

На правах рукописи

**Гольгина
Светлана Евгеньевна**

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

14.01.27 – наркология

Автореферат

диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Чита-2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Сахаров Анатолий Васильевич**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Шустов Дмитрий Иванович** – заведующий кафедрой психиатрии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России

доктор медицинских наук **Сиволап Юрий Павлович** – профессор кафедры психиатрии и наркологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России

Ведущая организация:

Научно-исследовательский институт психического здоровья Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск

Защита диссертации состоится «14» апреля 2020 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета Д. 208.024.01 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России по адресу: 119034, г. Москва, Кропоткинский пер., 23

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России и на сайте www.serbsky.ru

Автореферат разослан « » 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

И.Н. Винникова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности.

Проблема злоупотребления алкоголем не теряет своей значимости, что связано не только с формированием зависимости от данного психоактивного вещества, но и с широким спектром последствий для организма человека (Говорин Н.В. и др., 2010; Немцов А.В., 2016; Клименко Т.В. и др., 2017). Поэтому в последнее время укрепилось такое понятие, как «алкогольная болезнь» (Пауков В.С. и др., 2007). При этом у основной массы пациентов с алкогольной зависимостью отмечаются признаки органической недостаточности головного мозга (Бохан Н.А. и др., 2016; Березкин А.С. и др., 2018), наиболее частыми проявлениями которой являются нарушения деятельности высшей когнитивной сферы (Тархан А.У., 2008; Сахаров А.В. и др., 2014). Иногда даже используют такой термин, как «алкогольная болезнь головного мозга» (Сиволап Ю.П. и др., 2014).

В тоже время биологические механизмы, приводящие к когнитивному снижению при алкоголизме, в точности не известны. К настоящему времени сформировалась концепция, которая рассматривает алкогольную болезнь мозга как нейроиммунопатологический синдром (Семке В.Я. и др., 2003; Гамалея Н.Б., 2008; Березкин А.С., 2019; Ehrhart F. et al., 2019). Считается, что важным патогенетическим звеном, способствующим нейродеструкции у пациентов с алкогольной зависимостью, является повышение активности перекисного окисления липидов над антирадикальной защитой (Узбеков М.Г., 2015), вследствие чего происходит выброс мозгоспецифических аутоантигенов. В результате развивается аутоиммунное состояние и воспалительный процесс в головном мозге (Шорманов С.В. и др., 2006; Цыбиков Н.Н., 2008; Березкин А.С., 2019).

Представленные звенья патогенеза при алкоголизме описаны исключительно у пациентов с алкогольным делирием. Малоизученными являются механизмы повреждения гематоэнцефалического барьера, которые

необходимо рассматривать в качестве основы всех нейроиммунных нарушений. В этой связи, следует детально изучать микроциркуляцию крови, в частности состояние эндотелия.

Между тем, в наркологии исследования, посвященные изменениям микроциркуляции крови и дисфункции эндотелия при употреблении психоактивных веществ, единичны и ограничиваются описанием изменений лишь отдельных показателей (Бохан Н.А., 2008; Корякин А.М. и др., 2011; Нечаева Т.О., 2014; Jochum T. et al., 2011; Bertola A. et al., 2013). Полностью отсутствуют работы, изучающие функциональное состояние эндотелия и степень его повреждения у больных алкоголизмом, которые могут приводить к расстройствам кровотока и нарушениям жизненно важных функций организма. Не изучена взаимосвязь изменений 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 клиничко-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 синдром 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.

Реализация и 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 сборников материалов международных, российских и межрегиональных научных конференций.

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

Клиническая характеристика обследованных. В работу включены 2 группы обследованных. Клиническая группа из 60 пациентов с алкогольной зависимостью была представлена лицами с синдромом отмены алкоголя неосложненным (F 10.302; 35 человек) и синдромом отмены алкоголя с делирием (F 10.40; 25 человек). Неосложненный абстинентный синдром был только средней степени тяжести, алкогольный делирий – только типичный. Все пациенты получали традиционную терапию.

Критерии исключения из клинической группы: возраст младше 18 лет и старше 40 лет, наличие зависимости от других психоактивных веществ, вирусный гепатит, цирроз печени, заболевания сердца, гипертоническая болезнь, эндокринная патология, злокачественные новообразования, ХОБЛ с дыхательной недостаточностью, хроническая почечная или печеночная недостаточность, воспалительные заболевания любой этиологии, женщины в период беременности и лактации.

