 \pm 0,8$ *	$15,9 \pm 2,2$ *	$23,6 \pm 3,1$ *

Примечания: * – различия достоверны (при $p < 0,05$) относительно соответствующих значений контрольной группы, СОД – супероксиддисмутазы, ГР – глутатионредуктаза, ГПО – глутатионпероксидаза.

тионпероксидазы у пациентов с АД. Так, уровень активности СОД у обследуемых больных составил в среднем $13,2 \pm 0,8\%$ активности, что было значимо ($p < 0,05$) ниже, чем у здоровых лиц контрольной группы – $21,2 \pm 1,3\%$ активности.

Изучение активности ГР и ГПО также показало ее существенные нарушения в отношении обоих антиокислительных ферментов у обследуемых больных с делирием. Так, значение этого показателя для ГР составило $32,2 \pm 3,3$ мкмоль/с*мг белка в контрольной группе, тогда как у пациентов с АД это значение было ниже в 2 раза, составив $15,9 \pm 2,2$ мкмоль/с*мг белка ($p < 0,05$).

Столь же выраженным было уменьшение активности ГПО в группе больных с АД, где уровень этого показателя составил $23,6 \pm 3,1$ мкмоль/с*мг белка, в то время как уровень активности фермента в контрольной группе был $49,9 \pm 8,1$ мкмоль/с*мг белка, что было статистически значимо ниже, чем у здоровых обследуемых.

Антиокислительные ферменты ГПО, ГР и СОД являются важными компонентами антиокислительной защиты организма, при выявленной в настоящем исследовании недостаточности данных ферментов у больных с АД процессы ПОЛ оказывают деструктивное воздействие на мембраны клеток.

Сравнение уровней ферритина в нашем исследовании продемонстрировало значимое ($p < 0,05$) двукратное превышение его концентрации у больных с АД – до $331,1 \pm 25,6$ мкг/л по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе – $164,3 \pm 5,2$ мкг/л.

Выявленное в настоящем исследовании значительное повышение концентрации в крови ферритина

у больных с АД, возможно, обусловлено шоковым состоянием организма и окислительным стрессом во время развития алкогольного психоза, повышение ферритина может быть компенсаторной реакцией на данное стрессовое состояние. Ферритин обладает выраженным антирадикальным эффектом, в основном за счет связывания избыточного железа, присутствие которого в клетке инициирует и катализирует перекисное окисление липидов в биомембранах [13].

Заключение

Таким образом, в ходе проведенного исследования, было установлено, что у больных с алкогольным делирием определяется усиление процессов свободнорадикального окисления липидов на фоне снижения активности антиокислительной системы. Данный факт подтверждается измененными параметрами хемилюминисцентного метода, а также повышением уровней в крови больных продуктов липопероксидации – малонового диальдегида, оснований Шиффа и, в то же время, значительным снижением активности ключевых антиокислительных ферментов – супероксиддисмутазы, глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы.

