

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

*На правах рукописи*

**Гольгина Светлана Евгеньевна**

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ  
ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ  
ПРИ СИНДРОМЕ ОТМЕНЫ АЛКОГОЛЯ  
(НЕОСЛОЖНЕННОМ И ОСЛОЖНЕННОМ ДЕЛИРИЕМ)**

14.01.27 – наркология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

Сахаров Анатолий Васильевич

Чита – 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ .....	4
ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	13
1.1. Современные представления об изменениях микроциркуляции и эндотелиальной дисфункции у лиц с алкогольной зависимостью .....	13
1.2. Липопероксидация и нейроиммунологические механизмы в патогенезе алкогольной болезни мозга .....	25
1.3. Состояние когнитивных функций у пациентов с алкогольной зависимостью .....	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	45
2.1. Общая характеристика клинического материала .....	45
2.1.1. Характеристика группы пациентов с синдромом отмены алкоголя .....	46
2.1.2. Характеристика группы контроля .....	54
2.2. Методология и методы исследования .....	55
2.2.1. Клинические методы исследования .....	55
2.2.2. Инструментальный метод исследования .....	57
2.2.3. Лабораторные методы исследования .....	58
2.2.4. Методы статистической обработки результатов .....	60
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	61
3.1. Инструментальные и лабораторные показатели микроциркуляции крови у больных алкоголизмом при синдроме отмены алкоголя (неосложненном и осложненном делирием) .....	61

3.2. Состояние перекисного окисления, антиоксидантной защиты и нейромаркеры при синдроме отмены алкоголя (неосложненном и осложненном делирием) .....	82
3.3. Когнитивные функции у пациентов с алкогольной зависимостью при синдроме отмены алкоголя (неосложненном и осложненном делирием) .....	91
3.4. Взаимосвязь показателей микроциркуляции, перекисного окисления липидов, нейромаркеров и когнитивных функций при синдроме отмены алкоголя (неосложненном и осложненном делирием) .....	95
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	115
ВЫВОДЫ .....	132
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	134
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	135
ПРИЛОЖЕНИЕ .....	164

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- ААС – алкогольный абстинентный синдром
- АБ – алкогольная болезнь
- АД – алкогольный делирий
- АОА – антиоксидантная активность
- ИФА – иммуноферментный анализ
- КПАС – конец постабстинентного состояния
- ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия
- МКБ – международная классификация болезней
- МЦ – микроциркуляция
- МЦР – микроциркуляторное русло
- ПОЛ – перекисное окисление липидов
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- EDN1 (endothelin-1) – эндотелин-1
- E-selectin – E-селектин
- sE-selectin – растворимая или циркулирующая форма E-селектина
- ICAM-1 – межклеточная адгезивная молекула - 1
- VCAM-1 – сосудистая молекула клеточной адгезии - 1
- GFAP – глиальный фибриллярный кислый протеин
- BDNF – мозговой нейротрофический фактор
- A-NR2; NR2 antibody – антитела к NR2 субъединице NMDA-рецептора
- NO – оксид азота
- NOS – синтаза окиси азота
- VEGFA – эндотелиальный фактор роста сосудов
- AGT – ангиотензиноген

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема злоупотребления алкоголем на сегодняшний день не теряет своей значимости, что связано не только с формированием зависимости от данного психоактивного вещества, но и с широким спектром последствий для организма человека [21; 23; 39; 41; 60; 61]. Как правило, возникающие изменения в организме уже малообратимы и проявляются практически во всех внутренних органах [22]; поэтому в последнее время укрепилось такое самостоятельное понятие, как «алкогольная болезнь» [68-72].

При этом у основной массы пациентов с алкогольной зависимостью отмечаются признаки органической недостаточности головного мозга разной степени выраженности [6-8; 11], наиболее частыми проявлениями которой являются нарушения деятельности высшей когнитивной сферы [1; 27; 81; 95]. Следовательно, важной мишенью для этанола и его метаболитов является центральная нервная система, иногда даже используют такой термин как «алкогольная болезнь головного мозга» [92].

В тоже время биологические механизмы, приводящие к когнитивному снижению при алкоголизме, до сих пор в точности не известны. К настоящему времени сформировалась концепция / теория, которая рассматривает алкогольную болезнь мозга как нейроиммунопатологический синдром [8; 15; 20; 51; 89; 104; 108; 136; 139; 159].

Считается, что важным патогенетическим звеном, способствующим нейродеструкции у пациентов с алкогольной зависимостью, является повышение активности перекисного окисления липидов над антирадикальной защитой [10; 98; 99], что происходит ввиду действия самого этанола и продуктов его метаболизма [117; 139; 206; 207]. Благодаря дисбалансу в системе «ПОЛ-антиоксиданты» и возникающих вследствие этого деструктивных процессов происходит выброс мозгоспецифических аутоантигенов. В результате развивается аутоиммунное состояние и

воспалительный процесс в головном мозге [6-8; 28; 29; 104; 108; 109; 180].  
Происходящая нейродеструкция сопровождается выраженной недостаточностью нейрорепарации [6; 7; 8].

Представленные звенья патогенеза при алкоголизме описаны в большинстве случаев у больных с алкогольным делирием, работы о состоянии данных процессов у пациентов с неосложненным абстинентным синдромом единичны. Малоизученными являются механизмы повреждения гематоэнцефалического барьера, что, на наш взгляд, необходимо рассматривать как ключевой момент всех последующих нейроиммунопатологических нарушений.

В этой связи, следует детально изучать микроциркуляцию крови, в частности состояние эндотелия – его функции и целостность. Стоит отметить, что визуальные изменения в микроциркуляторном русле у злоупотребляющих алкоголем лиц описаны патологоанатомами [69-72]. Особенно они выражены в период синдрома отмены алкоголя [18; 19; 109].

Между тем, в наркологии исследования, посвященные изменениям микроциркуляции крови и дисфункции эндотелия при употреблении психоактивных веществ, единичны и ограничиваются описанием изменений лишь отдельных показателей [12; 47; 63; 108; 121; 158; 164]. Полностью отсутствуют работы, изучающие функциональное состояние эндотелия и степень его повреждения у больных алкоголизмом, которые могут приводить к расстройствам кровотока и прогрессирующим нарушениям жизненно важных функций организма. Не изучена взаимосвязь нарушений микроциркуляции с системами «ПОЛ-антиоксиданты» и «нейродеструкция-нейрорепарация».

Таким образом, актуальным представляется комплексное исследование состояния микроциркуляторного русла у лиц с алкогольными расстройствами для поиска новых звеньев патогенеза возникающих осложнений, в частности повреждения нервной системы и развития когнитивных нарушений.

**Цель исследования:** изучение клинико-патогенетического значения состояния микроциркуляции крови при синдроме отмены алкоголя (неосложненном и осложненном делирием).

**Задачи исследования:**

1. Оценить показатели микроциркуляции крови, состояние и функции эндотелия у пациентов с синдромом отмены алкоголя при помощи лазерной доплеровской флоуметрии, некоторых показателей эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1-21, адгезивная молекула E-селектин) и количества циркулирующих в крови эндотелиоцитов, в том числе в динамике при традиционной терапии.
2. Изучить динамику изменения показателей перекисного окисления липидов (ТБК-активные продукты), общей антиоксидантной активности (АОА), нейродеструкции (глиальный фибриллярный кислый протеин, антитела к NR2 субъединице NMDA-рецептора) и нейрорепарации (мозговой нейротрофический фактор) при синдроме отмены алкоголя.
3. Определить состояние когнитивных функций у больных после перенесенного синдрома отмены алкоголя (неосложненного и осложненного делирием), в том числе в динамике при лечении.
4. Исследовать взаимосвязи между показателями микроциркуляции, эндотелиальными факторами, маркерами систем «ПОЛ-антиоксиданты», «нейродеструкция-нейрорепарация» и состоянием когнитивных функций у пациентов с алкогольной зависимостью при синдроме отмены алкоголя.
5. Усовершенствовать патогенетическую схему развития органического поражения головного мозга при синдроме отмены алкоголя (неосложненном и осложненном делирием).

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. В патогенезе синдрома отмены алкоголя существенную роль играют нарушения тока крови через микроциркуляторное русло и сопровождающие его дисфункция и гибель эндотелиальных клеток, при этом степень выраженности патологических изменений зависит от варианта синдрома отмены. Через 14 дней терапии после неосложненной абстиненции регистрируется улучшение большинства показателей микроциркуляции крови, после алкогольного делирия такого не наблюдается.

2. Показатели микроциркуляции крови и эндотелиальной дисфункции у пациентов при синдроме отмены алкоголя (неосложненном и осложненном делирием) тесно связаны с состоянием перекисного окисления липидов, нейродеструкцией и нейрорепарацией, а также с клиническими проявлениями данных процессов – когнитивными нарушениями в постабстинентном периоде.

3. Установленные патологические изменения микрокровотока и эндотелия при синдроме отмены алкоголя необходимо считать значимыми в механизмах повреждения гематоэнцефалического барьера и запуска целого каскада реакций нейроиммунного воспаления, что позволяет включить их в патогенез развития органического поражения головного мозга у пациентов с алкогольной зависимостью.

### **Научная новизна исследования.**

Впервые на основе комплексного исследования состояния микроциркуляции крови получены новые данные о патогенетических механизмах повреждения гематоэнцефалического барьера и сопутствующего ему органического церебрального поражения при синдроме отмены алкоголя, на основании которых была усовершенствована схема патогенеза данного состояния.

Впервые проведена инструментальная оценка тока крови через микроциркуляторное русло, изучены маркеры эндотелиальной дисфункции и

субпопуляции циркулирующих в крови эндотелиальных клеток у больных при алкогольном абстинентном синдроме и алкогольном делирии, в том числе в динамике при лечении.

Впервые исследованы инструментальные и лабораторные показатели микроциркуляции во взаимосвязи с интенсивностью перекисного окисления липидов, содержанием маркеров нейродеструкции и нейрорепарации, состоянием когнитивных функций у пациентов с алкогольной зависимостью при синдроме отмены алкоголя. Получены новые данные о зависимости всех представленных параметров от варианта синдрома отмены алкоголя – неосложненного или осложненного делирием.

#### **Теоретическая значимость исследования.**

Результаты исследования, отражающие новые данные о патогенезе органического поражения головного мозга у лиц с алкогольной зависимостью на основе изменений в микроциркуляции крови, позволяют усовершенствовать представление о процессах, происходящих в организме человека при синдроме отмены алкоголя.

Полученные сведения существенно расширяют знания о характеристиках тока крови в микроциркуляторном русле, эндотелиальной дисфункции и состоянии эндотелиоцитов у пациентов с синдромом отмены алкоголя. Описанные взаимосвязи между показателями микроциркуляции, эндотелиальными факторами, системами «ПОЛ-антиоксиданты» и «нейродеструкция-нейрорепарация» и клинико-психопатологическими характеристиками заболевания демонстрируют необходимость разработки терапевтических воздействий на установленные нарушения.

#### **Практическая значимость исследования.**

Результаты исследования, связанные с описанием новых звеньев патогенеза синдрома отмены алкоголя, в перспективе могут способствовать

совершенствованию подходов к лечению алкогольного абстинентного синдрома и алкогольных психозов.

Полученные данные позволяют обосновать использование Монреальской шкалы оценки когнитивных функций в повседневной клинической практике для объективизации наличия и выраженности когнитивных нарушений у больных алкоголизмом.

#### **Внедрение результатов исследования.**

Полученные результаты внедрены в практическую деятельность ГАУЗ «Забайкальский краевой наркологический диспансер», а также используются в научно-исследовательской работе и учебном процессе кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

#### **Апробация результатов исследования.**

Основные результаты настоящего исследования были доложены на: всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы психиатрии и наркологии», посвященной 60-летию кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии ЧГМА (Чита, 2017); международной научно-практической конференции «Current situation of mental health care and improving quality and sufficiency» (Монголия, 2017); научно-практической конференции «Психотерапия и психосоциальная работа в психиатрии» (Санкт-Петербург, 2017); научно-практической конференции «Современные проблемы биологической психиатрии и наркологии: IV Российская конференция с международным участием» (Томск, 2018); всероссийской научно-практической конференции «Стратегические направления охраны и укрепления общественного психического здоровья: VII Национальный конгресс по социальной психиатрии и наркологии» (Тюмень, 2018); межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы наркологии в современных условиях» (Чита, 2018).

### **Публикации.**

По материалам исследования была опубликована 21 работа, из которых 7 – в ведущих научных рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ, 1 монография, 13 тезисов в сборниках материалов международных, российских и межрегиональных научных конференций.

### **Личный вклад автора.**

Представленные в работе результаты исследований получены автором самостоятельно. Вклад автора является определяющим на всех этапах исследования и состоит в выборе направления исследования, постановке цели и задач, разработке плана исследования, выборе методов для его реализации. Автором лично проведено клиническое обследование, обработка и статистический анализ полученных данных. Результаты проведенного исследования проанализированы и отражены автором в тексте диссертации.

### **Степень достоверности результатов проведенного исследования.**

Степень достоверности результатов настоящего рандомизированного контролируемого исследования обеспечивается современным научным подходом к его проведению и организации. На этапе планирования с помощью анализа мощности исследования выяснено, что размер выборки является достаточным для его проведения. Обзор литературных данных построен на кропотливом анализе отечественных и зарубежных трудов по теме исследования. Для сбора данных использовались современные апробированные психодиагностические инструменты. Фактический материал, полученный в ходе исследования и заложенный в основу выводов, проанализирован с использованием непараметрических методов математической статистики.

### **Структура и объём диссертации.**

Диссертация изложена на 175 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, приложения. Работа иллюстрирована 26 таблицами, 4 рисунками, 1 клиническим примером. Библиография включает 232 литературных источника, из них 111 отечественных и 121 зарубежных авторов.

# ГЛАВА 1

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### **1.1. Современные представления об изменениях микроциркуляции и эндотелиальной дисфункции у лиц с алкогольной зависимостью.**

В настоящее время зависимость от алкоголя рассматривается в рамках более широкого понятия, которое включает в себя не только длительные повторяющиеся интоксикации этанолом и формирование зависимости от данного вещества, но и возникающие характерные структурные изменения в органах и системах организма, что сопровождается соответствующей клинической симптоматикой [68-72; 97].

Именно поэтому в последнее 2-3 десятилетия укрепилось выделение такой самостоятельной нозологической формы, как «алкогольная болезнь». Возникающие структурные изменения в органах при алкогольной болезни подробно описаны патологоанатомами. При этом закономерно, что кровеносные сосуды, особенно микроциркуляторного русла, страдают в первую очередь, так как осуществляют транспорт алкоголя ко всем органам и тканям.

По данным В.С. Паукова и соавт. (1998-2007) уже при простом алкогольном эксцессе развиваются венозное полнокровие внутренних органов и острые нарушения микроциркуляции – набухает эндотелий сосудов, возникают очаговые фибриноидные некрозы сосудистых стенок, появляется плазморрагия. Это сопровождается замедлением кровотока, появлением стазов и сладжей в капиллярах, нередко с периваскулярными кровоизлияниями. В сердце происходит деструкция митохондрий кардиомиоцитов, в головном мозге возникают набухание и дистрофия астроцитов, входящих в состав гематоэнцефалического барьера. Стоит отметить, что возникшие в данный период изменения являются обратимыми [68-72].

В стадии злоупотребления алкоголем развиваются более глубокие и прогрессирующие изменения. Происходят стойкие нарушения сосудистого русла, мембран клеток и, в первую очередь, эритроцитов. Замедление скорости кровотока в микроциркуляторном русле обуславливает развитие гипоксии, способствует повышению концентрации этанола в сосудах, что вызывает острое повреждение эндотелия и распространение очагов фибриноидного некроза сосудистых стенок [109]. Представленные острые изменения, повторяясь с каждым алкогольным эксцессом, постепенно трансформируются в хронические. Они выражаются уже в виде атрофии эндотелия сосудов, прогрессирующего артериосклероза, увеличения объема эритроцитов и развития ригидности их мембран, что затрудняет функцию этих клеток. В результате прогрессирует хроническая гипоксия, являющаяся стимулом для активации фибробластов и развития склеротических изменений во внутренних органах, в том числе, в печени и миокарде. Стоит подчеркнуть, что параллельно происходит системное повреждение гематоэнцефалического барьера и прогрессирующая гибель нейронов. Однако прекращение злоупотребления алкоголем на этой стадии приводит к компенсации большинства возникших морфологических изменений.

Если злоупотребление алкоголем переходит в алкоголизм, то нарастает интоксикация и гипоксия внутренних органов. Морфологические изменения в подавляющем большинстве уже необратимы, что имеет четкое клиническое подтверждение. Особенно выраженными все патологические процессы становятся в период развития алкогольного абстинентного синдрома и алкогольного делирия.

В исследованиях сотрудников лаборатории биологии мозга Московского НИИ психиатрии [98; 99] наглядно продемонстрированы острые и хронические изменения сосудов микроциркуляторного русла при данных состояниях. Острые изменения представлены значительным расширением просвета и полнокровием артериол, венул и капилляров. В некоторых сосудах имеют место стазы крови с паретическим расширением

просвета и плазматическими коагулятами. Практически всегда встречаются значительные нарушения проницаемости сосудистой стенки с явлениями плазматического пропитывания, набуханием эндотелиальных клеток, гомогенизацией и просветлением среднего слоя стенок, наличием периваскулярных отеков и мелких диапедезных геморрагий. Хронические изменения сосудов характеризуются фиброзом стенок мелких и более крупных сосудов. Фиброз стенок сосудов носит диффузный характер, с преимущественным поражением мелких артерий и артериол. В стенках сосудов микроциркуляторного русла отмечается умеренное огрубление аргирофильных структур. Полученные данные свидетельствуют о тяжелых хронических нарушениях проницаемости сосудистых стенок, системных нарушениях микроциркуляции при острых состояниях.

Таким образом, представленные изменения, детально описанные патологоанатомами, имеют распространенный характер, что указывает на системное поражение сосудистых стенок микроциркуляторного русла при алкогольной болезни.

Конечно, нарушения микроциркуляции наблюдаются при развитии практически всех патологических процессов, и делятся на специфичные для конкретного заболевания и общие. Ведь микроциркуляция, с одной стороны, непосредственно обуславливает поддержание обменных процессов в органах и тканях, а с другой, включается в сложные механизмы местной и экстраорганной регуляции. Поэтому она рассматривается как совокупность множества процессов, происходящих в мельчайших кровеносных и лимфатических сосудах, где реализуется транскапиллярный обмен, обеспечивающий необходимый для жизни тканевой гомеостаз [45; 106]. Следовательно, описанные выше результаты исследования алкогольной болезни в рамках аутопсий требуют изучения более тонких механизмов повреждения сосудов микроциркуляторного русла.

Так, сформировавшиеся в последние годы представления о патогенезе повреждающего действия этанола подробно изложены в работах

В.В. Афанасьева (2002). Описаны глубокие нарушения метаболизма (энергетического, жирового, белкового), нейромедиаторных взаимодействий; регуляции рецепторного аппарата клеток и их ферментативных систем. Этанол, свободно проникая к самым различным клеткам, оказывает действие на их плазматические мембраны. Каскад патофизиологических процессов сопровождается образованием большого количества биологически агрессивных веществ, свободных радикалов. Этанол блокирует ферментную систему, обеспечивающую проникновение глюкозы в клетку. Ее недостаток создает предпосылки для снижения интенсивности гликолиза и цикла Кребса. В результате этого возникает дефицит энергии, создается основа для гипоксии различных тканей. Этанол в сочетании с гипоксией вызывает дистрофические изменения эндотелиоцитов.

Продукты биотрансформации этанола (в том числе ацетальдегид) еще более превосходят по токсичности исходное вещество. Они усугубляют нарушение энергетических процессов, вступая во взаимодействие с белками плазмы, форменными элементами крови, нарушают их структурную организацию и функциональную активность. Происходит нарушение микроциркуляции (так называемый «системный капилляротоксикоз»), повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера, а также каскад метаболических расстройств, развитие гипоксиподобного состояния [9].

При острой интоксикации описаны нарушения гемодинамики, наиболее тяжелой формой, которых является экзотоксический шок. Он сопровождается токсической коагулопатией. В этот период развиваются нарушения микроциркуляции, характеризующиеся замедлением кровотока, гемоконцентрацией и изменением реологических свойств крови [9]. Совокупность этих нарушений обуславливает развитие так называемой циркуляторной гипоксии, что определяет течение и исход шокового состояния [54]. В таких случаях закономерно установлено повышение концентрации эндотелина-1 (который является вазоконстриктором) в плазме крови в 2 раза через пять часов после приема спиртного [161].

При синдроме отмены алкоголя с делирием также описаны нарушения гемодинамики, подобные шоковому процессу. При этом хроническая алкогольная интоксикация может осложняться развитием шоковой реакции без предшествующих видимых соматических заболеваний [17; 18]. Л.Н. Галанкин и соавт. (2004) описали нарушения микроциркуляции с помощью капилляроскопии сосудов конъюнктивы у больных с алкогольным делирием, проявляющиеся увеличенной агрегацией эритроцитов, гранулированием кровотока и прерывистым контуром капилляров. Они обнаружили значительное возрастание фибриногена Б в крови, удлинение времени рекальцификации, появление неравномерности агрегации эритроцитов, что приводило к нарушению динамического равновесия системы гемостаза с развитием явлений гиперкоагуляции и ее компенсации. В период синдрома отмены алкоголя выявлены нарушения в системе гемостаза, выражающиеся в повышенной агрегации тромбоцитов, было установлено увеличение содержания провоспалительных цитокинов [147]. В других работах [90] на высоте абстиненции, особенно при алкогольном делирии, отмечено значительное угнетение функции тромбоцитов.

При этом состояние стресс-ответа организма на отмену алкоголя характеризуется резким усилением тонуса симпатoadреналовой системы, гиперфункцией надпочечников, нарастающим выбросом катехоламинов. Гиперкатехоламинемия вызывает активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ) с накоплением гидроперекисей, что еще больше усугубляет кислородное голодание тканей. Все перечисленное приводит к повреждению биологических мембран – изменяет их проницаемость, способствует ферментации и разрушению, а это ведет к нарушению жизнедеятельности клетки. Тотальная вазоконстрикция и нарушения микроциркуляции влекут за собой гипоксию мозга, печени, почек, сердца и других органов. Если эти проявления чрезмерны по силе или продолжительности, то происходят глубокие нарушения метаболизма, снижаются резервные возможности организма, развиваются те или иные осложнения или смерть [3; 4].

Заметно, что представленное многими авторами описание лишь частично затрагивает патологию эндотелия сосудов микроциркуляторного русла, не раскрывая точных механизмов происходящего. Между тем, в последние десятилетия особый интерес исследователей вызывает изучение как раз функций эндотелия в норме и при различных патологических состояниях. Впервые о самостоятельной роли сосудистого эндотелия в регуляции сосудистого тонуса было заявлено в статье Furchgott и Zawadzki, опубликованной в журнале «Nature» в 1980 году. Авторами было обнаружено, что ацетилхолин вызывает вазодилатацию только при интактном эндотелии. Главная заслуга в этом отводилась эндотелиальным клеткам, которые были охарактеризованы авторами как «сердечно-сосудистый эндокринный орган, осуществляющий связь в критических ситуациях между кровью и тканями» [14].

Следуя из определения, эндотелий представляет собой клеточную однослойную выстилку внутренней поверхности сосудов [58]; это активный эндокринный орган, диффузно рассеянный по всем органам и тканям организма [43]. Он выполняет большое количество функций, таких как: барьерная, секреторная, транспортная, участвует в регуляции сосудистого тонуса, тромбообразовании, фибринолизе, иммуновоспалительных реакциях, синтезе различных цитокинов, угнетает адгезию тромбоцитов и лейкоцитов к сосудистой стенке, макрофагальную активность [58; 79; 190].

Обладая высокой секреторной и метаболической активностью, эндотелий вырабатывает ряд биологически активных веществ, которым приписывают различные свойства и регулирование разнообразных функций [43; 46; 58; 129; 175]. Например, регуляция тонуса сосудов, вызывая вазоконстрикцию (эндотелин-1, эндотелин-2, простагландины H<sub>2</sub> и G<sub>2</sub>, тромбоксан A<sub>2</sub>) и вазодилатацию (оксид азота – NO, простагландин I<sub>2</sub>, эндотелин-3, брадикинин); регуляция гомеостаза (фактор фон Виллебранда, ангиотензин IV, эндотелин-1); сосудистого роста, стимулируя его (ангиотензин-II, эндотелин-1, факторы роста: фибробластный,

тромбоцитарный, инсулиноподобный) или ингибируя (NO, простаглицлин); эндотелий также участвует в регуляции воспаления, проницаемости сосудов, апоптоза компонентов сосудистой стенки (фактор некроза опухоли, протеинкиназа C; NO), в процессах адгезии лейкоцитов и в балансе профибринолитической и протромбогенной активности.

По мнению ряда авторов, вырабатываемые эндотелием биологически активные вещества можно подразделить на три основные группы: вазодилататоры, вазоконстрикторы и другие, среди которых – гепарин, активаторы плазминогена, тромбомодулин, брадикинин, факторы роста и так далее [5; 56].

К вазодилататорам эндотелиального происхождения традиционно относятся оксид азота (NO), простаглицлин, простаглицлин I<sub>2</sub>, эндотелин-3 и другие. Эти вещества являются потенциальными ингибиторами функции тромбоцитов и пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток [5; 56; 74]. Известно, что оксид азота является мощнейшим из известных эндогенных вазодилататоров. Сосуды малого диаметра синтезируют больше NO, чем крупные. За счет этого NO регулирует периферическое сопротивление, артериальное давление и распределение кровотока в сосудистой сети [56]. Также оксид азота регулирует тонус сосудов за счет ингибирования синтеза эндотелиального констрикторного фактора эндотелина-1 и ограничения высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний, торможения пролиферации гладкомышечных клеток [157]. В связи с тем, что NO обладает способностью ингибировать синтез и экспрессию цитокинов и молекул адгезии, он обладает противовоспалительными свойствами. Кроме того, оксид азота тормозит агрегацию тромбоцитов.

К основным эндотелиальным вазоконстрикторам относятся эндотелин-1, серотонин, простаглицлины H<sub>2</sub> и G<sub>2</sub>, тромбоксан A<sub>2</sub>. При этом эндотелин-1 является самым сильным эндогенным вазоконстриктором. Выделяют прямые и опосредованные эффекты эндотелина. К прямым эффектам

относится воздействие на гладкомышечные клетки сосудов: при его влиянии происходит вазоконстрикция, активация митогенеза, пролиферация клеток и фиброз интимы с повышением жесткости сосудов [162]. К опосредованным эффектам относится высвобождение из эндотелия вазоактивных факторов (оксида азота, простациклина и натрийуретического пептида предсердий), приводящих к релаксации сосудов [155]. Также эндотелин-1 выступает в роли ингибитора апоптоза [204]; влияет на процессы остеогенеза, усиливая данный процесс [228]. Он позволяет определить нарушения микроциркуляции [67], его рассматривают как маркер и предиктор тяжести и исхода сердечно-сосудистых заболеваний: инфаркта миокарда и ишемической болезни сердца в целом [194].

При этом, если возникает нарушение той или иной функции эндотелия, происходит дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими оптимальное течение эндотелийзависимых процессов, что свидетельствует об эндотелиальной дисфункции. Считается, что наиболее часто эндотелиальная дисфункция связана с нарушением эндотелийзависимой вазодилатации, также под ней понимается нарушение взаимодействия эндотелия с лейкоцитами, тромбоцитами, нарушение выработки эндотелием других активных факторов [58]. Другими словами, дисфункцию эндотелия сосудов можно рассматривать как дисбаланс между вазодилиатирующими и вазоконстрикторными механизмами в сторону вторых. От степени этого дисбаланса и способности эндотелиоцитов противостоять ему и зависит дальнейшее развитие событий в стенке сосудов, а иногда и исход патологического процесса.

Согласно большому количеству исследований, эндотелий – это не пассивный барьер между кровью и тканями, а активный орган, его дисфункция является обязательным компонентом патогенеза многих патологических состояний, таких как все сердечно-сосудистые заболевания (включая атеросклероз, гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца), болезни гепатобилиарной, лёгочной, мочевыделительной систем,

эндокринная патология. Он также участвует в воспалительных реакциях, аутоиммунных процессах, тромбозе, сепсисе, росте злокачественных опухолей и многих других [32; 44; 55; 66; 93; 111].

Стоит отметить, что, несмотря на высокий интерес к изучению нарушений микроциркуляции и эндотелиальной дисфункции, исследований данной проблемы при наркологических расстройствах проводится недостаточно. Встречаются лишь единичные работы, в которых подтверждается наличие изменений отдельных эндотелийзависимых показателей [47; 63; 108; 121].

Так, при изучении отдельных механизмов влияния алкоголя на функции эндотелия было установлено, что в период острой алкогольной интоксикации повышается концентрация эндотелина-1 [161], хотя этого не происходит при употреблении некоторых алкогольных напитков, например, красного вина [221]. В одном из недавних исследований было доказано, что потребление красного вина ассоциируется с более низкими показателями маркеров эндотелиальной дисфункции, оно тем самым благоприятно влияет на процессы, связанные с атеротромбозом [126]. При этом низкие концентрации алкоголя вызывают увеличение выхода оксида азота из эндотелия сосудов за счет активации и экспрессии NO-синтазы (NOS), а применение высоких концентраций этанола или его хронический прием снижают синтез NO [164].

У больных алкоголизмом, в сравнении со здоровыми лицами, зарегистрировано повышение в сыворотке крови молекул клеточной адгезии ICAM-1 и E-селектина, а также С-реактивного белка, в то время как VCAM-1 было одинаковым в обеих группах. Повышение уровня E-селектина всегда отражает активацию эндотелия, тогда как повышенный уровень ICAM-1 может отражать иммунную активацию, то есть активацию Т-лимфоцитов. Это свидетельствует об эндотелиальной дисфункции, значительной индукции провоспалительного ответа, провоцировании атерогенных и гемодинамических изменений [201; 203].

Получены противоречивые данные об уровне асимметричного диметиларгенина в плазме крови при алкогольной зависимости. В немногочисленных исследованиях при синдроме зависимости от алкоголя выявлено повышение уровня оксида азота и эндотелина-1 [47; 145]. По результатам наблюдений немецких учёных в период синдрома отмены алкоголя была зафиксирована периферическая эндотелиальная дисфункция, которая отмечалась вне зависимости от лечения [158].

В тоже время установлено, что существует генетическая и фенотипическая гетерогенность ответа на алкоголь [189]: выявлено различие между представителями европейской и африканской расы в отношении последствий злоупотребления алкоголем [143; 210].

Представленные исследования объясняют также и клиническое значение злоупотребления алкоголем: установлено, что у лиц с алкогольными расстройствами, значительно выше риск ишемического инсульта или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, чем у людей, воздерживающихся от приёма алкоголя. В тоже время, умеренное потребление алкоголя может оказывать благоприятное воздействие на здоровье сердечно-сосудистой системы [143; 145; 189; 212].

В другой работе было показано, что при хроническом потреблении больших и средних доз алкоголя происходит не только дисфункция эндотелия, но и повреждаются гладкомышечные клетки сосудов, в то время как отказ от потребления спиртных напитков и малые дозы алкоголя не оказывают влияние на функцию эндотелия [172].

Кроме того, по современным представлениям алкоголь вызывает развитие воспалительного процесса в мозге, при этом глиальные клетки повышают продукцию цитокинов и медиаторов воспаления, вовлекаются в механизмы повреждения мозга [187].

В любом случае считается доказанным, что высокое потребление алкоголя может быть независимым фактором риска эндотелиальной дисфункции [212]. Конечно, для определения состояния эндотелиальной

функции традиционным является исследование таких лабораторных маркеров, как эндотелин и Е-селектин, но не менее важным является изучение функционального состояния эндотелия и степени его повреждения, которое приводит к расстройствам кровотока в различных органах и тканях и прогрессирующим нарушениям жизненно важных функций организма.

В этом аспекте относительно новым и объективным клеточным маркером повреждения эндотелия могут выступать циркулирующие эндотелиальные клетки (СЕК) периферической крови [48; 101; 205]. Циркулирующие эндотелиальные клетки, происходящие из эндотелиальных предшественников, представляют собой зрелые клетки, не связанные со стенками сосудов и отделенные от эндотелия [200]. Данный показатель демонстрирует повышение процессов апоптоза и некроза в эндотелии [101], что, по-видимому, может, является неблагоприятным фактором при патологических состояниях. Присутствие циркулирующих эндотелиальных клеток в кровотоке является часто индикатором повреждения эндотелия или обнажения интимы сосудов, а также реакцией организма на восстановление и ревазуляризацию [115]. У здорового человека количество циркулирующих эндотелиальных клеток мало, потому что в норме процесс обновления эндотелия достаточно медленный, а десквамированные клетки быстро удаляются из кровотока при помощи ретикулоэндотелиальной системы [101; 200].

С другой стороны, данный маркер выступает в роли потенциального медиатора при сосудистых заболеваниях [140]. Он изучался при сердечно-сосудистой патологии, заболеваниях органов дыхания, онкологии, при критических состояниях, при патологии беременности и в период постменопаузы и при некоторых других болезнях [34; 38; 48; 80; 137; 168; 205; 211; 230].

При патологических состояниях выявлено серьезное нарушение качественного и количественного состава циркулирующих эндотелиальных клеток. Часто количество циркулирующих в крови эндотелиальных клеток

коррелировало со степенью тяжести патологии. По мнению многих авторов, определение количества циркулирующих эндотелиальных клеток можно рассматривать в качестве раннего диагностического маркера повреждения эндотелиальной стенки.

При этом в настоящее время полностью отсутствуют исследования, отражающие изучение содержания циркулирующих эндотелиальных клеток в крови пациентов с наркологическими расстройствами, в частности, у лиц с синдромом зависимости от алкоголя.

Таким образом, несмотря на важность представленной информации, стоит констатировать, что имеющиеся исследования и публикации в отечественной и зарубежной литературе касательно изменений микроциркуляции крови и развития эндотелиальной дисфункции у лиц, злоупотребляющих алкоголем, единичны и несистемны. В настоящее время точные патофизиологические механизмы нарушений функции эндотелия при алкогольных расстройствах не описаны. Не установлена роль изменений в микроциркуляторном русле в общем патогенезе течения алкогольной болезни, повреждении гематоэнцефалического барьера, нейроиммунных нарушениях и так далее, а, следовательно, в последствиях для внутренних органов и нервной системы.

При этом данный вопрос вызывает не только теоретический и научный интерес, но и весьма важен для клинической практики. Его решение объяснит механизмы нарушений микроциркуляции на разных этапах алкогольной болезни, комплексное изучение всех звеньев которых открывает перспективы для ранней диагностики её проявлений и создания новых, патогенетически обоснованных подходов к лечению и профилактике заболеваний различных органов и систем, а также когнитивной дисфункции при злоупотреблении алкоголем.

## **1.2. Липопероксидация и нейроиммунологические механизмы в патогенезе алкогольной болезни мозга.**

В последние десятилетия накоплено достаточное количество данных, свидетельствующих, что алкогольную болезнь следует рассматривать как нейроиммунопатологический синдром [15; 20; 51; 159].

При этом одним из ключевых звеньев патогенеза алкогольной болезни является дисбаланс в системе перекисное окисление липидов (ПОЛ) – антиоксидантная защита. Изучение ПОЛ началось более тридцати лет назад, за это время накоплено большое количество наблюдений.

Уже давно было выявлено, что перекисное окисление липидов и его стимуляция за счет мобилизации железа и индукции микросом является механизмом алкогольного повреждения внутренних органов [202]. Метаболизм этанола алкогольдегидрогеназой приводит к образованию ацетальдегида и НАДН с последующим увеличением соотношения НАДН / НАД<sup>+</sup>. Предполагается, что окисление ацетальдегида альдегидоксидазой может быть причиной образования оксирадикалов в процессе метаболизма этанола. Продемонстрировано, что альдегидоксидаза действует не только на ацетальдегид, но и на НАДН с образованием супероксидного анион-радикала (O<sub>2</sub><sup>-</sup>). Окисление НАДН может играть роль в индуцированной этанолом генерации активных форм кислорода [179]. Кроме того, активные формы кислорода образуются в процессе синтеза ацетальдегида из этанола [206]. Также этанол вызывает повреждение работы комплексов электрон-транспортной цепи митохондрий и АТФ-синтазы, следствием чего является снижение уровня АТФ и истощение восстановленного глутатиона в составе ферментативного антиоксиданта – глутатионпероксидазы [139]. При злоупотреблении алкоголем, как правило, происходит окислительная модификация ферментов-антиоксидантов, снижение скорости их синтеза, что приводит к снижению активности антиоксидантных ферментов [117].

Следовательно, давно накоплены доказательства того, что этанол индуцирует высвобождение свободных радикалов, цитокинов и медиаторов

воспаления [199], именно воспалительные цитокины и активные формы кислорода участвуют в нарушении гематоэнцефалического барьера. Поэтому повышение активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) необходимо рассматривать в первую очередь как еще одно патогенетическое звено, способствующее нейродеструкции у пациентов с алкогольной зависимостью [10; 98; 99].

Свободнорадикальное окисление обычно идет с ярко выраженной липопероксидацией и дисбалансом между прооксидантами и элементами антиокислительной защиты, что ведет к нарушению жизненно важных функций клеточных мембран [98; 99]. При этом нервная ткань особо подвержена свободнорадикальным повреждениям, так как она имеет самый высокий уровень метаболизма кислорода, богата ненасыщенными жирными кислотами и аутоокисляющимися нейротрансмиттерами, и бедна содержанием антиоксидантных ферментов относительно других систем органов [139]. Основной мишенью для атаки свободными радикалами являются полиненасыщенные жирные кислоты в составе фосфолипидов мембран, миелиновой оболочки нервных волокон и других липидных структур [119; 207].

Стоит отметить, что в процессе терапии лиц с алкогольными расстройствами, отличающихся разным исходным оксидативным статусом, изменение маркеров окислительного стресса происходит разнонаправлено: при отсутствии у больного состояния окислительного стресса за время лечения может произойти его индукция, в то время как при выраженном окислительном стрессе в процессе персонализированной антиоксидантной терапии происходит его купирование [77].

Кроме того, в доступной литературе имеются указания на повышение активности перекисного окисления липидов у лиц злоупотребляющих алкоголем, но большинство исследований проводилось у пациентов с алкогольными психозами [6-8; 10], работы о состоянии окислительных процессов у пациентов с неосложненным абстинентным синдромом

единичны. Не до конца изученным является вопрос патогенетической связи между системой ПОЛ-антиоксиданты и системой нейродеструкции-нейрорепаляции у больных алкоголизмом, в том числе при синдроме отмены алкоголя. Поэтому дальнейшее исследование этой проблемы представляет серьезный научный и практический интерес.

Таким образом, чрезмерное хроническое употребление алкоголя усиливает окислительный и воспалительный стресс в мозге [130]. Морфологически хроническое воздействие этанола вызывает атрофию и дегенерацию белого вещества головного мозга с серьезными нарушениями структурной целостности миелина. Так как миелин состоит из липида олигодендроцитов, понимание последствий и обратимости связанной с алкоголем дисфункции олигодендроцитов в отношении структуры миелина дает дополнительное понимание патогенеза нейродегенерации: этанол нарушает молекулярные и биохимические функции, регулирующие синтез, деградацию и поддержание миелина в олигодендроцитах [229], приводя в конечном итоге к когнитивному дефициту.