Тяжесть абстинентного состояния оценивалась с помощью шкалы G.L. Weinhaus, S. Friedman (2001), тяжесть алкогольного делирия – по шкале D. Athan и соавт. (1977) в модификации Н.В. Говорина (1983). Исследование когнитивных функций осуществлялось при помощи Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) двукратно: на 4-е сутки госпитализации после купирования абстинентных нарушений и на 14-е сутки – в конце постабстинентного периода.

Контрольную группу составили 35 здоровых человек, не имеющих алкогольной зависимости, сопоставимых с клинической группой по полу и возрасту.

Инструментальный метод исследования. Оценка системного состояния микроциркуляции крови проводилась с использованием лазерной доплеровской флоуметрии при помощи лазерного анализатора кровотока «ЛАКК-02» (НПП «ЛАЗМА», Москва). Оценивались показатель микроциркуляции (ПМ), среднеквадратическое отклонение (σ) и коэффициент вариации (Kv), показатели шунтирования (ПШ), нейрогенного (НТ) и миогенного (МТ) тонуса сосудов, амплитуды колебаний (Амах) кровотока в различных диапазонах. Исследование проводилось в 1-е сутки (до лечения) и на 14-е сутки от момента госпитализации.

Лабораторные методы исследования. Забор крови для исследования проводился в 1-ые сутки (до лечения) и через 14 дней от госпитализации.

Исследование показателей эндотелиальной дисфункции (Е-селектин, Эндотелин 1-21) определение маркеров нейродеструкции (глиальный

фибрилярный кислый протеин – GFAP, антитела к NR2 субъединице NMDA-рецептора – NR2 antibody) и нейрорепарации (мозговой нейротрофический фактор – BDNF) 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. Оценивалось количество циркулирующих эндотелиальных клеток (СЕС), число живых и мертвых (СЕС Living/Dead), ростковых (ЕСР) и активированных эндотелиальных клеток (АЕС).

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).

Способы статистической обработки полученных результатов. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с применением пакета анализа программ Microsoft Excel и Statistica-10. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного (25-й и 75-й перцентили) интервала. Для сравнения двух независимых выборочных совокупностей применялся U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения связанных между собой показателей использовался критерий Вилкоксона. Связь между количественными признаками определялась при помощи коэффициента корреляции Спирмена. Значения уровня $p < 0,05$ рассматривались как статистически значимые.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У больных алкоголизмом при синдроме отмены алкоголя повышался общий показатель микроциркуляции относительно контрольной группы ($p < 0,0001$), что свидетельствует о выраженном ускорении потока крови в интервал времени через микроциркуляторное русло (рис. 1). Коэффициент

вариации и среднее колебание перфузии были также повышенными ($p < 0,02$). Нейрогенный тонус микрососудов был увеличен только у пациентов с неосложненным синдромом отмены ($p = 0,01$). Аналогичные результаты были получены при исследовании миогенного тонуса, отличия между изучаемыми группами достоверны ($p = 0,019$) (рис. 2).