Оценка концентрации ферритина, который рассматривается как острофазный белок, в крови больных с алкогольным делирием продемонстрировала возможность использования этого показателя в качестве объективного диагностического маркера АД. Было выявлено двукратное превышение его концентрации у больных с АД по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе, что, возможно, обусловлено стрессовым состоянием организма во время развития психоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко Е.Р. Молекулярные механизмы процессов свободнорадикального окисления в динамике острых алкогольных психозов у жителей Крайнего Севера // Наркология. 2006. №11. С. 40–44.
2. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лифшиц Р.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропаноловых экстрактах крови // Вопр. мед. химии. 1989. Т. 35, № 1. С. 127–131.
3. Галанкин Л.Н., Ливанов Г.А., Буров В.В. Алкогольный делириозный шок. СПб., 2004. 215 с.
4. Говорин Н.В., Сахаров А.В. Алкогольная смертность. Томск: Иван Федоров, 2012. 164 с.
5. Ивашкина С.Г. Иммунохимическое определение ферритина и его клинико-лабораторное значение при ряде патологических состояний: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1998. 30 с.
6. Иутин В.Г., Шуляк Ю.А., Харьковской О.А., Рыхлецкий П.З. Клинико-статистический анализ факторов, способствующих развитию делирия у больных алкоголизмом в процессе их стационарного лечения // Актуальные проблемы металкогольных (алкогольных) психозов. Диагностика, клиника и лечение: Материалы научно-методической конференции / Под ред. проф. Б.Д. Цыганкова. – М.: Изд-во МГОУ, 2005. С. 81–91.
7. Китаев Р.Б., Куташов В.А., Шульга А.С. Абстинентное состояние с делирием, вызванное употреблением алкоголя. Клиника. Диагностика. Лечение. // Центральный научный вестник 2017; 2 (3): 21–23.
8. Львовская Е.И., Волчегорский И.А., Шемяков С.Е., Лифшиц Р.И. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов ПОЛ // Вопросы мед. химии. 1991. – № 4. С. 92–93.
9. Маргулис Б.А. Защитная функция белков теплового шока семейства 70 КД: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. СПб., 2001. 32 с.
10. Начаров П.В. Прогностическое значение белков теплового шока при ВИЧ-инфекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1996. 16 с.
11. Пономарев А.Д. Анализ иммуномодулирующих эффектов белков теплового шока 70 кДа: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 26 с.
12. Селедцов А.М. Корреляции между характером психоорганических расстройств и состоянием системы окисления липидов в динамике течения различных видов наркотоксикоманий и алкоголизма // Вопр. наркологии. 1994. № 2. С. 33–37.
13. Сумная Д.Б. Изучение динамики про- и противовоспалительных гуморальных факторов в спинномозговой жидкости и периферической крови в остром периоде черепно-мозговой травмы (экспериментально-клиническое исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Челябинск, 2003. 46 с.
14. Узбеков М.Г. Перекисное окисление липидов и антиокислительные системы при психических заболеваниях. Сообщение II. // Социальная и клиническая психиатрия. 2015. Т. 25, № 4. С. 92–101.
15. Узбеков М.Г. Перекисное окисление липидов и антиокислительные системы при психических заболеваниях. Сообщение III. // Социальная и клиническая психиатрия. 2016. Т. 26, № 2. С. 91–96.
16. Bashalet M., Mariéthoz E., Banzet N. et al. Flow cytometry is a rapid and reliable method for evaluating heat shock protein 70 expression in human monocytes // Cell Stress Chaperones. 1998. Vol.3(3). P.168–176.
17. Connor J.R., Benkovic S.A. Iron regulation in the brain: histochemical, biochemical, and molecular considerations // Ann Neurol. 1992. Vol.32, Suppl. P. 51–61.
18. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function // Physiol. Rev. 2002. Vol.82(1). P.47–95.
19. Esterbauer H., Schaur R.J., Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes // Free Radic Biol. Med. 1991. Vol. 11. P. 81–128.

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС У ПАЦИЕНТОВ С АЛКОГОЛЬНЫМ ДЕЛИРИЕМ

А.С. Берёзкин, Н.В. Говорин

В статье приведены данные обследования 196 пациентов с алкогольным делирием. Исследованы показатели свободнорадикального окисления липидов и антирадикальной защиты: малоновый диальдегид, хемилуминисцентные показатели перекисного окисления, основания Шиффа, активность антирадикальных ферментов – глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы; также проведено исследование уровня ферритина. Установлено, что у больных

с алкогольным делирием определяется усиление процессов свободнорадикального окисления липидов на фоне снижения активности антиоксидантной системы. Двукратное повышение концентрации в крови ферритина у больных с АД, возможно, обусловлено шоковым состоянием организма во время развития алкогольного психоза.

Ключевые слова: алкогольный делирий, свободнорадикальное окисление липидов, антирадикальная защита, ферритин.

OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH DELIRIUM TREMENS

A.S. Beryozkin, N.V. Govorin

The article presents survey data of 196 patients with delirium tremens. The indicators of free radical oxidation of lipids and antiradical protection – Malon dialdehyde, chemiluminescent indicators of peroxidation, Schiff bases as well as activity of antiradical enzymes – glutathione peroxidase, superoxide dismutase and glutathione reductase are studied, the study of ferritin level was also carried out. It was found that in patients with delirium tremens is determined by the strengthening

of the processes of free radical oxidation of lipids on the background of reducing the activity of the antioxidant system. A twofold increase in the concentration of ferritin in the blood of patients with delirium tremens may be due to the shock state of the body during the development of alcoholic psychosis.

Key words: delirium tremens, free radical lipid oxidation, antiradical protection, ferritin.

Берёзкин Александр Сергеевич — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; главный врач ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №5 Департамента здравоохранения города Москвы»; e-mail: asberezkin@yandex.ru

Говорин Николай Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заместитель председателя Комитета по охране здоровья Государственной Думы Федерального Собрания Российской Федерации