Патогенетической основой данных процессов считаются следующие проявления нейроиммунопатологического синдрома. У пациентов с алкогольной зависимостью на фоне нейрогенного иммунодефицита в результате тканевой деструкции происходит выброс аутоантигенов, вследствие чего развивается аутоиммунное состояние с повышением уровня противомозговых антител: что может свидетельствовать о развитии воспалительного процесса в головном мозге [6-8; 107; 108]. Помимо этого, при злоупотреблении алкоголем глиальные клетки повышают продукцию цитокинов и медиаторов воспаления, которые вовлекаются в механизмы повреждения мозга [107; 136; 180]. Происходящие явления, вероятно, сопровождаются выраженной недостаточностью нейрорепаляционных и нейропластических процессов, особенно при алкогольных психозах [6-8; 104].

Помимо недостаточности нейрорепарационных процессов у больных алкоголизмом усиливаются процессы нейродеструкции. Например, повышение показателя глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP) указывает на патологический процесс астроглиоза в головном мозге, так как данный параметр является основным иммуноцитохимическим маркером астроцитов [180]. Более 20 лет назад было доказано, что при хронической алкоголизации имеются значительные изменения глиальных клеток, которые сохраняются, несмотря на прекращение употребления алкоголя [133]. При этом глиальные клетки представляют собой один из наиболее распространенных типов клеток в мозге, они играют критическую роль в развитии центральной нервной системы [149].

Глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP) – белок цитоскелета, представляющий собой основной промежуточный филамент в зрелых астроцитах центральной нервной системы. Он является значимым промежуточным белком в зрелых астроцитах, а также важным компонентом цитоскелета в астроцитах во время развития. Он участвует в функциях астроцитов, которые важны во время регенерации, синаптической пластичности и реактивного глиоза [178]. GFAP – высокоспецифичный белок головного мозга, который не обнаружен за пределами нервной системы [122].

Исследования с использованием первичных культур корковых астроцитов крыс показали, что этанол влияет на синтез ДНК, РНК и белка, уменьшает количество митотических клеток, изменяет содержание и распределение некоторых цитоскелетных белков, включая глиальный фибриллярный кислый протеин, снижает способность астроцитов секретировать факторы роста и вызывает окислительный стресс [149]. По другим данным, воздействие этанола во время развития плода снижает специфический маркер глиального фибриллярного кислого белка (GFAP), влияя на пролиферацию и дифференцировку астроцитов.

Доказано, что пренатальное воздействие этанола значительно снижает иммунореактивность глиального фибриллярного кислого протеина и уровни

его мРНК в мозге детенышей от матерей, употребляющих алкоголь. Индуцированные этанолом изменения в экспрессии GFAP и развитии астроглии могут лежать в основе дисфункций центральной нервной системы, наблюдаемых после пренатального воздействия алкоголя [218]. Некоторые работы свидетельствуют о том, что этанол вмешивается в процесс транскрипции глиального фибриллярного кислого протеина, приводя к снижению экспрессии гена GFAP во время астроглиогенеза. В экспериментах на животных было показано, что кратковременное воздействие высоких доз этанола в течение неонатального периода (периода дифференцировки астроцитов) вызывает временный глиоз с увеличением уровня GFAP и его уровней мРНК. В результате, астроглиальные клетки являются важной мишенью для токсичности этанола во время развития центральной нервной системы [149].

В исследовании китайских ученых было установлено, что с увеличением дозировки алкоголя экспрессия GFAP и S100 снижается, и наблюдается незначительное снижение количества астроцитов. Предполагается, что алкоголь может подавлять экспрессию GFAP и S100 астроцитов, это может выступать основным механизмом аномалий развития центральной нервной системы, вызванных злоупотреблением алкоголя [224].

Еще в одном исследовании на животных было показано следующее: у крыс, подвергшихся воздействию этанола, значительно уменьшилось количество PV-нейронов (парвальбумина) во всех отделах коры головного мозга. Напротив, количество GFAP астроцитов было увеличено после воздействия высокой дозы этанола даже через шесть месяцев. Уменьшение PV-IR нейронов и увеличение GFAP указывает на то, что алкоголь может вызывать патологию в широких областях коры головного мозга [217]. Также у взрослых крыс было обнаружено увеличение иммунореактивности GFAP в различных структурах белого и серого вещества – функциональные астроцитарные клетки так реагировали на хроническое воздействие этанола, увеличивая синтез GFAP [135]. Представленные данные являются

возможным объяснением основного механизма атрофии мозга и других нарушений, обнаруженных у больных алкоголизмом.

В исследованиях американских ученых показана связь уровня GFAP с полом исследуемого. Реакция у мужчин соответствовала дезактивации астроцитов с пониженной экспрессией GFAP во время воздействия этанола. Напротив, у женщин демонстрировалась сниженная экспрессия нейропротективного цитокина, нарушенная биоэнергетика и уменьшенное поглощение возбуждающих аминокислот после воздействия или восстановления. Эти результаты указывают на широко распространенную дисфункцию астроцитов у женщин, подвергшихся воздействию этанола и предполагают механизм, который может лежать в основе повышенной уязвимости к индуцированной этанолом нейротоксичности у женщин [226].

В последние годы установлено, что у пациентов с алкогольной зависимостью увеличивается также уровень антител к NR2 субъединице NMDA рецептора. Данный маркер является отражением нейродеструкции и вовлечения глутаматергической системы головного мозга в патологический процесс при хроническом воздействии этанола.

Глутаматергическая система, как правило, играет центральную роль как в остром, так и в хроническом действии этанола. Среди всех глутаматных рецепторов NMDA-рецепторы имеют решающее значение из-за их роли в синаптической пластичности. Считается, что кратковременные и долгосрочные эффекты этанола могут изменять синаптическую пластичность через изменение экспрессии субъединицы GluN2B, одного из элементов NMDA-рецептора [181].

Рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA) представляют собой лигандуправляемые ионные каналы, которые являются важными медиаторами действия возбуждающего аминокислотного нейротрансмиттера глутамата [116]. NMDA-рецепторы могут быть собраны из субъединиц NR1 или семейства NR2 [113]. Разнообразие субъединиц в значительной степени влияет на фармакологические свойства рецепторов NMDA, вызывая

гетерогенность рецепторов. Как показывают результаты исследований, этанол ингибирует функцию рецепторов, содержащих субъединицы NR2A и/или NR2B в большей степени, чем те, которые содержат NR2C или NR2D [113]. Этанол снижает функцию рецепторов данного типа обнаруживаемых как в нейронах, так и экспрессируемых в гетерологичных клетках [116].

В опытах на животных было доказано, что острое воздействие этанола может ингибировать NMDA-рецепторы. Увеличение экспрессии субъединиц, вероятно, отражает адаптивный ответ на ингибирующее действие этанола, а NMDA-рецепторы могут играть важную роль в адаптации центральной нервной системы к хронической интоксикации этанолом [131]. При этом антитела к субъединице NR2 рецептора вызывают ухудшение памяти, но только при нарушении гематоэнцефалического барьера [148]. В другом исследовании анти-NR2-антитела сами свидетельствовали о повреждении гематоэнцефалического барьера [225].

Предполагается, что разные семейства NMDA-рецепторов играют различные роли в случае злоупотребления этанолом. Мыши, гетерозиготные по NR1 имели снижение функции NMDA-рецепторов. При этом NR1 благодаря механизмам, которые пока неизвестны, влияет на экспрессию субъединицы NR2, и, соответственно, на потребление и отмену этанола [138].

Исследователи из национального института по проблемам злоупотребления алкоголем США в своих наблюдениях описали, что пока неизвестно, как субъединичный состав NMDA-рецептора модулирует поведенческие эффекты на этанол. По их результатам, потеря рецепторов NMDA, содержащих субъединицы NR2A, ухудшает способность формировать или выражать изученные, связанные с вознаграждением, ответы на этанол и вызывает нарушения в координации движений. Тем не менее, потеря NR2A не изменяет другие последствия острой интоксикации этанолом [124].

Как известно, компоненты мезолимбической дофаминовой системы, в частности дофаминергические клетки в вентральной области вовлечены в

процесс подкрепляющего действия этанола. Ядро вентрального ложа эффективно регулирует активацию дофаминергических клеток в вентральной области и участвует в поведенческом воздействии этанола, при этом рецептор NMDA является основной молекулярной мишенью. Предположительно, этанол ингибирует NMDA рецепторы в клетках, которые проецируются в вентральной области, в результате алкоголь может модулировать дофаминергическую систему [160].

Как было отмечено выше, употребление алкоголя приводит к супрессии NMDA-рецепторов, однако при хроническом его употреблении чувствительность NMDA-рецепторов увеличивается, возможно, в результате адаптации к ингибирующему эффекту этанола. При отмене алкоголя повышенная чувствительность NMDA-рецепторов, а также повышенное количество глутамата при отсутствии компенсирующего влияния алкоголя приводит к гиперактивации глутаматергической системы [91]. Гиперактивация NMDA-рецепторов приводит к повышенному проникновению кальция в клетку с последующей стимуляцией протеаз, действие которых основано на медленном расщеплении субмембранных и цитоплазматических микро филаментных и микротрубочных структур, а также на фрагментации ДНК. Происходит запуск процесса апоптоза клетки [208]. Поскольку лобные доли головного мозга характеризуются большим количеством глутаматергических связей, токсические эффекты глутамата могут в большей степени поражать фронтальные области головного мозга. Таким образом, наблюдаемые когнитивные нарушения при злоупотреблении алкоголем могут являться следствием именно этого процесса [125].

Исследование связи нейропсихических нарушений с антителами против NMDA-рецепторов, активно изучалась при таком аутоиммунном заболевании, как системная красная волчанка [167; 185]. Поскольку алкогольную болезнь рассматривают как нейроиммунопатологический синдром, не исключается, что патологические изменения при данных состояниях могут быть схожи. Так, при системной красной волчанке

антитела к рецепторам NMDA представляют собой проявление церебральной дисфункции [185]; также они связаны с депрессивными расстройствами и с когнитивной дисфункцией [167].

У больных алкогольной зависимостью в некоторых исследованиях отмечены достаточно устойчивые и повторяющиеся биохимические признаки заболевания в виде уровней аутоантител к NMDA рецепторам и их NR2A субъединице в сыворотке крови. При этом степень изменений зависит от состояния пациента и времени воздержания от употребления алкоголя. При алкогольном абстинентном синдроме изменения более выражены, чем в процессе формирования ремиссии. Также большое значение на изменение лабораторных показателей влияет перенесенный острый психоз или судорожные припадки [16].

Необходимо отметить, что в состоянии синдрома отмены помимо роста показателей нейродеструкции отмечалось увеличение в крови содержания мозгового нейротрофического фактора (BDNF), который играет важную нейропротекторную роль, направленную на защиту головного мозга от повреждающих факторов нейродеструкции.

Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) – белок из класса цитокинов, семейства факторов роста и подсемейства нейротрофинов; выявляется в глиальных и преимущественно в нейрональных клетках, может опосредовать пластические процессы в центральной нервной системе в норме и при патологии [73; 120]. BDNF является одним из факторов, поддерживающих дифференциацию, созревание и выживаемость нейронов в нервной системе. Он угнетает клеточный апоптоз и проявляет нейропротекторный эффект в неблагоприятных условиях, таких как глутаматергическая стимуляция, церебральная ишемия, гипогликемия и нейротоксичность [53].

По мнению томских ученых, мозговой нейротрофический фактор может выступать в качестве эндогенного отрицательного регулятора потребления этанола [89]. Установлено, что умеренное потребление алкоголя

повышает уровень BDNF в дорсальном полосатом теле; когда величина потребления алкоголя возрастает, данный процесс становится противоположным [171]. В другом исследовании активность BDNF в медиальной префронтальной коре опосредовала поведение животных, связанное с этанолом: увеличение потребления этанола сопровождалось значительным снижением BDNF, которое сохранялось более 72 часов [150].

С учётом предполагаемой роли BDNF в устойчивости к алкоголизму, методы, направленные на регулирование уровня BDNF и нейропластичности в соответствующих областях мозга, могут оказать положительное влияние на людей с риском развития алкоголизма или пациентов в ремиссии [53]. Кроме того, по наблюдениям некоторых авторов, в основе упрощенной модели биологии алкоголизма лежит представление о том, что низкий уровень BDNF, сопровождающийся атрофией нейронов мезокортиколимбических структур, является фактором поддержания алкогольной зависимости [73]. Кроме того, вероятно, люди с дефицитом BDNF, потребляющие алкоголь, подвержены большему риску снижения памяти [156] и возникновению когнитивных расстройств [231].

У пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, в целом отмечается низкий уровень BDNF в сыворотке крови, но он повышается при абстиненции и коррелирует с интенсивностью абстинентных расстройств. В другом исследовании синдром отмены этанола связан со сниженной экспрессией мозгового нейротрофического фактора, что способствует уменьшению синаптической передачи и недостаточной пластичности синапсов [154].

В других работах было выявлено, что уровень мозгового нейротрофического фактора снижается в сыворотке у активных потребителей разных психоактивных веществ. Следовательно, уровень BDNF может быть связан с фактом использования психоактивного вещества и тяжестью зависимости, а также указывает на потенциальную полезность BDNF как

биомаркера в группе пациентов с зависимостью от психоактивных веществ [184].

Таким образом, одной из основных мишеней для алкоголя является центральная нервная система, в связи с чем, сформировалась гипотеза об алкогольной болезни как нейроиммунопатологическом процессе: при хронической алкогольной интоксикации на фоне нейрогенного иммунодефицита выявлено развитие аутоиммунного состояния с повышением уровня противомозговых антител в ответ на выброс аутоантигенов. Соответственно, можно говорить о развитии воспалительного процесса в головном мозге при алкоголизме. При этом глиальные клетки повышают продукцию цитокинов и медиаторов воспаления, которые вовлекаются в механизмы повреждения мозга. Ситуацию осложняет имеющаяся у больных выраженная недостаточность нейрорепарационных процессов.

Кроме того, большинство работ затрагивает данные изменения у лиц с алкогольными психозами, о состоянии систем перекисного окисления липидов, нейродеструкции и нейрорепарации при неосложненной абстиненции информации недостаточно. Поэтому дальнейшее исследование этой проблемы представляет серьезный научный интерес, в том числе во взаимосвязи с изменениями микроциркуляции крови и когнитивной дисфункцией.

### **1.3. Состояние когнитивных функций у пациентов с алкогольной зависимостью.**

Как указано выше, злоупотребление алкоголем проявляется широким спектром последствий для организма человека, которые выражаются существенными изменениями практически во всех внутренних органах и тканях [68-72]. При этом более уязвимыми к действию алкоголя являются клетки головного мозга [8; 82], что закономерно приводит к нарушениям деятельности высшей когнитивной сферы разной степени выраженности.

В достаточном количестве научных работ сообщается о нарушениях у больных алкоголизмом способности к обучению, вербальному мышлению, абстрагированию, тактильным и пространственным представлениям, снижении функций памяти, внимания, моторного анализа [1; 17; 27; 30; 33; 75; 95]. У ряда пациентов наблюдаются признаки деградации личности с формированием стойкой органической неполноценности головного мозга, вплоть до деменции [27]. Известно, что даже после длительного периода воздержания расстройства когнитивных функций могут сохраняться.

Биологические основы возникновения когнитивной дисфункции при злоупотреблении алкоголем достаточно разнообразны. Так, у больных алкоголизмом имеются изменения в электрической активности мозга, которые определяются добавочной импульсацией и кортико-фугальным вовлечением структур лимбической системы, где интегрируются эмоциональные реакции, в результате могут быть нарушены процессы обработки поступающей информации и процессы извлечения ее из памяти [37]. Кроме того, дофаминовые рецепторы в медиальной префронтальной коре также оказывают мощное влияние на когнитивные функции, модулируя баланс между возбуждающей и ингибирующей нейротрансмиссией. Хроническое воздействие алкоголя частично нарушает когнитивные функции из-за нарушения передачи сигналов от рецепторов D2 и D4 в медиальной префронтальной коре [216].

Алкогольная интоксикация поражает в первую очередь лобные и височные области мозга и может функционально нарушать когнитивные процессы, опосредованные этими областями [173]. По наблюдениям польских ученых, у пациентов с зависимостью от алкоголя, имеются значительные когнитивные нарушения, связанные с тяжелой дисфункцией лобной коры головного мозга. Подобные нарушения проявляются снижением рабочей памяти и замедлением скорости психических процессов. Данные изменения сохраняются длительно, несмотря на период воздержания и часто бывают необратимы [183]. Объяснить этот факт можно высокой концентрацией NMDA-рецепторов в этих областях головного мозга, гиперактивация которых способствует постепенному апоптозу нейронов [125].

Исследователями из Китая установлено, что хроническое потребление этанола может вызвать дефицит тиамина, когнитивные нарушения и накопление  $\beta$ -амилоидного пептида, окислительное стрессовое повреждение нервных клеток и нарушения обмена нейротрансмиттеров. Кроме того, сочетанное хроническое потребление этанола и дефицит тиамина вызывают более серьезную дисфункцию мозга [146].

При изучении влияния комбинированного воздействия этанола и эмоционального стресса на когнитивное познание, было обнаружено более быстрое возникновение нарушений в передаче сигналов через когнитивные сети в префронтальной коре [195].

По некоторым современным представлениям, нарушения нервной деятельности, вызванные потреблением алкоголя можно смоделировать с помощью дисбаланса между тремя церебральными и когнитивными системами. Рефлективная система, опирающаяся на кору лобной доли и соответствующая исполнительным функциям, будет участвовать в контроле потребления алкоголя. Импульсная, поддерживаемая лимбической системой, будет способствовать автоматическому и импульсивному питьевому поведению. Система регулирования, движимая биологически активными

веществами и участвующая в интеграции проприоцептивных взаимодействий в ситуациях депривации или стресса, усугубит дисбаланс между двумя первыми системами. Эта модель обеспечивает новую основу для понимания расстройств, вызванных потреблением алкоголя [127].

Кроме того, развитие когнитивной дисфункции может быть связано с различными патогенетическими факторами, такими как снижение содержания ГАМК в тканях мозга, повышенная активность глутамата с развитием эксайтоксических эффектов и повреждением мозга, нарушение электролитного и белкового состава крови, а также дефицит тиамина. Также велика роль повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера, прямого токсического действия этанола и нарушений детоксикационной функции печени [64; 92; 213; 219; 220].

В состоянии синдрома отмены алкоголя у пациентов с алкогольной зависимостью установлено снижение психофизиологических показателей и когнитивных функций, таких как снижение способности к концентрации и переключаемости внимания, снижение объема кратковременной памяти [57].

По результатам другого исследования было выявлено, что когнитивные нарушения у потребителей алкоголя и других психоактивных веществ выявляются уже в преморбиде, по мере прогрессирования заболевания данные нарушения усугубляются и свидетельствуют о неблагоприятном прогностическом значении и выраженных нейропсихологических нарушениях у таких пациентов [75].

Нередко когнитивные функции изучались параллельно у лиц с алкоголизмом и с зависимостью от других психоактивных веществ. Были выявлены сходные нейрокогнитивные нарушения у больных с зависимостью от героина, алкоголя и сочетанной зависимостью от героина и алкоголя. Это свидетельствует о наличии общих механизмов нейротоксического действия перечисленных психоактивных веществ на определенные структуры головного мозга (префронтальная кора, передняя поясная извилина, гиппокамп, мозжечок, миндалина, прилежащее ядро и др.). При этом для

больных с героиновой наркоманией характерна менее выраженная когнитивная дисфункция, по сравнению с больными алкоголизмом и сочетанной зависимостью от героина и алкоголя (лучшая зрительная память и способность к обучению, более эффективное решение проблем, лучший уровень переключения реакции и более высокий уровень когнитивной гибкости). Исключением являются нарушения принятия решений (принятие более рискованных решений и увеличение времени на обдумывание) [13].

В ином исследовании сравнивались группы больных, потребляющих кокаин и кокаин вместе с алкоголем. Как у группы потребителей кокаина с алкоголем, так и у группы с алкогольной зависимостью, выявлено заметное когнитивное снижение в сравнении со здоровыми людьми [123].

Еще в одном исследовании оценивалось относительное влияние алкоголя, смешанного с энергетическим напитком, по сравнению с «чистым» этанолом на когнитивные способности. Изменения когнитивных функций после введения алкоголя, смешанного с энергетиком, зависели от степени интоксикации и объема энергетика. Совместное введение доз энергетического напитка, которые соответствовали или превышали 500 мл с алкоголем, вызывали нарушение психомоторных функций. Лица, потребляющие меньшие дозы алкоголя с энергетическими напитками, страдали в меньшей степени, поскольку их поведение, вероятно, является результатом координации множества когнитивных функций, а снижение или нарушение в одном из аспектов может не привести к глобальным ухудшениям [186]. По наблюдению Тайваньских ученых, незначительное потребление алкогольных напитков содержащих кофеин, приводит к значительному нарушению мелкой моторики, но при этом сохраняет достаточную скорость реакции [132].

Особый интерес у исследователей вызывает развитие когнитивных нарушений в зависимости от возраста и пола. По наблюдению американской ассоциации гериатрической психиатрии, женщины на девятом десятилетии жизни, которые снижают потребление алкоголя, могут подвергаться

высокому риску когнитивных нарушений [152]. В другом исследовании авторами определялось, является ли умеренное употребление алкоголя причинно связанным с когнитивными нарушениями у пожилых мужчин. Установлено, что регулярное умеренное употребление алкоголя снижает риск когнитивных нарушений у пожилых мужчин [114]. При этом злоупотребление алкоголем у пожилых людей обоих полов ассоциировано с более значительным снижением когнитивных функций, существенно ограничивая способность к обучению, ухудшая память и моторные навыки [227]. Аналогичные результаты были получены у людей среднего и пожилого возраста в Южной Корее: лица с нарушенным алкогольным поведением подвергались повышенному риску когнитивных нарушений [165]. Хроническое тяжелое потребление этанола является известной причиной атрофии головного мозга и развития деменции [36; 39; 40; 88]. Долгосрочное исследование, проведенное в США, показало удвоение вероятности более поздних серьезных нарушений памяти у пациентов с расстройством, связанным с употреблением алкоголя [214]. Еще одно исследование, направленное на оценку когнитивного снижения у пожилых пациентов с расстройствами, связанными с употреблением алкоголя, и изменений в когнитивных функциях через 6 месяцев наблюдения было проведено в Барселоне. Нейропсихологическое обследование было выполнено на исходном уровне и через 6 месяцев наблюдения. Оно охватывало четыре когнитивных домена: внимание, визуально-пространственные способности, память и исполнительные функции. В результате, у пациентов были ослаблены: немедленное визуальное и отсроченное воспоминание, рабочая память, словесное обучение, общее количество выученных слов, переключение и постоянное внимание. При этом после периода воздержания у большинства пациентов выявлена тенденция к улучшению когнитивных функций [196]. По мнению ряда авторов, регулярный скрининг на злоупотребление алкоголем у пожилых людей, обращающихся за помощью в клиники когнитивных нарушений, возможен и приемлем. Это поможет

специалистам повысить уровень осведомленности о влиянии алкоголя на когнитивные функции и предоставит практикующим врачам возможность информировать пациентов о том, как их употребление алкоголя влияет на память и другие психические процессы [193].

Стоит отметить еще одну сложность, связанную с тем, что в современных классификациях отсутствуют точные определения и описания когнитивных расстройств. Из DSM-IV и МКБ-10 очевидно, что связанные с алкоголем нарушения чрезвычайно трудно точно классифицировать. Поэтому когнитивный дефицит может быть легко пропущен, что ухудшает прогноз для дальнейшего течения и лечения данных проявлений.

DSM-5 включает новую категорию, а именно «нейрокогнитивные расстройства», которые могут привести к значительным улучшениям в клинической практике. Данная классификация делает больший акцент на нейрокогнитивные нарушения, связанные с алкоголем. В ней присутствует описание степени тяжести (серьезное или незначительное нейрокогнитивное расстройство), а также типа нарушения (неамнестический тип или конфабулирующий-амнестический тип). Все это подчеркивает важную роль нейропсихологической оценки в классификации, диагностике и лечении нейрокогнитивных расстройств, что, вероятно, поможет усовершенствовать помощь данной группе пациентов [223].

Ускоренное снижение когнитивных функций увеличивает риск развития деменции, при этом замедление темпов когнитивного снижения приводит к сохранению когнитивного функционирования у пожилых людей более длительно, что позволяет сохранять социальное функционирование дольше. Вид алкоголя также может влиять на скорость снижения когнитивных функций. По данным исследователей, умеренное потребление красного вина было последовательно связано с менее выраженным снижением познавательных функций. Следовательно, более вероятно, что безалкогольные вещества в красном вине ответственны за сохранение когнитивных функций [182].

При изучении влияния алкоголя на когнитивные функции у молодых пациентов были получены следующие результаты: низкие и малые дозы алкоголя не влияют на когнитивные способности у лиц, не имеющих зависимости от данного вещества [153]. Умеренные и высокие дозы алкоголя нарушают все когнитивные функции. Но в одном из исследований, была выявлены гендерные различия – у мужчин, наблюдалось нарушение постоянного внимания, чего не было у женщин [173]. Злоупотребление алкоголем в свою очередь связано с повышенной распространенностью когнитивной дисфункции: ежедневное употребление алкоголя более 40 гр. для женщин и 80 гр. или более для мужчин может быть связано с повышенной вероятностью нарушения когнитивных функций [232].

Выявлено, что при алкогольной интоксикации наблюдается снижение когнитивных функций и снижение когнитивного контроля, в связи с чем нарушается не только поведение, часто это приводит к значительному риску безопасности [118; 128]. Немецкие исследователи предположили, что модель развития зависимости предлагает переход от увлеченного удовольствиями к сильно автоматизированному поведению, отмеченному потерей когнитивного контроля. В исследовании рассматривался дефицит в различных компонентах когнитивных функций, включая поведенческое торможение в ответ на связанные с алкоголем стимулы у пациентов с алкогольной зависимостью. Результаты показали, что у пациентов с множеством предыдущих детоксикаций и большим дефицитом когнитивных функций отмечен самый высокий риск рецидива [134].

В ряде исследований было подтверждено, что когнитивные нарушения у лиц, перенесших психотический эпизод вследствие отмены алкоголя, более выраженные, и сохраняются более длительное время, чем у лиц с неосложненным синдромом отмены алкоголя [8; 82; 151].

Таким образом, существует не малое количество научных данных о негативном влиянии алкоголя на функционирование человеческого мозга. Однако неясно, могут ли когнитивные функции полностью восстановиться, и

сколько времени должен длиться период воздержания, прежде чем когнитивные расстройства, связанным с употреблением алкоголя, будут восстановлены. По некоторым наблюдениям, чем дольше период воздержания, тем лучше нейропсихологическое функционирование пациента; для восстановления когнитивных функций необходим период воздержания не менее шести недель [223]. В другом исследовании также было показано, что длительное воздержание от приема алкогольных напитков способствует восстановлению функций лобной доли, таких как эффективность внимания и исполнительные функции [170].

Исследователи из Монреальского университета провели анализ теорий когнитивных нарушений при алкогольной зависимости. Они подчеркнули, что в литературе остается неоднозначное представление, какие отдельные когнитивные функции более восприимчивы при алкоголизме и как длительность воздержания влияет на восстановление данных функций. Некоторые теории утверждают, что алкоголь негативно влияет на конкретные когнитивные функции, в то время как другие демонстрируют, что дефицит носит диффузный характер. Считается, что значительное ухудшение множественных когнитивных функций остается стабильным в течение первого года воздержания от алкоголя, а потом постепенно уменьшается. Эти данные подтверждают гипотезу о диффузном характере поражения мозга и предполагают, что когнитивная дисфункция может сохраняться в среднем до года после детоксикации [209].

В недавнем исследовании были подтверждены различия в когнитивной деятельности между пациентами с алкогольной зависимостью и здоровыми добровольцами. Невербальные задачи в познавательной сфере, такие как внимание, зрительная память и рабочая память, были нарушены у пациентов с алкогольной зависимостью, у них присутствовал дефицит зрительной эпизодической памяти, было более медленное время реакции и уменьшенный объем рабочей памяти. Пациенты, которые воздерживались от употребления алкоголя менее одного года, допускали больше ошибок, как в тестах на

внимание, так и в тестах рабочей памяти, чем здоровая контрольная группа и пациенты с более длительным периодом воздержания. Ухудшения определены в нескольких когнитивных областях у пациентов с алкогольной зависимостью, в частности, в период синдрома отмены алкоголя. Контроль внимания и пространственная рабочая память были менее нарушены у тех пациентов с алкогольной зависимостью, которые поддерживали воздержание в течение, по крайней мере, одного года [166].

Представленные данные указывают на то, что нарушения когнитивного функционирования серьезно распространены среди пациентов с алкогольной зависимостью. Следовательно, рутинная нейропсихологическая оценка имеет особое значение для раннего выявления и устранения когнитивного дефицита, что должно учитываться при формировании лечебных программ у пациентов с алкоголизмом [112].

Между тем точные механизмы развития когнитивной дисфункции у больных с алкогольной зависимостью не установлены. До конца не определена взаимосвязь между выраженностью когнитивных расстройств и вариантом синдрома отмены алкоголя. Данные вопросы требуют дальнейшего изучения. Полученные результаты помогут усовершенствовать подходы и методы лечения больных с когнитивными нарушениями при алкоголизме, профилактике указанных расстройств и будут в перспективе способствовать снижению инвалидизации данного контингента.

В заключение обзора литературы необходимо подчеркнуть, что важное значение для наркологии имеет поиск биологических основ и вскрытие механизмов повреждения гематоэнцефалического барьера с развитием нейродеструкции и возникновением когнитивных нарушений у пациентов с алкогольными расстройствами. Одним из наименее изученных механизмов в этом вопросе являются изменения микроциркуляции крови, что и стало предметом настоящего диссертационного исследования.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Общая характеристика клинического материала.

В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, в редакции 2013 года, изменения внесены на 64-ой Генеральной Ассамблее ВМАЮ, Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 года) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 года.

Проведенное диссертационное исследование было одобрено в локальном этическом комитете ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России 06.11.2017 года, протокол № 74.

Исследования проводились в период с 2015 по 2018 годы. Набор клинического материала осуществлялся на базе отделения № 1 ГАУЗ «Забайкальский краевой наркологический диспансер». Лабораторная часть проводилась в НИИ «Молекулярной медицины» (в лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии) ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Суммарное количество человек, принявших участие в исследовании – 95. При организации исследования для решения поставленных задач общая выборка была разделена на 2 группы исследуемых:

**Клиническая группа** включала 60 пациентов в возрасте от 24 до 40 лет с синдромом зависимости от алкоголя 2 стадии. Все указанные лица проходили стационарное лечение в наркологическом диспансере по поводу купирования синдрома отмены алкоголя неосложненного (F 10.302) и осложненного делирием (F 10.40).

**Контрольную группу** составили 35 относительно здоровых человек, не имеющих зависимости от алкоголя, сопоставимых с группой исследованных по полу и возрасту.

От всех обследованных было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании после детального ознакомления с его целями и задачами. Всем участникам исследования гарантировалась конфиденциальность полученных сведений.

### **2.1.1. Характеристика группы пациентов с синдромом отмены алкоголя.**

В программу исследования методом сплошной выборки были включены 60 пациентов с синдромом зависимости от алкоголя 2 стадии. Индивидуальная карта пациента представлена в приложении.

Возраст больных находился в диапазоне от 24 до 40 лет (средний возраст равен  $34,9 \pm 0,6$  лет). Мужчин было 42 человека, женщин – 18. Характеристики клинической группы представлены в таблице 1.

Таблица 1

#### **Распределение пациентов с синдромом отмены алкоголя по полу и возрасту**

Возраст	Пол				Общее количество	
	Мужчины		Женщины		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
24-40 лет	42	70,0	18	30,0	60	100

Критерии включения пациента в исследование: возраст – от 18 до 40 лет; наличие диагноза (по МКБ-10): синдром зависимости от алкоголя 2 стадии, включая неосложненный алкогольный абстинентный синдром средней степени тяжести (F 10.302) и типичный алкогольный делирий (F 10.40). Неосложненный абстинентный синдром был представлен только состоянием средней степени тяжести, алкогольный делирий – типичными формами (исключались abortивные, тяжело протекающие и атипичные формы делирия).

Критерии исключения из клинической группы:

- 1) возраст младше 18 лет и старше 40 лет;
- 2) отсутствие диагноза зависимости от алкоголя;
- 3) наличие зависимости от наркотических или других токсических веществ;
- 4) наличие вирусного гепатита, цирроза печени;
- 5) наличие заболеваний сердца, гипертонической болезни или симптоматической артериальной гипертензии;
- 6) наличие эндокринной патологии;
- 7) злокачественные новообразования;
- 8) наличие ХОБЛ с дыхательной недостаточностью;
- 9) наличие хронической почечной и/или печеночной недостаточности;
- 10) воспалительные заболевания любой этиологии (острые, хронические в стадии обострения);
- 11) женщины в период беременности и лактации.

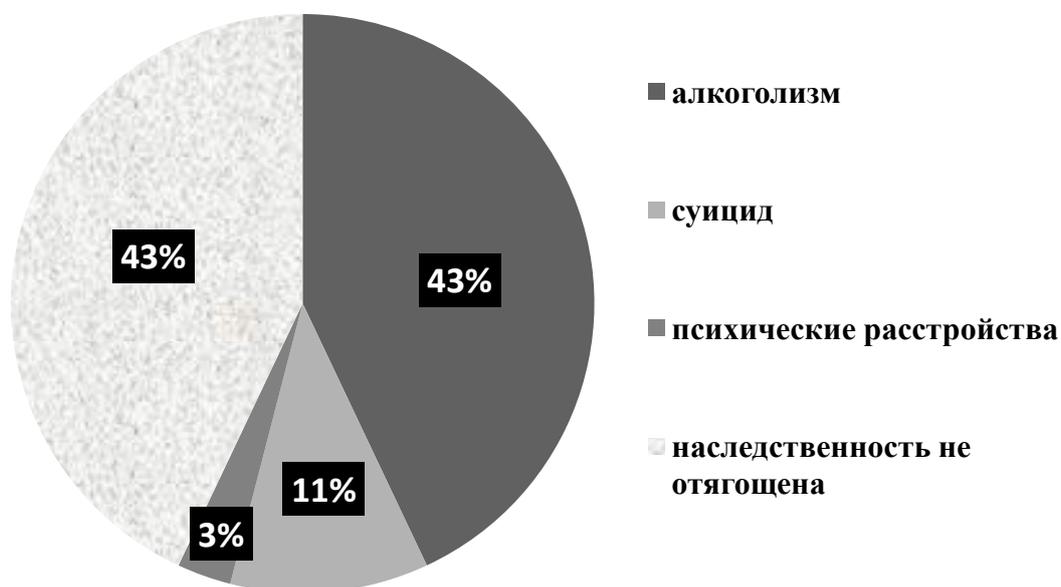
В свою очередь клиническая группа (60 человек) в соответствии с задачами исследования была разделена на следующие подгруппы:

1. Пациенты с синдромом отмены алкоголя неосложненным (F 10.302) – 35 человек.
2. Пациенты с синдромом отмены алкоголя с делирием (F 10.40) – 25 человек.

В группе пациентов с неосложненным алкогольным абстинентным синдромом средний возраст составил  $34,7 \pm 0,9$  лет; в группе обследуемых с синдромом отмены алкоголя с делирием –  $36,7 \pm 0,5$  лет ( $p > 0,05$ ). В первой подгруппе мужчин было – 23 (66,0 %), женщин – 12 (34,0 %); во второй подгруппе мужчин – 19 (76,0 %), женщин – 6 (24,0 %).

Изучая анамнестические данные исследуемых пациентов, было выявлено, что в большинстве случаев наследственность их была психопатологически отягощена. У лиц с синдромом отмены алкоголя неосложненным в 43,0 % случаев наследственность была отягощена

алкоголизмом близких родственников, в 11,0 % случаев – суицидом, в 3,0 % случаев – психическим заболеванием (рис. 1).



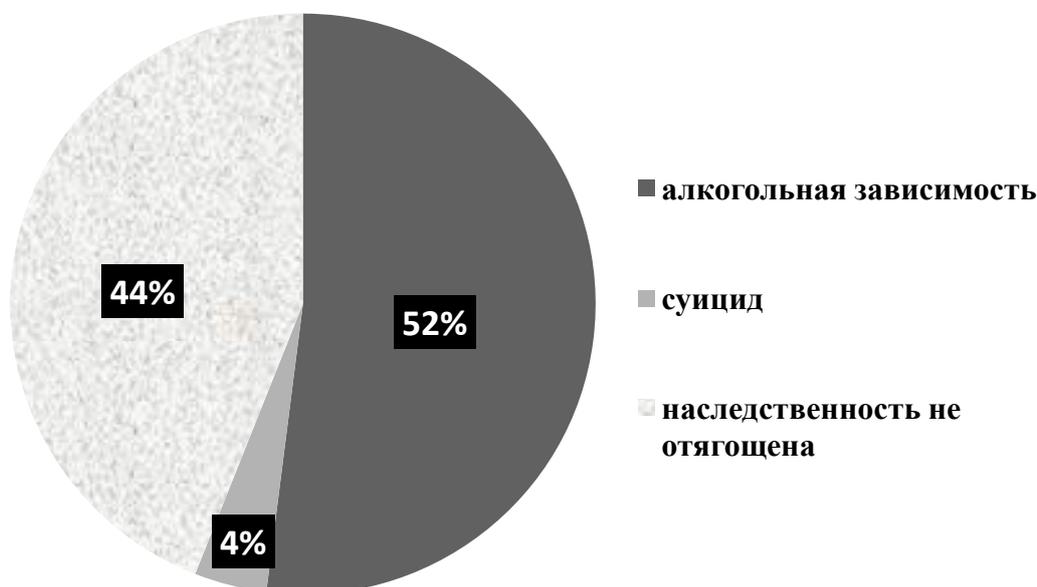
**Рис. 1. Структура психопатологически отягощенной наследственности у пациентов с неосложненным синдромом отмены алкоголя**

У больных с синдромом отмены алкоголя с делирием в 52,0 % случаев наследственность была отягощена алкоголизмом близких родственников, в 4,0 % случаях – их суицидом (рис. 2).

Исследуя социальные характеристики обследуемых, было выяснено, что в группе пациентов с неосложненным синдромом отмены не имеют полного среднего образования, также как и окончили общеобразовательную школу по 22,8 % исследуемых, получили средне-специальное образование 45,8 %, имеют высшее образование лишь 8,6 % респондентов. В группе больных с перенесенным алкогольным делирием высшее и средне-специальное образование получили по 20,0 %, большинство (32,0 %) имеют среднее образование, 28,0 % неполное среднее.

На момент лечения не работало большинство пациентов из обеих групп – 74,3 % и 60,0 % соответственно. Имеют судимость 31,4 % пациентов из

первой подгруппы и 40,0 % из второй подгруппы. Проходили службу в рядах Российской армии 47,8 % больных с неосложненным синдромом отмены алкоголя и 57,9 % перенесших алкогольный делирий.