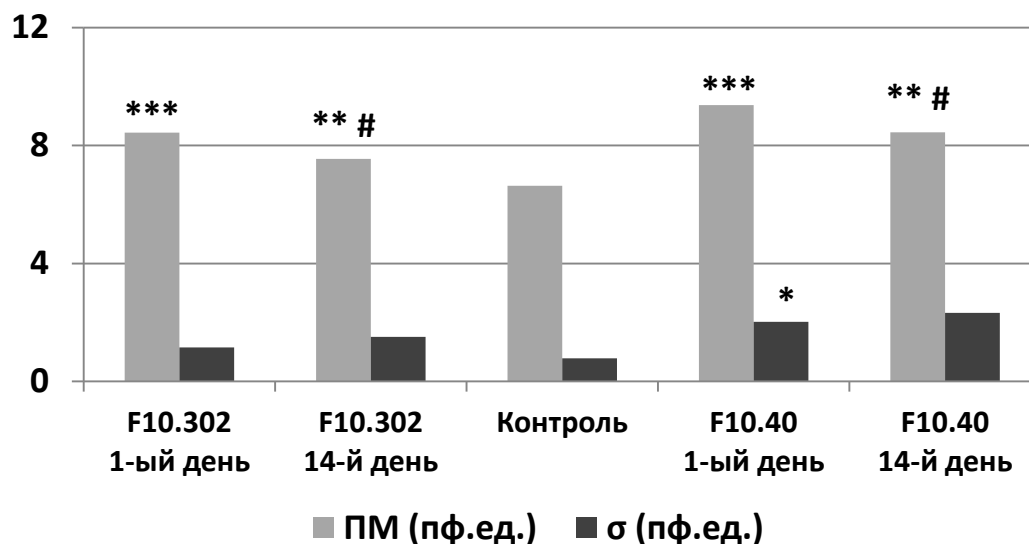


Рис. 1. Показатель микроциркуляции и среднеквадратическое отклонение у больных при синдроме отмены алкоголя (Me, 1-ый и 14-й дни)

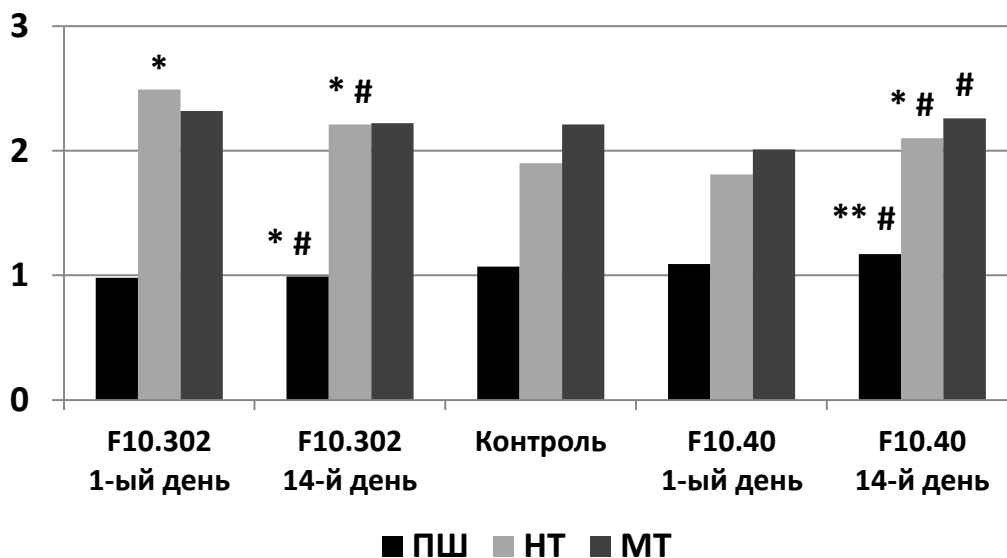


Рис. 2. Некоторые инструментальные показатели микроциркуляции крови у больных при синдроме отмены алкоголя (Me, 1-ый и 14-й дни)

Примечание: статистическая значимость различий с контролем по критерию Манна-Уитни обозначена: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; статистическая значимость различий между показателями в 1-ый и 14-й дни по критерию Вилкоксона обозначена: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$.

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 ($p < 0,001$). В диапазоне нейрогенной активности показатель превышал контрольные значения в 2 и 4 раза соответственно ($p < 0,003$), между собой группы имели различия ($p = 0,018$). Анализируя изменения амплитуды колебаний кровотока в диапазонах миогенной активности, респираторного и кардиоритма выявлено, что у пациентов с синдромом отмены алкоголя показатели значимо превышали контрольные значения ($p < 0,001$).

Через 14 дней от момента поступления ПМ в обеих исследуемых группах снижался ($p < 0,03$), но не достигал уровня контрольных значений ($p < 0,0015$). Следовательно, ускоренный ток крови через микроциркуляторное русло сохранялся даже в конце постабстинентного периода. Наблюдался рост в 2-3 раза коэффициента вариации ($p < 0,05$), особенно у пациентов, перенесших делирий. Результаты свидетельствуют о чрезмерном усилении локального воздействия на микрокровоток активных механизмов его регуляции, что может выступать неблагоприятным фактором, и, в сочетании с ускорением тока крови, способствовать повреждению эндотелия сосудов.

Показатель шунтирования через 2 недели у лиц с неосложненным синдромом отмены не изменялся, при алкогольном делирии наблюдался его рост, что является отражением сброса крови, минуя ткани органов, приводя к их гипоксии. НТ в процессе терапии у лиц с абстиненцией снижался ($p = 0,01$), после алкогольного делирия – увеличивался в 1,2 раза ($p = 0,03$). Схожие изменения регистрировались у показателя миогенного тонуса ($p = 0,007$).

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

Можно предполагать компенсаторное изменение механизмов контроля микроциркуляции при простой абстиненции. После перенесенного делирия наблюдается истощение сосудистых компенсаторных механизмов и шунтирование крови.

В состоянии отмены алкоголя уровень Е-селектина (рис. 3) превышал контрольные значения в 3 раза ($p < 0,0001$), что свидетельствует о воспалительных изменениях, повреждении и активации эндотелиоцитов. Содержание Эндотелина (1-21) в крови у больных алкоголизмом в 1,6 раза превышало таковое в группе контроля ($p < 0,01$). Данный пептид обладает сильным вазоконстрикторным свойством, а его увеличение является проявлением повреждения эндотелиальных клеток. Через 14 дней уровень Е-селектина в крови продолжал расти и в 4 раза превышал контрольные значения, уровень Эндотелина у больных алкоголизмом существенно не изменялся.

При анализе содержания циркулирующих в крови эндотелиальных клеток выявлено (рис. 4), что в состоянии отмены алкоголя общее их количество превышает контрольные значения, особенно у больных в алкогольном делирии (в 4 раза и в 7 раз соответственно; $p < 0,0001$). Это свидетельствует о выраженной дисфункции и повышении процессов апоптоза и некроза в эндотелии (Феоктистова В.С. и др., 2015), обнажении интимы сосуда (Narasimhulu C. et al., 2017).

Рост числа СЕС произошел за счет увеличения субпопуляций живых и погибших эндотелиальных клеток. При этом количество СЕС у пациентов с делирием существенно выше ($p < 0,001$), что отражает более тяжелые сосудистые расстройства и повреждение эндотелия при алкогольном делирии. Изменения содержания СЕС связаны с ускорением скорости кровотока и повышением внутрисосудистого давления в абстинентном состоянии. Эти факторы могут приводить к механическому повреждению эндотелиоцитов. Гибели эндотелиоцитов может способствовать гипоксия ввиду шунтирования крови. Данные предположения подтверждаются изменением содержания Эндотелина и инструментальных показателей микроциркуляции.