**Рис. 2. Структура психопатологически отягощенной наследственности у пациентов с синдромом отмены алкоголя с делирием**

В официальном браке не состоят и не имеют отношений 31,5 % пациентов первой подгруппы, разведены 34,3 %, сожительствуют или состоят в браке по 17,1 % пациентов. Во второй подгруппе большинство сожительствуют 36,0 %, разведены 30,0 % лиц, состоят в официальном браке 24,0 %, не состоят в отношениях 20,0 % исследуемых.

У большинства обследуемых, как в первой, так и во второй группе, есть дети – 68,6 % и 72,0 % соответственно. Проживают с семьёй 36,2 % пациентов с синдромом отмены неосложненным, 33,3 % живут одни, с родителями – 30,5 %. Большая часть пациентов, перенесших алкогольный делирий, живут с родителями – 48,0 %, 32,0 % проживают одни и лишь 20,0 % – со своими семьями (табл. 2).

**Некоторые социальные характеристики обследуемых лиц клинической группы (в %)**

Показатель		<b>F 10.302 n=35</b>	<b>F 10.40 n=25</b>
Образование	Высшее	8,6	20,0
	Средне-специальное	45,8	20,0
	Полное среднее	22,8	32,0
	Не имеют полного среднего образования	22,8	28,0
Трудовая занятость	Работают	25,7	40,0
	Не работают	74,3	60,0
Судимость	Судимы	31,4	40,0
	Не судимы	68,6	60,0
Служба в РА	Служил	47,8	57,9
	Не служил	52,1	42,1
Семейное положение	Женат/замужем	17,1	24,0
	В разводе	34,3	30,0
	Сожительствует	17,1	36,0
	Не замужем/холост	31,5	20,0
Наличие детей	Есть	68,6	72,0
	Нет	31,4	28,0
Проживают	Одни	33,3	32,0
	С семьёй	36,2	20,0
	С родителями	30,5	48,0

При уточнении наркологического анамнеза было выявлено, что возраст начала употребления алкогольных напитков составил при неосложненном абстинентном синдроме –  $17,3 \pm 0,9$  лет, при делирии –  $17,7 \pm 0,7$  лет.

Злоупотреблять спиртными напитками пациенты первой подгруппы стали с возраста  $24,2 \pm 0,8$  лет в среднем, второй группы – с  $24,7 \pm 0,8$  лет. Первая стадия зависимости сформировалась у пациентов с неосложненным абстинентным синдромом к  $26,0 \pm 0,8$  годам, с синдромом отмены алкоголя с делирием к  $26,3 \pm 0,9$  годам. Вторая стадия зависимости была сформирована в возрасте  $27,8 \pm 0,9$  лет и в  $28,9 \pm 0,9$  лет соответственно.

Длительность злоупотребления алкоголем на момент обследования составила в среднем при неосложненной абстиненции –  $9,8 \pm 0,8$  лет; при

алкогольном делирии –  $8,3 \pm 1,0$  лет. Продолжительность алкогольной зависимости у пациентов первой группы составила –  $8,3 \pm 0,7$  лет, второй группы –  $7,9 \pm 0,9$  лет соответственно (табл. 3). Прогрессиентность алкоголизма по И.Г. Уракову более чем в 80,0 % случаев была высокой в обеих группах.

Таблица 3

**Алкогольный анамнез представителей клинической группы, в годах**

<b>Характеристика</b>	<b>F 10.302</b>	<b>F 10.40</b>
Возраст начала употребления	$17,3 \pm 0,9$	$17,7 \pm 0,7$
Возраст начала злоупотребления	$24,2 \pm 0,8$	$24,7 \pm 0,8$
Возраст формирования первой стадии зависимости	$26,0 \pm 0,8$	$26,3 \pm 0,9$
Возраст формирования второй стадии зависимости	$27,8 \pm 0,9$	$28,9 \pm 0,9$
Длительности злоупотребления	$9,8 \pm 0,8$	$8,3 \pm 1,0$
Длительность алкоголизма	$8,3 \pm 0,7$	$7,9 \pm 0,9$

При оценке характера пьянства у пациентов с неосложненным алкогольным абстинентным синдромом во всех случаях встречалась только запойная форма, у пациентов, перенесших алкогольный делирий, в 12,0 % случаев наблюдалась постоянная форма пьянства на протяжении более двух лет.

Частота запоев за последние один-два года была одинаковой в обеих группах –  $4,7 \pm 0,5$  в год. Продолжительность запоев в первой группе составила  $10,2 \pm 1,8$  дня, во второй группе –  $11,1 \pm 1,4$  дня в среднем.

Средняя продолжительность алкогольного абстинентного синдрома за последние один-два года у пациентов с неосложненным абстинентным синдромом составила  $2,5 \pm 0,2$  дня в среднем, у больных перенесших алкогольный делирий –  $3,3 \pm 0,2$  дня. В обеих группах превалировал нейровегетативный вариант алкогольного абстинентного синдрома.

Настоящей госпитализации предшествовало запойное состояние продолжительностью от 2 до 60 дней, в первой подгруппе длительность

алкоголизации в среднем составила  $14,1 \pm 1,6$  дней, во второй подгруппе закономерно больше –  $22,9 \pm 5,1$  дней.

Состояние при поступлении в стационар у пациентов первой подгруппы оценивалось сразу как синдром отмены алкоголя неосложненный в 100 % случаев. Во второй подгруппе в 48,0 % случаев пациенты находились в состоянии алкогольного делирия уже на момент поступления, в 52,0 % выставлялся диагноз синдрома отмены алкоголя неосложненного, а делирий развивался в первые часы госпитализации.

Тяжесть алкогольного абстинентного синдрома по Шкале G.L. Weinhaus, S. Friedman (2001) была следующей: у пациентов с синдромом отмены алкоголя неосложненным она составила 18 баллов (умеренная тяжесть абстиненции), а у пациентов с делирием – 26 баллов (тяжелая степень абстиненции).

Развитию алкогольного делирия во второй подгруппе предшествовало возникновение судорожного синдрома в 52,0 % случаев. Судорожный синдром был представлен сокращением отдельных мышечных групп в 53,8 % случаев, большие судорожные припадки развивались у 46,2 % обследованных. Каких либо экзогенных провоцирующих факторов у данной подгруппы пациентов выявлено не было. Треть исследуемых больных ранее уже переносили алкогольный делирий, в 70,0 % случаев – психоз развивался впервые.

Оценивая тяжесть алкогольного делирия по шкале (Athen D. et al., 1977; Говорин Н.В., 1983) было выявлено, что на высоте психоза средние показатели шкал составляли  $27,7 \pm 1,3$  балла, после купирования на 3-4 день  $8,0 \pm 0,5$  балла, на 14-15 день – в конце постабстинентного периода –  $1,9 \pm 0,3$  балла. Это свидетельствует, что все исследуемые пациенты перенесли классический алкогольный делирий средней степени тяжести с постепенным купированием симптоматики. Продолжительность психоза составляла от 1 дня до 4 суток; средняя длительность  $2,6 \pm 0,2$  дня. Исходом психоза во всех случаях было выздоровление.

При оценке вегетативного статуса использовалась шкала Вейна. Было установлено, что у больных с синдромом отмены алкоголя ожидаемо был повышен тонус симпатической нервной системы, что проявлялось бледностью кожных покровов, гипертермией и артериальной гипертензией, тахикардией, тахипноэ и ознобоподобным дрожанием. У пациентов с делирием отмечалась повышенная сальность кожных покровов и повышенное потоотделение. В динамике, в процессе терапии, к концу постабстинентного периода данные проявления редуцировались.

Таким образом, большинство исследуемых пациентов обеих подгрупп клинической группы были мужчинами, у большей части которых наследственность отягощена алкоголизмом близких родственников. В первой подгруппе преобладали люди со средне-специальным образованием, во второй подгруппе – со средним. Более 60,0 % лиц не работали в настоящее время, треть имеет судимость. Большинство исследуемых не имеют семей и не состоят в браке, живут одни или с родителями, что указывает на их социальную дезадаптацию.

Первые пробы алкоголя у обследуемых лиц наблюдались до возраста совершеннолетия. К 25 годам появлялись признаки злоупотребления, к 26-27 формировалась I стадия зависимости, к 28-29 годам – II стадия. В 80,0% случаев прогрессивность алкогольной зависимости была высокой. По результатам алкогольного наркологического анамнеза серьезных различий между подгруппами не установлено.

Все пациенты получали традиционную терапию: сначала инфузии полиионных растворов в объеме 1200-1500 мл в сутки, диуретики, сульфат магния, транквилизаторы; после купирования психотических нарушений при делирии, клиники неосложненной абстиненции: витаминотерапия (B1, B6), ноотропы, нейрометаболические препараты, гепатопротекторы.

### 2.1.2. Характеристика группы контроля.

В контрольную группу методом сплошной выборки были включены 35 относительно здоровых добровольцев, из них 26 мужчин и 9 женщин в возрасте от 25 до 40 лет (средний возраст был равен  $33,7 \pm 0,4$  лет).

Характеристики обследованных лиц контрольной группы представлены в таблице 4.

Таблица 4

#### Распределение лиц контрольной группы по полу и возрасту

Возраст	Пол				Общее количество	
	Мужчины		Женщины		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
25-40 лет	25	71,4	9	28,6	35	100

По полу и возрасту обследованных лиц группа контроля не отличалась от основной клинической группы ( $p > 0,05$ ) (табл. 1, 4).

Перед включением в исследование, представителям контрольной группы был проведен предварительный скрининг с использованием теста AUDIT (ВОЗ) и последующим сбором наркологического анамнеза для выявления проявлений любой наркологической патологии. Сумма баллов свыше 7 по тесту AUDIT исключала респондента из дальнейшего исследования.

Критерии исключения из группы контроля были аналогичными критериям для клинической группы. Дополнительным фактором исключения было наличие употребления алкоголя с вредными последствиями (F 10.1) или алкогольной зависимости (F 10.2).

## **2.2. Методология и методы исследования**

Дизайн диссертационного исследования подразумевал деление общей выборки на две группы: основную (клиническую) и контрольную. Клиническая группа в свою очередь была разделена на две подгруппы в зависимости от варианта синдрома отмены алкоголя. Основанием для деления на клиническую и контрольную группы служило наличие или отсутствие признаков алкогольной зависимости.

Общее количество обследованных составило 95 человек, клиническая группа – 60 человек, контрольная – 35 человек соответственно.

В исследовании использовались следующие методы:

1. Клинико-anamnestический.
2. Социально-психологический.
3. Клинико-катамnestический метод.
4. Экспериментально-психологический.
5. Инструментальный.
6. Лабораторный.
7. Статистический.

### **2.2.1. Клинические методы исследования.**

Клиническое исследование проводилось с помощью специальной регистрационной карты, в которой фиксировались следующие данные:

- общий анамнез, включая особенности течения беременности и родов у матери, раннего нервно-психического развития, наличиеотягощенной наследственности (по психическим и наркологическим расстройствам, по соматическим заболеваниям), наличие острых и хронических соматических заболеваний, социальный статус семей обследуемых: условия воспитания, жилищно-бытовые условия проживания, особенности учебы в школе, трудовой анамнез и семейный статус;

- алкогольный анамнез, учитывая форму употребления алкоголя, длительность и частоту запоев, толерантность, защитные знаки, проявления абстинентного синдрома, характер влечения к спиртным напиткам, алкогольные амнезии, стадию алкогольной зависимости, наличие эпилептиформных припадков в рамках абстинентного синдрома, алкогольных психозов;

- подробные сведения обстоятельств настоящей госпитализации, принимая во внимание длительность алкоголизации, состояние при поступлении в стационар, вариант алкогольного абстинентного синдрома, длительность и тяжесть последующей астении;

- результаты оценки тяжести абстинентного состояния с помощью специальной шкалы (Weinhaus G.L., Friedman S., 2001);

- результаты оценки тяжести алкогольного делирия в соответствующей подгруппе по специальной шкале (Athen D. et al., 1977; Говорин Н.В., 1983), фиксация продолжительности психоза, тяжести и длительности постпсихотической астении, исход психоза;

- результаты исследования когнитивных функций при помощи Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA-тест) двукратно: на 4-е сутки от момента поступления после купирования синдрома отмены алкоголя (в том числе психотических нарушений) – в начале постабстинентного состояния и на 14-е сутки от госпитализации – в конце постабстинентного периода. MoCA-тест оценивает различные когнитивные сферы: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию. Он был разработан как средство быстрой оценки при умеренной когнитивной дисфункции. Максимально возможное количество баллов – 30; 26 баллов и более считается нормальным [Nasreddine Z.S. et al., 2005];

- диагноз на основании критериев МКБ-10;

- результаты инструментального и лабораторного обследования.

Все объективные сведения были полученные из медицинской документации, от пациента и его родственников, лечащего врача и при непосредственном клиническом обследовании.

Форма регистрационной карты пациента приведена в приложении.

### **2.2.2. Инструментальный метод исследования.**

Инструментальная оценка состояния микроциркуляторных нарушений у обследованных проводилась при помощи метода лазерной доплеровской флоуметрии с использованием лазерного анализатора кровотока «ЛАКК-02» с компьютерным интерфейсом (НПП «ЛАЗМА», Москва).

Для оценки общего состояния периферического кровотока была выбрана область задней (наружной) поверхности левого предплечья, датчик устанавливался в нижней трети предплечья по наружной поверхности на 4 см выше основания шиловидных отростков локтевой и лучевой костей. Эта зона бедна артериовенозными анастомозами и рекомендуется для исследования при различных патологических состояниях. Запись производилась в течение 3 минут, все исследования осуществлялись в положении лежа, рука находилась на уровне сердца. Измерения проводились при комнатной температуре в одно и то же время суток.

Оценивались показатель микроциркуляции (ПМ), среднеквадратическое отклонение ( $\sigma$ ) и коэффициент вариации ( $K_v$ ). Параметр ПМ отражает величину потока крови в интервал времени, выражаемую в перфузионных единицах (пф.ед.);  $\sigma$  и  $K_v$  – вариабельность микрососудистого кровотока.

Для оценки функционального состояния регуляторного звена микроциркуляции использовался Вейвлет-анализ, с помощью которого рассчитывались показатели шунтирования (ПШ), нейрогенного (НТ) и миогенного (МТ) тонуса сосудов, амплитуды колебаний ( $A_{max}$ ) кровотока в различных диапазонах (эндотелиальный – Э; нейрогенный – Н; миогенный – М; респираторный – Д; кардиогенный – С) [52]. Исследование проводилось в

1-е сутки от момента поступления (до лечения, в состоянии синдрома отмены) и на 14-е сутки от госпитализации (в конце постабстинентного состояния).

### **2.2.3. Лабораторные методы исследования.**

Лабораторная часть исследования осуществлялась в лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ Молекулярной медицины Читинской государственной медицинской академии.

Забор крови для исследования проводился в 1-ые сутки от момента поступления (до лечения, в состоянии синдрома отмены алкоголя) и через 14 дней от начала госпитализации (в конце постабстинентного состояния).

#### **Иммуноферментный анализ.**

Исследование показателей эндотелиальной дисфункции, определение маркеров нейродеструкции и нейрорепарации проводили в плазме венозной крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием соответствующих тест-систем:

- Е-селектин – E-Selectin (R&D Systems, Великобритания), результаты выражали в нг/мл;
- Эндотелин (1-21) – ET 1-21 (Biomedica-Gruppe, Австрия), результаты выражали в фмоль/мл;
- Глиальный фибриллярный кислый протеин – GFAP (Demeditec, США), результаты выражали в нг/мл;
- Антитела к NR2 субъединице NMDA-рецептора – NR2 antibody (Biotech. Inc., США), результаты выражали в нг/мл;
- Мозговой нейротрофический фактор – BDNF (Abcam, США), результаты выражали в нг/мл.

#### **Оценка состояния перекисного окисления липидов.**

Состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию в сыворотке крови промежуточных продуктов

липопероксидации при помощи теста Л.И. Андреевой (1988) с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-активные продукты), результаты представлены в мкмоль/мг липидов. Уровень общей антиоксидантной активности (АОА) определяли по методу М.Ш. Промыслова и соавт. (1990), показатель оценивали в %.

### **Проточная цитофлуориметрия для определения количества и субпопуляций циркулирующих эндотелиальных клеток.**

Для определения количества циркулирующих эндотелиальных клеток в цельной крови и уровня экспрессии поверхностных маркеров проводили окрашивание клеток флуоресцентно мечеными антителами к CD 34, CD 105, CD 146, CD 45. Для выявления живых и мертвых клеток использовали ионный краситель 7-AAD. Окрашивание проводили при температуре +4°C в течение 15 минут.

Во всех опытах использовали рекомендованное производителем количество антител. Для лизирования эритроцитов использовали коммерческий лизирующий/фиксирующий раствор OPTILYSE C (BeckmanCoulter). Окрашенные клетки не отмывали и подвергали цитофлуориметрическому анализу.

В работе использовали цитометр «Cytomics FC-500» фирмы BeckmanCoulter, укомплектованный лазером длиной волны 488 нм и стандартными фильтрами. На диаграмме малоуглового (FS) и бокового (SS) светорассеяния выделяли область событий, которые по значению этих параметров соответствовали живым лейкоцитам. CD 45<sup>-</sup>CD 146<sup>+</sup>-клетки, окрашенные флуоресцентномечеными антителами, а также долю экспрессирующих CD 34 и CD 105-клеток выявляли по уровню флуоресценции в соответствующих каналах. При каждом цитометрическом измерении анализировали не менее 500 тыс. событий. Данные обрабатывали с помощью программ CXPCytometer и Kaluza (BeckmanCoulter).

Таким образом, в исследовании оценивалось количество (на 500 тыс. лейкоцитов в мкл.) циркулирующих эндотелиальных клеток (СЕС),

количество живых и мертвых циркулирующих эндотелиальных клеток (СЕС Living/Dead), число ростковых (молодых) эндотелиальных клеток (ЕСР) и число активированных эндотелиальных клеток (АЕС).

#### **2.2.4. Методы статистической обработки результатов.**

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с применением пакета анализа программ Microsoft Excel 2007 и пакета прикладных статистических программ Statistica-10 (StatSoft Inc., США).

Она включала описание выборки, нахождение средней арифметической, среднеквадратического отклонения и ошибки средней арифметической, определялись частоты встречаемости признаков, группировка данных.

Перед началом анализа вариационные ряды тестировались на нормальность, при помощи методов асимметрии и эксцессов. При сравнении изучаемых клинических и лабораторных показателей использовались непараметрические методы при ненормальном распределении значений в вариационных рядах.

Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного (25-й и 75-й перцентили) интервала.

Для сравнения двух независимых выборочных совокупностей применялся непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения связанных между собой показателей (одна группа в динамике) использовался непараметрический критерий Вилкоксона. Различия считали достоверными при показателе  $p < 0,05$ . Для оценки связи между количественными признаками использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена, значимым признавался результат  $r_s > 0,3$  при  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### **3.1. Инструментальные и лабораторные показатели микроциркуляции крови у больных алкоголизмом при синдроме отмены алкоголя (неосложненном и осложненном делирием).**

В настоящее время сосуды микроциркуляторного русла и эндотелий, выстилающий их, рассматриваются как активно функционирующая система, играющая важную роль в регуляции общего и локального сосудистого кровотока [11; 45; 93; 106].

Не одно десятилетие исследователи разных стран уделяют серьезное внимание изучению роли эндотелия и состояния микроциркуляции в общем гомеостазе и других важных процессах в организме в норме и при патологических состояниях [44; 66; 96; 111]. При этом исследований в наркологии по этой проблеме явно недостаточно [12]. Встречаются лишь немногочисленные работы, в которых подтверждается наличие изменений отдельных эндотелийзависимых лабораторных показателей у больных алкоголизмом [47; 102; 121; 145], которые указывают только на наличие эндотелиальной дисфункции.

Между тем, сосуды микроциркуляторного русла должны страдать при злоупотреблении алкоголем в первую очередь, так как они осуществляют транспорт алкоголя ко всем органам и тканям. Впервые данные изменения, возникающие при хронической алкогольной интоксикации, были описаны врачами-патологоанатомами. При этом точные патофизиологические механизмы формирования указанных нарушений не установлены.

На первом этапе мы провели оценку состояния микроциркуляторного русла с помощью инструментального неинвазивного метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Полученные результаты представлены в таблицах 5-7.

Установлено, что у больных в остром состоянии повышался общий показатель микроциркуляции (ПМ) относительно контрольной группы, как у пациентов с неосложненным абстинентным синдромом, так и у больных с синдромом отмены с делирием ( $p < 0,0001$ ). Данные результаты свидетельствуют о выраженном ускорении потока крови в интервал времени через микроциркуляторное русло.

Коэффициент вариации ( $K_v$ ) в исследуемых группах в состоянии отмены алкоголя был также повышен в сравнении с контролем, однако данные отличия не были значимыми.

Аналогичные изменения наблюдались со средним колебанием перфузии ( $\sigma$ ): как у пациентов с неосложненным синдромом отмены, так и в группе пациентов с алкогольным делирием данный показатель был значимо повышен по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,02$ ). Отличий между основными исследуемыми группами по данным параметрам выявлено не было (табл. 5).

Показатель шунтирования (ПШ) у пациентов с неосложненной абстиненцией был несколько ниже контрольных значений, в свою очередь у пациентов в острый период делирия он превышал контрольные значения, однако, данные отличия не были значимыми.

Нейрогенный тонус (НТ) прекапиллярных резистентных микрососудов был значительно увеличен у пациентов с неосложненным синдромом отмены, существенно превышая контрольные значения ( $p=0,01$ ), в то время как у больных с делирием данный показатель был ниже аналогичного контрольной группы. В результате, нейрогенный тонус при простой абстиненции в 1,4 раза превышал показатель при делирии ( $p=0,003$ ).

Аналогичные результаты были получены при исследовании миогенного тонуса (МТ) метартериол и прекапиллярных сфинктеров, хотя различия между исследуемыми группами и контрольной группой не были существенны, отличия же между изучаемыми группами достоверны ( $p=0,019$ ).

Представленные параметры дают общую оценку состояния микрокровотока. Более детальный анализ функционирования микроциркуляторного русла может быть проведен при исследовании структуры ритмов колебаний перфузии крови [65]. Учитывая, что микроциркуляторное русло подчинено многоуровневому контролю, в процессе самоорганизации кровотока выделяют активные механизмы контроля перфузии (эндотелиальная активность, нейрогенный и миогенный компоненты) и пассивные механизмы (пульсовые и дыхательные ритмы). Активные механизмы создают поперечные колебания кровотока, их работа обуславливается локальными физиологическими потребностями тканей. Пассивные механизмы организуют продольные колебания кровотока, выражающиеся в периодическом изменении объема крови в сосудах. Возрастание или снижение амплитуд пассивных ритмов может представлять собой следствие проявления активных механизмов контроля, и наоборот [65].

Рассматривая амплитуды колебаний кровотока в различных диапазонах нами были получены следующие результаты: амплитуда колебаний кровотока в диапазоне эндотелиальной активности ( $A_{\max}(\text{Э})$ ) была повышена у пациентов с неосложненным абстинентным синдромом в 2 раза, у больных с алкогольным делирием – в 4 раза, по сравнению с контрольной группой, полученные отличия являются достоверными ( $p < 0,001$ ), хотя между исследуемыми группами различия не достигли уровня значимости (табл. 5).

В диапазоне нейрогенной активности ( $A_{\max}(\text{Н})$ ) показатель превышал контрольные значения в исследуемых группах в 2 и 4 раза соответственно ( $p < 0,003$ ), между собой группы уже имели существенные различия ( $p=0,018$ ): при алкогольном делирии показатель был в 1,8 раза выше.

Анализируя изменения амплитуды колебаний кровотока в диапазонах миогенной активности ( $A_{\max}(\text{М})$ ), респираторного ( $A_{\max}(\text{Д})$ ) и кардиоритма ( $A_{\max}(\text{С})$ ) выявлено, что у пациентов с неосложненным синдромом отмены алкоголя, также как и у пациентов с делирием, данные показатели значимо превышали контрольные значения ( $p < 0,001$ ), при этом отличия между

группами не достигли уровня значимости, хотя более весомое повышение регистрировалось при делириозном расстройстве (табл. 5).

После проведенного лечения, через две недели от момента поступления, при исследовании методом ЛДФ были получены следующие результаты.

Показатель микроциркуляции (ПМ) в обеих исследуемых группах значимо снижается ( $p < 0,03$ ), но по-прежнему не достигает уровня контрольных значений, существенно превышая его ( $p < 0,0015$ ). Следовательно, ускорение потока крови через микроциркуляторное русло при синдроме отмены сохраняется даже в конце постабстинентного периода (табл. 6; 7).

Аналогичные изменения происходят с  $K_v$  и  $\sigma$ . Наблюдается существенный рост как коэффициента вариации в динамике ( $p < 0,05$ ), так и среднего колебания перфузии (в последнем случае различия не достигли степени значимости). В результате, показатели кратно (в 2-3 раза) превышают контрольные значения ( $p < 0,05$ ), особенно в пациентов перенесших алкогольный делирий (табл. 6; 7).

Полученные результаты свидетельствуют о чрезмерном усилении локального воздействия на микроциркуляторный кровоток активных механизмов его регуляции, что может выступать неблагоприятным фактором, и, в сочетании с ускорением тока крови, способствовать усугублению повреждения эндотелия сосудов.

Показатель шунтирования через 2 недели у лиц с неосложненным синдромом отмены не изменялся, при алкогольном делирии можно наблюдать тенденцию к его росту в процессе выхода из психоза. В сравнении с контрольными значениями, у пациентов с синдромом отмены ПШ был значимо ниже ( $p=0,01$ ), в группе больных, перенесших делирий, сохранялось повышенное значение показателя. Отличия между исследуемыми группами достоверны ( $p=0,003$ ). Высокий показатель шунтирования при алкогольном

делирии может косвенно свидетельствовать о нарастающей гипоксии, которая может способствовать гибели эндотелиоцитов.

Нейрогенный тонус (НТ) в процессе терапии у лиц с неосложненной абстиненцией значимо снижался ( $p=0,01$ ), в то время как после алкогольного делирия существенно увеличивался – в 1,2 раза ( $p=0,03$ ). Отличия с контролем и между двумя исследуемыми группами достоверны ( $p < 0,05$ ) (табл. 6; 7). Схожие изменения регистрировались у показателя миогенного тонуса: после обычной абстиненции он снижался, после делирия – существенно повышался ( $p=0,007$ ) в течение 2 недель терапии. При этом значимых отличий с показателями группы контроля не получено (табл. 6; 7).

Амплитуды колебаний кровотока в различных диапазонах после двух недель лечения имели общие особенности динамики (табл. 6) – у пациентов с неосложненным синдромом отмены отмечалось повышение всех видов показателей амплитуд; у пациентов, перенесших делирий, – их снижение (значимое для  $A_{\max}(H)$  и  $A_{\max}(M)$ ). В результате отмечены отличия между основными группами для  $A_{\max}(M)$ , и  $A_{\max}(D)$  ( $p < 0,05$ ).

Можно предполагать компенсаторное изменение механизмов контроля микроциркуляции при простой абстиненции. Наоборот, после перенесенного делирия наблюдается истощение сосудистых компенсаторных механизмов, что отражается и на других показателях микрокровоотока. При этом все амплитуды колебаний остаются повышенными относительно контроля ( $p < 0,05$ ) (табл. 6).

**Показатели микроциркуляции крови здоровых и пациентов с синдромом отмены алкоголя (неосложненным и осложненным делирием) до лечения**

Показатель (ед. измерения)	Группа	Me (25; 75)	Критерий Манна-Уитни с группой контроля	Критерий Манна-Уитни между группами
ПМ (пф.ед.)	Контроль (n=35)	6,63 (5,91; 7,22)		0,98746; p=0,323419
	F 10.302 (n=35)	8,44 (7,82; 10,26)	5,04003; <b>p=0,000000</b>	
	F 10.40 (n=25)	9,37 (7,78; 10,91)	5,45438; <b>p=0,000000</b>	
Kv (%)	Контроль (n=35)	11,51 (7,08; 26,86)		0,18682; p=0,851805
	F 10.302 (n=35)	14,36 (10,00; 52,93)	1,41973; p=0,155679	
	F 10.40 (n=25)	15,53 (11,21; 33,40)	1,26151; p=0,207127	
σ (пф.ед.)	Контроль (n=35)	0,78 (0,52; 1,60)		0,41811; p=0,675865
	F 10.302 (n=35)	1,15 (0,78; 6,29)	2,25027; <b>p=0,024433</b>	
	F 10.40 (n=25)	2,02 (0,88; 3,51)	3,15742; <b>p=0,001592</b>	
ПШ	Контроль (n=35)	1,07 (0,97; 1,35)		1,39667; p=0,162513
	F 10.302 (n=35)	0,98 (0,89; 1,23)	1,74626; p=0,080766	
	F 10.40 (n=25)	1,09 (0,92; 1,39)	0,10209; p=0,918687	
НТ	Контроль (n=35)	1,90 (1,77; 2,34)		2,90010; <b>p=0,003731</b>
	F 10.302 (n=35)	2,49 (1,96; 2,93)	2,56260; <b>p=0,010389</b>	
	F 10.40 (n=25)	1,81 (1,60; 2,08)	1,56048; p=0,118648	
МТ	Контроль (n=35)	2,21 (1,79; 2,71)		2,33075; <b>p=0,019767</b>
	F 10.302 (n=35)	2,32 (2,07; 2,63)	1,08609; p=0,277440	
	F 10.40 (n=25)	2,01 (1,86; 2,27)	1,00629; p=0,314217	
Амах(Э)	Контроль (n=35)	0,21 (0,15; 0,38)		1,77252; p=0,076310
	F 10.302 (n=35)	0,47 (0,35; 1,40)	3,39482; <b>p=0,000687</b>	
	F 10.40 (n=25)	0,81 (0,52; 1,42)	4,05077; <b>p=0,000051</b>	

Амах(Н)	Контроль (n=35)	0,28 (0,20; 0,38)		
	F 10.302 (n=35)	0,48 (0,38; 1,53)	3,00494; <b>p=0,002657</b>	2,35105; <b>p=0,018721</b>
	F 10.40 (n=25)	0,86 (0,56; 1,78)	4,06436; <b>p=0,000048</b>	
Амах(М)	Контроль (n=35)	0,19 (0,17; 0,33)		
	F 10.302 (n=35)	0,46 (0,30; 2,76)	3,29022; <b>p=0,001001</b>	1,94485; p=0,051794
	F 10.40 (n=25)	0,81 (0,45; 2,29)	4,13213; <b>p=0,000036</b>	
Амах(Д)	Контроль (n=35)	0,14 (0,12; 0,29)		
	F 10.302 (n=35)	0,33 (0,20; 3,18)	3,59452; <b>p=0,000325</b>	1,69866; p=0,089384
	F 10.40 (n=25)	0,46 (0,32; 1,65)	4,06436; <b>p=0,000048</b>	
Амах(С)	Контроль (n=35)	0,10 (0,08; 0,18)		
	F 10.302 (n=35)	0,19 (0,13; 2,30)	3,58501; <b>p=0,000337</b>	1,53864; p=0,123892
	F 10.40 (n=25)	0,29 (0,17; 0,93)	3,54782; <b>p=0,000388</b>	

*Примечание:* жирным шрифтом выделены значимые результаты.

**Показатели микроциркуляции крови здоровых и пациентов с синдромом отмены алкоголя (неосложненным и осложненным делирием) через 14 дней терапии**

Показатель (ед. измерения)	Группа	Me (25; 75)	Критерий Манна-Уитни с группой контроля	Критерий Манна-Уитни между группами
ПМ (пф.ед.)	Контроль (n=35)	6,63 (5,91; 7,22)		0,02792; p=0,977725
	F 10.302 (n=35)	7,55 (7,18; 9,28)	4,21187; <b>p=0,000025</b>	
	F 10.40 (n=25)	8,45 (6,53; 10,05)	3,17200; <b>p=0,001514</b>	
Kv (%)	Контроль (n=35)	11,51 (7,08; 26,86)		0,88652; p=0,375340
	F 10.302 (n=35)	20,07 (10,24; 44,68)	1,99874; <b>p=0,045639</b>	
	F 10.40 (n=25)	21,18 (9,05; 53,49)	2,01987; <b>p=0,043397</b>	
σ (пф.ед.)	Контроль (n=35)	0,78 (0,52; 1,60)		0,14659; p=0,883456
	F 10.302 (n=35)	1,51 (0,94; 3,94)	2,97390; <b>p=0,002941</b>	
	F 10.40 (n=25)	2,32 (0,68; 5,36)	2,63969; <b>p=0,008299</b>	
ПШ	Контроль (n=35)	1,07 (0,97; 1,35)		2,93179; <b>p=0,003370</b>
	F 10.302 (n=35)	0,99 (0,93; 1,06)	2,39295; <b>p=0,016714</b>	
	F 10.40 (n=25)	1,17 (0,93; 1,33)	0,08021; p=0,936069	
НТ	Контроль (n=35)	1,90 (1,77; 2,34)		2,03131; <b>p=0,042224</b>
	F 10.302 (n=35)	2,21 (1,90; 3,39)	2,28229; <b>p=0,022473</b>	
	F 10.40 (n=25)	2,10 (1,78; 2,85)	1,96154; <b>p=0,049817</b>	
МТ	Контроль (n=35)	2,21 (1,79; 2,71)		1,46589; p=0,142678
	F 10.302 (n=35)	2,22 (1,89; 2,67)	0,18673; p=0,851870	
	F 10.40 (n=25)	2,26 (1,99; 2,83)	1,13755; p=0,255311	
Амах (Э)	Контроль (n=35)	0,21 (0,15; 0,38)		1,381212; p=0,167215
	F 10.302 (n=35)	0,73 (0,42; 1,30)	4,44084; <b>p=0,000009</b>	
	F 10.40 (n=25)	0,69 (0,21; 1,24)	3,01630; <b>p=0,002559</b>	

Амах (Н)	Контроль (n=35)	0,28 (0,20; 0,38)		
	F 10.302 (n=35)	0,84 (0,57; 1,41)	4,63103; <b>p=0,000004</b>	1,80259; p=0,071452
	F 10.40 (n=25)	0,56 (0,24; 2,00)	2,10999; <b>p=0,034860</b>	
Амах (М)	Контроль (n=35)	0,19 (0,17; 0,33)		
	F 10.302 (n=35)	0,81 (0,43; 2,40)	4,74514; <b>p=0,000002</b>	2,00158; <b>p=0,045330</b>
	F 10.40 (n=25)	0,51 (0,19; 2,41)	2,27993; <b>p=0,022613</b>	
Амах (Д)	Контроль (n=35)	0,14 (0,12; 0,29)		
	F 10.302 (n=35)	0,76 (0,35; 1,95)	5,08748; <b>p=0,000000</b>	2,13034; <b>p=0,033144</b>
	F 10.40 (n=25)	0,39 (0,15; 2,48)	2,57731; <b>p=0,009958</b>	
Амах (С)	Контроль (n=35)	0,10 (0,08; 0,18)		
	F 10.302 (n=35)	0,40 (0,19; 1,96)	4,47888; <b>p=0,000008</b>	1,88453; p=0,059494
	F 10.40 (n=25)	0,19 (0,10; 2,04)	2,66227; <b>p=0,007762</b>	

*Примечание:* жирным шрифтом выделены значимые результаты.

**Показатели микроциркуляции крови у пациентов с синдромом отмены алкоголя (неосложненным и осложненным делирием) в динамике в процессе лечения**

Показатель (ед. измерения)	Группа	До лечения	Через 14 дней	Критерий Вилкоксона между группами
ПМ (пф.ед.)	F 10.302 (n=35)	8,44 (7,82; 10,26)	7,55 (7,18; 9,28)	2,145613; <b>p=0,031905</b>
	F 10.40 (n=25)	9,37 (7,78; 10,91)	8,45 (6,53; 10,05)	2,273119; <b>p=0,023020</b>
Kv (%)	F 10.302 (n=35)	14,36 (10,00; 52,93)	20,07 (10,24; 44,68)	2,487543; <b>p=0,012863</b>
	F 10.40 (n=25)	15,53 (11,21; 33,40)	21,18 (9,05; 53,49)	1,968343; <b>p=0,049029</b>
σ (пф.ед.)	F 10.302 (n=35)	1,15 (0,78; 6,29)	1,51 (0,94; 3,94)	0,276951; p=0,781818
	F 10.40 (n=25)	2,02 (0,88; 3,51)	2,32 (0,68; 5,36)	1,054016; p=0,291876
ПШ	F 10.302 (n=35)	0,98 (0,89; 1,23)	0,99 (0,93; 1,06)	0,393366; p=0,663510
	F 10.40 (n=25)	1,09 (0,92; 1,39)	1,17 (0,93; 1,33)	0,050796; p=0,959488
НТ	F 10.302 (n=35)	2,49 (1,96; 2,93)	2,21 (1,90; 3,39)	2,162007; <b>p=0,030618</b>
	F 10.40 (n=25)	1,81 (1,60; 2,08)	2,10 (1,78; 2,85)	2,349313; <b>p=0,018809</b>
МТ	F 10.302 (n=35)	2,32 (2,07; 2,63)	2,22 (1,89; 2,67)	1,778038; p=0,075399
	F 10.40 (n=25)	2,01 (1,86; 2,27)	2,26 (1,99; 2,83)	2,654089; <b>p=0,007953</b>
Амах(Э)	F 10.302 (n=35)	0,47 (0,35; 1,40)	0,73 (0,42; 1,30)	0,573015; p=0,566635
	F 10.40 (n=25)	0,81 (0,52; 1,42)	0,69 (0,21; 1,24)	1,894440; p=0,058167
Амах(Н)	F 10.302 (n=35)	0,48 (0,38; 1,53)	0,84 (0,57; 1,41)	0,810870; p=0,417441
	F 10.40 (n=25)	0,86 (0,56; 1,78)	0,56 (0,24; 2,00)	1,981541; <b>p=0,047531</b>
Амах(М)	F 10.302 (n=35)	0,46 (0,30; 2,76)	0,81 (0,43; 2,40)	0,746000; p=0,455668
	F 10.40 (n=25)	0,81 (0,45; 2,29)	0,51 (0,19; 2,41)	2,025092; <b>p=0,042859</b>
Амах(Д)	F 10.302 (n=35)	0,33 (0,20; 3,18)	0,76 (0,35; 1,95)	0,318800; p=0,749878
	F 10.40 (n=25)	0,46 (0,32; 1,65)	0,39 (0,15; 2,48)	0,544379; p=0,586181
Амах(С)	F 10.302 (n=35)	0,19 (0,13; 2,30)	0,40 (0,19; 1,96)	0,432657; p=0,665264
	F 10.40 (n=25)	0,29 (0,17; 0,93)	0,19 (0,10; 2,04)	0,021775; p=0,982628

*Примечание:* жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Представленные в таблицах 5-7 инструментальные изменения показателей микроциркуляции у больных алкоголизмом с синдромом отмены алкоголя свидетельствуют о выраженном и распространенном характере патологических изменений, которые сохраняются даже в постабстинентном периоде.

На втором этапе исследования показателей микроциркуляции было осуществлено изучение лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции: Е-селектина и Эндотелина (1-21).