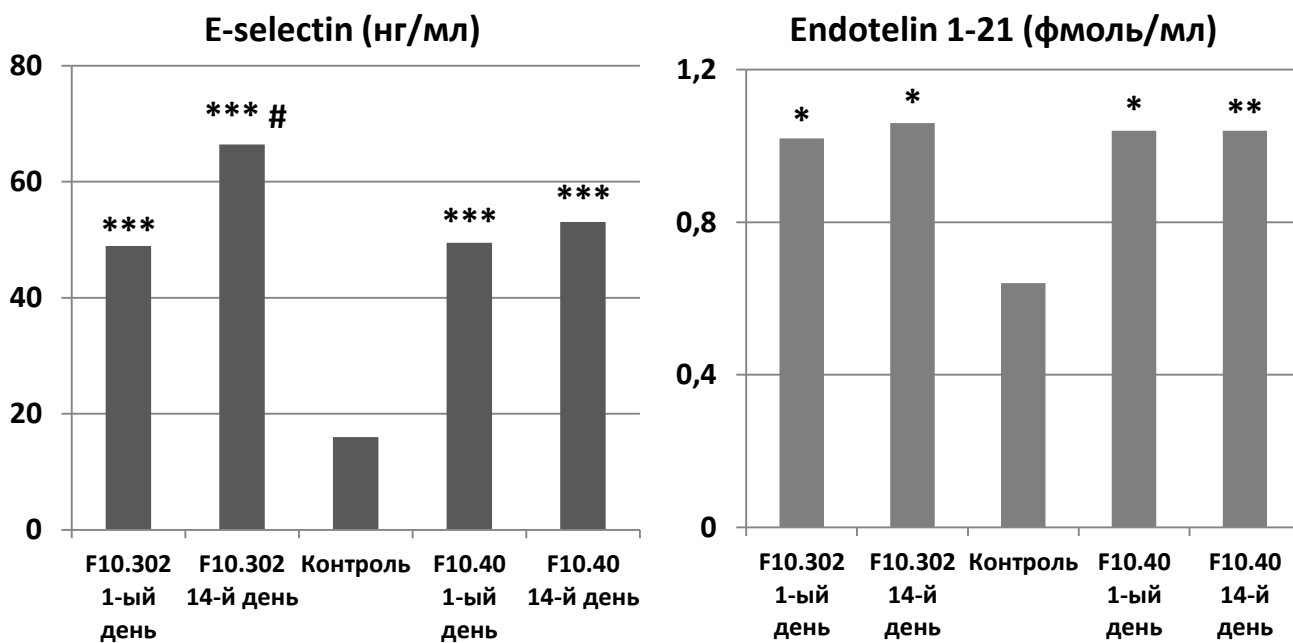


Рис. 3. Лабораторные показатели эндотелиальной дисфункции у больных алкоголизмом при синдроме отмены алкоголя (Me, 1-ый и 14-й дни)

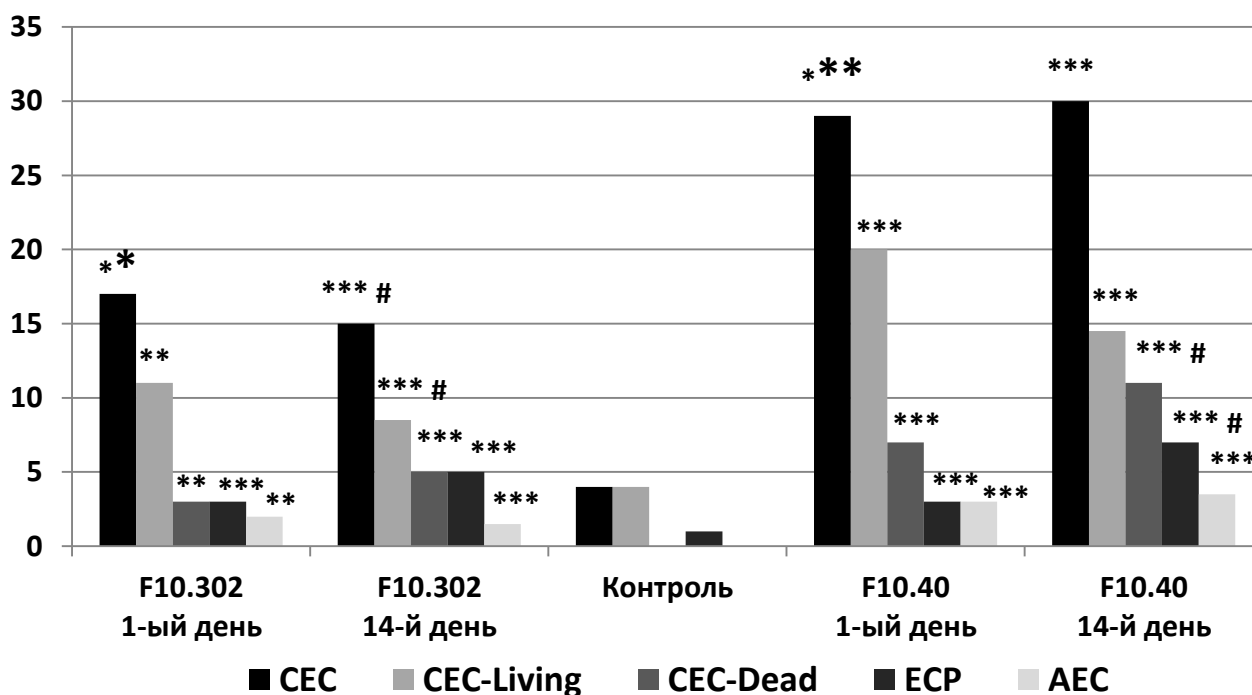


Рис. 4. Циркулирующие эндотелиальные клетки в крови у больных алкоголизмом при синдроме отмены алкоголя (Me, 1-ый и 14-й дни)

Примечание: статистическая значимость различий с контролем по критерию Манна-Уитни обозначена: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; статистическая значимость различий между показателями в 1-ый и 14-й дни по критерию Вилкоксона обозначена: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$.

В остром состоянии установлено также увеличение содержания субпопуляции ростковых эндотелиальных клеток, в сравнении с контролем ($p < 0,0001$); также появляются активированные эндотелиоциты, которые отсутствовали в группе здоровых ($p < 0,001$). Вероятно, повышение содержания этих субпопуляций может носить компенсаторный характер, отражая процесс восстановления баланса между повреждением эндотелия и его регенерацией.

Через 14 дней количество СЕС при неосложненной абстиненции снижается ($p = 0,04$), хотя остается выше контрольных значений. У больных, перенесших алкогольный делирий, содержание СЕС имеет тенденцию к росту, превышая показатели контрольной группы в 7,5 раз ($p < 0,0001$), и значимо отличается от их числа у пациентов с неосложненным синдромом отмены ($p = 0,002$). Через 2 недели снижается содержание субпопуляции СЕС-Living, при этом остается превышение над показателями группы контроля ($p < 0,001$). Количественное содержание СЕС-Dead через две недели возрастает в группе лиц, перенесших алкогольный делирий ($p = 0,02$). Кроме того, через 2 недели был выявлен существенный рост уровня ЕСР у пациентов с делирием ($p = 0,03$). Содержание субпопуляции АЕС при неосложненном синдроме отмены снижается, показатель у пациентов после алкогольного психоза возрастает.

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 стойкий характер, особенно при делириозном расстройстве.

При выполнении настоящего исследования в остром состоянии выявлено увеличение в сыворотке крови ТБК-активных продуктов в 1,3 раза у пациентов с абстинентным синдромом, и в 1,4 раза при алкогольном делирии, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,02$). Это свидетельствует об усилении процессов ПОЛ, приводящих к мембранодеструкции. После 14 дней лечения указанный показатель имел тенденцию к росту в обеих исследуемых группах.

Что касается антиоксидантной защиты, 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 психоза способность тормозить или снижать интенсивность свободнорадикального окисления была ниже. Через 14 дней отмечалось увеличение антиоксидантной активности практически до контрольных значений ($p<0,05$).

Уровень глиального фибриллярного кислого протеина в кровотоке пациентов при неосложненном синдроме отмены превышал контрольные значения в 20 раз ($p<0,0001$), а при делирии – в 24 раза ($p<0,0001$), различия между исследуемыми группами являлись значимыми ($p<0,05$) (рис. 5). Это указывает на патологический процесс астроглиоза в головном мозге (Joe K.H. et al., 2007). Через две недели уровень GFAP в 1,4 раза снизился ($p=0,04$) при абстинентном синдроме, после делирия он по-прежнему в 21 раз превышал результаты в контроле ($p<0,0001$). Количество антител к NR2 субъединице NMDA-рецептора было увеличенным при неосложненной абстиненции в 2,7 раза ($p<0,0001$), при делирии – в 2,3 раза ($p<0,0001$). Данный маркер является отражением нейродеструкции и вовлечения глутаматергической системы головного мозга в патологический процесс. После лечения содержание NR2 antibody снижалось в обеих группах пациентов ($p=0,03$).

В состоянии синдрома отмены отмечалось увеличение в крови мозгового нейротрофического фактора, который играет важную нейропротекторную роль. При абстиненции уровень BDNF превышал контрольные значения в 2,3 раза ($p<0,0001$), при делирии – в 2,6 раза ($p<0,0001$). За две недели терапии содержание BDNF при неосложненном синдроме отмены практически не менялось, при алкогольном психозе – снижалось. Показатели в обеих группах вновь превышали значения контроля ($p<0,0001$) (рис. 5).

Таким образом, у больных алкоголизмом при синдроме отмены алкоголя регистрируются проявления дисбаланса в системе ПОЛ 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.