При анализе показателей эндотелиальной дисфункции было выявлено, что в состоянии отмены алкоголя уровень Е-селектина превышает контрольные значения в 3 раза (табл. 8). При этом данные изменения наблюдались как у пациентов с неосложнённым синдромом отмены алкоголя, так и у больных в алкогольном делирии ( $p < 0,0001$ ). Рост содержания Е-селектина, относящегося к молекулам клеточной адгезии, свидетельствует о воспалительных изменениях, повреждении и активации эндотелиоцитов. Уровень Эндотелина (1-21) в сыворотке крови у больных алкоголизмом в 1,6 раза превышал таковой в группе контроля, также независимо от вида синдрома отмены ( $p < 0,01$ ) (табл. 8). Выраженность эндотелиальной дисфункции проявляется повреждением эндотелиальных клеток, о чем свидетельствует высокий уровень эндотелина, обладающего сильным вазоконстрикторным свойством.

Как видно из таблицы 9, даже через две недели проводимой терапии в конце постабстинентного периода уровень Е-селектина продолжает расти и значительно превышает контрольные значения (уже в 4 раза). Получена значимость отличий при неосложненной абстиненции ( $p=0,02$ ). Уровень Эндотелина (1-21) в крови у больных алкоголизмом существенно не изменялся в динамике, но по-прежнему превышал контрольные значения, различия являются достоверными. При сравнении двух групп пациентов между собой по данным лабораторным маркерам весомых различий получено не было (табл. 10).

Таблица 8

**Показатели маркеров эндотелиальной дисфункции у здоровых и пациентов с синдромом отмены алкоголя  
(неосложненным и осложненным делирием) до лечения**

Показатель (ед. измерения)	Группа	Me (25; 75)	Критерий Манна-Уитни с группой контроля	Критерий Манна-Уитни между группами
E-selectin (нг/мл)	Контроль (n=35)	16,00 (11,05; 28,53)		1,41519; p=0,157014
	F 10.302 (n=35)	48,92 (35,29; 62,23)	5,84191; <b>p=0,000000</b>	
	F 10.40 (n=25)	49,49 (38,93; 81,44)	6,01262; <b>p=0,000000</b>	
Endotelin-1-21 (фмоль/мл)	Контроль (n=35)	0,64 (0,50; 1,04)		0,91368; p=0,360884
	F 10.302 (n=35)	1,02 (0,67; 1,19)	2,51485; <b>p=0,011909</b>	
	F 10.40 (n=25)	1,04 (0,93; 1,12)	3,22873; <b>p=0,001244</b>	

*Примечание:* жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Таблица 9

**Показатели маркеров эндотелиальной дисфункции у здоровых и пациентов с синдромом отмены алкоголя  
(неосложненным и осложненным делирием) через 14 дней терапии**

Показатель (ед. измерения)	Группа	Me (25; 75)	Критерий Манна-Уитни с группой контроля	Критерий Манна-Уитни между группами
E-selectin (нг/мл)	Контроль (n=35)	16,00 (11,05; 28,53)		0,77996; p=0,435414
	F 10.302 (n=35)	66,40 (45,92; 75,34)	6,22696; <b>p=0,000000</b>	
	F 10.40 (n=25)	53,07 (35,73; 76,78)	5,38122; <b>p=0,000000</b>	
Endotelin-1-21 (фмоль/мл)	Контроль (n=35)	0,64 (0,50; 1,04)		0,89539; p=0,370579
	F 10.302 (n=35)	1,06 (0,87; 1,18)	2,26515; <b>p=0,024062</b>	
	F 10.40 (n=25)	1,04 (0,89; 1,31)	3,20725; <b>p=0,001340</b>	

*Примечание:* жирным шрифтом выделены значимые результаты.

**Показатели маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с синдромом отмены алкоголя (неосложненным и осложненным делирием) в динамике в процессе лечения**

<b>Показатель (ед. измерения)</b>	<b>Группа</b>	<b>До лечения</b>	<b>Через 14 дней</b>	<b>Критерий Вилкоксона между группами</b>
E-selectin (нг/мл)	F 10.302 (n=35)	48,92 (35,29; 62,23)	66,40 (45,92; 75,34)	2,262572; <b>p=0,023663</b>
	F 10.40 (n=25)	49,49 (38,93; 81,44)	53,07 (35,73; 76,78)	0,371429; p=0,710319
Endotelin-1-21 (фмоль/мл)	F 10.302 (n=35)	1,02 (0,67; 1,19)	1,06 (0,87; 1,18)	0,710560; p=0,477358
	F 10.40 (n=25)	1,04 (0,93; 1,12)	1,04 (0,89; 1,31)	0,314286; p=0,753304

*Примечание:* жирным шрифтом выделены значимые результаты.

На третьем этапе был проведен анализ содержания циркулирующих в крови эндотелиальных клеток.

Выявлено, что в состоянии отмены алкоголя общее количество циркулирующих эндотелиальных клеток – СЕС (CD146+CD45-) – значительно превышает контрольные значения, особенно у больных в алкогольном делирии (превышение над показателями группы контроля при неосложненной абстиненции в 4 раза; при алкогольном делирии – в 7 раз;  $p < 0,0001$ ). Это свидетельствует о выраженной дисфункции и серьезном повреждении эндотелия у пациентов в обеих группах. При этом рост числа СЕС произошел за счет увеличения в периферической крови пациентов с алкоголизмом субпопуляций живых эндотелиальных клеток (СЕС-Living) и появления погибших (СЕС-Dead) (табл. 11).

У пациентов до начала терапии отмечается также значительное увеличение содержания СЕС-Living, число которых также кратно (в 2-4 раза) превышало показатели в группе контроля, особенно при синдроме отмены алкоголя с делирием, различия являлись достоверными ( $p < 0,0001$ ).

Было обнаружено, что в кровотоке пациентов при синдроме отмены алкоголя как неосложненном, так и при делирии появлялись мертвые циркулирующие эндотелиальные клетки (СЕС-Dead), которые практически отсутствуют у представителей контрольной группы, при этом количество клеток у пациентов с делирием существенно выше, различия являются значимыми ( $p < 0,001$ ) (табл. 11). Представленные результаты косвенно свидетельствуют о более тяжелых сосудистых расстройствах при алкогольном делирии, нежели при неосложненной абстиненции.

Предположительно, описанные выше изменения содержания субпопуляций СЕС связаны с ускорением скорости кровотока и повышением внутрисосудистого давления у больных в абстинентном состоянии. Эти факторы могут приводить к механическому повреждению эндотелиоцитов и к их быстрой гибели. Данное предположение подтверждается изменением

содержания Эндотелина (табл. 8) и показателей микроциркуляции в основной группе при изучении инструментальным методом (табл. 5).

В крови пациентов с алкогольной зависимостью в остром состоянии установлено увеличение содержания субпопуляции ростковых эндотелиальных клеток (ЕСР), в сравнении с контролем ( $p < 0,0001$ ); также появляются активированные эндотелиоциты (АЕС), которые отсутствовали в группе здоровых ( $p < 0,001$ ) (табл. 11). Вероятно, повышение содержания этих субпопуляций циркулирующих эндотелиальных клеток может носить компенсаторный характер, отражая процесс восстановления баланса между повреждением эндотелия и его регенерацией, так как ЕСР и АЕС участвуют в процессах восстановления и поддержания стабильности эндотелия.

Через две недели (после лечения) выявлено, что количество циркулирующих эндотелиальных клеток – СЕС (CD146+CD45-) при неосложненной абстиненции несколько снижается ( $p=0,04$ ), хотя остается выше контрольных значений (табл. 12; 13). У больных, перенесших алкогольный делирий, такого не наблюдается, содержание СЕС (CD146+CD45-) имеет тенденцию к росту, превышая показатели контрольной группы в 7,5 раз ( $p < 0,0001$ ), и значимо отличается от их числа у пациентов с синдромом отмены неосложненным ( $p=0,002$ ). Полученные результаты свидетельствуют как о большей тяжести повреждении эндотелия в патогенезе алкогольного делирия, так и о более продолжительном действии патологических факторов на эндотелий. В результате, изменения содержания СЕС сохраняются даже в постабстинентном состоянии (табл. 12).

Что касается субпопуляций СЕС, то через 2 недели снижается содержание субпопуляции СЕС-Living, как у больных с неосложненной абстиненцией (в 1,3 раза), так и у пациентов, перенесших алкогольный делирий (в 1,4 раза), при этом остается превышение над показателями группы контроля ( $p < 0,001$ ). Выявлены значимые отличия между показателями в динамике ( $p < 0,05$ ) (табл. 13), а также превышение его у

пациентов контрольной группы, в сравнении с пациентами с неосложненным синдромом отмены ( $p=0,03$ ).

Количественное содержание мертвых эндотелиальных клеток (SEC-Dead) через две недели возрастает (табл. 12), особенно в группе пациентов, перенесших алкогольный делирий, фактически в 2 раза превышая значения, полученные при простой абстиненции ( $p=0,02$ ). Отличия с контролем еще более усиливаются в обеих группах больных ( $p < 0,0001$ ). Значимый показатель в динамике получен при синдроме отмены с делирием (табл. 13).

Кроме того, через 2 недели был выявлен существенный рост уровня ростковых эндотелиальных клеток (ЕСР), более значимым он оказался у пациентов с делирием ( $p=0,03$ ) (табл. 12; 13). Отличия с контролем сохранились в обеих основных группах ( $p < 0,0001$ ). Такое кратное превышение содержания ЕСР, вероятно, носит компенсаторный характер, отражая усиление процессов восстановления эндотелия. Но такого роста явно недостаточно, так как показатель у пациентов, перенесших делирий, существенно не отличается от показателя в группе больных с абстиненцией. Данное обстоятельство является неблагоприятным фактором при делирии.

Содержание субпопуляции активированных эндотелиальных клеток (АЕС) при неосложненном синдроме отмены имеет тенденцию к снижению (табл. 12), но не достигает уровня контрольных значений, в тоже время показатель у пациентов, перенесших алкогольный психоз, возрастает (превосходит в 2,3 раза показатель абстиненции;  $p < 0,05$ ). Отличия в данных группах, по сравнению с контролем, являются достоверными ( $p < 0,01$ ). В динамике в процессе терапии существенных отличий не выявлено (табл. 13).

Стоит отметить, что при синдроме отмены алкоголя полной нормализации содержания эндотелиоцитов в крови пациентов не происходит даже за 2 недели лечения, при этом более значимые изменения наблюдались у больных из группы с алкогольным делирием.

**Циркулирующие эндотелиальные клетки в крови здоровых и пациентов с синдромом отмены алкоголя  
(неосложненным и осложненным делирием) до лечения, количество на 500 тыс. лейкоцитов в мкл.**

Показатель (ед. измерения)	Группа	Me (25; 75)	Критерий Манна-Уитни с группой контроля	Критерий Манна-Уитни между группами
СЕС (CD146+CD45-) (абс)	Контроль (n=35)	4,00 (3,00; 6,00)		0,76297; p=0,445478
	F 10.302 (n=35)	17,00 (11,00; 32,00)	5,10130; <b>p=0,000000</b>	
	F 10.40 (n=25)	29,00 (13,00; 49,00)	5,32573; <b>p=0,000000</b>	
СЕС-Living (абс)	Контроль (n=35)	4,00 (2,00; 5,00)		1,37513; p=0,169092
	F 10.302 (n=35)	11,00 (3,00; 19,00)	4,53506; <b>p=0,000006</b>	
	F 10.40 (n=25)	20,00 (6,00; 29,00)	5,03792; <b>p=0,000000</b>	
СЕС-Dead (абс)	Контроль (n=35)	0,00 (0,00; 1,00)		0,08871; p=0,929306
	F 10.302 (n=35)	3,00 (1,00; 14,00)	1,43408; p=0,151549	
	F 10.40 (n=25)	7,00 (1,00; 15,00)	3,56659; <b>p=0,000362</b>	
ЕСР (CD146+CD34+) (абс)	Контроль (n=35)	1,00 (0,00; 2,00)		0,57310; p=0,566577
	F 10.302 (n=35)	3,00 (2,00; 6,00)	4,85908; <b>p=0,000001</b>	
	F 10.40 (n=25)	3,00 (2,00; 8,00)	4,95790; <b>p=0,000001</b>	
АЕС (CD146+CD105+) (абс)	Контроль (n=35)	0,00 (0,00; 1,00)		1,42097; p=0,155325
	F 10.302 (n=35)	2,00 (1,00; 3,00)	3,57666; <b>p=0,000348</b>	
	F 10.40 (n=25)	3,00 (1,00; 5,00)	4,26193; <b>p=0,000020</b>	

*Примечание:* жирным шрифтом выделены значимые результаты.

**Циркулирующие эндотелиальные клетки в крови здоровых и пациентов с синдромом отмены алкоголя (неосложненным и осложненным делирием) после 14 дней лечения, количество на 500 тыс. лейкоцитов в мкл.**

Показатель (ед. измерения)	Группа	Me (25; 75)	Критерий Манна-Уитни с группой контроля	Критерий Манна-Уитни между группами
CEC (CD146+CD45-) (абс)	Контроль (n=35)	4,00 (3,00; 6,00)		
	F 10.302 (n=35)	15,00 (11,00; 25,00)	<b>5,97427; p=0,000000</b>	<b>3,06356; p=0,002187</b>
	F 10.40 (n=25)	30,00 (22,00; 43,00)	<b>6,11307; p=0,000000</b>	
CEC-Living (абс)	Контроль (n=35)	4,00 (2,00; 5,00)		
	F 10.302 (n=35)	8,50 (5,50; 13,50)	<b>4,23554; p=0,000023</b>	<b>2,11474; p=0,034453</b>
	F 10.40 (n=25)	14,50 (7,00; 21,50)	<b>5,02247; p=0,000001</b>	
CEC-Dead (абс)	Контроль (n=35)	0,00 (0,00; 1,00)		
	F 10.302 (n=35)	5,00 (1,50; 10,50)	<b>4,67473; p=0,000003</b>	<b>2,23535; p=0,025395</b>
	F 10.40 (n=25)	11,00 (2,00; 20,50)	<b>5,54624; p=0,000000</b>	
ECP (CD146+CD34+) (абс)	Контроль (n=35)	1,00 (0,00; 2,00)		
	F 10.302 (n=35)	5,00 (3,00; 8,00)	<b>5,20417; p=0,000000</b>	<b>1,87352; p=0,060998</b>
	F 10.40 (n=25)	7,00 (3,50; 14,50)	<b>5,74714; p=0,000000</b>	
AEC (CD146+CD105+) (абс)	Контроль (n=35)	0,00 (0,00; 1,00)		
	F 10.302 (n=35)	1,50 (0,50; 5,00)	<b>3,71211; p=0,000206</b>	<b>2,03433; p=0,041919</b>
	F 10.40 (n=25)	3,50 (1,00; 8,50)	<b>4,92920; p=0,000001</b>	

*Примечание:* жирным шрифтом выделены значимые результаты.

**Циркулирующие эндотелиальные клетки в крови у пациентов с синдромом отмены алкоголя (неосложненным и осложненным делирием) в динамике в процессе лечения**

Показатель (ед. измерения)	Группа	До лечения	Через 14 дней	Критерий Вилкоксона между группами
СЕС (CD146+CD45-) (абс)	F 10.302 (n=35)	17,00 (11,00; 32,00)	15,00 (11,00; 25,00)	1,979251; <b>p=0,047789</b>
	F 10.40 (n=25)	29,00 (13,00; 49,00)	30,00 (22,00; 43,00)	0,028571; p=0,977206
СЕС-Living (абс)	F 10.302 (n=35)	11,00 (3,00; 19,00)	8,50 (5,50; 13,50)	1,963389; <b>p=0,049602</b>
	F 10.40 (n=25)	20,00 (6,00; 29,00)	14,50 (7,00; 21,50)	2,068217; <b>p=0,038620</b>
СЕС-Dead (абс)	F 10.302 (n=35)	3,00 (1,00; 14,00)	5,00 (1,50; 10,50)	0,816850; p=0,414015
	F 10.40 (n=25)	7,00 (1,00; 15,00)	11,00 (2,00; 20,50)	1,961764; <b>p=0,049791</b>
ЕСР (CD146+CD34+) (абс)	F 10.302 (n=35)	3,00 (2,00; 6,00)	5,00 (3,00; 8,00)	1,264953; p=0,205889
	F 10.40 (n=25)	3,00 (2,00; 8,00)	7,00 (3,50; 14,50)	2,137595; <b>p=0,032550</b>
АЕС (CD146+CD105+) (абс)	F 10.302 (n=35)	2,00 (1,00; 3,00)	1,50 (0,50; 5,00)	0,370230; p=0,711211
	F 10.40 (n=25)	3,00 (1,00; 5,00)	3,50 (1,00; 8,50)	0,775581; p=0,437997

*Примечание:* жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Таким образом, у больных алкоголизмом при синдроме отмены алкоголя (неосложненном и осложненном делирием) регистрируются проявления эндотелиальной дисфункции, серьезные признаки повреждения эндотелия, локальные нарушения микрокровотока. Все изменения носят выраженный, распространенный и, главное, стойкий характер, что подтверждено в динамике как лабораторными маркерами эндотелиальной дисфункции и содержанием циркулирующих эндотелиальных клеток, так и инструментально – методом лазерной доплеровской флоуметрии.

Проявления эндотелиальной дисфункции выражаются в существенном росте уровня Эндотелина, обладающего вазоконстрикторными свойствами, и молекулы клеточной адгезии E-селектина, отражающего локальные процессы воспаления. Указанные изменения приводят к повреждению эндотелия и способствуют нарушению микрокровотока.

Подтверждением повреждения эндотелиоцитов при синдроме отмены алкоголя служат серьезные изменения в содержании циркулирующих в крови эндотелиальных клеток и их субпопуляций. Выявлен кратный рост содержания СЕС за счет роста субпопуляции СЕС-Living и появления субпопуляции СЕС-Dead, что отражает повреждение и слущивание эндотелия на фоне ускорения скорости кровотока и повышения внутрисосудистого давления (это нашло свое подтверждение при инструментальном изучении микроциркуляции крови). Компенсаторно происходит рост числа ростковых и активированных СЕС, способствующих восстановлению эндотелия, хотя при алкогольном делирии таких изменений недостаточно ввиду большей выраженности патологических процессов.

Инструментальным методом ЛДФ при синдроме отмены алкоголя зарегистрировано системное ускорение тока крови в единицу времени через микроциркуляторное русло, выраженные колебания перфузии и усиление локальных механизмов регуляции микрокровотока, усиление шунтирования крови и увеличение нейрогенного тонуса сосудов.

Закономерно, что более существенные изменения микроциркуляции наблюдаются при алкогольном делирии, по сравнению с неосложненным абстинентным синдромом, проявляющиеся, в том числе, в их патологическом действии в течение более длительного времени.

В процессе лечения, через 2 недели стандартной терапии, маркеры эндотелиальной дисфункции и показатели микроциркуляции претерпевают в целом положительную динамику, однако, нормализации величины исследуемых параметров не наблюдается, и даже в конце постабстинентного периода они существенно превышают контрольные значения. При этом после перенесенного алкогольного делирия ряд маркеров продолжает негативную динамику: растет уровень E-селектина, увеличивается число циркулирующих эндотелиальных клеток за счет субпопуляции CEC-Dead, усиливается показатель шунтирования микрокровотока на фоне дисфункции локальных механизмов регуляции микроциркуляции крови. Это свидетельствует о тяжести патологических процессов в микроциркуляции при данном состоянии, которые носят более длительный характер.

Исходя из вышеизложенного, ввиду выраженности и длительности патологических изменений в микроциркуляторном русле при синдроме отмены алкоголя, логично предположить целесообразность разработки и внедрения медикаментозной коррекции имеющихся нарушений в клинические рекомендации и стандарты терапии острых алкогольных расстройств. Это может способствовать минимизации системного действия повреждающих факторов на органы и ткани, и, следовательно, снижению числа осложнений у пациентов.

### **3.2. Состояние перекисного окисления, антиоксидантной защиты и нейромаркеры при синдроме отмены алкоголя (неосложненном и осложненном делирием).**

Как уже было отмечено в главе 1, в настоящее время накопилось достаточное количество данных, свидетельствующих, что алкогольную болезнь следует рассматривать как нейроиммунопатологический синдром [15; 20; 51; 159]. Так, у пациентов с алкогольной зависимостью развивается аутоиммунное состояние на фоне нейрогенного иммунодефицита, тканевой деструкции и выброса аутоантигенов, что сопровождается повышением уровня противомозговых антител. В результате, повышается продукция цитокинов и медиаторов воспаления, которые способствуют повреждению мозговой ткани [107; 136; 180]. Данные явления, вероятно, сопровождаются выраженной недостаточностью нейрорепарационных и нейропластических процессов [6-8].

В описанных процессах важным патогенетическим звеном, способствующим нейродеструкции, является повышение активности свободнорадикального окисления липидов [10; 98; 99]. В свою очередь, нервная ткань особо подвержена свободнорадикальным повреждениям, так как она имеет самый высокий уровень метаболизма кислорода, богата ненасыщенными жирными кислотами и аутоокисляющимися нейротрансмиттерами, и при этом бедна содержанием антиоксидантных ферментов относительно других систем органов [139]. Одними из причин повышения активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) у лиц, злоупотребляющих алкоголем, являются эффекты самого этанола и продуктов его метаболизма (например, активные формы кислорода образуются в процессе синтеза ацетальдегида). Кроме того, при злоупотреблении алкоголем происходит окислительная модификация ферментов-антиоксидантов, снижение скорости их синтеза, что приводит к снижению активности антиоксидантных ферментов [117].

В отечественной научной литературе имеются указания на повышение активности перекисного окисления липидов у лиц злоупотребляющих алкоголем, но большинство исследований проводились у пациентов с алкогольными психозами [6-8; 10]. Не до конца изученным является вопрос патогенетической связи между системой ПОЛ-антиоксиданты и системой нейродеструкции-нейрорепарации у больных алкоголизмом, в том числе при синдроме отмены алкоголя.

Поэтому при выполнении настоящего исследования нас интересовали параметры системы перекисное окисление липидов – антиоксиданты как показатели деструктивных процессов, в том числе в нервной ткани, и их изменения на фоне проводимой терапии. Закономерно, что нарушение перекисного гомеостаза сопровождается накоплением ТБК-активных продуктов и дефицитом антиоксидантных факторов (АОА).

В процессе анализа полученных показателей в остром состоянии выявлено увеличение в сыворотке крови ТБК-активных продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, в 1,3 раза у пациентов с неосложненным абстинентным синдромом, и в 1,4 раза при типичном алкогольном делирии, по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,02$ ) (табл. 14). Рост данного показателя свидетельствует об усилении процессов перекисного окисления липидов, приводящих к мембранодеструкции. После двух недель лечения указанный показатель не только не приближался к контрольным значениям, а наоборот, имел тенденцию к росту в обеих исследуемых группах (табл. 16), существенно превышая данные в контроле ( $p < 0,02$ ). При этом различия между разными видами синдрома отмены были не значимы (табл. 15).

Что касается антиоксидантной защиты, установлено снижение ее уровня в абстинентном состоянии (табл. 14): у пациентов с неосложненным синдромом отмены показатель АОА был ниже контрольных значений в 1,2 раза ( $p=0,02$ ), у больных с синдромом отмены с делирием – в 1,3 раза ( $p=0,01$ ). Отличия между исследуемыми группами были существенными

( $p < 0,05$ ): в состоянии алкогольного психоза способность тормозить или снижать интенсивность свободнорадикального окисления, нейтрализовать свободные радикалы была ниже, чем при простой абстиненции.

В конце постабстинентного периода, отмечалось увеличение антиоксидантной активности, практически до контрольных значений, более существенный рост ( $p < 0,05$ ) был отмечен у пациентов, перенесших делирий (табл. 15; 18), что свидетельствует об активации компенсаторных процессов, хотя такого уровня АОА явно не достаточно.

Анализ содержания в крови маркеров системы нейродеструкции-нейрорепарации показал следующее (табл. 16). Уровень глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP) в кровотоке пациентов при неосложненном синдроме отмены превышал контрольные значения более чем в 20 раз ( $p < 0,0001$ ), а при делирии – в 24 раза ( $p < 0,0001$ ), различия между исследуемыми группами также являются значимыми ( $p < 0,05$ ). Повышение показателя GFAP указывает на патологический процесс астроглиоза в головном мозге, так как данный параметр является основным иммуноцитохимическим маркером астроцитов [159].

Через две недели уровень GFAP в 1,4 раза снизился ( $p=0,04$ ) при простом абстинентном синдроме, после перенесенного делирия наблюдалась только тенденция к уменьшению показателя (табл. 18), он по-прежнему в 21 раз превышал результаты контрольной группы ( $p < 0,0001$ ) (табл. 17). Это характеризует нейродеструкцию, как весьма продолжительный процесс.

Уровень антител к NR2 субъединице NMDA рецептора был увеличенным при неосложненной абстиненции, по сравнению с контролем, в 2,7 раза ( $p < 0,0001$ ), при алкогольном делирии – в 2,3 раза ( $p < 0,0001$ ) (табл. 16). Данный маркер также является отражением нейродеструкции и вовлечения глутаматергической системы головного мозга в патологический процесс. После лечения уровень NR2 antibody снижался в обеих группах пациентов, при этом более значимые изменения наблюдались у больных с алкогольным делирием ( $p=0,03$ ) (табл. 17), хотя также не достигали

показателей контроля. При сравнении между собой двух основных групп по данному лабораторному маркеру весомых различий получено не было.

В состоянии синдрома отмены помимо роста показателей нейродеструкции отмечалось увеличение в крови содержания мозгового нейротрофического фактора (BDNF), который играет важную нейропротекторную роль, направленную на защиту головного мозга от повреждающих факторов нейродеструкции (табл. 16). Так, при простой абстиненции уровень BDNF превышал контрольные значения в 2,3 раза ( $p < 0,0001$ ), при абстиненции с делирием – в 2,6 раза ( $p < 0,0001$ ). За две недели терапии содержание BDNF при неосложненном синдроме отмены практически не менялось, при алкогольном психозе – имело четкую тенденцию к снижению (табл. 18). Показатели в обеих группах вновь превышали значения контроля ( $p < 0,0001$ ), между группами пациентов значимых отличий не получено (табл. 17).

Представленные данные свидетельствуют о серьезном нарушении баланса в обеих системах: ПОЛ-антиоксиданты и нейродеструкция-нейрорепарация. Изучаемые процессы, вероятно, приводят к повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера не только при синдроме отмены, но и в постабстинентном периоде; результаты исследования подтверждают также глутаматергическую концепцию развития когнитивных нарушений у больных алкоголизмом. При этом нейродеструкция является продолжительной и сопровождается недостаточностью процессов нейрорепарации, особенно после перенесенного алкогольного делирия.

Таблица 14

**Показатели перекисного окисления и антиоксидантной защиты у здоровых и пациентов с синдромом отмены алкоголя (неосложненным и осложненным делирием) до лечения**

Показатель (ед. измерения)	Группа	Me (25; 75)	Критерий Манна-Уитни с группой контроля	Критерий Манна-Уитни между группами
ТБК (мкмоль/мг липидов)	Контроль (n=35)	2,12 (1,82; 2,16)		0,55470; p=0,579100
	F 10.302 (n=35)	2,75 (2,02; 2,84)	2,48768; <b>p=0,012858</b>	
	F 10.40 (n=25)	3,04 (2,09; 3,34)	2,40071; <b>p=0,016364</b>	
АОА (%)	Контроль (n=35)	58,65 (52,38; 60,61)		1,99692; <b>p=0,045835</b>
	F 10.302 (n=35)	50,74 (44,16; 51,51)	2,42222; <b>p=0,015427</b>	
	F 10.40 (n=25)	44,58 (29,87; 50,36)	2,69348; <b>p=0,007071</b>	

Таблица 15

**Показатели перекисного окисления и антиоксидантной защиты у здоровых и пациентов с синдромом отмены алкоголя (неосложненным и осложненным делирием) после 14 дней лечения**

Показатель (ед. измерения)	Группа	Me (25; 75)	Критерий Манна-Уитни с группой контроля	Критерий Манна-Уитни между группами
ТБК (мкмоль/мг липидов)	Контроль (n=35)	2,12 (1,82; 2,16)		0,33284; p=0,739270
	F 10.302 (n=35)	2,80 (2,05; 3,30)	2,44404; <b>p=0,014524</b>	
	F 10.40 (n=25)	3,09 (1,96; 3,30)	2,37144; <b>p=0,017720</b>	
АОА (%)	Контроль (n=35)	58,65 (52,38; 60,61)		1,33128; p=0,183098
	F 10.302 (n=35)	51,08 (32,90; 54,97)	1,74574; p=0,080857	
	F 10.40 (n=25)	57,79 (43,72; 60,60)	0,67337; p=0,500712	

*Примечание:* жирным шрифтом выделены значимые результаты.

**Показатели нейромаркеров у здоровых и пациентов с синдромом отмены алкоголя (неосложненным и осложненным делирием) до лечения**

<b>Показатель (ед. измерения)</b>	<b>Группа</b>	<b>Me (25; 75)</b>	<b>Критерий Манна-Уитни с группой контроля</b>	<b>Критерий Манна-Уитни между группами</b>
GFAP (нг/мл)	Контроль (n=35)	0,13 (0,09; 0,42)		
	F 10.302 (n=35)	2,63 (1,76; 4,46)	7,02307; <b>p=0,000000</b>	1,98785; <b>p=0,046829</b>
	F 10.40 (n=25)	3,07 (2,16; 4,06)	6,38988; <b>p=0,000000</b>	
NR2 antibody (нг/мл)	Контроль (n=35)	0,77 (0,63; 0,99)		
	F 10.302 (n=35)	1,83 (1,02; 2,32)	4,69460; <b>p=0,000003</b>	0,39245; p=0,594725
	F 10.40 (n=25)	1,73 (1,36; 2,50)	6,19119; <b>p=0,000000</b>	
BDNF (нг/мл)	Контроль (n=35)	11,90 (10,19; 14,68)		
	F 10.302 (n=35)	27,91 (21,22; 42,88)	6,10675; <b>p=0,000000</b>	0,29007; p=0,771761
	F 10.40 (n=25)	31,02 (21,96; 45,80)	5,84944; <b>p=0,000000</b>	

*Примечание:* жирным шрифтом выделены значимые результаты.

**Показатели нейромаркеров у здоровых и пациентов с синдромом отмены алкоголя (неосложненным и осложненным делирием) после 14 дней лечения**

<b>Показатель (ед. измерения)</b>	<b>Группа</b>	<b>Me (25; 75)</b>	<b>Критерий Манна-Уитни с группой контроля</b>	<b>Критерий Манна-Уитни между группами</b>
GFAP (нг/мл)	Контроль (n=35)	0,13 (0,09; 0,42)		2,09876; <b>p=0,035839</b>
	F 10.302 (n=35)	1,87 (1,35; 3,16)	7,02307; <b>p=0,000000</b>	
	F 10.40 (n=25)	2,76 (2,20; 3,87)	6,38988; <b>p=0,000000</b>	
NR2 antibody (нг/мл)	Контроль (n=35)	0,77 (0,63; 0,99)		0,27301; p=0,784846
	F 10.302 (n=35)	1,56 (0,78; 2,33)	4,07953; <b>p=0,000045</b>	
	F 10.40 (n=25)	1,45 (1,08; 1,80)	4,90368; <b>p=0,000001</b>	
BDNF (нг/мл)	Контроль (n=35)	11,90 (10,19; 14,68)		0,91288; p=0,361309
	F 10.302 (n=35)	26,27 (21,59; 33,59)	6,25758; <b>p=0,000000</b>	
	F 10.40 (n=25)	26,92 (24,08; 33,30)	6,37399; <b>p=0,000000</b>	

*Примечание:* жирным шрифтом выделены значимые результаты.

**Показатели перекисного окисления, антиоксидантной защиты и нейромаркеры у пациентов с синдромом отмены алкоголя (неосложненным и осложненным делирием) в динамике в процессе лечения**

<b>Показатель (ед. измерения)</b>	<b>Группа</b>	<b>До лечения</b>	<b>Через 14 дней</b>	<b>Критерий Вилкоксона между группами</b>
ТБК (мкмоль/мг липидов)	F 10.302 (n=35)	2,75 (2,02; 2,84)	2,80 (2,05; 3,30)	1,164322; p=0,244295
	F 10.40 (n=25)	3,04 (2,09; 3,34)	3,09 (1,96; 3,30)	0,050969; p=0,959354
АОА (%)	F 10.302 (n=35)	50,74 (44,16; 51,51)	51,08 (32,90; 54,97)	0,397573; p=0,690945
	F 10.40 (n=25)	44,58 (29,87; 50,36)	57,79 (43,72; 60,60)	1,987624; <b>p=0,046854</b>
GFAP (нг/мл)	F 10.302 (n=35)	2,63 (1,76; 4,46)	1,87 (1,35; 3,16)	2,075582; <b>p=0,037933</b>
	F 10.40 (n=25)	3,07 (2,16; 4,06)	2,76 (2,20; 3,87)	1,581578; p=0,113747
NR2 antibody (нг/мл)	F 10.302 (n=35)	1,83 (1,02; 2,32)	1,56 (0,78; 2,33)	0,673162; p=0,500845
	F 10.40 (n=25)	1,73 (1,36; 2,50)	1,45 (1,08; 1,80)	2,129047; <b>p=0,033251</b>
BDNF (нг/мл)	F 10.302 (n=35)	27,91 (21,22; 42,88)	26,27 (21,59; 33,59)	1,570711; p=0,116251
	F 10.40 (n=25)	31,02 (21,96; 45,80)	26,92 (24,08; 33,30)	0,319357; p=0,749456

*Примечание:* жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Представленные в таблицах 14-18 изменения показателей перекисного окисления и антиоксидантной защиты, нейромаркеров у больных алкоголизмом с синдромом отмены алкоголя свидетельствуют о выраженном и продолжительном характере патологических изменений, которые сохраняются даже в постабстинентном периоде.

Таким образом, у больных алкоголизмом при синдроме отмены алкоголя регистрируются проявления дисбаланса в системе перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, преобладание процессов нейродеструкции над процессами нейрорепарации. Полученные результаты свидетельствуют о наличии таких патологических изменений не только в состоянии алкогольного делирия, но и при неосложненной абстиненции, они отличаются только выраженностью имеющихся нарушений.

По всей вероятности, усиление свободнорадикальных процессов и снижение антиоксидантной защиты может являться важным патогенетическим звеном, приводящим к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера и образованию аутоантител к нейроспецифическим белкам; повышению нейродеструктивных процессов в головном мозге, выражающихся в росте уровня глиального фибриллярного кислого протеина более чем в 20 раз и уровня антител к NR2 субъединице NMDA рецептора в 2 раза. Компенсаторно происходит увеличение содержания мозгового нейротрофического фактора, величины которого недостаточно, особенно при синдроме отмены алкоголя с делирием. При этом все представленные изменения показателей сохраняются даже через две недели стандартной терапии и купирования острых проявлений синдрома отмены.

Поэтому, ввиду выраженности и длительности патологических изменений при синдроме отмены алкоголя, логично предположить целесообразность разработки и внедрения медикаментозной коррекции имеющихся нарушений в клинические рекомендации и стандарты терапии острых алкогольных расстройств.

### **3.3. Когнитивные функции у пациентов с алкогольной зависимостью при синдроме отмены алкоголя (неосложненном и осложненном делирием).**

Наиболее чувствительными к действию алкоголя являются клетки головного мозга, что в свою очередь приводит к нарушению неврологических и психических функций. У больных алкогольной зависимостью наблюдаются нарушения когнитивных функций от легких до выраженных. Которые сопровождаются формированием стойкой органической патологии головного мозга и проявляющиеся признаками деградации личности. Даже при длительном воздержании от потребления алкогольных напитков у пациентов сохраняются расстройства памяти, внимания, мышления, иногда данные изменения необратимы [183; 166]. Наиболее выраженные и длительные когнитивные изменения наблюдаются у лиц перенесших алкогольный психоз [1; 151].

Скрининг когнитивных нарушений у пациентов с зависимостями, обращающимися за медицинской помощью, является весьма важным, поскольку когнитивная дисфункция может снизить общую эффективность программ реабилитации и, следовательно, увеличить частоту рецидивов.

Французские исследователи провели сравнение двух методик, направленных на выявление когнитивных нарушений: МоСА-тест (Монреальская шкала оценки когнитивных функций), который широко используется у пациентов с неврологическими заболеваниями, и BEARNI (краткая оценка связанных с алкоголем нейропсихологических нарушений). Последняя уже используется у пациентов с расстройствами, связанными с употреблением алкоголя. Полученные результаты свидетельствуют о том, что и МоСА-тест и BEARNI являются инструментами скрининга, которые выявляют пациентов-алкоголиков с когнитивными нарушениями. Тем не менее, при обычном использовании МоСА-тест оказался более подходящим, учитывая низкую специфичность BEARNI при умеренной когнитивной дисфункции [191]. В исследовании, проводимом австралийскими авторами с

использованием МоСА-теста, было выяснено, что у пациентов наркологического стационара с алкогольной и наркотической зависимостью данная методика может дать более объективную информацию о состоянии когнитивных функций у больного, в том числе для оценки эффекта от терапии [176].

Поэтому выбор данного метода при выполнении настоящего исследования является вполне обоснованным.

Так, после купирования основных проявлений синдрома отмены (на 4 сутки от поступления в стационар) количество набранных баллов по МоСА в исследуемых группах было существенно ниже контрольных значений: при неосложненном абстинентном синдроме в 1,3 раза ( $p=0,000001$ ), при алкогольном делирии – в 1,5 раза ( $p=0,000001$ ). Различия между исследуемыми группами пациентов являются значимыми ( $p=0,048$ ) (табл. 19; рис. 3). Через две недели терапии, в конце постабстинентного периода (при повторном тестировании) показатели улучшались в обеих группах ( $p=0,0001$ ), но по-прежнему были существенно ниже значений контрольной группы: при неосложненном синдроме отмены в 1,2 раза ( $p=0,000001$ ), у пациентов, перенесших делирий, в 1,3 раза соответственно ( $p=0,000001$ ). Различия между группами больных в этот период также являются значимыми ( $p=0,023$ ) (табл. 20; рис. 3).

Следовательно, у больных алкогольной зависимостью имеются выраженные когнитивные нарушения, которые в процессе терапии улучшаются, но все равно не достигают контрольных значений. При этом когнитивный дефицит у пациентов, перенесших алкогольный делирий более выраженный, что, вероятнее всего, связано с более существенным поражением головного мозга. Этому также способствует и преобладание процессов нейродеструкции над процессами нейрорепарации (детально описанными выше).

Таблица 19

**Показатели МоСА-теста у здоровых и пациентов с синдромом отмены алкоголя (неосложненным и осложненным делирием) на 4 и 14 день лечения**

Показатель (ед. измерения)	Группа	Me (25; 75)	Критерий Манна-Уитни с группой контроля	Критерий Манна-Уитни между группами
<b>4 день терапии</b>				
МоСА-тест (баллы)	Контроль (n=35)	29,00 (28,00; 30,00)		1,97110; <b>p=0,048713</b>
	F 10.302 (n=35)	21,50 (19,00; 24,00)	7,17154; <b>p=0,000000</b>	
	F 10.40 (n=25)	19,00 (16,00; 21,00)	6,55683; <b>p=0,000000</b>	
<b>14 день терапии</b>				
МоСА-тест (баллы)	Контроль (n=35)	29,00 (28,00; 30,00)		2,26254; <b>p=0,023664</b>
	F 10.302 (n=35)	25,00 (23,00; 28,00)	5,34133; <b>p=0,000000</b>	
	F 10.40 (n=25)	23,00 (21,00; 26,00)	6,10952; <b>p=0,000000</b>	

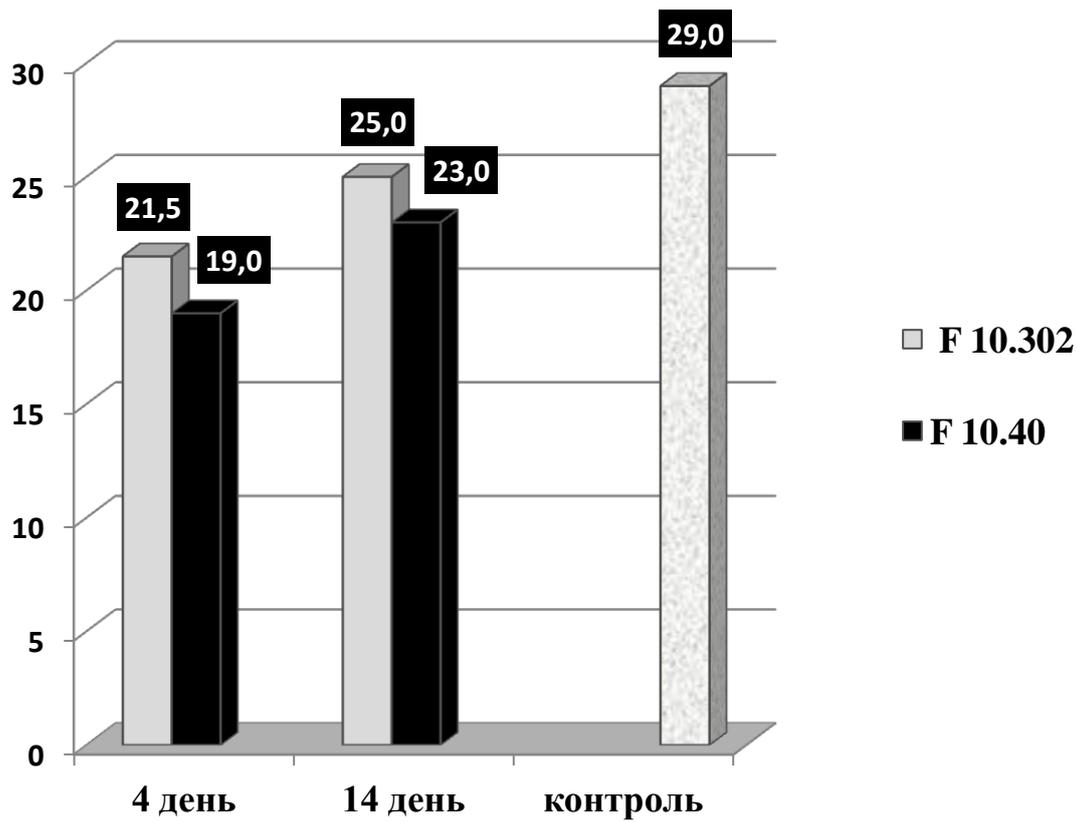
Примечание: жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Таблица 20

**Показатели МоСА-теста у пациентов с синдромом отмены алкоголя (неосложненным и осложненным делирием) в динамике в процессе лечения**

Показатель (ед. измерения)	Группа	4 день	14 день	Критерий Вилкоксона между группами
МоСА-тест (баллы)	F 10.302 (n=35)	21,50 (19,00; 24,00)	25,00 (23,00; 28,00)	4,609289; <b>p=0,000004</b>
	F 10.40 (n=25)	19,00 (16,00; 21,00)	23,00 (21,00; 26,00)	3,545280; <b>p=0,000392</b>

Примечание: жирным шрифтом выделены значимые результаты.



**Рис. 3. Когнитивные функции по результатам MoCA-теста у пациентов с алкогольной зависимостью при разных вариантах синдрома отмены алкоголя в динамике (Me)**

### **3.4. Взаимосвязь показателей микроциркуляции, перекисного окисления липидов, нейромаркеров и когнитивных функций при синдроме отмены алкоголя (неосложненном и осложненном делирием).**

Для оценки связей между всеми представленными в прошлых разделах количественными показателями использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена, значимым признавался результат  $r_s > 0,3$  при  $p < 0,05$ .

Результаты корреляционного анализа представлены в таблицах 21-26.

Что касается инструментальных показателей тока крови в микроциркуляторном русле, то связи между ними вполне закономерны и однотипны. Коэффициент вариации ( $K_v$ ) и среднее колебание перфузии ( $\sigma$ ) являются взаимозависимыми, что подтверждено сильными положительными корреляционными связями во всех исследуемых группах (табл. 21). Общий показатель микроциркуляции (ПМ), отражающий скорость тока крови в микроциркуляторном русле, также демонстрирует тесную связь с  $K_v$  и  $\sigma$  в остром состоянии синдрома отмены и особенно через 14 дней после перенесенного алкогольного делирия (что дополняет описанные в соответствующем разделе изменения этих характеристик, более выраженные после алкогольного психоза).

Показатель шунтирования (ПШ) имеет отрицательные корреляционные зависимости с ПМ,  $K_v$  и  $\sigma$ , и, особенно, с величиной нейрогенного тонуса (НТ) прекапиллярных резистентных микрососудов ( $r$  от  $-0,45$  до  $-0,75$ ). При этом он тесно взаимосвязан с изменением миогенного тонуса (МТ) метартериол и прекапиллярных сфинктеров (от  $+0,35$  до  $+0,65$ ), максимально у пациентов с синдромом отмены, осложненным делирием. Соответственно, миогенный тонус демонстрирует отрицательные взаимосвязи с показателем микроциркуляции, коэффициентом вариации и средним колебанием перфузии (последние отражают силу локальных механизмов воздействия на микрокровоток), более сильные связи получены в 1-ый день госпитализации и на 14-й день после делириозного расстройства (табл. 21).

**Взаимосвязи (результаты корреляции Спирмена) между инструментальными показателями микроциркуляции у пациентов с синдромом отмены алкоголя**

<b>Показатель</b>	<b>ПМ</b>	<b>Kv</b>	<b>σ</b>	<b>ПШ</b>	<b>НТ</b>	<b>МТ</b>
<b>Ф 10.302, 1 день</b>						
ПМ	1,000000	<b>0,306895</b>	<b>0,428249</b>	-0,054120	-0,091449	<b>-0,398420</b>
Kv	<b>0,306895</b>	1,000000	<b>0,845922</b>	<b>-0,425322</b>	0,237339	<b>-0,424202</b>
σ	<b>0,428249</b>	<b>0,845922</b>	1,000000	<b>-0,479512</b>	0,156610	<b>-0,584657</b>
ПШ	-0,054120	<b>-0,425322</b>	<b>-0,479512</b>	1,000000	<b>-0,711108</b>	<b>0,518735</b>
НТ	-0,091449	0,237339	0,156610	<b>-0,711108</b>	1,000000	0,129221
МТ	<b>-0,398420</b>	<b>-0,424202</b>	<b>-0,584657</b>	<b>0,518735</b>	0,129221	1,000000
<b>Ф 10.40, 1 день</b>						
ПМ	1,000000	<b>0,520431</b>	<b>0,526334</b>	-0,271546	0,070572	<b>-0,340003</b>
Kv	<b>0,520431</b>	1,000000	<b>0,748846</b>	<b>-0,549838</b>	<b>0,345950</b>	<b>-0,550958</b>
σ	<b>0,526334</b>	<b>0,748846</b>	1,000000	<b>-0,301984</b>	0,177801	<b>-0,357790</b>
ПШ	-0,271546	<b>-0,549838</b>	<b>-0,301984</b>	1,000000	<b>-0,750772</b>	<b>0,645459</b>
НТ	0,070572	<b>0,345950</b>	0,177801	<b>-0,750772</b>	1,000000	-0,055337
МТ	<b>-0,340003</b>	<b>-0,550958</b>	<b>-0,357790</b>	<b>0,645459</b>	-0,055337	1,000000
<b>Ф 10.302, 14 день</b>						
ПМ	1,000000	-0,005348	<b>0,450685</b>	-0,153962	0,018553	0,020391
Kv	-0,005348	1,000000	<b>0,488425</b>	<b>-0,619144</b>	<b>0,551517</b>	-0,072366
σ	<b>0,450685</b>	<b>0,488425</b>	1,000000	-0,289397	0,226513	-0,059010
ПШ	-0,153962	<b>-0,619144</b>	-0,289397	1,000000	<b>-0,750314</b>	<b>0,347252</b>
НТ	0,018553	<b>0,551517</b>	0,226513	<b>-0,750314</b>	1,000000	0,152933
МТ	0,020391	-0,072366	-0,059010	<b>0,347252</b>	0,152933	1,000000

F 10.40, 14 день						
ПМ	1,000000	<b>0,756985</b>	<b>0,777381</b>	<b>-0,658871</b>	0,261773	<b>-0,312541</b>
Kv	<b>0,756985</b>	1,000000	<b>0,993175</b>	<b>-0,707928</b>	0,213706	<b>-0,374919</b>
$\sigma$	<b>0,777381</b>	<b>0,993175</b>	1,000000	<b>-0,724804</b>	0,237167	<b>-0,376341</b>
ПШ	<b>-0,658871</b>	<b>-0,707928</b>	<b>-0,724804</b>	1,000000	<b>-0,439837</b>	<b>0,514719</b>
НТ	0,261773	0,213706	0,237167	<b>-0,439837</b>	1,000000	<b>0,490419</b>
МТ	<b>-0,312541</b>	<b>-0,374919</b>	<b>-0,376341</b>	<b>0,514719</b>	<b>0,490419</b>	1,000000

*Примечание:* жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Корреляционные связи между лабораторными маркерами эндотелиальной дисфункции представлены в таблице 22; взаимосвязи лабораторных и инструментальных показателей – в таблице 23.

E-selectin, который отражает активацию эндотелия и локальные механизмы воспаления в нем, показал положительные корреляционные связи с количеством живых эндотелиальных клеток в крови (субпопуляция CEC-Living) при синдроме отмены алкоголя до лечения, а также с количеством активированных эндотелиальных клеток (AEC) на 14 день после делирия. Взаимосвязи с инструментальными параметрами тока крови в микроциркуляторном русле отсутствовали.

Эндотелин (1-21), обладающий вазоконстрикторными свойствами, оказался связан с числом субпопуляции мертвых циркулирующих эндотелиальных клеток (CEC-Dead) в 1-ый день синдрома отмены. Также он был прямо пропорционален общему показателю микроциркуляции (ПМ) во всех наблюдениях, что можно объяснить следующим образом: чем сильнее вазоконстрикция, тем выше ток крови в единицу времени в звене микроциркуляции.

Представленные данные раскрывают механизмы участия этих показателей в повреждении эндотелия и микроциркуляторных нарушениях при абстинентных расстройствах (табл. 22-23).

Количество циркулирующих эндотелиальных клеток зависит от величины их популяций, что логично подтверждено высокими корреляционными связями между этими параметрами, особенно при алкогольном делирии. При этом в целом они не связаны с параметрами тока крови. В тоже время, число ростковых эндотелиальных клеток в крови (ЕСР) оказалось прямо пропорционально количеству мертвых (CEC-Dead) и активированных (AEC), а также зависело от величины локальных механизмов регуляции тока крови при синдроме отмены алкоголя с делирием (табл. 22-23). Полученные результаты также вполне закономерны.

**Взаимосвязи (результаты корреляции Спирмена) между лабораторными показателями микроциркуляции у пациентов с синдромом отмены алкоголя**

Показатель	E-selectin	Endotelin	CEC	CEC-Living	CEC-Dead	ЕСР	АЕС
<b>Г 10.302, 1 день</b>							
E-selectin	1,000000	0,023063	-0,063566	<b>0,319893</b>	-0,296307	0,269665	-0,078026
Endotelin-1-21	0,023063	1,000000	0,060226	<b>-0,394989</b>	<b>0,439372</b>	0,134085	0,130905
CEC	-0,063566	0,060226	1,000000	<b>0,718724</b>	<b>0,524064</b>	0,105359	0,070362
CEC-Living	<b>0,319893</b>	<b>-0,394989</b>	<b>0,718724</b>	1,000000	-0,117534	-0,074414	-0,064162
CEC-Dead	-0,296307	<b>0,439372</b>	<b>0,524064</b>	-0,117534	1,000000	<b>0,319266</b>	0,167034
ЕСР	0,269665	0,134085	0,105359	-0,074414	<b>0,319266</b>	1,000000	<b>0,575625</b>
АЕС	-0,078026	0,130905	0,070362	-0,064162	0,167034	<b>0,575625</b>	1,000000
<b>Г 10.40, 1 день</b>							
E-selectin	1,000000	-0,145716	0,128535	<b>0,305690</b>	-0,219164	0,124100	-0,142125
Endotelin-1-21	-0,145716	1,000000	0,038580	-0,195440	<b>0,377808</b>	0,075052	-0,107427
CEC	0,128535	0,038580	1,000000	<b>0,873389</b>	<b>0,601052</b>	<b>0,405317</b>	0,242859
CEC-Living	<b>0,305690</b>	-0,195440	<b>0,873389</b>	1,000000	0,190629	0,268201	0,171757
CEC-Dead	-0,219164	<b>0,377808</b>	<b>0,601052</b>	0,190629	1,000000	<b>0,377247</b>	0,205272
ЕСР	0,124100	0,075052	<b>0,405317</b>	0,268201	<b>0,377247</b>	1,000000	<b>0,652448</b>
АЕС	-0,142125	-0,107427	0,242859	0,171757	0,205272	<b>0,652448</b>	1,000000
<b>Г 10.302, 14 день</b>							
E-selectin	1,000000	-0,020727	0,159753	0,044716	0,202823	-0,062386	<b>0,387912</b>
Endotelin-1-21	-0,020727	1,000000	<b>-0,313214</b>	-0,291398	-0,199347	-0,190904	-0,216659
CEC	0,159753	<b>-0,313214</b>	1,000000	<b>0,649139</b>	<b>0,494401</b>	<b>0,386609</b>	<b>0,546780</b>
CEC-Living	0,044716	-0,291398	<b>0,649139</b>	1,000000	-0,182148	0,060752	0,223305

CEC-Dead	0,202823	-0,199347	<b>0,494401</b>	-0,182148	1,000000	<b>0,526610</b>	<b>0,535765</b>
ECP	-0,062386	-0,190904	<b>0,386609</b>	0,060752	<b>0,526610</b>	1,000000	<b>0,507793</b>
AEC	<b>0,387912</b>	-0,216659	<b>0,546780</b>	0,223305	<b>0,535765</b>	<b>0,507793</b>	1,000000
<b>F 10.40, 14 день</b>							
E-selectin	1,000000	-0,140900	-0,057554	0,251468	-0,244045	0,036665	-0,081966
Endotelin-1-21	-0,140900	1,000000	-0,020715	0,089861	0,061243	0,001528	-0,023894
CEC	-0,057554	-0,020715	1,000000	<b>0,722733</b>	<b>0,823030</b>	<b>0,821187</b>	<b>0,707263</b>
CEC-Living	0,251468	0,089861	<b>0,722733</b>	1,000000	<b>0,361712</b>	<b>0,586812</b>	<b>0,460539</b>
CEC-Dead	-0,244045	0,061243	<b>0,823030</b>	<b>0,361712</b>	1,000000	<b>0,730408</b>	<b>0,691139</b>
ECP	0,036665	0,001528	<b>0,821187</b>	<b>0,586812</b>	<b>0,730408</b>	1,000000	<b>0,889117</b>
AEC	-0,081966	-0,023894	<b>0,707263</b>	<b>0,460539</b>	<b>0,691139</b>	<b>0,889117</b>	1,000000

Примечание: жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Таблица 23

**Взаимосвязи (результаты корреляции Спирмена) между инструментальными и лабораторными показателями микроциркуляции у пациентов с синдромом отмены алкоголя**

Показатель	ПМ	Kv	$\sigma$	ПШ	НТ	МТ
<b>F 10.302, 1 день</b>						
E-selectin	0,164480	-0,142045	-0,127674	-0,008697	0,081230	-0,021561
Endotelin-1-21	<b>0,390120</b>	0,054817	0,135874	0,062892	-0,136565	-0,057083
CEC	-0,219694	0,156072	0,077953	-0,206596	<b>0,384675</b>	0,016480
CEC-Living	<b>-0,373944</b>	0,017233	-0,014388	-0,065305	0,118390	0,060827
CEC-Dead	0,246536	0,136473	0,091262	-0,136166	0,193229	-0,061104
ECP	0,196315	-0,181350	-0,018371	-0,134608	0,150869	-0,156179
AEC	0,085527	-0,187671	-0,005100	0,101995	-0,201729	-0,046926

<b>F 10.40, 1 день</b>						
E-selectin	-0,292016	-0,050940	-0,213370	0,012310	0,216818	0,246238
Endotelin-1-21	<b>0,316832</b>	-0,298957	-0,060896	0,223572	-0,142735	0,063644
CEC	0,135071	-0,137104	0,101817	0,253686	-0,085337	<b>0,360879</b>
CEC-Living	-0,048329	-0,236121	-0,009426	<b>0,324594</b>	-0,124979	<b>0,423038</b>
CEC-Dead	0,243538	0,023815	0,065415	0,071974	-0,057920	0,099089
ECP	0,223349	0,103014	<b>0,383947</b>	0,282990	-0,035499	<b>0,441243</b>
AEC	<b>0,428524</b>	0,180510	<b>0,400855</b>	0,062082	0,016803	0,161027
<b>F 10.302, 14 день</b>						
E-selectin	0,212919	-0,071190	0,152779	-0,244143	-0,022896	<b>-0,369516</b>
Endotelin-1-21	<b>0,363591</b>	-0,189553	-0,067380	-0,062850	-0,016717	0,045553
CEC	-0,274268	-0,029671	0,045272	0,077801	-0,152390	-0,138810
CEC-Living	<b>-0,366218</b>	0,120583	-0,208812	0,062804	-0,284231	<b>-0,371913</b>
CEC-Dead	0,044665	-0,020316	<b>0,309013</b>	0,007313	0,033751	-0,019730
ECP	0,015219	-0,225664	0,037003	<b>0,363197</b>	<b>-0,320447</b>	-0,022367
AEC	-0,100988	-0,090081	0,101431	0,129676	-0,203594	-0,178816
<b>F 10.40, 14 день</b>						
E-selectin	0,152647	0,187723	0,210526	-0,023388	-0,038961	0,053914
Endotelin-1-21	<b>0,346849</b>	-0,207927	-0,185895	-0,113208	-0,203313	-0,233268
CEC	0,185873	<b>0,366863</b>	<b>0,413547</b>	<b>-0,379728</b>	0,230394	-0,127930
CEC-Living	-0,010396	0,228070	0,271043	-0,085283	-0,159792	-0,128005
CEC-Dead	0,265562	0,241330	0,269579	<b>-0,453169</b>	0,249436	-0,190903
ECP	0,268782	<b>0,373291</b>	<b>0,418169</b>	<b>-0,369402</b>	0,155406	-0,167540
AEC	0,096229	0,197384	0,223731	-0,184571	0,131328	0,031201

*Примечание:* жирным шрифтом выделены значимые результаты.

В таблице 24 представлены результаты корреляционного анализа между показателями ПОЛ, антиоксидантной защиты и нейромаркерами.

Таблица 24

**Взаимосвязи (результаты корреляции Спирмена) между показателями перекисного окисления липидов и нейромаркерами у пациентов с синдромом отмены алкоголя**

Показатель	ТБК	АОА	GFAP	NR2 antibody	BDNF
<b>F 10.302, 1 день</b>					
ТБК	1,000000	-0,014742	<b>0,546013</b>	<b>0,493252</b>	<b>0,672393</b>
АОА	-0,014742	1,000000	0,047853	-0,030675	<b>0,415951</b>
GFAP	<b>0,546013</b>	0,047853	1,000000	<b>0,584775</b>	0,084232
NR2 antibody	<b>0,493252</b>	-0,030675	<b>0,584775</b>	1,000000	<b>0,490976</b>
BDNF	<b>0,672393</b>	<b>0,415951</b>	0,084232	<b>0,490976</b>	1,000000
<b>F 10.40, 1 день</b>					
ТБК	1,000000	0,157738	<b>0,368026</b>	<b>0,336197</b>	<b>0,313314</b>
АОА	0,157738	1,000000	-0,022946	0,044412	<b>0,391425</b>
GFAP	<b>0,368026</b>	-0,022946	1,000000	<b>0,310778</b>	<b>-0,338693</b>
NR2 antibody	<b>0,336197</b>	0,044412	<b>0,310778</b>	1,000000	<b>0,460250</b>
BDNF	<b>0,313314</b>	<b>0,391425</b>	<b>-0,338693</b>	<b>0,460250</b>	1,000000
<b>F 10.302, 14 день</b>					
ТБК	1,000000	-0,296069	0,203806	0,227134	-0,095764
АОА	-0,296069	1,000000	<b>-0,534641</b>	<b>-0,510117</b>	-0,275904
GFAP	0,203806	<b>-0,534641</b>	1,000000	<b>0,382218</b>	0,299131
NR2 antibody	0,227134	<b>-0,510117</b>	<b>0,382218</b>	1,000000	<b>0,356647</b>
BDNF	-0,095764	-0,275904	0,299131	<b>0,356647</b>	1,000000
<b>F 10.40, 14 день</b>					
ТБК	1,000000	-0,128603	0,212546	0,058954	<b>0,337510</b>
АОА	-0,128603	1,000000	0,056130	0,107670	0,137169
GFAP	0,212546	0,056130	1,000000	<b>0,360531</b>	0,032195
NR2 antibody	0,058954	0,107670	<b>0,360531</b>	1,000000	0,223962
BDNF	<b>0,337510</b>	0,137169	0,032195	0,223962	1,000000

*Примечание:* жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Как видно из таблицы 24, при корреляционном анализе выявлена положительная зависимость между величиной ТБК-активных продуктов (которые свидетельствуют об усилении процессов перекисного окисления липидов) и всеми нейромаркерами, как нейродеструкции, так и нейрорепарации, в 1-ый день синдрома отмены алкоголя. На 14-ый день определена такая взаимосвязь только с BDNF и только после перенесенного делирия. С величиной антиоксидантной защиты связей (АОА) не выявлено.

В тоже время, антиоксидантная активность продемонстрировала положительную взаимосвязь с мозговым нейротрофическим фактором BDNF в остром состоянии отмены, чего не наблюдалось через 14 дней. При этом противоположное взаимовлияние зарегистрировано с маркерами нейродеструкции при неосложненной абстиненции на 14 день терапии, но такого явления не наблюдалось после делириозного расстройства (табл. 24).

Указанные факты подтверждают усиление свободнорадикальных процессов при синдроме отмены алкоголя, которые способствуют повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера и возникновению нейродеструктивных процессов в головном мозге. Компенсаторно усиливаются процессы нейрорепарации. На 14-ый день лечения усилившаяся антиоксидантная активность приводит к снижению маркеров нейродеструкции при неосложненной абстиненции, после алкогольного делирия этих компенсаторных факторов недостаточно, что и приводит, вероятно, к более неблагоприятным исходам и выраженной когнитивной дисфункции у больных.

Что касается нейромаркеров (табл. 24), то GFAP и NR2 antibody были положительно связаны между собой при всех вариантах синдрома отмены, как до лечения (повышение), так и через 14 дней (снижение). Показатель BDNF продемонстрировал положительную связь с NR2 antibody, как в остром состоянии, так и после лечения. Полученные результаты подтверждают разнонаправленные механизмы повреждения мозга при алкогольной болезни, сопровождающиеся защитными проявлениями

нейрорепарации. При этом важным в настоящем исследовании был поиск возможного влияния нарушений в микроциркуляции крови и эндотелиальной дисфункции в частности на системы ПОЛ-антиоксидантная защита и нейродеструкция-нейрорепарация.

Расчет таких взаимосвязей представлен в таблице 25.

Так, E-селектин в 1-ый день синдрома отмены (неосложненного и осложненного делирием) имел положительную связь с величиной ПОЛ (ТБК-активные продукты), на 14-ый день такой связи уже не наблюдалось. Аналогично, до лечения этот показатель воспаления в эндотелии оказался прямо пропорционален содержанию антител к NR2 субъединице NMDA рецептора. Поэтому избыток E-селектина, опосредуя эндотелийзависимые процессы, усиливая ПОЛ, повышает проницаемость гематоэнцефалического барьера у больных алкоголизмом в состоянии синдрома отмены алкоголя и участвует в патологических процессах нейродеструкции вещества мозга.

Эндотелин (1-21) продемонстрировал отрицательную корреляцию с маркером нейрорепарации BDNF в 1-ый день синдрома отмены. Его значение при абстинентных расстройствах, вероятно, более существенное на ток крови в микроциркуляторном русле и опосредованное повреждение эндотелия.

Инструментальные показатели микроциркуляции показали следующее значение. ПМ во всех случаях обнаружил отрицательную взаимосвязь с величиной BDNF. Выявлены разнонаправленные влияния на показатели ПОЛ при алкогольном делирии (микроциркуляторные расстройства проходят быстрее, а воспаление поддерживается дольше, вероятно, благодаря аутоиммунному компоненту). Подтверждением этому предположению являются результаты корреляционного анализа маркеров ПОЛ с показателями локальных механизмов регуляции микрокровотока (Kv и  $\sigma$ ) при алкогольном делирии (табл. 25). ПШ, НТ и МТ не обнаружили последовательных значимых корреляций.

В тоже время, количество циркулирующих в крови эндотелиальных клеток, характеризующих повреждение эндотелия, в первую очередь мелких сосудов (например, гематоэнцефалического барьера), прямо пропорционально зависело от силы свободнорадикального повреждения (ПОЛ) в остром состоянии и через 2 недели лечения простой абстиненции. Через 14 дней лечения делирия такого не наблюдается – активность ПОЛ несколько снижается, а число СЕС продолжает увеличиваться, что говорит о срыве компенсаторных механизмов и длительности патологических процессов после перенесенного психоза. Также число СЕС положительно связано с содержанием глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP), что указывает на вовлеченность эндотелия в механизмы нейродеструкции (табл. 25). Аналогичные корреляционные связи можно наблюдать между содержанием субпопуляций циркулирующих эндотелиальных клеток и маркерами ПОЛ, нейродеструкции и нейрорепарации, за исключением второй точки (14-ый день) обследования лиц, перенесших алкогольный делирий, по обстоятельствам, описанным выше.

Представленные данные еще раз свидетельствуют о наличии серьезного влияния нарушений микроциркуляции, в частности, эндотелиальной дисфункции, на показатели процесса перекисного окисления липидов, «нейродеструкции-нейрорепарации», а в результате, на выраженность когнитивных расстройств и соматической патологии.

Корреляционный анализ между всеми исследуемыми биологическими маркерами и величиной когнитивных функций по МоСА-тесту на 14-ый день лечения представлен в таблице 26. Свое отрицательное влияние на когнитивную сферу при синдроме отмены алкоголя проявили E-селектин и показатели нейродеструкции – глиальный фибриллярный кислый протеин и антитела к NR2 субъединице NMDA рецептора. Если значение нейромаркеров было вполне предсказуемым, то показатель эндотелиальной дисфункции вновь подтверждает вовлеченность эндотелия в патогенез алкогольной болезни мозга.

**Взаимосвязи (результаты корреляции Спирмена) между показателями микроциркуляции, показателями ПОЛ и нейромаркерами у пациентов с синдромом отмены алкоголя**

Показатель	ТБК	АОА	GFAP	NR2 antibody	BDNF
<b>F 10.302, 1 день</b>					
ПМ	0,085381	<b>-0,487715</b>	-0,059679	-0,295361	<b>-0,375094</b>
Kv	0,277301	-0,284663	0,271914	0,066176	0,022727
$\sigma$	0,179141	-0,260123	0,044456	0,052139	0,009693
ПШ	-0,105846	0,183385	-0,011207	-0,146178	0,008195
НТ	0,130755	-0,010436	0,105976	0,230988	0,100786
МТ	-0,017188	0,229589	0,057501	0,027244	0,204580
E-selectin	<b>0,553375</b>	0,014724	-0,242500	<b>0,484626</b>	<b>0,485294</b>
Endotelin-1-21	0,114181	0,094537	0,176333	-0,062672	<b>-0,393474</b>
СЕС	<b>0,330755</b>	<b>0,403929</b>	<b>0,339440</b>	0,153898	-0,064068
СЕС-Living	0,217847	0,264000	<b>0,310466</b>	<b>0,472311</b>	<b>0,364230</b>
СЕС-Dead	0,008600	0,122850	0,135140	<b>-0,302022</b>	<b>-0,615808</b>
ЕСР	<b>-0,346516</b>	0,013589	-0,178415	-0,079888	<b>-0,329497</b>
АЕС	<b>-0,532348</b>	0,190393	-0,248804	-0,179511	-0,091626
<b>F 10.40, 1 день</b>					
ПМ	<b>-0,302003</b>	-0,179129	-0,131737	-0,162791	<b>-0,342930</b>
Kv	-0,096156	<b>-0,486695</b>	-0,227506	-0,019491	-0,145299
$\sigma$	-0,178997	<b>-0,356515</b>	-0,077160	0,053352	-0,120704
ПШ	-0,263318	0,221897	-0,068777	0,222640	<b>0,305693</b>
НТ	0,280003	0,031111	-0,134190	-0,211545	-0,152766
МТ	-0,182090	<b>0,383425</b>	-0,141342	0,087224	0,284542
E-selectin	<b>0,366277</b>	-0,213021	-0,259665	<b>0,318003</b>	0,142564
Endotelin-1-21	0,274818	-0,283707	0,018141	-0,049264	<b>-0,362015</b>
СЕС	<b>0,448893</b>	-0,093334	<b>0,365667</b>	-0,186665	0,087747
СЕС-Living	<b>0,435462</b>	0,066024	<b>0,379356</b>	0,010968	<b>0,335505</b>
СЕС-Dead	-0,200452	-0,263280	0,163018	-0,227487	-0,264723
ЕСР	<b>-0,545742</b>	-0,220396	-0,070395	-0,038205	-0,150718
АЕС	-0,094384	0,017978	-0,125440	0,272886	0,279064
<b>F 10.302, 14 день</b>					
ПМ	-0,226659	-0,017791	0,142392	-0,065770	<b>-0,376870</b>
Kv	0,223450	0,272226	0,106952	0,047965	-0,100602
$\sigma$	-0,195946	0,187730	0,079231	-0,202775	<b>-0,431759</b>
ПШ	<b>-0,599877</b>	0,152855	-0,189592	-0,096561	0,082162

HT	0,131369	0,017167	0,222278	-0,086244	-0,138548
MT	<b>-0,616330</b>	<b>0,340895</b>	-0,084399	-0,299515	0,015877
E-selectin	0,160835	0,104231	0,053142	0,009025	0,176471
Endotelin-1-21	-0,187462	-0,158379	-0,041789	0,000502	-0,030422
CEC	<b>0,577164</b>	<b>-0,373617</b>	<b>0,382124</b>	-0,063705	<b>0,331072</b>
CEC-Living	<b>0,456845</b>	-0,269091	0,164797	0,256344	<b>0,451182</b>
CEC-Dead	0,212216	-0,234136	<b>0,431838</b>	-0,101084	0,000336
ECP	-0,002475	-0,006799	0,073652	-0,002186	-0,111151
AEC	0,222879	0,063873	0,199405	0,100052	0,224267
<b>F 10.40, 14 день</b>					
ПМ	<b>-0,720006</b>	<b>0,355865</b>	0,015605	0,116959	<b>-0,465736</b>
Kv	<b>-0,769662</b>	0,063449	0,149545	0,160494	-0,235791
$\sigma$	<b>-0,736558</b>	0,080001	0,182764	0,181670	-0,243665
ПШ	<b>0,596687</b>	<b>-0,433703</b>	-0,099698	-0,089812	-0,083742
HT	0,129656	0,184829	<b>0,378291</b>	<b>0,356609</b>	-0,054545
MT	<b>0,620695</b>	-0,190346	0,299090	0,176738	-0,139656
E-selectin	-0,225498	0,227140	-0,238416	0,043053	0,128696
Endotelin-1-21	0,089233	0,264945	0,192776	-0,170509	0,217439
CEC	-0,295639	<b>-0,431953</b>	<b>0,323081</b>	0,052988	<b>-0,327448</b>
CEC-Living	<b>-0,348340</b>	<b>-0,361153</b>	0,146060	-0,075500	-0,050903
CEC-Dead	<b>-0,308096</b>	<b>-0,453942</b>	0,173525	-0,007874	<b>-0,436045</b>
ECP	<b>-0,560002</b>	<b>-0,308377</b>	0,152873	0,084043	<b>-0,395900</b>
AEC	<b>-0,394047</b>	<b>-0,358353</b>	0,140355	0,127799	<b>-0,454540</b>

*Примечание:* жирным шрифтом выделены значимые результаты.

**Взаимосвязи (результаты корреляции Спирмена) между результатами МоСА-теста и биологическими показателями у пациентов с синдромом отмены алкоголя на 14 день лечения**

Показатель	F 10.302	F 10.40
ПМ	0,019206	0,160566
Kv	-0,207274	0,059190
$\sigma$	-0,099009	0,065098
ПШ	-0,111231	0,160017
НТ	-0,123613	-0,258914
МТ	<b>-0,331413</b>	-0,019948
E-selectin	<b>-0,311335</b>	<b>-0,355854</b>
Endotelin-1-21	0,065837	0,230319
СЕС	0,023253	-0,025658
СЕС-Living	0,029845	-0,033261
СЕС-Dead	-0,096985	0,082710
ЕСР	-0,008513	0,044786
АЕС	0,073795	0,138007
ТБК	-0,079928	-0,090708
АОА	-0,158422	-0,180807
GFAP	<b>-0,334516</b>	<b>-0,354532</b>
NR2 antibody	-0,271079	<b>-0,434609</b>
BDNF	-0,093231	-0,108027

*Примечание:* жирным шрифтом выделены значимые результаты.

В заключение главы описания собственных результатов исследования приводим типичный наблюдаемый клинический случай.

### **Клинический случай.**

Пациентка Г., 36 лет. Находилась 14 дней на стационарном лечении в Забайкальском краевом наркологическом диспансере в феврале 2018 года. Ранее за наркологической помощью не обращалась. Доставлена бригадой скорой медицинской помощи, которую вызвали знакомые.

На момент поступления предъявляла жалобы на нарушения сна; сообщала, что в ночное время «видела», как по комнате ходят маленькие человечки, которые «зовут выпить», «слышала», как человечки, переговариваясь между собой, грозили ей расправой. Была тревожна, напугана.

**Анамнез жизни.** Уроженка Забайкалья. Наследственность отягощена алкоголизмом обоих родителей. Родилась в полной семье, младшей из двух детей; беременность, роды и раннее развитие без особенностей. Мать имела среднее образование, работала уборщицей; отец имел средне-специальное образование, работал слесарем на железной дороге. Родители развелись, когда девочке было 5 лет, причиной развода стала алкоголизация отца и частые побои матери и старшей сестры отцом в состоянии алкогольного опьянения. Во время таких ситуаций девочка часто убегала из дома и пряталась у родственников и соседей.

Детский сад не посещала ввиду отсутствия такового в деревне. В школу пошла в 6 лет, до 5 класса успеваемость была хорошей, с 5 класса она ухудшилась, что, со слов, было связано с новым замужеством матери и ослаблением внимания к ней. После появления в семье отчима мать постепенно начала с ним алкоголизироваться, в последующем уходя в длительные запои. Воспитанием детей в данный период никто не занимался, дети были предоставлены сами себе. Окончила 9 классов общеобразовательной школы, классы не дублировала. В период обучения в школе часто нарушала дисциплину, конфликтовала с учителями, пропускала занятия. Во время уроков демонстративно занималась посторонними делами, замечания игнорировала. После окончания школы поступила в техникум. Интересы к учебе не проявляла, дважды стоял вопрос об отчислении из училища по причине конфликтов с преподавателями. Обучение в итоге не закончила ввиду неуспеваемости из-за частых пропусков. Свободное от учебы время проводила с друзьями, в «веселых компаниях». По характеру себя считает доброй, общительной, имеет много друзей. Половой жизнью начала жить с 15 лет, часто меняла половых партнеров. В 18 лет вышла замуж, от брака двое детей. Семейная жизнь продлилась около семи лет, после чего супруги развелись по причине алкоголизаций пациентки. Из-за этого лишена в отношении обоих детей родительских прав. В настоящее время сожительствует с мужчиной, который на много старше пациентки. Сожитель алкоголизуется, применяет насилие в ее адрес. Черепно-мозговые травмы неоднократные с «потерей сознания», за медицинской

помощью не обращалась. Снохождение, сноговорение, хронические заболевания отрицает. В 26 лет была судима за кражу. Не работает на протяжении последних трёх лет, перебивается случайными заработками.

**Анамнез заболевания.** Курит с 14 лет, в последние годы по 1 пачке сигарет в день. Наркотики никогда не употребляла. Впервые алкоголь попробовала в 11 лет в компании сверстников, ощущения были «непонятными». С 17 до 20 лет употребление алкоголя носило эпизодический характер в компаниях друзей, знакомых, выпивала до 0,5 литра пива, что вызывало кратковременную эйфорию. При редких увеличениях дозы появлялась тошнота и рвота. С 20-23 лет начались регулярные приемы спиртного – до 2-3 раз в неделю, в компании. Пила преимущественно пиво, доза выросла до 1,5-2,0 литров; иногда пила водку, за 3 года переносимость выросла до 400-500 мл за вечер. Прием такого количества вызывал устойчивую эйфорию. Постепенно исчезла рвота при увеличении дозы выпитого алкоголя, часто не помнила некоторых ситуаций состояния опьянения. С 23 до 30 лет употребление спиртного носило систематический характер, с редкими опохмелениями, регулярными палимпсестами, длительным постинтоксикационным состоянием. Развелась с мужем, получила судимость, стала нарастать социальная и профессиональная дезадаптация. В течение последних 6 лет (с 30 лет) появились эпизодические приемы алкоголя сначала по 5-7 дней, в настоящее время – до нескольких недель. После прекращения такой алкоголизации появлялись головная боль, «дрожь в теле», сердцебиение, подъемы артериального давления, жажда, сухость во рту, тошнота, снижался аппетит. Эти расстройства проходили в течение 2-3-х дней самостоятельно. С целью облегчить самочувствие уже регулярно принимала небольшие количества пива. Появились беспричинные мысли о выпивке, начала употреблять спиртное в одиночестве, без всякого повода – со слов, «от нечего делать». В состоянии алкогольного опьянения постоянно становится раздражительной, конфликтной, временами агрессивной, провоцирует драки. В результате, получала травмы в состоянии опьянения. Была лишена из-за пьянства родительских прав; длительно не работает.