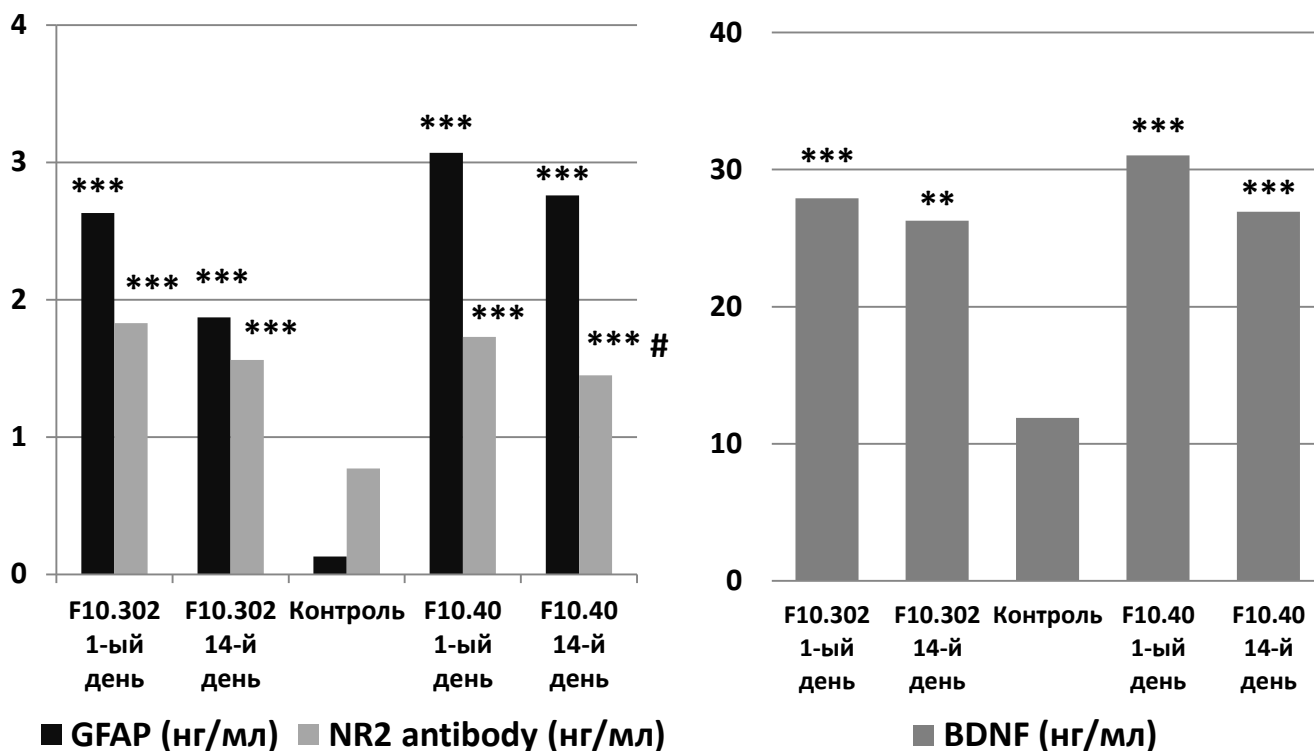


Рис. 5. Показатели нейромаркеров у больных алкоголизмом при синдроме отмены алкоголя (Me, 1-ый и 14-й дни)

Примечание: статистическая значимость различий с контролем по критерию Манна-Уитни обозначена: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; статистическая значимость различий между показателями в 1-ый и 14-й дни по критерию Вилкоксона обозначена: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$.

Представленные изменения отражаются на состоянии когнитивных функций у пациентов. После купирования основных проявлений синдрома отмены количество набранных больными баллов по MoCA-тесту было ниже контрольных значений: при неосложненном синдроме в 1,3 раза ($p = 0,000001$), при алкогольном делирии – в 1,5 раза ($p = 0,000001$). Различия между исследуемыми группами являются значимыми ($p = 0,048$). Через 14 дней показатели улучшались в обеих группах ($p = 0,0001$), но по-прежнему были ниже

значений контрольной группы: в 1,2 раза ($p=0,000001$) и в 1,3 раза ($p=0,000001$) соответственно. Следовательно, у больных алкогольной зависимостью имеются выраженные когнитивные нарушения, которые в процессе терапии улучшаются, но не достигают контрольных значений. При этом когнитивный дефицит у пациентов, перенесших алкогольный делирий более выраженный, что, вероятно, связано с более существенным поражением головного мозга.

При выполнении корреляционного анализа, E-selectin показал положительные корреляционные связи с количеством СЕС-Living в 1-ый день синдрома отмены, а также с количеством АЕС на 14 день. Эндотелин оказался связан с числом СЕС-Dead и показателем микроциркуляции в 1-ый день. Установлена положительная зависимость между величиной ТБК-активных продуктов и всеми нейромаркерами в 1-ый день синдрома отмены. На 14-ый день такая взаимосвязь определена только с BDNF. Антиоксидантная активность продемонстрировала положительную взаимосвязь с BDNF в остром состоянии. E-селектин имел положительную связь с величиной ПОЛ и содержанием NR2 antibody. Эндотелин и инструментальный показатель ПМ продемонстрировали отрицательную корреляцию с BDNF. Выявлены разнонаправленные влияния на показатели ПОЛ при алкогольном делирии: микроциркуляторные расстройства проходили быстрее, а воспаление поддерживалось дольше, вероятно, благодаря аутоиммунному компоненту. Подтверждением этому является корреляция маркеров ПОЛ с показателями локальных механизмов регуляции микрокровотока. Количество СЕС показало положительные связи с силой свободнорадикального повреждения и содержанием GFAP. Через 14 дней активность ПОЛ снижалась, а число СЕС продолжало увеличиваться, что говорит о срыве компенсаторных механизмов (рис. 6). 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.