**Настоящему обращению** в стационар предшествовал эпизод запойного пьянства на протяжении полутора месяцев.

*Психический статус на момент поступления:* внешне не опрятна, насторожена, подозрительна, пытается что-то стряхивать с одежды. На месте удерживается с трудом, озирается по сторонам, заглядывает под стол, что-то шепчет. Дезориентирована во времени и месте («нахожусь в гостях», «сейчас лето, 2007 год»), в собственной личности ориентирована верно. Контакт с пациенткой малопродуктивный, на вопросы отвечает невпопад. Дистанцию в беседе с врачом не соблюдает. Часто использует сленговые выражения. Внимание крайне не устойчиво, легко отвлекается. Фон настроения неустойчивый, легко аффектизируется, начинает кричать, ругаться, выражаться нецензурной бранью. По внешнему виду и поведению активно галлюцинирует, присматривается, прислушивается, временами что-то

шепчет, «читает с чистого листа». Высказывает отрывочные бредовые идеи преследования. Анамнестические сведения сообщает без системы, сбивчиво. Запас знаний ограничивается бытовыми понятиями и представлениями. К своему состоянию не критична.

После осмотра был выставлен диагноз: *Синдром отмены алкоголя с делирием. Синдром зависимости от алкоголя II стадия.*

В 1-е и на 14 сутки от момента поступления было оценено состояние микроциркуляции при помощи лазерного анализатора кровотока «ЛАКК-02» с компьютерным интерфейсом (результаты в таблице).

#### **Инструментальные показатели микроциркуляции**

<b>Показатель</b>	<b>1 день</b>	<b>14 день</b>
ПМ (пф.ед.)	10,8	6,56
Kv (%)	11,4	10,91
$\sigma$ (пф.ед.)	1,23	0,71
ПШ	0,86	0,78
НТ	1,84	2,98
МТ	1,58	2,98
Амах(Э)	0,61	1,17
Амах(Н)	0,67	0,24
Амах(М)	0,78	0,24
Амах(Д)	0,35	0,18
Амах(С)	0,23	0,14

Инструментальные показатели пациентки превышали контрольные значения, как в острый период, так и через две недели терапии. Результаты свидетельствуют о выраженном ускорении тока крови в интервал времени через микроциркуляторное русло, усилении локального воздействия на микроциркуляторный кровоток. На 14 день наблюдается некоторое улучшение большинства характеристик (но не нормализация), за исключением нейрогенного и миогенного тонуса, амплитуды колебаний в эндотелиальном диапазоне.

Также был произведен забор крови в 1-ый и 14-ый день лечения для оценки состояния функций эндотелия, перекисного окисления, антиоксидантной защиты и нейромаркеров. Результаты представлены в таблице ниже.

#### **Лабораторные показатели**

<b>Показатель</b>	<b>1 день</b>	<b>14 день</b>
E-selectin (нг/мл)	39,54	28,41
Endotelin-1-21 (фмоль/мл)	0,72	0,79
CEC (CD146+CD45-) (абс)	65,0	46,0
CEC-Living (абс)	50,0	38,0
CEC-Dead (абс)	15,0	8,0
ЕСР (CD146+CD34+) (абс)	1,0	15,0
АЕС (CD146+CD105+) (абс)	5,0	10,0

ТБК (мкмоль/мг липидов)	7,94	3,14
АОА (%)	3,46	60,6
GFAP (нг/мл)	7,82	5,87
NR2 antibody (нг/мл)	1,89	17,43
BDNF (нг/мл)	40,25	60,76

Было выявлено, что у пациентки показатели эндотелиальной дисфункции (Е-селектин и Эндотелин) существенно превышали контрольные значения даже через две недели терапии. Содержание всех субпопуляций циркулирующих эндотелиальных клеток (СЕС) существенно превышало нормальные значения. Изменения содержания субпопуляций СЕС связаны с ускорением скорости кровотока и повышением внутрисосудистого давления. Повышение содержания субпопуляций ЕСР и АЕС циркулирующих эндотелиальных клеток носит компенсаторный характер, отражая процесс попытки восстановления баланса между повреждением эндотелия и его регенерацией, хотя происходящих изменений не достаточно.

В остром состоянии выявлено увеличение в сыворотке крови ТБК-активных продуктов, что свидетельствует об усилении процессов перекисного окисления липидов. После двух недель лечения указанный показатель по-прежнему превышал контрольные значения. Что касается антиоксидантной защиты, установлено снижение ее уровня в абстинентном состоянии, на 14-ый день отмечалось увеличение антиоксидантной активности, несколько превышая контрольные значения, что свидетельствует об активации компенсаторных процессов.

Уровень глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP) в кровотоке пациентки существенно превышал контрольные значения, что свидетельствует о процессе астроглиолиза в головном мозге, данный показатель даже через две недели терапии был существенно повышен. Число антител к NR2 субъединице NMDA рецептора было также увеличенным, особенно на 14-ый день. Это отражает длительное продолжение аутоиммунных деструктивных процессов в мозге с вовлеченностью глутаматергической системы в патологический процесс. Помимо роста показателей нейродеструкции, отмечалось увеличение в крови содержания мозгового нейротрофического фактора (BDNF). Данный показатель существенно превышал значения контрольной группы, что свидетельствует об активации компенсаторных механизмов.

Производилась оценка степени тяжести алкогольной абстиненции по соответствующей шкале (Weinhouse G.L., Friedman S., 2001) полученная сумма баллов – 26, что соответствует абстинентному синдрому тяжелой степени. У пациентки отмечалась повышенная сальность кожных покровов, повышенное потоотделение, повышение АД и тахикардия, в процессе терапии данные проявления редуцировались.

Тяжесть алкогольного делирия оценивалась по шкале (Athen D. et al., 1977; Говорин Н.В., 1983): на момент поступления количество баллов – 30, в процессе проводимого лечения после купирования алкогольного делирия на

3 день сумма баллов соответствовала 14, на 14 день, перед выпиской из стационара, сумма баллов была равна 4. Это свидетельствует о том, что пациентка перенесла классический алкогольный делирий.

На 4-ый день проводилась оценка когнитивных функций с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций, результат соответствовал 20 баллом, что существенно ниже показателя нормы (26 баллов и более). Повторное тестирование проводилось в конце постабстинентного периода на 14-е сутки, отмечалось улучшение когнитивных функций – 24 балла, хотя данное значение вновь не достигало нормативных показателей.

Пациентка получала традиционную терапию: сначала инфузии полиионных растворов в объеме 1200-1500 мл в сутки, диуретики при необходимости, витамины (В1, С), сульфат магния, транквилизаторы; после купирования психотических нарушений с 4 дня: витаминотерапия (В1, В6), ноотропы, нейрометаболические препараты, гепатопротекторы.

Алкогольный делирий купировался через трое суток проводимой терапии, по выходу из которого состояние соответствовало астении средней степени тяжести. Была выписана через 14 дней стационарного лечения в удовлетворительном состоянии.

**Анализ случая.** Пациентка, 36 лет, наследственность отягощена алкоголизмом обоих родителей. Беременность, роды и раннее развитие без особенностей. На формирование личности в детском и подростковом возрасте оказали влияние пьянство родителей, побои, частые конфликты в семье, безнадзорность после второго брака матери.

В школьном возрасте начинают формироваться личностные отклонения с элементами импульсивно-делинквентного поведения и злоупотребление алкоголем. Характерным является преобладание личностных характеристик в виде эмоциональной неустойчивости и отсутствия контроля над поступками, наличие нарушений социальных норм.

Важно отметить раннее знакомство с психоактивными веществами (в 11 лет). К 20 годам употребление алкоголя приняло уже систематический характер; наблюдался рост толерантности, появились палимпсесты, интенсивнее становится выражен эйфоризирующий эффект алкоголя. После 23 лет уже сформировались начальные проявления алкоголизма: существенно возросла толерантность, участились и удлинились алкогольные эксцессы, изменилась картина алкогольного опьянения, начали отмечаться начальные проявления алкогольного абстинентного синдрома; первые признаки дезадаптации. В целом, алкоголизация характеризовалась высокой прогрессивностью. К 30 летнему возрасту сформировалась 2-ая стадия зависимости от алкоголя, отмечаются эпизоды запойного пьянства от нескольких дней до нескольких недель, развернутый абстинентный синдром. Наросла социальная и трудовая дезадаптация пациентки. Стала вести асоциальный образ жизни, в которой центральное место занял алкоголь.

После очередного запоя, вследствие обрыва алкоголизации, развилось психотическое состояние, которое характеризовалось истинными, в первую

очередь зрительными, обманными восприятия, дезориентировкой в месте и времени, выраженными вегетативными проявлениями. После проводимого стандартного лечения психотические расстройства купированы на 3-ий день.

При анализе всех методов обследования установлено, что у пациентки имеются выраженные нарушения микроциркуляции, сопровождаемые деструктивными изменениями эндотелия с нарушением его функций. Параллельно выявлены процессы усиления ПОЛ над антиоксидантной защитой и нейродеструкции над нейрорепарацией. Изучаемые расстройства сохранялись даже в постабстинентном периоде. При этом по МоСА-тесту на 4-ый и 14-ый дни лечения присутствовало когнитивное снижение.

Учитывая наличие неблагоприятных личностных характеристик, выраженной дезадаптации пациентки, присутствующей когнитивной дисфункции, можно предположить дальнейшее прогрессирование алкоголизма. В будущем не исключается усугубление имеющихся когнитивных нарушений.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проблеме злоупотребления населением алкогольными напитками по-прежнему уделяется значительный интерес, что связано, в том числе, с сохраняющейся высокой смертностью мужчин трудоспособного возраста, а также с существенными соматическими, неврологическими и психическими последствиями алкоголизации [21-23]. У злоупотребляющих алкоголем лиц постепенно развиваются необратимые изменения практически во всех внутренних органах и тканях [72], возникают так называемые ассоциированные с «алкогольной болезнью» расстройства.

Важной мишенью негативного воздействия этанола и его метаболитов является головной мозг, это закономерно приводит к нарушению деятельности высшей когнитивной сферы разной степени выраженности [1; 7-8; 82]. При этом биологические механизмы, вызвавшие когнитивное снижение при алкоголизме, до сих пор в точности не известны.

Поэтому к настоящему времени сформировалась концепция / теория, которая рассматривает алкогольную болезнь мозга как нейроиммунопатологический синдром [15; 18; 51; 159]. Считается, что важным патогенетическим звеном, способствующим нейродеструкции у пациентов с алкогольной зависимостью, является повышение активности перекисного окисления липидов [10; 98-99; 139; 206] при сниженной функции антиоксидантных ферментов [117].

Усиление процессов ПОЛ приводит к нарушению жизненно важных функций клеточных мембран [6-8; 98-99]. Нервная ткань особенно подвержена свободнорадикальным повреждениям, так как она имеет самый высокий уровень метаболизма кислорода, богата ненасыщенными жирными кислотами и аутоокисляющимися нейротрансмиттерами, и при этом бедна содержанием антиоксидантов [139; 207].

Считается, что благодаря дисбалансу в системе «ПОЛ-антиоксиданты» и возникающей вследствие этого тканевой деструкции у пациентов с алкогольной зависимостью происходит выброс мозгоспецифических аутоантигенов. В результате развивается аутоиммунное состояние с повышением уровня противомозговых антител: это можно характеризовать как развитие воспалительного процесса в головном мозге [6-8; 107-108]. Происходящие явления, предполагается, сопровождаются выраженной недостаточностью нейрорепарационных и нейропластических процессов, особенно при алкогольных психозах [6-8; 104].

Все эти патологические процессы лежат в основе алкогольной болезни мозга, проявляющейся в нарушении функций клеток головного мозга или в их гибели, и, как следствие, в развитии когнитивных нарушений.

Представленные выше звенья патогенеза при алкоголизме описаны в большинстве случаев у пациентов с алкогольным делирием [6-8; 10], работы о состоянии данных процессов у пациентов с неосложненным абстинентным синдромом единичны и несистемны. Полностью не изучен вопрос патогенетической связи между системой «ПОЛ-антиоксиданты» и системой «нейродеструкция-нейрорепарация» при синдроме отмены алкоголя. Малоизученными являются механизмы повреждения гематоэнцефалического барьера, что необходимо рассматривать как ключевой момент всех последующих нейроиммунопатологических нарушений.

При этом, говоря о повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера при злоупотреблении алкоголем, необходимо детально изучать, на наш взгляд, микроциркуляцию крови, в частности состояние эндотелия – его функции и целостность.

Как известно, эндотелий – это не пассивный барьер, а активный эндокринный орган, рассеянный по всему организму и выполняющий великое множество функций, его дисфункция является обязательным компонентом патогенеза многих патологических состояний. В наркологии исследования, посвященные дисфункции эндотелия при употреблении

психоактивных веществ, единичны и ограничиваются описанием изменений лишь отдельных показателей [47; 63; 108; 121; 158; 163]. Полностью отсутствуют работы, изучающие функциональное состояние эндотелия и степень его повреждения у больных алкоголизмом, которые могут приводить к расстройствам кровотока в различных органах и тканях и прогрессирующим нарушениям жизненно важных функций организма. Например, относительно новым и объективным клеточным маркером повреждения эндотелия являются циркулирующие эндотелиальные клетки (СЕС) периферической крови [48; 101; 205]. При этом изучение содержания циркулирующих эндотелиальных клеток в крови пациентов с наркологическими расстройствами не проводилось совсем.

Между тем, комплексное изучение механизмов нарушений микроциркуляции крови (и эндотелиальной дисфункции в частности) на разных этапах алкогольной болезни, взаимосвязей с системами «ПОЛ-антиоксиданты» и «нейродеструкция-нейрорепарация» может помочь объяснить разную выраженность патологии внутренних органов, повреждения нервной системы у лиц с алкогольными расстройствами, может открыть перспективы для ранней диагностики указанных состояний и их профилактики, а также создания новых, патогенетически обоснованных подходов к лечению данной патологии.

Таким образом, целью нашего исследования стало изучение клинико-патогенетического значения состояния микроциркуляции крови при синдроме отмены алкоголя (неосложненном и осложненном делирием).

Для достижения поставленной цели нами было обследовано 60 пациентов с алкогольной зависимостью в возрасте от 18 до 40 лет. Контрольная группа составила 35 здоровых человек.

Клиническая группа была представлена следующими подгруппами: пациенты с синдромом отмены алкоголя неосложненным средней степени тяжести – 35 человек, пациенты с синдромом отмены алкоголя с типичным делирием – 25 человек.

Сначала нами проводилось клиническое обследование пациентов, оценка тяжести абстинентного состояния (по шкале G.L. Weinhaus, S. Friedman, 2001), длительность и тяжесть последующей астении. В группе больных с синдромом отмены алкоголя с делирием оценивалась тяжесть алкогольного делирия (по шкале D. Athen et al., 1977, в модификации Н.В. Говорина, 1983), продолжительность психоза, тяжесть и длительность постпсихотической астении. Все полученные сведения фиксировались в специальной регистрационной карте.

По результатам алкогольного наркологического анамнеза серьезных различий между подгруппами не установлено. Тяжесть алкогольного абстинентного синдрома по шкале G.L. Weinhaus, S. Friedman (2001) была следующей: у пациентов с синдромом отмены алкоголя неосложненным она составила 18 баллов (умеренная тяжесть абстиненции), а у пациентов с делирием – 26 баллов (тяжелая степень абстиненции).

Оценивая тяжесть алкогольного делирия (Athen D. et al., 1977; Говорин Н.В., 1983) было выявлено, что на высоте психоза средние показатели шкал составляли  $27,7 \pm 1,3$  балла, после купирования на 3-4 день  $8,0 \pm 0,5$  балла, на 14-15 день – в конце постабстинентного периода –  $1,9 \pm 0,3$  балла. Это свидетельствует, что все исследуемые пациенты перенесли классический алкогольный делирий средней степени тяжести с постепенным купированием симптоматики. Продолжительность психоза составляла от 1 дня до 4 суток, исходом во всех случаях было выздоровление.

При оценке вегетативного статуса использовалась шкала Вейна. Было установлено, что у больных с синдромом отмены алкоголя ожидаемо был повышен тонус симпатической нервной системы.

Все пациенты получали традиционную терапию: сначала инфузии полиионных растворов в объеме 1200-1500 мл в сутки, диуретики при необходимости, сульфат магния, транквилизаторы; после купирования острого состояния: витаминотерапия (В1, В6), ноотропы, нейрометаболические средства, гепатопротекторы.

Исследование когнитивных функций осуществлялось при помощи Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) двукратно: на 4-е сутки госпитализации к моменту купирования абстинентных нарушений и на 14-е сутки – в конце постабстинентного периода.

Оценка состояния микроциркуляции крови проводилась с использованием лазерной доплеровской флоуметрии при помощи лазерного анализатора кровотока «ЛАКК-02» с компьютерным интерфейсом (НПП «ЛАЗМА», Москва). Исследование проводилось в 1-е сутки от момента поступления (до лечения) и на 14-е сутки от госпитализации.

Лабораторная часть исследования осуществлялась в лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ Молекулярной медицины Читинской государственной медицинской академии. Забор крови для исследования проводился в 1-ые сутки от момента поступления (до лечения) и через 14 дней от начала госпитализации.

Исследование показателей эндотелиальной дисфункции (Е-селектин, Эндотелин 1-21) определение маркеров нейродеструкции (глиальный фибриллярный кислый протеин, антитела к NR2 субъединице NMDA-рецептора) и нейрорепарации (мозговой нейротрофический фактор) проводили в плазме венозной крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием соответствующих тест-систем. Для определения количества и субпопуляций циркулирующих эндотелиальных клеток использовался метод проточной цитофлуориметрии.

Состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию в сыворотке крови промежуточных продуктов липопероксидации тестом Л.И. Андреевой (1988) с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-активные продукты). Уровень общей антиоксидантной активности (АОА) определяли по методу М.Ш. Промыслова и соавт. (1990).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с применением непараметрических методов.

При планировании настоящего исследования мы исходили из необходимости комплексного подхода к изучению состояния микрокровотока у больных алкоголизмом.

При инструментальном обследовании у больных в остром состоянии повышался общий показатель микроциркуляции относительно контрольной группы. Данные результаты свидетельствуют о выраженном ускорении потока крови в интервал времени через микроциркуляторное русло. Коэффициент вариации в исследуемых группах в состоянии отмены алкоголя был также повышен в сравнении с контролем. Аналогичные изменения наблюдались со средним колебанием перфузии: как у пациентов с неосложненным синдромом отмены, так и в группе пациентов с алкогольным делирием данный показатель был значимо повышен по сравнению с контрольной группой.

Показатель шунтирования у пациентов с неосложненной абстиненцией был несколько ниже контрольных значений, в свою очередь у пациентов в острый период делирия он превышал контрольные значения. Последнее может свидетельствовать о росте гипоксических процессов, в том числе в головном мозге, т.к. происходит сброс крови через шунты, минуя ткани органов. Рост шунтирования крови может выступать также дополнительным фактором повреждения эндотелиоцитов, в том числе входящих в структуру гематоэнцефалического барьера.

Нейрогенный тонус микрососудов был значительно увеличен у пациентов с неосложненным синдромом отмены, существенно превышая контрольные значения, в то время как у больных с делирием данный показатель был ниже аналогичного контрольной группы. Аналогичные результаты были получены при исследовании миогенного тонуса, отличия же между изучаемыми группами достоверны.

Амплитуда колебаний кровотока в диапазоне эндотелиальной активности была повышена у пациентов с неосложненным абстинентным синдромом в 2 раза, у больных с алкогольным делирием – в 4 раза, по

сравнению с контрольной группой. В диапазоне нейрогенной активности показатель превышал контрольные значения в исследуемых группах в 2 и 4 раза соответственно, между собой группы уже имели существенные различия: при алкогольном делирии показатель был в 1,8 раза выше. Анализируя изменения амплитуды колебаний кровотока в диапазонах миогенной активности, респираторного и кардиоритма выявлено, что у пациентов с синдромом отмены алкоголя данные показатели значимо превышали контрольные значения.

Через 14 дней от момента поступления, показатель микроциркуляции в обеих исследуемых группах значимо снижался, но по-прежнему не достигает уровня контрольных значений, существенно превышая его. Следовательно, ускорение потока крови через микроциркуляторное русло при синдроме отмены сохраняется даже в конце постабстинентного периода. Аналогичные изменения происходили с  $K_v$  и  $\sigma$ . Наблюдался существенный рост как коэффициента вариации в динамике, так и среднего колебания перфузии. В результате, показатели кратно (в 2-3 раза) превышали контрольные значения, особенно в пациентов перенесших алкогольный делирий.

Полученные результаты свидетельствуют о чрезмерном усилении локального воздействия на микроциркуляторный кровоток активных механизмов его регуляции, что может выступать неблагоприятным фактором, и, в сочетании с ускорением тока крови, способствовать усугублению повреждения эндотелия сосудов.

Показатель шунтирования через 2 недели у лиц с неосложненным синдромом отмены не изменялся, при алкогольном делирии можно наблюдать тенденцию к его росту в процессе выхода из психоза. В сравнении с контрольными значениями, у пациентов с синдромом отмены ПШ был значимо ниже, в группе больных, перенесших делирий, сохранялось повышенное значение показателя (что свидетельствует о сохранении гипоксии в тканях). Нейрогенный тонус в процессе терапии у лиц с неосложненной абстиненцией значимо снижался, в то время как после

алкогольного делирия существенно увеличивался – в 1,2 раза. Схожие изменения регистрировались у показателя миогенного тонуса.

Амплитуды колебаний кровотока в различных диапазонах после двух недель лечения имели общие особенности динамики – у пациентов с неосложненным синдромом отмены отмечалось повышение всех видов показателей амплитуд; у пациентов, перенесших делирий, – их снижение.

Можно предполагать компенсаторное изменение механизмов контроля микроциркуляции при простой абстиненции. Наоборот, после перенесенного делирия наблюдается истощение сосудистых компенсаторных механизмов, что отражается и на других показателях микрокровотока, а также на росте гипоксии в тканях.

На следующем этапе было осуществлено изучение лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции: Е-селектина и Эндотелина (1-21). В состоянии отмены алкоголя уровень Е-селектина превышал контрольные значения в 3 раза. Рост содержания Е-селектина, относящегося к молекулам клеточной адгезии, свидетельствует о воспалительных изменениях, повреждении и активации эндотелиоцитов. Уровень Эндотелина (1-21) в сыворотке крови у больных алкоголизмом в 1,6 раза превышал таковой в группе контроля, также независимо от вида синдрома отмены. Высокий уровень Эндотелина, который обладает сильным вазоконстрикторным свойством, является проявлением повреждения эндотелиальных клеток и указывает на их гибель. Через 14 дней уровень Е-селектина продолжает расти и значительно превышает контрольные значения (уже в 4 раза). Уровень Эндотелина (1-21) в крови у больных алкоголизмом существенно не изменялся в динамике.

При анализе содержания циркулирующих в крови эндотелиальных клеток выявлено, что в состоянии отмены алкоголя общее количество циркулирующих эндотелиальных клеток значительно превышает контрольные значения, особенно у больных в алкогольном делирии (превышение над показателями группы контроля при неосложненной

абстиненции в 4 раза; при алкогольном делирии – в 7 раз). Это свидетельствует о выраженной дисфункции и повышении процессов апоптоза и некроза в эндотелии [101]; обнажении интимы сосуда [115]. При этом рост числа СЕС произошел за счет увеличения в периферической крови пациентов с алкоголизмом субпопуляций живых эндотелиальных клеток и появления погибших. При этом количество клеток у пациентов с делирием существенно выше. Представленные результаты свидетельствуют о более тяжелых сосудистых расстройствах при алкогольном делирии, нежели при неосложненной абстиненции.

Предположительно, описанные выше изменения содержания субпопуляций СЕС связаны с ускорением скорости кровотока и повышением внутрисосудистого давления у больных в абстинентном состоянии. Эти факторы могут приводить к механическому повреждению эндотелиоцитов и к их быстрой гибели. Данное предположение подтверждается изменением содержания Эндотелина и показателей микроциркуляции в основной группе при изучении инструментальным методом.

В остром состоянии установлено также увеличение содержания субпопуляции ростковых эндотелиальных клеток; также появляются активированные эндотелиоциты, которые отсутствовали в группе здоровых. Вероятно, повышение содержания этих субпопуляций циркулирующих эндотелиальных клеток может носить компенсаторный характер, отражая процесс восстановления баланса между повреждением эндотелия и его регенерацией.

Через 14 дней количество циркулирующих эндотелиальных клеток при неосложненной абстиненции несколько снижается, хотя остается выше контрольных значений. У больных, перенесших алкогольный делирий, такого не наблюдается, содержание СЕС имеет тенденцию к росту, превышая показатели контрольной группы в 7,5 раз, и значительно отличается от их числа у пациентов с синдромом отмены неосложненным. Полученные результаты свидетельствуют как о большей тяжести повреждении эндотелия в

патогенезе алкогольного делирия, так и о более продолжительном действии патологических факторов на эндотелий. Что касается субпопуляций СЕС, то через 2 недели снижается содержание субпопуляции СЕС-Living, при этом остается превышение над показателями группы контроля. Количественное содержание СЕС-Dead через две недели возрастает, особенно в группе пациентов, перенесших алкогольный делирий, фактически в 2 раза превышая значения, полученные при простой абстиненции.

Кроме того, через 2 недели был выявлен существенный рост уровня ростковых эндотелиальных клеток, более значимым он оказался у пациентов с делирием. Такое кратное превышение содержания ЕСР, вероятно, носит компенсаторный характер, отражая усиление процессов восстановления эндотелия. Но такого роста явно недостаточно, так как показатель у пациентов, перенесших делирий, существенно не отличается от показателя в группе больных с абстиненцией. Данное обстоятельство является неблагоприятным фактором при делирии. Содержание субпопуляции активированных эндотелиальных клеток при неосложненном синдроме отмены имеет тенденцию к снижению, но не достигает уровня контрольных значений, в тоже время показатель у пациентов, перенесших алкогольный психоз, возрастает (превосходит в 2,3 раза показатель абстиненции).

Таким образом, у больных алкоголизмом при синдроме отмены алкоголя регистрируются проявления эндотелиальной дисфункции, серьезные признаки повреждения эндотелия, локальные нарушения микрокровотока. Все изменения носят выраженный, распространенный и, главное, стойкий характер, что подтверждено в динамике как лабораторными маркерами эндотелиальной дисфункции и содержанием циркулирующих эндотелиальных клеток, так и инструментально – методом лазерной доплеровской флоуметрии.

При выполнении настоящего исследования нас дополнительно интересовали параметры систем перекисное окисление липидов –

антиоксиданты и нейродеструкция – нейрорепарация для оценки взаимосвязей с показателями микроциркуляции крови.

Так, в остром состоянии выявлено увеличение в сыворотке крови ТБК-активных продуктов в 1,3 раза у пациентов с неосложненным абстинентным синдромом, и в 1,4 раза при типичном алкогольном делирии, по сравнению с контрольной группой. Рост данного показателя свидетельствует об усилении процессов перекисного окисления липидов, приводящих к мембранодеструкции. После 14 дней лечения указанный показатель не только не приближался к контрольным значениям, а наоборот, имел тенденцию к росту в обеих исследуемых группах.

Что касается антиоксидантной защиты, установлено снижение ее уровня в абстинентном состоянии: у пациентов с неосложненным синдромом отмены показатель АОА был ниже контрольных значений в 1,2 раза, у больных с синдромом отмены с делирием – в 1,3 раза. Отличия между исследуемыми группами были существенными: в состоянии алкогольного психоза способность тормозить или снижать интенсивность свободнорадикального окисления, нейтрализовать свободные радикалы была ниже, чем при простой абстиненции. Через 14 дней отмечалось увеличение антиоксидантной активности, практически до контрольных значений, более существенный рост был отмечен у пациентов, перенесших делирий, что свидетельствует об активации компенсаторных процессов, хотя такого уровня явно не достаточно.

Уровень глиального фибриллярного кислого протеина в кровотоке пациентов при неосложненном синдроме отмены превышал контрольные значения более чем в 20 раз, а при делирии – в 24 раза, различия между исследуемыми группами также являются значимыми. Это указывает на патологический процесс астроглиолиза в головном мозге [159]. Через две недели уровень GFAP в 1,4 раза снизился при простом абстинентном синдроме, после перенесенного делирия наблюдалась только тенденция к

уменьшению показателя, он по-прежнему в 21 раз превышал результаты контрольной группы.

Уровень антител к NR2 субъединице NMDA рецептора был увеличенным при неосложненной абстиненции, по сравнению с контролем, в 2,7 раза, при алкогольном делирии – в 2,3 раза. Данный маркер также является отражением нейродеструкции и вовлечения глутаматергической системы головного мозга в патологический процесс. После лечения уровень NR2 antibody снижался в обеих группах пациентов, при этом более значимые изменения наблюдались у больных с алкогольным делирием, хотя также не достигали показателей контроля.

В состоянии синдрома отмены помимо роста показателей нейродеструкции отмечалось увеличение в крови содержания мозгового нейротрофического фактора, который играет важную нейропротекторную роль. При абстиненции уровень BDNF превышал контрольные значения в 2,3 раза, при абстиненции с делирием – в 2,6 раза. За две недели терапии содержание BDNF при неосложненном синдроме отмены практически не менялось, при алкогольном психозе – имело четкую тенденцию к снижению.

Таким образом, у больных алкоголизмом при синдроме отмены алкоголя регистрируются проявления дисбаланса в системе перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, преобладание процессов нейродеструкции над процессами нейрорепарации. Полученные результаты свидетельствуют о наличии таких патологических изменений не только в состоянии алкогольного делирия, но и при неосложненной абстиненции, они отличаются только выраженностью имеющихся нарушений.

Представленные изменения не могут не отражаться на состоянии когнитивных функций у пациентов. Установлено, что после купирования основных проявлений синдрома отмены количество набранных баллов по MoCA-тесту в исследуемых группах было существенно ниже контрольных значений: при неосложненном абстинентном синдроме в 1,3 раза, при алкогольном делирии – в 1,5 раза. Различия между исследуемыми группами

пациентов являются также значимыми. Через 14 дней при повторном тестировании показатели улучшались в обеих группах, но по-прежнему были существенно ниже значений контрольной группы: при неосложненном синдроме отмены в 1,2 раза, у пациентов, перенесших делирий, в 1,3 раза соответственно. Соответственно, у больных алкогольной зависимостью имеются выраженные когнитивные нарушения, которые в процессе терапии улучшаются, но все равно не достигают контрольных значений. При этом когнитивный дефицит у пациентов, перенесших алкогольный делирий более выраженный, что, вероятно, связано с более существенным поражением головного мозга. Биологическая основа этого описана нами выше.

Для оценки связей между всеми представленными показателями использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Что касается инструментальных показателей тока крови в микроциркуляторном русле, то связи между ними вполне закономерны и однотипны. E-selectin показал положительные корреляционные связи с количеством живых эндотелиальных клеток в крови в 1-ый день, а также с количеством активированных эндотелиальных клеток на 14 день после делирия. Взаимосвязи с инструментальными параметрами тока крови в микроциркуляторном русле отсутствовали. Эндотелин (1-21) оказался связан с числом субпопуляции мертвых циркулирующих эндотелиальных клеток в 1-ый день синдрома отмены. Также он был прямо пропорционален общему показателю микроциркуляции во всех наблюдениях, что можно объяснить следующим образом: чем сильнее вазоконстрикция, тем выше ток крови в единицу времени в звене микроциркуляции. Количество циркулирующих эндотелиальных клеток зависит от величины их популяций, что логично подтверждено высокими корреляционными связями между этими параметрами, особенно при алкогольном делирии.

Установлена положительная зависимость между величиной ТБК-активных продуктов и всеми нейромаркерами, как нейродеструкции, так и нейрорепарации, в 1-ый день синдрома отмены алкоголя. На 14-ый день

определена такая взаимосвязь только с BDNF и только после перенесенного делирия.

Антиоксидантная активность продемонстрировала положительную взаимосвязь с мозговым нейротрофическим фактором в остром состоянии отмены, чего не наблюдалось через 14 дней. При этом противоположное взаимовлияние зарегистрировано с маркерами нейродеструкции только при неосложненной абстиненции на 14 день терапии.

Указанные факты подтверждают усиление свободнорадикальных процессов при синдроме отмены алкоголя, которые способствуют повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера и возникновению нейродеструктивных и аутоиммунных процессов в головном мозге. Компенсаторно усиливаются процессы нейрорепарации. На 14-ый день лечения усилившаяся антиоксидантная активность приводит к снижению маркеров нейродеструкции при неосложненной абстиненции, после алкогольного делирия этих компенсаторных факторов недостаточно, что и приводит, вероятно, к более выраженной когнитивной дисфункции.

GFAP и NR2 antibody были положительно связаны между собой при всех вариантах синдрома отмены, как до лечения (повышение), так и через 14 дней (снижение). Показатель BDNF продемонстрировал положительную связь с NR2 antibody, как в остром состоянии, так и после лечения.

При этом важным в настоящем исследовании был поиск возможного влияния нарушений в микроциркуляции крови на системы ПОЛ-антиоксидантная защита и нейродеструкция-нейрорепарация.

Е-селектин в 1-ый день синдрома отмены имел положительную связь с величиной ПОЛ, на 14-ый день такой связи уже не наблюдалось. Аналогично, до лечения этот показатель воспаления в эндотелии оказался прямо пропорционален содержанию антител к NR2 субъединице NMDA рецептора. Поэтому избыток Е-селектина, опосредуя эндотелийзависимые процессы, усиливая ПОЛ, повышает проницаемость гематоэнцефалического

барьера у больных алкоголизмом в состоянии синдрома отмены алкоголя и участвует в патологических процессах нейродеструкции вещества мозга.

Эндотелин продемонстрировал отрицательную корреляцию с маркером нейрорепаляции BDNF в 1-ый день синдрома отмены. Его значение при абстинентных расстройствах, вероятно, более существенное на ток крови в микроциркуляторном русле и опосредованное повреждение эндотелия.

Инструментальный показатель ПМ во всех случаях обнаружил отрицательную взаимосвязь с величиной BDNF. Выявлены разнонаправленные влияния на показатели ПОЛ при алкогольном делирии (микроциркуляторные расстройства проходят быстрее, а воспаление поддерживается дольше, вероятно, благодаря аутоиммунному компоненту). Подтверждением этому предположению являются результаты корреляционного анализа маркеров ПОЛ с показателями локальных механизмов регуляции микрокровотока ( $K_v$  и  $\sigma$ ) при алкогольном делирии.

Количество циркулирующих в крови эндотелиальных клеток положительно зависело от силы свободнорадикального повреждения в остром состоянии и через 2 недели лечения простой абстиненции. Через 14 дней лечения делирия такого не наблюдается – активность ПОЛ несколько снижается, а число СЕС продолжает увеличиваться, что говорит о срыве компенсаторных механизмов и длительности патологических процессов после перенесенного психоза. Также число СЕС положительно связано с содержанием глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP), что указывает на вовлеченность эндотелия в механизмы нейродеструкции.

Аналогичные корреляционные связи можно наблюдать между содержанием субпопуляций циркулирующих эндотелиальных клеток и маркерами ПОЛ, нейродеструкции и нейрорепаляции, за исключением второй точки (14-ый день) обследования лиц, перенесших алкогольный делирий, по обстоятельствам, описанным выше.

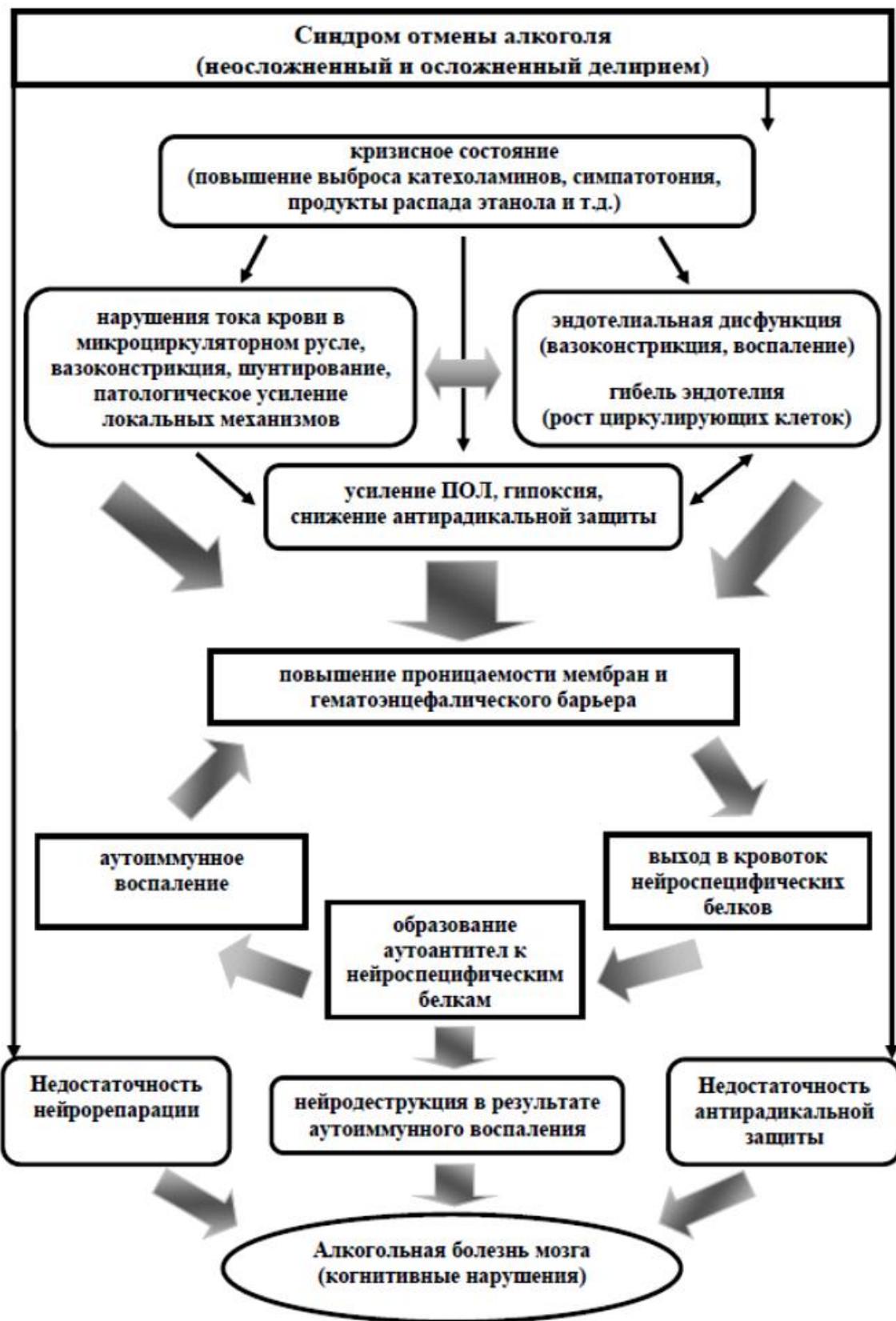
Представленные данные свидетельствуют о наличии серьезного влияния нарушений микроциркуляции, в частности, эндотелиальной

дисфункции, на показатели процесса перекисного окисления липидов, «нейродеструкции-нейрорепарации», а в результате, на выраженность когнитивных расстройств.

Так, свое отрицательное влияние на когнитивную сферу при синдроме отмены алкоголя проявили E-селектин и показатели нейродеструкции – GFAP и NR2 antibody. Если значение нейромаркеров было вполне предсказуемым, то показатель эндотелиальной дисфункции подтверждает вовлеченность эндотелия в патогенез алкогольной болезни мозга.

Таким образом, по результатам нашего исследования, ввиду выраженности и длительности патологических изменений в микроциркуляторном русле, связанных с ними дисбалансом в системах «ПОЛ-антиоксиданты» и «нейродеструкция-нейрорепарация», возникающей когнитивной дисфункции у пациентов при синдроме отмены алкоголя, логично предположить целесообразность разработки и внедрения медикаментозной коррекции имеющихся нарушений в клинические рекомендации и стандарты терапии острых алкогольных расстройств. Это может способствовать минимизации системного действия повреждающих факторов на органы и ткани, и, следовательно, снижению числа осложнений у пациентов, особенно после перенесенного алкогольного делирия.

Предлагаемая нами по результатам настоящего исследования гипотеза патогенеза церебрального поражения с участием состояния микроциркуляции крови представлена в виде схемы на рисунке 4.



**Рис. 4. Патогенез органического поражения головного мозга при синдроме отмены алкоголя с учетом изменений в микроциркуляции крови**

## ВЫВОДЫ

1. При синдроме отмены алкоголя (неосложненном и осложненном делирием) установлены нарушения тока крови в микроциркуляторном русле и признаки повреждения эндотелия.

1.1. Синдром отмены алкоголя сопровождается системным ускорением потока крови в единицу времени через микроциркуляторное русло, выраженными колебаниями перфузии, усилением локальных механизмов регуляции микрокровотока с повышением внутрисосудистого давления, усилением шунтирования крови и увеличением нейрогенного тонуса микрососудов.

1.2. У больных алкоголизмом в абстинентном состоянии присутствует дисфункция эндотелия, выражающаяся в существенном росте уровня Эндотелина 1-21, обладающего вазоконстрикторными свойствами, и молекулы клеточной адгезии E-селектин, участвующей в процессах воспаления и повреждения эндотелиоцитов.

1.3. При синдроме отмены алкоголя отмечаются серьезные изменения в содержании циркулирующих в крови эндотелиальных клеток и их субпопуляций, что отражает повреждение и гибель эндотелиоцитов с обнажением интимы микрососудов: кратный рост содержания СЕС за счет роста субпопуляции СЕС-Living и появления субпопуляции СЕС-Dead, компенсаторное увеличение числа ростковых и активированных СЕС.

1.4. Представленные патологические процессы являются однотипными у пациентов, но выраженность проявлений зависит от варианта синдрома отмены – более существенные изменения всех параметров наблюдаются при алкогольном делирии по сравнению с неосложненным абстинентным синдромом.

1.5. Через 14 дней традиционной терапии в случае неосложненного синдрома отмены наблюдается положительная динамика в величине изучаемых параметров; после перенесенного алкогольного делирия

ряд маркеров продолжает негативную динамику: растет уровень E-селектина, увеличивается число циркулирующих эндотелиальных клеток за счет субпопуляции CEC-Dead, усиливается показатель шунтирования на фоне дисфункции локальных механизмов регуляции микрокровотока.

2. В состоянии синдрома отмены алкоголя отмечается преобладание процессов перекисного окисления липидов над антиоксидантной защитой, что, наряду с патологическими процессами в эндотелии микрососудов, способствует повреждению гематоэнцефалического барьера. В результате развивается нейроиммунное воспаление, выражающееся в повышении нейродеструктивных процессов в головном мозге в виде астроглиоза и вовлечения глутаматергической системы, а также недостаточностью нейрорепарационных ресурсов. Через 14 дней терапии наблюдается снижение интенсивности всех патологических процессов при неосложненной абстиненции, после алкогольного делирия сохраняется преобладание ПОЛ над антирадикальной защитой, нейродеструкции над нейрорепарацией, часто с истощением последней.

3. Дисбаланс в системе «нейродеструкция-нейрорепарация», регистрируемый при синдроме отмены алкоголя, приводит к существенному снижению когнитивных функций у пациентов, особенно после алкогольного делирия, что объективизировано в настоящем исследовании Монреальской шкалой оценки когнитивных функций.

4. Проведенный корреляционный анализ между всеми исследуемыми показателями при синдроме отмены алкоголя подтвердил тесные взаимосвязи между состоянием микроциркуляторного русла, процессами перекисного окисления липидов, системой нейродеструкции-нейрорепарации и когнитивными функциями.

5. Полученные результаты позволяют включить патологические изменения микрокровотока и повреждение эндотелия в патогенез синдрома отмены алкоголя, в том числе в механизмы формирования органического поражения головного мозга при данном состоянии.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Представленные звенья патогенеза синдрома отмены алкоголя с учетом микроциркуляторных нарушений, а также длительный характер всех патологических процессов (более 14 дней), подтвержденный биологическими параметрами, должны стать основанием для уточнения клинических рекомендаций и стандартов лечения указанных расстройств, в том числе в аспекте продолжительности терапевтических воздействий.

2. Целесообразным является использование Монреальской шкалы оценки когнитивных функций в повседневной клинической практике у больных алкоголизмом для изучения выраженности когнитивных нарушений и оценки терапевтической динамики при их коррекции.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамова Т.А. Динамика интеллектуально-мнестических, эмоциональных нарушений и астенических расстройств у больных, перенесших алкогольный делирий : специальность 14.00.18 «Психиатрия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Абрамова Татьяна Александровна ; Московский научно-исследовательский институт психиатрии. – Москва, 2006. – 270 с.
2. Андреева Л.И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л.И. Андреева, Л.А. Кожемякин // Лабораторное дело. – 1988. – № 11. – С. 41-46.
3. Афанасьев В.В. Острая интоксикация этиловым алкоголем / В.В. Афанасьев. – Санкт-Петербург : Интермедика, 2002. – 96 с.
4. Афанасьев В.В. Алкогольный абстинентный синдром / В.В. Афанасьев. – Санкт-Петербург : Интермедика, 2002. – 336 с.
5. Бабак О.Я. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца – эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса / О.Я. Бабак, Ю.Н. Шапошникова, В.Д. Немцова // Украинский терапевтический журнал. – 2004. – № 1. – С. 14-21.
6. Берёзкин А.С. Прогностическое значение некоторых показателей перекисного окисления липидов и нейроиммунных маркеров у больных с алкогольным делирием / А.С. Берёзкин, Н.В. Говорин // Российский психиатрический журнал. – 2014. – № 6. – С. 56-60.
7. Берёзкин А.С. Дисбаланс в системе свободнорадикального окисления липидов и антирадикальной защиты у больных с алкогольным делирием / А.С. Берёзкин, Н.В. Говорин // Наркология. – 2018. – № 7. – С. 58-62.

8. Берёзкин А.С. Когнитивный дефицит у больных, перенесших алкогольный делирий / А.С. Берёзкин, Н.В. Говорин, А.А. Симбирцев // Российский психиатрический журнал. – 2018. – № 5. – С. 45-50.
9. Билибин Д.П. Патофизиология алкогольной болезни и наркоманий / Д.П. Билибин, В.Е. Дворников. – Москва : Университет дружбы народов, 1990. – 104 с.
10. Бойко Е.Р. Молекулярные механизмы процессов свободнорадикального окисления в динамике острых алкогольных психозов у жителей Крайнего Севера / Е.Р. Бойко // Наркология. – 2006. – № 11. – С. 40-44.
11. Бохан Н.А. Смертельные исходы при алкогольной зависимости / Н.А. Бохан, А.И. Мандель, Н.Н. Максименко, Л.Д. Михалева // Наркология. – 2007. – № 12. – С. 31-35.
12. Бохан Н.А. Состояние микроциркуляции и сосудистая реактивность при хронической интоксикации никотином, этанолом и опиоидами / Н.А. Бохан, В.С. Пронин // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2008. – № 2. – С. 47-51.
13. Бушара Н.М. Особенности нейрокогнитивного функционирования у пациентов с различными видами зависимости от психоактивных веществ / Н.М. Бушара, Е.М. Крупицкий, В.Ю. Егорова [и др.] // Образование психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2009. – № 1. – С. 71-77.
14. Бэр Ф.М. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции / Ф.Э. Бэр // Топ Медицина. – 2000. – № 3. – С. 15-19.
15. Ветлугина Т.П. Механизмы реализации терапевтического эффекта иммуномодулятора галавита при комплексной терапии алкоголизма / Т.П. Ветлугина, Н.А. Бохан // Наркология. – 2005. – № 10 – С. 40-44.
16. Востриков В.В. Клинико-биохимические показатели крови больных алкоголизмом в период абстиненции и формирование ремиссии /

- В.В. Востриков, В.П. Павленко, Д.А Венков, П.Д. Шабанов // Клиническая наркология. – 2006. – Т. 6, № 3. – С. 1299-1304.
17. Галанкин Л.Н. Динамика церебральных патологических изменений при белой горячке и алкогольном абстинентном синдроме : специальности 14.00.45 «Наркология», 14.00.18 «Психиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Галанкин Леонид Николаевич ; Ленинградский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева. – Ленинград, 1990. – 24 с.
18. Галанкин Л.Н. Роль расстройств кровообращения в развитии изменений сознания при непсихотическом и делириозном синдроме отмены алкоголя / Л.Н. Галанкин, Г.А. Ливанов // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2004. – № 5. – С. 15-19.
19. Галанкин Л.Н. Алкогольный делириозный шок / Л.Н. Галанкин, Г.А. Ливанов, В.В. Буров. – Санкт-Петербург, 2004 – 215 с.
20. Гамалея Н.Б. Иммунопатология и иммунокоррекция у наркологических больных (сообщение 1) / Н.Б. Гамалея // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2008. – № 1. – С 63-69.
21. Говорин Н.В. Маркеры повреждения мозга при алкогольном делирии и их динамика в процессе терапии / Н.В. Говорин, А.С. Березкин // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2009. – № 2. – С. 17-19.
22. Говорин Н.В. Алкогольное бремя соматического стационара / Н.В. Говорин, А.В. Сахаров. – Томск : Иван Федоров, 2010. – 160 с.
23. Говорин Н.В. Алкогольная смертность / Н.В. Говорин, А.В. Сахаров. – Томск : Иван Федоров, 2012. – 164 с.
24. Голыгина С.Е. Микроциркуляция крови у больных алкогольной зависимостью при синдроме отмены алкоголя: результаты комплексного исследования / С.Е. Голыгина, А.В. Сахаров // Вопросы наркологии. – 2019. – № 3 (174). – С. 85-107.

25. Голыгина С.Е. Нейромаркеры и когнитивные функции у больных алкоголизмом при синдроме отмены алкоголя / С.Е. Голыгина, А.В. Сахаров // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. – 2019. – № 2. – С. 1-8.
26. Давыдова Т.В. Нейроиммунные механизмы в развитии алкоголизма : специальность 14.00.16 «Патологическая физиология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Давыдова Татьяна Викторовна ; Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии. – Москва, 1994. – 29 с.
27. Дамулин И.В. Когнитивные расстройства при алкоголизме / И.В. Дамулин // Русский медицинский журнал. – 2005. – № 12. – С. 785-789.
28. Даренский И.Д. Психологические основы антиалкогольного общественного мнения // 7-й Всероссийской общественной медицинской психотерапевтической конференции «Амбулаторная и больничная психотерапия и медицинская психология» : Материалы конференции психотерапевтов. – Москва, 2009. – С. 95-99.
29. Евсеев В.А. Антитела к нейромедиаторам в механизмах нейроиммунопатологии. – Москва : Изд-во РАМН, 2007. – 144 с.
30. Зенцова Н.И. Модель исследования когнитивных факторов психосоциальной адаптации у наркологических больных / Н.И. Зенцова, Н.А. Сирота // Вопросы наркологии. – 2008. – № 1. – С. 61-67.
31. Зенцова Н.И. Когнитивные факторы психосоциальной адаптации у лиц, зависимых от алкоголя и героина : специальность 19.00.04 «Медицинская психология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата психологических наук / Зенцова Наталья Игоревна. – Москва, 2009. – 25 с.

32. Зяблицев С.В. Роль генетического маркера эндотелиальной дисфункции гена ACE в патогенезе гломерулонефрита / С.В. Зяблицев, П.А. Чернобривцев, М.С. Кишеня, С.В. Пищулина // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 3 (59). – С. 105-108.
33. Калина О.М. Психоорганические нарушения при алкоголизме : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / О.М. Калина. – Ленинград, 1982. – 24 с.
34. Карелкина Е.В. Циркулирующие эндотелиальные клетки-предшественники у больных артериальной гипертензией с различной степенью поражения органов мишеней / Е.В. Карелкина, В.С. Морошкин, О.Б. Иртюга [и др.] // Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2011. – № 5. – С. 31-37.
35. Кекелидзе З.И. Стратегии в отношении психического здоровья граждан позднего возраста / З.И. Кекелидзе, Л.Е. Пищикова, Ю.И. Полищук // Вестник Росздравнадзора. – 2016. – № 4. – С. 9-14.
36. Кекелидзе З.И. Дифференцированный подход к терапии острого психоза вследствие употребления синтетических каннабиноидов / З.И. Кекелидзе, Т.В. Клименко, А.А. Козлов, С.М. Шахова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 12. – С. 21-26.
37. Ким Д.П. Влияние употребления алкоголя на эмоционально-личностные, когнитивные нарушения и их психокоррекция : Материалы региональной научной конференции / Д.П. Ким. – Ростов-на-Дону, 2018. – С. 96-98.
38. Киселева Н.И. Циркулирующие в крови эндотелиальные клетки как маркер повреждения эндотелия при беременности / Н.И. Киселева // Вестник ВГМУ. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 119-125.
39. Клименко Т.В. Наркологические расстройства у лиц пожилого возраста (клинико-эпидемиологический и терапевтический аспекты) /

- Т.В. Клименко // Российский психиатрический журнал. – 2017. – № 6. – С. 70-75.
40. Клименко Т.В. Клинический патоморфоз алкогольного опьянения: диагностика и причинный факторы / Т.В. Клименко, А.Л. Игонин, Н.Е. Кулагина // Вопросы наркологии. – 2017. – № 10. – С. 5-15.
41. Клименко Т.В. Психометрические методы экспертной оценки лиц с алкогольной зависимостью / Т.В. Клименко, А.В. Кузнер, А.С. Дмитриев // Вопросы наркологии. – 2018. – № 6. – С. 62-63.
42. Клименко Т.В. Современное состояние, достижения, проблемные аспекты и перспективы развития системы оказания медицинской помощи по профилю «психиатрия-наркология» / Т.В. Клименко, А.А. Козлов // Вопросы наркологии. – 2018. – № 9. – С. 5-17.
43. Ключерева Н.Н. Патогенетическое обоснование применения вилона при сахарном диабете 1 типа : специальность 14.00.16 «Патологическая физиология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ключерева Наталья Николаевна ; Читинская государственная медицинская академия. – Чита, 2005. – 23 с.
44. Коваленко Л.В. Эндотелиальная дисфункция и метаболический синдром / Л.В. Коваленко, Е.А. Белова, Л.Н. Верижникова // Вестник СурГУ. Медицина. – 2013. – № 3 (17). – С. 8-13.
45. Козлов В.И. Гистофизиология системы микроциркуляции / В.И. Козлов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 79-85.
46. Коломоец Н.М. Эндотелиальная дисфункция и её клиническое значение / Н.М. Коломоец // Военно-медицинский журнал. – 2001. – № 5. – С. 29-35.
47. Корякин А.М. Особенности эндотелиальной дисфункции у больных хроническим алкоголизмом / А.М. Корякин, Л.А. Ещёва,

- Л.А. Дементьева [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 66-70.
48. Колбасова Е.А. Исследование циркулирующих эндотелиальных клеток у пациенток с хирургической и естественной менопаузой / Е.А. Колбасова, Н.И. Киселева, Л.В. Тихонова // Мать и дитя в Кузбассе. – 2013. – № 1 (52). – С. 8-13.
49. Кудрик Е.В. Показатели эндотелиальной дисфункции у больных диффузным токсическим зобом после радиойодтерапии / Е.В. Кудрик, О.В. Серебрякова // Забайкальский медицинский вестник. – 2014. – № 1. – С. 86-89.
50. Краснов А.В. Астроцитарные белки головного мозга: структура, функции, клиническое значение / А.В. Краснов // Неврологический журнал. – 2012. – № 1. – С. 37-42.
51. Крыжановский Г.Н. Нейроиммунопатология алкоголизма / Г.Н. Крыжановский, В.А. Евсеев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1986. – № 4. – С 3-8.
52. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови : руководство для врачей / Под редакцией А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова. – Москва: ОАО Издательство «Медицина», 2005. – 256 с.
53. Левчук Л.А. Роль BDNF в патогенезе неврологических и психиатрических расстройств / Л.А. Левчук, Н.М. Вялова, Е.В. Михалицкая [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 6. – 58 с.
54. Лужников Е.А. Неотложные состояния при острых отравлениях / Е.А. Лужников, Ю.Н. Остапенко, Г.Н. Суходолова. – Москва, 2001. – 219 с.
55. Мазалов К.В. Эндотелиальная дисфункция и сердечно-сосудистые заболевания: возможности терапии ингибиторами

- ангиотензинпревращающего фермента / К.В. Мазалов // Русский медицинский сервер. Новости кардиологии. – 2005. – С. 1-2.
56. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия / Х.М. Марков // Кардиология. – 2005. – № 12. – С. 62-67.
57. Маркозова Л.М. Когнитивные нарушения у алкогользависимых лиц с тревожно-депрессивными расстройствами / Л.М. Маркозова, Л.Н. Пайкова // Психическое здоровье. – 2009. – № 5. – С. 32-34.
58. Махнов Н.А. Эндотелиальная дисфункция: значение при атеросклерозе и методы её определения / Н.А. Махнов // Труды I Международной научной конференции «Кардиохирургия и ангиология». – Санкт-Петербург, 2003. – С. 110-113.
59. Моисеев В.С. Проблема алкогольной болезни / В.С. Моисеев, П.П. Огурцов, Т.Г. Траянова // Алкоголь и здоровье населения России. – 1998. – С. 164-167.
60. Немцов А.В. Алкогольный урон регионов России / А.В. Немцов. – Москва : Nalex, 2003. – 136 с.
61. Немцов А.В. Смертность от алкоголизма в России в 2004-2014 гг. / А.В. Немцов // Вопросы наркологии. – 2016. – № 5-6. – С. 35-54.
62. Немцов А.В. Сердечно-сосудистые и прочие смерти в России, 2004-2016 гг. / А.В. Немцов // Социальные аспекты здоровья населения. – 2018. – № 2. – С. 6.
63. Нечаева Т.О. Уровни нитритов и эндотелина-1 в крови больных с дезоморфиновой зависимостью / Т.О. Нечаева, Н.В. Говорин // Вопросы наркологии. – 2014. – № 2. – С. 36-41.
64. Никифоров И.А. Алкогольная болезнь и коморбидные церебральные расстройства (обзор литературы) / И.А. Никифоров, И.И. Никифоров, П.В. Аронов // Профилактическая медицина. – 2015. – № 3. – С. 47-54.
65. Овчинникова О.А. Диагностика состояния микроциркуляции методом ЛДФ / О.А. Овчинникова, И.А. Тихомирова // Ярославский педагогический вестник. – 2012. – № 2 (3). – С. 98-102.

66. Огаркова М.Б. Эндотелиальная дисфункция периферических артерий и респираторная функция легких у пациентов с ХОБЛ / М.Б. Огаркова, И.Г. Федотов, И.Ф. Гришина, Н.Ю. Шварева // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 62-64.
67. Павленко Т.А. Содержание эндотелина в слезной жидкости больных глаукомой и пролиферативной диабетической ретинопатией / Т.А. Павленко, Н.Б. Чеснокова // Вестник офтальмологии. – 2013. – Т. 129, № 4. – С. 20-23.
68. Пауков В.С. Патологическая анатомия алкогольной болезни / В.С. Пауков, А.И. Угрюмов // Алкоголь и здоровье населения России. – 1998. – С. 202-204.
69. Пауков В.С. Изменения крови при хронической алкогольной интоксикации / В.С. Пауков, Ю.А. Ерохин // Российский психиатрический журнал. – 2001. – № 5. – С. 58-61.
70. Пауков В.С. Патологическая анатомия пьянства и алкоголизма / В.С. Пауков, Ю.А. Ерохин // Архив патологии. – 2004. – № 4. – С. 3-9.
71. Пауков В.С. Изменения головного мозга в доклинической стадии алкогольной болезни и при алкоголизме / В.С. Пауков, Ю.А. Ерохин // Наркология. – 2004. – № 5. – С. 32-36.
72. Пауков В.С. Структурно-функциональная концепция алкогольной болезни / В.С. Пауков // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – № 1. – С. 8-11.
73. Перегуд Д.И. Дисбаланс нейротрофического фактора мозга (BDNF) как фактор патогенеза алкогольной зависимости / Д.И. Перегуд, Л.Ф. Панченко, Н.В. Гуляева // Вопросы наркологии. – 2016. – № 9-10 – С. 29-41.
74. Покровский В. И. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства / В.И. Покровский, Н.А. Виноградов // Терапевтический архив. – 2005. – № 1. – С. 82-87.

75. Полунина А.Г. Нейропсихологические исследования когнитивных нарушений при алкоголизме и наркоманиях / А.Г. Полунина, Д.М. Давыдов, Е.А. Брюн // Психологический журнал. – 2004. – Т. 25, № 5. – С. 70-76.
76. Понизовский П.А. Когнитивные расстройства и соматическая анозогнозия у больных алкогольной зависимостью: специальности 14.00.18 «Психиатрия», 14.00.45 «Наркология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Понизовский Павел Александрович. – Москва, 2007. – 25 с.
77. Прокопьева В.Д. Динамика окислительной модификации белков и липидов плазмы крови у больных алкоголизмом в процессе терапии / В.Д. Прокопьева, Е.Г. Ярыгина, А.И. Мандель // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2017. – № 3 (96). – С. 11-15.
78. Промыслов М.Ш. Модификация метода определения суммарной антиоксидантной активности сыворотки крови / М.Ш. Промыслов, М.Л. Демчук // Вопросы медицинской химии. – 1990. – № 36 (4). – С. 90-92.
79. Рябов Г.А. Роль оксида азота как регулятора клеточных процессов при формировании полиорганной недостаточности / Г.А. Рябов, Ю.М. Азизов // Анестезиология и реаниматология. – 2001. – № 1. – С. 8-13.
80. Сагайнов С.А. Эндотелиальная дисфункция и циркулирующие эндотелиальные клетки у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца / С.А. Сагайнов, А.М. Кузьмина-Крутецкая // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2018. – Т. 10, № 2. – С. 27-32.
81. Сахаров А.В. Состояние микроциркуляции при синдроме отмены алкоголя (неосложненном и осложненном делирием) / А.В. Сахаров, С.Е. Голыгина, Е.В. Пляскина, Н.В. Говорин // Наркология. – 2015. – № 8. – С. 36-40.

82. Сахаров А.В. Состояние когнитивных функций у больных алкоголизмом при разных вариантах синдрома отмены / А.В. Сахаров, Н.В. Говорин, Е.А. Викулова // Наркология. – 2014. – № 9. – С. 13-16.
83. Сахаров А.В. Социально-демографические и клинические характеристики больных алкоголизмом, перенесших алкогольный делирий / А.В. Сахаров, С.Е. Голыгина // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2015. – № 4. – С. 38-43.
84. Сахаров А.В. Динамика некоторых показателей эндотелиальной дисфункции и нейромаркеров у больных алкогольной зависимостью при синдроме отмены алкоголя, неосложненном и осложненном делирием / А.В. Сахаров, С.Е. Голыгина, П.П. Терешков // Вопросы наркологии. – 2017. – № 10. – С. 53-63.
85. Сахаров А.В. Эндотелиальные клетки, циркулирующие в крови больных алкоголизмом, при синдроме отмены алкоголя (неосложненном и осложненном делирием) / А.В. Сахаров, С.Е. Голыгина, П.П. Терешков // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – № 3. – С. 60-64.
86. Сахаров А.В. Показатели перекисного окисления, антиоксидантной защиты и нейромаркеры при синдроме отмены алкоголя (неосложненном и осложненном делирием) / А.В. Сахаров, С.Е. Голыгина, Т.М. Караваева, М.В. Максименя // Наркология. – 2019. – Т. 18, № 6. – С. 66-72.
87. Сахаров А.В. Микроциркуляция крови в патогенезе синдрома отмены алкоголя / А.В. Сахаров, С.Е. Голыгина. – Томск : Изд-во «Иван Федоров», 2019. – 164 с.
88. Семке А.В. Анализ распространенности и последствий когнитивных расстройств у лиц старших групп в Свердловской области / А.В. Семке, А.П. Сиденкова // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2011. – № 6. – С. 20-24.

89. Семке В.Я. Клиническая психонейроиммунология / В.Я. Семке, Т.П. Ветлугина, Т.И. Невидимова, С.А. Иванова, Н.А. Бохан. – Томск, 2003. – 315 с.
90. Сидоров П.И. Поражение тромбоцитарного звена гемостаза при алкогольном абстинентном синдроме и при острых алкогольных психозах / П.И. Сидоров, Г.Н. Чумакова, А.Г. Соловьев, И.А. Кирпич // Вопросы наркологии. – 1996. – № 4. – С. 29-32.
91. Сиволап Ю.П. Алкогольная болезнь мозга (к вопросу систематики металкогольных психозов) / Ю.П. Сиволап // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2006. – № 5 (106). – С. 4-9.
92. Сиволап Ю.П. Алкогольное поражение нервной системы: систематика, патогенез, подходы к лечению / Ю.П.Сиволап, В.А. Савченков, М.В. Янушкевич // Наркология. – 2014. – № 2. – С. 52-57.
93. Слесаренко Н.А. Эндотелиальная дисфункция при псориазе и сахарном диабете 2-го типа в условиях коморбидности (обзор) / Н.А. Слесаренко, С.Р. Утц, Ю.М. Штода, А.Н. Платонова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9, № 3. – С. 590-595.
94. Тархан А.У. Особенности нарушения высших психических функция при алкогольной зависимости и их прогностическое значение / А.У. Тархан // Вопросы наркологии – 2001. – № 4. – С. 60-68.
95. Тархан А.У. Нейропсихологическая диагностика минимальной мозговой дефицитарности у больных с алкогольной зависимостью : методические рекомендации / А.У. Тархан. – Санкт-Петербург, 2008 – 60 с.
96. Троицкая Н.И. Методы исследования состояния макро- и микрокровотока при синдроме диабетической стопы / Н.И. Троицкая, К.Г. Шаповалов // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2017. – № 4. – С. 223-230.
97. Угрюмов А.И. Межорганные отношения при алкогольной интоксикации : специальность 14.00.15 «Патологическая

- анатомия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Угрюмов Александр Иванович ; Московский медицинский стоматологический институт им. Н.А. Семашко. – Москва, 1992. – 28 с.
98. Узбеков М.Г. Перекисное окисление липидов и антиоксидантные системы при психических заболеваниях. Сообщение II / М.Г. Узбеков // Социальная и клиническая психиатрия. – 2015. – № 25 (4). – С. 92-101.
99. Узбеков М.Г. Перекисное окисление липидов и антиоксидантные системы при психических заболеваниях. Сообщение III / М.Г. Узбеков // Социальная и клиническая психиатрия. – 2016. – № 26 (2). – С. 91-96.
100. Федулов А.П. Изучение распространенности употребления алкоголя и нарушений когнитивной деятельности у лиц молодого возраста и больных алкоголизмом : специальность 14.00.45 «Наркология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Федулов Алексей Павлович ; Национальный научный центр наркологии. – Москва, 2009. – 158 с.
101. Феоктистова В.С. Новый подход к оценке дисфункции эндотелия: определение количества циркулирующих эндотелиальных клеток методом проточной цитометрии / В.С. Феоктистова, Т.В. Вавилова, О.В. Сироткина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – № 4. – С. 23-39.
102. Хохрина Н.Т. Сосудистая церебральная патология у больных алкогольной энцефалопатией, перенесших алкогольный делирий / Н.Т. Хохрина, А.Г. Гофман, М.Г. Узбеков, З.Х. Сорокина // Российский психиатрический журнал. – 2006. – № 6. – С. 38-40.
103. Цыбикова Е.А. Некоторые аспекты нейроиммунных нарушений при алкогольном делирии : специальность 14.00.16 «Патологическая физиология» : автореферат диссертации на соискание степени кандидата медицинских наук / Цыбикова Елена Александровна ;

- Читинская государственная медицинская академия. – Чита, 2008. – 19 с.
104. Цыбиков Н.Н. Нейроиммунные взаимоотношения в патогенезе алкогольного делирия / Н.Н. Цыбиков, Е.Н. Цыбикова // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2008. – № 1. – С. 19-21.
105. Черенько В.Б. Состояние иммунитета у больных алкоголизмом с экзогенно-органическими поражениями головного мозга : специальности 14.00.45 «Наркология», 14.00.36 «Аллергология и иммунология» : диссертация на соискание степени кандидата медицинских наук / Черенько Валентина Борисовна ; Научно-исследовательский институт психического здоровья. – Томск, 1994. – 213 с.
106. Чернух А.М. Микроциркуляция / А.М. Чернух, П.Н. Александров, О.В. Алексеев. – Москва : Медицина, 1984. – 429 с.
107. Шаманская М.Г. Иммунологическая реактивность у больных в структуре алкогольного цикла : специальность 14.00.16 «Патологическая физиология» : автореферат диссертации на соискание степени кандидата медицинских наук / Шаманская Марина Геннадьевна ; Читинская государственная медицинская академия. – Чита, 2009. – 21 с.
108. Шаманская М.Г. Особенности содержания цитокинов в ликворе при синдроме отмены алкоголя / М.Г. Шаманская, Б.И. Кузник, Л.П. Малежик, Е.А. Юдицкая // Цитокины и воспаление. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 107.
109. Шорманов С.В. Структурные изменения головного мозга человека в условиях острой алкогольной интоксикации / С.В. Шорманов // Архив патологии. – 2004. – № 4. – С. 9-13.
110. Шувалов С.А. Клинические и генетические маркеры риска развития острых алкогольных психозов и судорожных припадков у больных

- алкогольной зависимостью / С.В. Шувалов, Н.А. Чупрова, В.М. Бродянский [и др.] // Российский психиатрический журнал. – 2014. – № 6. – С. 41-51.
111. Щекотова А.П. Эндотелиальная дисфункция, воспаление и фиброз при гепатобилиарной патологии / А.П. Щёктова, Л.П. Котельникова, И.Н. Мугатаров, Н.Н. Федачук // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 5. – С. 451-455.
112. Adhikari S. Cognitive Dysfunctions in Patients with Alcohol Dependence Syndrome in a Tertiary Hospital in Kathmandu / S. Adhikari, M. Rana, S. Shakya, S.P. Ojha // JNMA J Nepal Med Assoc. – 2016. – № 54 (201). – P. 17-23.
113. Allgaier C. Ethanol sensitivity of NMDA receptors / C. Allgaier // Neurochem Int. – 2002. – № 41 (6). – P. 377-382.
114. Almeida O.P. Alcohol consumption and cognitive impairment in older men: a mendelian randomization study / O.P. Almeida, G.J. Hankey, B.B. Yeap [et al.] // Neurology. – 2014. – Vol. 25, № 82 (12). – P. 1038-1044.
115. Aluganti Narasimhulu C. Circulating platelet aggregates damage endothelial cells in culture / C. Aluganti Narasimhulu, M. Nandave, D. Bonilla [et al.] – DOI: 10.1016 / j.jss.2017.02.011 // J Surg Res. – 2017. – № 213. – P. 90-99.
116. Anders D.L. Effects of c-Src tyrosine kinase on ethanol sensitivity of recombinant NMDA receptors expressed in HEK 293 cells / D.L. Anders, T. Blevins, G. Sutton [et al.] // Alcohol Clin Exp Res. – 1999. – № 23 (2). – P. 357-362.
117. Augustyniak A. The action of oxidative stress induced by ethanol on the central nervous system / A. Augustyniak, K. Michalak, E. Skrzydlewska // Postepy Hig Med Dosw. – 2005. – № 59. – P. 464-471.
118. Bailey K. Give me just a little more time: effects of alcohol on the failure and recovery of cognitive control / K. Bailey, B.D. Bartholow, J.S. Saults, S.A. Lust. – DOI: 10.1037 / a0035662 // J. Abnorm Psychol. – 2014. – № 123 (1). – 152-167.

119. Baraona E. Effects of ethanol on lipid metabolism / E. Baraona, C.S. Lieber // *J. Lipid Res.* – 1979. – № 20 (3). – P. 289-315.
120. Bathina S. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications / S. Bathina, U.N. Das. – DOI: 10.5114 / aoms.2015.56342 // *Arch Med Sci.* – 2015. – Vol. 11 (6). – P. 1164-1178.
121. Bertola A. Chronic plus binge ethanol feeding synergistically induces neutrophil infiltration and liver injury in mice: a critical role for E-selectin / A. Bertola, O. Park, B. Gao // *Hepatology.* – 2013. – Vol. 58 (5). – P. 1814-1823.
122. Bianchi R. S100 protein and annexin II2- p112 (calpactin I) actin concert to regulate the state of assembly of GFAP intermediate filaments in vitro / R. Bianchi, M. Garbuglia // *Biochem. BiopRes. Commun.* – 1995. – Vol. 208, № 3. – P. 910-918.
123. Blanco-Presas L. Cognitive impairment associated with cocaine use: The role of co-existent alcohol abuse dependence / L. Blanco-Presas, A. Moreno-Alcázar, S. Alonso-Lana [et al.]. – DOI: 10.1016 / j.drugalcdep.2018.03.054 // *Drug Alcohol Depend.* – 2018. – № 189. – P. 70-75.
124. Boyce-Rustay J.M. Ethanol-related behaviors in mice lacking the NMDA receptor NR2A subunit / J.M. Boyce-Rustay, A. Holmes // *Psychopharmacology (Berl).* – 2006. – № 187 (4). – P. 455-466.
125. Burnett E.J. Glutamatergic plasticity and alcohol dependence-induced alterations in reward, affect and cognition / E.J. Burnett, L.J. Chandler, H. Trantham-Davidson. – DOI: 10.1016 / j.pnpbp.2015.08.012 // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* – 2016. – Vol. 4, № 65. – P. 309-320.
126. Bussel B.C. Alcohol and red wine consumption, but not fruit, vegetables, fish or dairy products, are associated with less endothelial dysfunction and less low-grade inflammation: the Hoorn Study / B.C. Bussel, R.M. Henry, C.G. Schalwiyk [et al.]. – DOI: 10.1007 / s00394-017-1420-4 // *Eur J Nutr.* – 2018. – № 57 (4). – P. 1409-1419.

127. Cabé N. Cognitive impairment / N. Cabé, A. Laniepce, C. Boudehent [et al.] – DOI: 10.1016 / j.lpm.2018.01.017 // Presse Med. – 2018. – № 47 (6). – P. 565-574.
128. Cash C. Detecting impairment: sensitive cognitive measures of dose-related acute alcohol intoxication / C. Cash, A. Peacock, H. Barrington [et al.] – DOI: 10.1177 / 0269881115570080 // J. Psychopharmacol. – 2015. – № 29 (4). – 436-446.
129. Cals-Grierson M.M. Nitric oxide function in the skin / M.M. Cals-Grierson, A.D. Ormerod // Nitric Oxide. – 2004. – № 10 (4). – P. 179-193.
130. Chen Q. Proanthocyanidins prevent ethanol-induced cognitive impairment by suppressing oxidative and inflammatory stress in adult rat brain / Q. Chen, P. Hu. – DOI: 10.1097 / WNR.0000000000000867 // Neuroreport. – 2017. – Vol. 18, № 28 (15). – P. 980-986.
131. Chandler L.J. Chronic ethanol upregulates NMDA and AMPA, but not kainate receptor subunit proteins in rat primary cortical cultures / L.J. Chandler, D. Norwood, G. Sutton // Alcohol Clin Exp Res. – 1999. – № 23 (2). – P. 363-370.
132. Cheng W.J. Effects of caffeinated alcoholic beverages with low alcohol and high caffeine content on cognitive and motor functions / W.J. Cheng, C.C Lin, Y. Cheng, M.C. Huang. – DOI: 10.1002 / hup.2634 // Hum Psychopharmacol. – 2017. – № 32 (6).
133. Cullen K.M. Chronic alcoholics have substantial glial pathology in the forebrain and diencephalon / K.M. Cullen, G.M. Halliday // Alcohol Alcohol Supp 1. – 1994. – № 2. – P. 253-257.
134. Czapla M. The impact of cognitive impairment and impulsivity on relapse of alcohol-dependent patients: implications for psychotherapeutic treatment / M. Czapla, J. Simon, B. Richter [et al.]. – DOI: 10.1111 / adb.12229 // Addict Biol. – 2016. – № 21 (4). – P. 873-884.
135. Dalçık H. Chronic ethanol-induced glial fibrillary acidic protein (GFAP) immunoreactivity: an immunocytochemical observation in various regions

- of adult rat brain / H. Dalçık, M. Yardimoglu, S. Filiz, S. Gonca, C. Dalçık, B.F. Erden // *Int J Neurosci.* – 2009. – № 119 (9). – P. 1303-1318.
136. Davis R.L. Ethanol-induced modulation of inducible nitric-oxide synthase activity in human A172 astrocytoma cells / R.L. Davis, J. Dertien, P.J. Syapin // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2002. – № 26 (9). – P 1404-1411.
137. Doyle M.F. Endothelial progenitor cells in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema / M.F. Doyle, R.P. Tracy, M.A. Parikh [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 14, № 12 (3). – P. 173-446.
138. Du X. Heterozygous deletion of NR1 subunit of the NMDA receptor alters ethanol-related behaviors and regional expression of NR2 subunits in the brain / X. Du, A.J. Elberger, D.B. Matthews, K.M Hamre // *Neurotoxicol Teratol.* – 2012. – № 34 (1). – P. 177-186.
139. Ehrhart F. Review and gap analysis: molecular pathways leading to fetal alcohol spectrum disorders / F. Ehrhart, S. Roozen, J. Verbeek [et al.]. – DOI: 10.1038/s41380-018-0095-4 // *Mol Psychiatry.* – 2019. – № 24 (1). – P. 10-17.
140. Erdbruegger U. Circulating endothelial cells: markers and mediators of vascular damage / U. Erdbruegger, A. Dhaygude, M. Haubitz, A. Woywodt // *Curr Stem Cell Res Ther.* – 2010. – № 5 (4). – P. 294-302.
141. Esper J.R., Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal / J.R. Esper, R.A. Nordaby, J.O. Vilarino [et al.] // *Cardiovascular diabetology.* – 2006. – P. 1-18.
142. Frieling H. Reduced plasma levels of asymmetric di-methylarginine (ADMA) in patients with alcohol dependence normalize during withdrawal / H. Frieling, V. Leitmeier, M. Haschemi-Nassab [et al.] // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2012. – Vol. 22, № 11. – P. 836-840.
143. Fuchs F.D. Association between alcoholic beverage consumption and incidence of coronary heart disease in whites and blacks: the Atherosclerosis Risk in Communities Study / F.D. Fuchs, L.E. Chambless, A.R. Folsom [et al.] // *Am J Epidemiol.* – 2004. – № 160 (5). – P. 466-474.

144. Gennaro C.Di. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in long-term withdrawal in alcoholics / C.Di. Gennaro et al. // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25, № 2. – P. 367-373.
145. Gennaro C.Di. Endothelial dysfunction and high cardiovascular risk profile in severe alcoholics improve only partially following a medium-term alcohol withdrawal / C. Di. Gennaro, G. Sacconi-Jotti, S. Pinelli [et al.] // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2012. – Vol. 36 (2). – P. 242-250.
146. Gong Y.S. Comparative effects of EtOH consumption and thiamine deficiency on cognitive impairment, oxidative damage, and  $\beta$ -amyloid peptide overproduction in the brain / Y.S. Gong, K. Hu, L.Q. Yang [et al.] // *Free Radic Biol Med.* – 2017. – № 108. – P. 163-173.
147. Gozalez-Quintera A. Serum cytokines and increased total serum IgE in alcoholics / A. Gozalez-Quintera, C. Vidal, S. Lojo // *Ann Allergy Astma Immunol.* – 1999. – Vol. 83 (1). – P. 61-67.
148. Gulati G. Anti-NR2 antibodies, blood-brain barrier, and cognitive dysfunction / G. Gulati, P.H. Iffland, D. Janigro [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 2016. – № 35 (12). – P. 2989-2997.
149. Guerri C. Alcohol, astroglia, and brain development / C. Guerri, J. Renau-Piqueras // *Mol Neurobiol.* – 1997. – № 15 (1). – P. 65-81.
150. Haun H.L. Increasing Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in medial prefrontal cortex selectively reduces excessive drinking in ethanol dependent mice / H.L. Haun, W.C. Griffin, M.F. Lopez [et al.]. – DOI: 10.1016 / j.neuropharm.2018.07.031 // *Neuropharmacology.* – 2018. – № 15 (140). – P. 35-42.
151. Hendricks M.L. Cognitive changes in alcohol-induced psychotic disorder / M.L. Hendricks, R.A. Emsley, D.G. Nel [et al.] – DOI: 10.1186 /s13104-017-2485-0 // *BMC Res Notes.* – 2017. – Vol. 26, № 10 (1). – P. 166.
152. Hoang T.D. Alcohol consumption patterns and cognitive impairment in older women / T.D. Hoang, A.L. Byers, D.E. Barnes, K. Yaffe. – DOI:

- 10.1016 / j.jagp.2014.04.006 // Am J Geriatr Psychiatry. – 2014. – № 22 (12). – P. 1663-1667.
153. Hoffman L. Alcohol Doesn't Always Compromise Cognitive Function: Exploring Moderate Doses in Young Adults / L. Hoffman, S.J. Nixon // J. Stud Alcohol Drugs. – 2015. – № 76 (6). – P. 952-956.
154. Hou L. Synaptic Ultrastructure Might Be Involved in HCN1-Related BDNF mRNA in Withdrawal-Anxiety After Ethanol Dependence / L. Hou, Y. Guo, B. Lian [et al.] // Front Psychiatry. – 2018. – № 29 (9). – P. 215.
155. Ikeda U. Endothelin-1 inhibits nitric oxide synthesis in vascular smooth muscle cells / U. Ikeda // Hypertension. – 1997. – Vol. 29, № 1. – P. 65-69.
156. Jamal M. The Role of Apolipoprotein E and Ethanol Exposure in Age-Related Changes in Choline Acetyltransferase and Brain-Derived Neurotrophic Factor Expression in the Mouse Hippocampus / M. Jamal, A. Ito, N. Tanaka [et al.]. – DOI: 10.1007/s12031-018-1074-6 // J. Mol Neurosci. – 2018. – № 65 (1). – P. 84-92.
157. Jeremy J.Y. Nitric oxide and the proliferation of vascular smooth muscle cells / J.Y. Jeremy, D. Rowe, A.M. Emsley [et al.] // Cardiovasc. Res. – 1999. – Vol. 43. – P. 580-594.
158. Jochum T. Endothelial dysfunction during acute alcohol withdrawal syndrome / T. Jochum, M. Weissenfels, A. Seeck [et al.] // Drug Alcohol Depend. – 2011. – № 119 (1-2). – P. 113-122.
159. Joe K.H. Decreased plasma brain-derived neurotrophic factor levels in patients with alcohol dependence / K.H. Joe, Y.K. Kim, T.S. Kim [et al.] // Alcohol Clin. Exp. Res. – 2007. – № 31 (11). – P. 1833-1838.
160. Kash T.L. Alcohol inhibits NR2B-containing NMDA receptors in the ventral bed nucleus of the stria terminalis / T.L. Kash, R.T. Matthews, D.G. Winder // Neuropsychopharmacology. – 2008. – № 33 (6). – P. 1379-1390.

161. Kaku B. Plasma endothelin-1 elevation associated with alcohol – induced variant angina / B. Kaku, S. Mizumo, K. Ohsato // *Jpn Circ J.* – 1999. – Vol. 63 (7). – P. 377-380.
162. Kanaide H. The effects of endothelin on vascular tonus / H. Kanaide // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 1995. – Vol. 28, № 1. – P. 7-17.
163. Karaa A. Oxidative stress disrupts nitric oxide synthase activation in liver endothelial cells / A. Karaa, W.S. Kamoun, M.G. Clemens // *Free Radic Biol Med.* – 2005. – Vol. 15, № 39 (10). – P. 1320-1331.
164. Karaa A. Chronic ethanol sensitizes the liver to endotoxin via effects on endothelial nitric oxide synthase regulation / A. Karaa, W.S. Kamoun, M.G. Clemens // *Shock.* – 2005. – № 24 (5). – P. 447-454.
165. Kim S. Association between alcohol drinking behavior and cognitive function: results from a nationwide longitudinal study of South Korea / S. Kim, Y. Kim, S.M. Park. – DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010494 // *BMJ Open.* – 2016. – Vol. 26, № 6 (4). – P. 104-194.
166. Kopera M. Cognitive functions in abstinent alcohol-dependent patients / M. Kopera, M. Wojnar, K. Brower [et al.] // *Alcohol.* – 2012. – № 46 (7). – P. 665-671.
167. Lapteva L. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies, cognitive dysfunction, and depression in systemic lupus erythematosus / L. Lapteva, M. Nowak, C.H. Yarboro [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2006. – № 54 (8). – P. 2505-2514.
168. Lampka M. Circulating endothelial cells in coronary artery disease. / Z. Grąbczewska, E. Jendryczka-Maćkiewicz, I. Hołyńska-Iwan [et al.] // *Kardiol Pol.* – 2010. – № 68 (10). – P. 1100-1150.
169. Lerman A. Endothelial Function: Cardiac Events / A. Lerman, A.M. Zeiher // *Circulation.* – 2005. – P. 363-368.
170. Loeber S. Impairment of cognitive abilities and decision making after chronic use of alcohol: the impact of multiple detoxifications / S. Loeber,

- T. Duka, H. Welzel [et al.] // *Alcohol Alcohol.* – 2009. – № 44. – P. 372-381.
171. Logrip M.L. Corticostriatal BDNF and alcohol addiction / M.L. Logrip, S. Barak, V. Warnault, D. Ron. – DOI: 10.1016 / j.brainres.2015.03.025 // *Brain Res.* – 2015. – Vol. 2, № 1628. – P. 60-67.
172. Luo R. Evaluation of the brachial artery endothelial function in chronic alcohol consumption among males by high-frequency ultrasonography / R. Luo, J. Shen, Q. Zhou [et al.]. – DOI: 10.1111/echo.13432 // *Echocardiography.* – 2017. – № 34 (2). – P. 226-231.
173. Magrys S.A. Alcohol intoxication alters cognitive skills mediated by frontal and temporal brain regions / S.A. Magrys, M.C. Olmstead. – DOI: 10.1016/j.bandc.2013.12.010 // *Brain Cogn.* – 2014. – № 85. – P. 271-276.
174. Maiorano G. Noninvasive detection of vascular dysfunction in alcoholic patients / G. Maiorano // *Am. J. Hypertens.* – 1999. – Vol. 12, № 2. – P. 137-144.
175. Marasciulo F.L. Endothelin-1: the yin and yang on vascular function / F.L. Marasciulo, M. Montagnani, M.A. Potenza // *Send to Curr Med Chem.* – 2006. – № 13 (14). – P. 1655-1665.
176. Marceau E.M. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is Sensitive to Head Injury and Cognitive Impairment in a Residential Alcohol and Other Drug Therapeutic Community / E.M. Marceau, J. Lunn, J. Berry [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jsat.2016.03.002 // *J Subst Abuse Treat.* – 2016. – № 66. – P. 30-36.
177. Masaki T. Endothelin and endothelial dysfunction / T. Masaki, T. Sawamura // *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* – 2006. – № 82 (1). – P. 17-24.
178. Middeldorp J. GFAP in health and disease / J. Middeldorp, E.M. Hol // *Prog Neurobiol.* – 2011. – № 93 (3). – P. 421-443.
179. Mira L. Evidence for free radical generation due to NADH oxidation by aldehyde oxidase during ethanol metabolism / L. Mira, L. Barreira, C.F. Manso // *Arch Biochem Biophys.* – 1995. – Vol. 1, № 318. – P. 53-58.

180. Montgomery B.L. Astrocytes: form, functions, and roles in disease / B.L. Montgomery // *Vet. Pathol.* – 1994. – Vol. 31, № 2. – P. 145-167.
181. Naassila M. GluN2B Subunit of the NMDA Receptor: The Keystone of the Effects of Alcohol During Neurodevelopment / M. Naassila, O. Pierrefiche. – DOI: 10.1007/s11064-017-2462-y // *Neurochem Res.* – 2019. – № 44 (1). – P. 78-88.
182. Nooyens A.C. Consumption of alcoholic beverages and cognitive decline at middle age: the Doetinchem Cohort Study / A.C. Nooyens, H.B. Bueno-de-Mesquita, B.M. van Gelder [et al] // *Br J Nutr.* – 2014. – № 111 (4). – P. 715-723.
183. Nowakowska-Domagała K. Differences in the verbal fluency, working memory and executive functions in alcoholics: Short-term vs. long-term abstainers / K. Nowakowska-Domagała, K. Jabłkowska-Górecka, Ł. Mokros [et al.] // *Psychiatry Res.* – 2017. – № 249. – P. 1-8.
184. Ornell F. Brain-derived neurotrophic factor in substance use disorders: A systematic review and meta-analysis / F. Ornell, F. Hansen, F.B. Schuch [et al.]. – DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2018.08.036 // *Drug Alcohol Depend.* – 2018. – № 193. – P. 91-103.
185. Omdal R. Neuropsychiatric disturbances in SLE are associated with antibodies against NMDA receptors / R. Omdal, K. Brokstad, K. Waterloo [et al.] // *Eur J. Neurol.* – 2005. – № 12 (5). – P. 392-398.
186. Peacock A. Cognitive impairment following consumption of alcohol with and without energy drinks / A. Peacock, C. Cash, R. Bruno // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2015. – № 39 (4). – P. 733-742.
187. Parsons O.A. Do neuropsychological deficits predict alcoholic's treatment course and post treatments recovery? / O.A. Parsons // *Neuropsychology of alcoholism: implications for diagnosis and treatment.* – N.Y., 1987. – P. 273-290.
188. Pascual M. Intermittent ethanol exposure induces inflammatory brain damage and causes long-term behavioural alterations in adolescent rats /

- M. Pascual, A.M. Blanco, O. Cauli [et al.] // *Eur J. Neurosci.* – 2007. – № 25 (2). – P. 541-50.
189. Paulo F.D. Alcohol consumption, cardiovascular health, and endothelial function markers / F.D. Paulo, H.D. Claiton, A. Rosito Guido // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2007. – Vol. 26, № 1. – P. 479-488.
190. Polgar J. The P-selectin, tissue factor, coagulation triad / J. Polgar, J. Matuskova, D.D. Wagner // *Thrombosis and Haemostasis.* – 2005. – Vol. 3, № 8. – P. 1590-1596.
191. Pelletier S. Comparison of the MoCA and BEARNI tests for detection of cognitive impairment in in-patients with alcohol use disorders / S. Pelletier, R. Alarcon, V. Ewert [et al.]. – DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2018.02.026 // *Drug Alcohol Depend.* – 2018. – Vol. 1, № 187. – P. 249-253.
192. Puddey I.B. Alcohol and endothelial function: a brief review / I.B. Puddey, R.R. Zilkens, K.D. Croft, L.J. Beilin // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2001. – Vol. 28. – P. 1020-1024.
193. Randall-James J. Alcohol screening in people with cognitive impairment: an exploratory study / J. Randall-James, S. Wadd, K. Edwards, A. Thake. – DOI: 10.1080 / 15504263.2014.992095 // *J Dual Diagn.* – 2015. – № 11 (1). – P. 65-74.
194. Rivera M. Plasma concentration of big endothelin-1 and its relation with plasma NT-proBNP and ventricular function in heart failure patients / M. Rivera // *Rev. Esp. Cardiology.* – 2005. – Vol. 158. – P. 241-243.
195. Rodberg E.M. Stress facilitates the development of cognitive dysfunction after chronic ethanol exposure / E.M. Rodberg, C.R. den Hartog, R.I. Anderson [et al.]. – DOI: 10.1111/acer.13444 // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2017. – № 41 (9). – P. 1574-1583.
196. Ros-Cucurull E. Alcohol use disorder and cognitive impairment in old age patients: A 6 months follow-up study in an outpatient unit in Barcelona / E. Ros-Cucurull, R.F. Palma-Álvarez, C. Cardona-Rubira [et al.] // *Psychiatry Res.* – 2018. – № 261. – P. 361-366.

197. Rosselli M. Role of nitric oxide in the biology, physiology and pathophysiology of reproduction / M. Rosselli, P.J. Keller, R.K. Dubey // *Hum Reprod Update*. – 1998. – № 4 (1). – P. 3-24.
198. Rourke S.B. Neuropsychological abilities in two groups of alcoholics with different levels of abstinence: prevalence of ability deficits / S.B. Rourke, I. Grant // *Intern. Neuropsychology*. – 1994. – Vol. 24. – P. 37.
199. Rubio-Araiz A. Disruption of blood-brain barrier integrity in postmortem alcoholic brain: preclinical evidence of TLR4 involvement from a binge-like drinking model / A. Rubio-Araiz, F. Porcu, M. Pérez-Hernández [et al.]. – DOI: 10.1111/adb.12376 // *Addict Biol*. – 2017. – № 22 (4). – P 1103-1116.
200. Ruggeri A. Endothelial and Circulating Progenitor Cells in Hematological Diseases and Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation / A Ruggeri, A. Paviglianiti, F. Volt [et al.]. – DOI: 10.2174 / 0929867324666171012110244 // *Curr Med Chem*. – 2018. – № 25 (35). – P. 4535-4544.
201. Sacanella E. Chronicalcohol consumption increases serum levels of circulating endothelial cell/leucocyte adhesion molecules E-selectin and ICAM-1 / E. Sacanella, R. Estruch, E. Badia [et al] // *Alcohol & Alcoholism*. – 1999. – Vol. 5. – P. 678-684.
202. Shaw S. Lipid peroxidation as a mechanism of alcoholic liver injury: role of iron mobilization and microsomal induction / S. Shaw, E. Jayatilleke, C.S. Lieber // *Alcohol*. – 1988. – № 5 (2). – P. 135-140.
203. Shirpoor A. Long-term ethanol consumption initiates atherosclerosis in rat aorta through inflammatory stress and endothelial dysfunction / A. Shirpoor, S. Salami, M.H. Khadem-Ansari [et al.]. – DOI: 10.1016/j.vph.2012.04.001 // *Vascul Pharmacol*. – 2012. – Vol. 57, № 2-4. – P. 72-77.
204. Shichiri M. Endothelin-1 is a potent survival factor for c-Myc-dependent apoptosis / M. Shichiri // *Mol. Endocrin*. – 1998. – Vol. 12, № 2. – P. 172-180.

205. Schmidt D.E. Circulating endothelial cells in coronary artery disease and acute coronary syndrome / D.E. Schmidt, M. Manca, I.E. Hofer. – DOI: 10.1016/j.tcm.2015.01.013 // Trends Cardiovasc Med. – 2015. – № 25 (7). – P. 578-587.
206. Seitz H.K. The role of Cytochrom P4502E1 in Alcoholic Liver Disease and alcohol mediated carcinogenesis / H.K. Seitz, S. Mueller. – DOI: 10.1055/a-0784-8815 // Gastroenterol. – 2019. – № 57 (1). – P. 37-45.
207. Silveira A.S. Oxidative stress effects in the uterus, placenta and fetus of pregnant rats submitted to acute and chronic stress / A.S. Silveira, Aydos R.D., R.T. Ramalho [et al.] – DOI: 10.1590/s0102-865020180090000009 // Acta Cir Bras. – 2018. – № 33 (9). – P. 806-815.
208. Stahl S.M. Essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications 2nd ed. Cambridge University Press / S.M. Stahl. – New York, 2008. – 601 p.
209. Stavro K. Widespread and sustained cognitive deficits in alcoholism: a meta-analysis / K. Stavro, J. Pelletier, S. Potvin // Addict Biol. – 2013. – № 18 (2). – P. 203-213.
210. Steffens A.A. Incidence of hypertension by alcohol consumption: is it modified by race? / A.A. Steffens, L.B. Moreira, S.C. Fuchs [et al.] // J. Hypertens. – 2006. – № 24 (8). – P. 1489-1492.
211. Szpera-Goździewicz A. Circulating endothelial cells, circulating endothelial progenitor cells, and von Willebrand factor in pregnancies complicated by hypertensive disorders / A. Szpera-Goździewicz, M. Majcherek, M. Boruckowski [et al.] // Am J Reprod Immunol. – 2017. – № 77 (3).
212. Tanaka A. Heavy alcohol consumption is associated with impaired endothelial function / A. Tanaka, R. Cui, A. Kitamura, K. Liu [et al.]. – DOI: 10.5551/jat.31641 // J Atheroscler Thromb. – 2016. – № 23 (9). – P. 1047-1054.
213. Thomson A.D. The royal college of physicians report on alcohol: guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and emergency

- department / A.D. Thomson, C.C.H. Coe, R. Touquet, J.A. Henry // Alcohol-Alcohol. – 2002. – Vol. 37, № 6. – P. 513-521.
214. Topiwala A. Effects of drinking on late-life brain and cognition / A. Topiwala, K.P. Ebmeier. – DOI: 10.1136/eb-2017-102820 // Evid Based Ment Health. – 2018. – № 21 (1). – P. 12-15.
215. Tousoulis D. The role of nitric oxide on endothelial function / D. Tousoulis, A.M. Kampoli, C. Tentolouris [et al.] // Current Vascular Pharmacology. – 2012. – Vol. 10. – P. 4-18.
216. Trantham-Davidson H. Chronic alcohol disrupts dopamine receptor activity and the cognitive function of the medial prefrontal cortex / H. Trantham-Davidson, E.J. Burnett, J.T. Gass [et al.]. – DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0623-13.2014 // J Neurosci. – 2014. – № 34 (10). – P. 3706-3718.
217. Udomuksorn W. Effects of alcohol administration during adulthood on parvalbumin and glial fibrillary acidic protein immunoreactivity in the rat cerebral cortex / W. Udomuksorn, S. Mukem, E. Kumarnsit [et al.] // Acta Histochem. – 2011. – № 113 (3). – P. 283-289.
218. Vallés S. Ethanol exposure affects glial fibrillary acidic protein gene expression and transcription during rat brain development / S. Vallés, J. Pitarch, J. Renau-Piqueras, C. Guerri // J. Neurochem. – 1997. – № 69 (6). – P. 2484-2493.
219. Victor M. The Wernicke-Korsakoff syndrome and related neurological disorders due to alcoholism and malnutrition / M. Victor, R.D. Adams, G.H. Collins // Philadelphia : F.A. Davis. – 1989. – 217 p.
220. Vittadini G. Alcoholic polineuropathy: a clinical and epidemiological study / G. Vittadini, M. Buonocore, G. Colli G. [et al.] // Alcohol-Alcohol. – 2001. – Vol. 36 (5). – P. 393-400.
221. Vlachopoulos C. Effect of alcohol on endothelial function in healthy subjects / C. Vlachopoulos, D. Tsekoura, E. Tsiamis [et al.] // Vasc Med. – 2003. – № 8 (4). – P. 263-265.

222. Walvoort S.J. The neuropsychology of cognitive functions in alcohol abstinence / S.J. Walvoort, A.J. Wester, J.I. Egger // Tijdschr Psychiatr. – 2013. – № 55 (2). – P. 101-111.
223. Walvoort S.J. Alcohol-related cognitive impairment and the DSM-5 / S.J. Walvoort, A.J. Wester, M.C. Doorakkers [et al.] // Tijdschr Psychiatr. – 2016. – № 58 (5). – P. 397-401.
224. Wang X. Alcohol inhibited the expression of glial fibrillar acidic protein and S100 of astrocytes / X. Wang, W.D. Qu, T.B. Zhang, D.S. Wu // Wei Sheng Yan Jiu. – 2006. – № 35 (4). – P. 428-430.
225. Wang J.Y. Anti-N-Methyl-D-Aspartic acid receptor 2 (Anti-NR2) antibody in neuropsychiatric lupus serum damages the blood-brain barrier and enters the brain / J.Y. Wang, Y.H. Zhao, J.H. Zhang, H.W. Lei. – DOI: 10.12659/MSM.912389 // Med Sci Monit. – 2019. – Vol. 18, № 25. – P. 532-539.
226. Wilhelm C.J. Astrocyte dysfunction induced by alcohol in females but not males / C.J. Wilhelm, J.G. Hashimoto, M.L. Roberts [et al.]. – DOI: 10.1111/bpa.12276 // Brain Pathol. – 2016. – № 26 (4). – P. 433-451.
227. Woods A.J. Current heavy alcohol consumption is associated with greater cognitive impairment in older adults / A.J. Woods, E.C. Porges, V.E. Bryant [et al.]. – DOI: 10.1111/acer.13211 // Alcohol Clin Exp Res. – 2016. – № 40 (11). – P. 2435-2444.
228. Yachoui R. Role of endothelin-1 in a syndrome of myelofibrosis and osteosclerosis / R. Yachoui. – DOI: 10.1210/jc.2015-2729 // J. Clin Endocrinol Metab. – 2015. – Vol. 100, № 11. – P. 3971-3974.
229. Yalcin E.B. Progressive white matter atrophy with altered lipid profiles is partially reversed by short-term abstinence in an experimental model of alcohol-related neurodegeneration / E.B. Yalcin, T. McLean, M. Tong, S.M. de la Monte // Alcohol. – 2017. – № 65. – P.51-62.
230. Zahran A.M. Circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells in pediatric sepsis / A.M. Zahran, K.I. Elsayh, I.L. Mohamad [et al.]. – DOI:

10.1097/PEC.0000000000000727 // *Pediatr Emerg Care.* – 2016. – № 32 (3). – P. 163-170.

231. Zhang X.Y. Effects of cigarette smoking and alcohol use on neurocognition and BDNF levels in a Chinese population / X.Y. Zhang, Y.L. Tan, D.C. Chen [et al.]. – DOI: 10.1007/s00213-015-4124-6 // *Psychopharmacology (Berl).* – 2016. – № 233 (3). – P. 435-445.
232. Zuccalà G. Dose-related impact of alcohol consumption on cognitive function in advanced age: results of a multicenter survey / G. Zuccalà, G. Onder, C. Pedone [et al.] // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2001. – № 25 (12). – P. 1743-1748.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

Индивидуальная карта пациента № \_\_\_\_\_

### 1. Паспортная часть

ИБ № \_\_\_\_\_

1. ФИО \_\_\_\_\_

2. Пол м / ж

3. Дата рождения \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . 19 \_\_\_\_

4. Возраст \_\_\_\_\_ лет

5. Диагноз (наркологический):

---

---

---

6. Диагноз терапевта:

---

---

---

---

---

7. Диагноз невролога:

---

---

---

8. Окулист:

---

---

9. Забор анализов

Кровь (1): дата \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . 20 \_\_\_\_ время \_\_\_\_ – \_\_\_\_ № пробы \_\_\_\_\_

Кровь (2): дата \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . 20 \_\_\_\_ время \_\_\_\_ – \_\_\_\_ № пробы \_\_\_\_\_







#### 4. Настоящая госпитализация

1. Длительность алкоголизации \_\_\_\_\_, последнего запоя \_\_\_\_\_ дней
2. Последний прием алкоголя за \_\_\_\_\_ дней до обращения
3. Преимущественно употреблял: 1) спирт 2) водку 3) вино 4) пиво 5) другое \_\_\_\_\_
4. Состояние при поступлении в стационар:
  - 1) алкогольное опьянение
  - 2) абстиненция
  - 3) алкогольный делирий
5. Состояние абстиненции развилось через \_\_\_\_\_ от последнего употребления
6. Судороги в абстиненции:
  - 1) не было
  - 2) судорожные сокращения отдельных мышц
  - 3) судорожные приступы с выключением сознания в количестве \_\_\_\_\_
7. Вариант ААС: 1) Нейровегетативный
  - 2) Церебральный
  - 3) Висцеральный
  - 4) Психопатологический
8. Шкала оценки тяжести алкогольной абстиненции (Weinhouse G.L., Friedman S., 2001)

«Цена симптома» в баллах	Симптом	Оценка состояния больного
<b>Тошнота и рвота</b>		
0	Тошнота и рвота отсутствуют	
1		
2		
3		
4	Периодическая тошнота и позывы на рвоту	
5		
6		
7	Постоянная тошнота, частые позывы на рвоту и рвота	
<b>Потоотделение</b>		
0	Видимого потоотделения нет	
1	Едва ощутимая потливость, влажность ладоней	
2		
3		
4	Капли пота на лбу	
5		
6		
7	Профузный пот	
<b>Возбуждение</b>		
0	Нормальная активность	
1	Активность несколько выше нормальной	
2		
3		
4	Умеренная суеживость и беспокойство	
5		
6		
7	Во время беседы непрерывно ходит взад-вперед, мечется	

<b>Зрительные нарушения</b>		
0	Отсутствуют	
1	Очень легкая чувствительность к освещению	
2	Легкая чувствительность к освещению	
3	Умеренная чувствительность к освещению	
4	Умеренно выраженные зрительные галлюцинации	
5	Выраженные зрительные галлюцинации	
6	Чрезвычайно выраженные зрительные галлюцинации	
7	Непрерывные зрительные галлюцинации	
<b>Тремор</b>		
0	Отсутствует	
1	Невидим, но ощущается при пальпации	
2		
3		
4	Умеренный, определяемый при вытягивании рук вперед	
5		
6		
7	Выраженный, даже без вытягивания рук	
<b>Тактильные нарушения</b>		
0	Отсутствуют	
1	Очень легкие парестезии	
2	Легкие парестезии	
3	Умеренные парестезии	
4	Умеренно выраженные галлюцинации	
5	Выраженные галлюцинации	
6	Чрезвычайно выраженные галлюцинации	
7	Непрерывные галлюцинации	
<b>Головная боль</b>		
0	Отсутствует	
1	Очень легкая	
2	Легкая	
3	Умеренная	
4	Средне-тяжелая	
5	Тяжелая	
6	Очень тяжелая	
7	Чрезвычайно тяжелая	
<b>Слуховые нарушения</b>		
0	Отсутствуют	
1	Очень легкие вздрагивания и пугливость в ответ на звуки	
2	Легкие вздрагивания и пугливость в ответ на звуки	
3	Умеренные вздрагивания и пугливость в ответ на звуки	
4	Умеренно выраженные галлюцинации	
5	Выраженные галлюцинации	
6	Чрезвычайно выраженные галлюцинации	
7	Непрерывные галлюцинации	
<b>Ориентировка и помрачение сознания</b>		
0	Ориентирован и может выполнять последовательное сложение чисел	
1	Не может выполнять последовательное сложение чисел	
2	Дезориентирован в дате не более чем на 2 календарных дня	
3	Дезориентирован в дате более чем на 2 календарных дня	
4	Дезориентирован в месте и собственной личности	

Сумма баллов \_\_\_\_\_

9. Длительность абстиненции \_\_\_\_\_ дней  
 10. Тяжесть астении после выхода из абстиненции \_\_\_\_\_  
 11. Длительность астении \_\_\_\_\_ дней  
 12. Психоз 1) развился на \_\_\_\_\_ день абстиненции 2) не развился  
 13. Провоцирующий фактор: 1) ЧМТ \_\_\_\_\_  
 2) инфекционное заболевание \_\_\_\_\_  
 3) соматическое заболевание \_\_\_\_\_  
 4) другой \_\_\_\_\_  
 5) не выявлен
14. Оценка тяжести алкогольного делирия (Athen D. et al., 1977; Говорин Н.В., 1983)

Оценка в баллах	Симптомы	1	2	3
<b>1. Нарушение сознания</b>				
0	нет			
1	сомноленция, растерянность			
2	глубокое оглушение			
3	кома			
<b>2. Дезориентировка во времени</b>				
0	ориентирован верно			
1	не знает число			
2	не знает месяц			
3	не знает год			
<b>3. Дезориентировка в месте</b>				
0	ориентирован верно			
1	не знает лечебное учреждение			
2	не знает, где находится			
3	не знает города			
<b>4. Дезориентировка в личности</b>				
0	ориентирован верно			
1	сомнение			
2	преходящая			
3	дезориентирован			
<b>5. Зрительные галлюцинации</b>				
0	нет			
1	гипнагогические			
2	яркие при открытых глазах			
3	массивные с галлюцинаторной спутанностью			
<b>6. Слуховые галлюцинации</b>				
0	нет			
1	функциональные			
2	«слышит» отдельные слова, предложения			
3	галлюцинаторная отрешенность			
<b>7. Тактильные и другие галлюцинации</b>				
0	нет			
1	сомнительно			
2	выражены			
3	ротоглоточные галлюцинации			
<b>8. Некритичность</b>				
0	понимает, что болен			
1	частичная критика			
2	сомневается			
3	полное отсутствие критики			

<b>9. Тревога, страх</b>				
0	нет			
1	внутреннее напряжение, психическая гиперестезия			
2	тревога с двигательным беспокойством			
3	выраженный страх с готовность к защите или бегству			
<b>10. Двигательное возбуждение</b>				
0	нет			
1	неусидчивость, суетливость			
2	стремление бежать			
3	выраженное моторное возбуждение			
<b>11. Внушаемость</b>				
0	нет			
1	сомнительно			
2	начинает сомневаться при внушении			
3	внушенные галлюцинации			
<b>12. Автоматизмы</b>				
0	нет			
1	сомнительно			
2	непроизвольный наплыв мыслей			
3	идеаторная неуправляемость			
<b>13. Нарушение запоминания</b>				
0	запомнил 7 цифр			
1	5			
2	3			
3	меньше 3			
<b>14. Тремор</b>				
0	нет			
1	тремор пальцев рук			
2	тремор рук, языка			
3	генерализованный тремор			
<b>15. Бессонница</b>				
0	нет			
1	1-2 суток			
2	2-3 суток			
3	более 3 суток			
<b>16. Астенические симптомы</b>				
0	нет			
1	сомнительно			
2	вялость, недомогание, раздражительность			
3	резкая слабость, неспособность себя обслуживать			
<b>17. Корфологические знаки</b>				
0	нет			
1	сомнительно			
2	перебирает руками белье			
3	выражено «обирание», накручивание белья, кожи руками			
<b>18. Неврологические симптомы</b>				
0	нет			
1	атаксия, мышечная дистония, нистагм			
2	миоклонии, гиперкинезы			
3	пирамидная недостаточность, оральные автоматизмы			
<b>Сумма баллов:</b>				

1 – высота психоза (при поступлении); 2 – после купирования делирия; 3 – выздоровление (14-15 день от поступления)

15. Продолжительность психоза \_\_\_\_\_ дней  
 16. Тяжесть постпсихотической астении: 1) легкая 2) умеренная 3) выраженная  
 17. Длительность постпсихотической астении \_\_\_\_\_ дней  
 18. Исход психоза:  
 1) выздоровление  
 2) грубоорганический дефект (энцефалопатия)  
 3) Корсаковский психоз  
 19. Неврологическая симптоматика:

**20. Оценка вегетативного статуса по А.М. Вейну**

от 0 до 3 баллов:

0 – отсутствие, 1 – слабо выражен, 2 – умеренно выражен, 3 – сильно выражен.

Вегетативный статус оценивается трижды:

**1** – во время острого состояния, при поступлении (1-й день)

**2** – сразу после выхода из острого состояния (\_\_\_\_-й день)

**3** – клиническое выздоровление, перед выпиской (\_\_\_\_-й день)

Симпатическая НС	1	2	3
Бледность кожи			
Сухость кожи			
Гипогидроз			
Гипосаливация			
Мидриаз			
Гипертермия			
Артериальная гипертензия			
Тахикардия			
Запоры			
Тахипноэ			
Ознобоподобное дрожание			
Экзофтальм			
<b>Сумма баллов:</b>			

Парасимпатическая НС	1	2	3
Гиперемия кожи			
Сальность кожи			
Гипергидроз			
Гиперсаливация			
Миоз			
Гипотермия			
Артериальная гипотензия			
Брадикардия			
Поносы			
Брадипноэ			
Тошнота			
Головокружение			
<b>Сумма баллов:</b>			

**21. Динамика вегетативных показателей**

Показатель	Обследования		
	1	2	3
ЧСС, уд./мин.			
САД, мм. рт. ст			
ДАД, мм. рт. ст			
ЧДД, в мин.			
ИК			
МО			
КХ			

### I. Расчет вегетативного индекса Кердо (ИК):

$$\text{ВИ Кердо} = (1 - \text{Д/ЧСС}) * 100$$

Где Д – величина диастолического давления, ЧСС – частота сердечных сокращений в мин.

*Трактовка:* при «вегетативном равновесии» (эйтонии) в сердечно-сосудистой терапии ВИ Кердо = 0. Если коэффициент положительный, то преобладают симпатотонические влияния; если коэффициент имеет знак минус, то наблюдается повышение парасимпатотонии.

### II. Расчет минутного объема (МО) крови непрямым способом Лилье-Штрандера и Цандера (его относительных показателей):

$$\text{МО} = \text{редуцированное АД} * \text{ЧСС}$$

Редуцированное АД = амплитуда АД \* 100 / среднее давление;

Амплитуда АД = Систолическое АД – Диастолическое АД;

Среднее АД = Систолическое АД + Диастолическое АД/2.

*Трактовка:* у здоровых в норме МО = 4,4 литра. При повышении симпатического тонуса МО повышается, при повышении парасимпатического – понижается.

### III. Расчет коэффициента Хильдебранта (расчет межсистемных отношений).

$$\text{КХ} = \text{ЧСС/ЧДД}$$

где ЧСС – число сердечных сокращений, ЧДД – число дыханий в минуту.

*Трактовка:* в норме коэффициент равен 2,8 – 4,9, что свидетельствует о нормальных межсистемных соотношениях, отклонение свидетельствует о рассогласованности в деятельности отдельных систем.

## **5. Лазерная доплеровская флоуметрия**

### 1. При поступлении

ЛДФ1	М	$\sigma$	Kv	HT	MT	ПШ
	Аmax (Э)	Аmax (Н)	Аmax (М)	Аmax (Д)	Аmax (С)	-

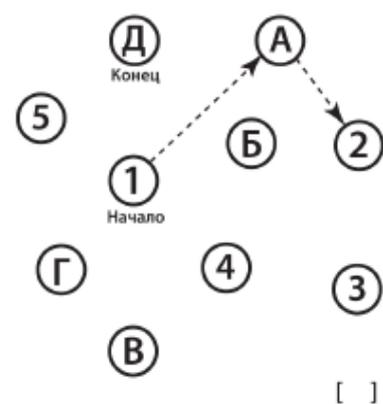
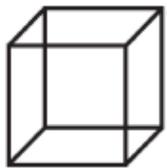
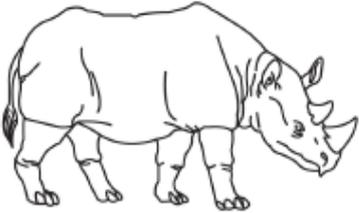
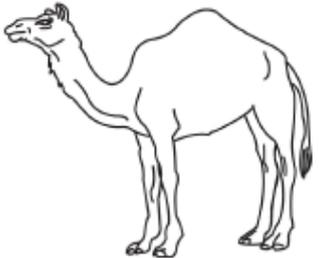
### 2. На 14 день

ЛДФ2	М	$\sigma$	Kv	HT	MT	ПШ
	Аmax (Э)	Аmax (Н)	Аmax (М)	Аmax (Д)	Аmax (С)	-

6.1. Монреальская шкала через 4 дня \_\_\_\_\_ баллов

**Монреальская шкала оценки когнитивных функций**

ИМЯ: \_\_\_\_\_  
 Образование: \_\_\_\_\_ Дата рождения: \_\_\_\_\_  
 Пол: \_\_\_\_\_ ДАТА: \_\_\_\_\_

<b>Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки</b>		Скопируйте куб		Нарисуйте ЧАСЫ (Десять минут двенадцатого) (3 балла)			БАЛЛЫ					
							_____/5					
<b>НАЗЫВАНИЕ</b>								_____/3				
<b>ПАМЯТЬ</b>		Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 минут.		ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ	нет баллов			
		Попытка 1										
		Попытка 2										
<b>ВНИМАНИЕ</b>		Прочтите список цифр (1 цифра/сек). Испытуемый должен повторить их в прямом порядке.		[ ] 2 1 8 5 4								
		Испытуемый должен повторить их в обратном порядке.		[ ] 7 4 2			___/2					
Прочтите ряд букв. Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А. Нет баллов при > 2 ошибок.		[ ] ФБАВМНАА ЖКЛБАФАКДЕАААЖАМОФААБ						___/1				
Серийное вычитание по 7 из 100.		[ ] 93		[ ] 86		[ ] 79		[ ] 72 [ ] 65		___/3		
		4-5 правильных отв.: 3 балла, 2-3 правильных отв.: 2 балла, 1 правильный отв.: 1 балл, 0 правильных отв.: 0 баллов.										
<b>РЕЧЬ</b>		Повторите: Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь.		[ ]						___/2		
		Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате.		[ ]								
Беглость речи/ за одну минуту назовите максимальное количество слов, начинающихся на букву Л		[ ] _____ (N ≥ 11 слов)								___/1		
<b>АБСТРАКЦИЯ</b>		Что общего между словами, например, банан-яблоко = фрукты		[ ] поезд - велосипед		[ ] часы - линейка				___/2		
<b>ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ</b>		Необходимо назвать слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ		ЛИЦО [ ]	БАРХАТ [ ]	ЦЕРКОВЬ [ ]	ФИАЛКА [ ]	КРАСНЫЙ [ ]	Баллы только за слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ		___/5	
<b>ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПО ЖЕЛАНИЮ</b>		Подсказка категории										
		Множественный выбор										
<b>ОРИЕНТАЦИЯ</b>		[ ] Дата		[ ] Месяц		[ ] Год		[ ] День недели		[ ] Место [ ] Город		___/6
© Z.Nasreddine MD Version 7.1		www.mocatest.org				Норма 26 / 30		КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ		___/30		
Проведено: _____		перевод: Посохина О. В. Смирнова А. Ю.				Добавить 1 балл, если образование ≤ 12						