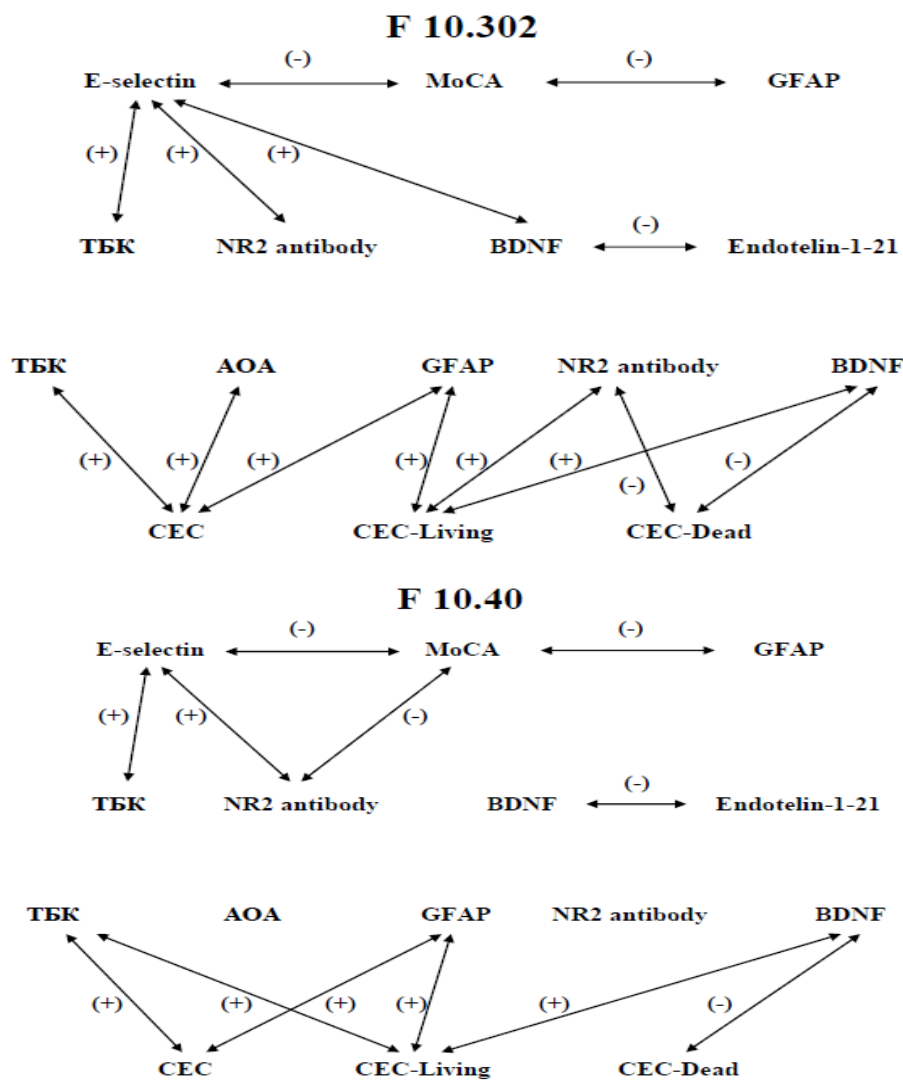


Рис. 6. Взаимосвязи между показателями микроциркуляции, ПОЛ, нейромаркерами и результатами МоСА-теста у пациентов с синдромом отмены алкоголя

Предлагаемая нами гипотеза патогенеза церебрального поражения с участием состояния микроциркуляции крови представлена в виде схемы на рисунке 7.

По результатам нашего исследования, ввиду выраженности и длительности патологических изменений в микроциркуляторном русле у пациентов при синдроме отмены алкоголя, логично предположить целесообразность разработки и внедрения медикаментозной коррекции имеющихся нарушений. Это может способствовать минимизации системного действия повреждающих факторов на органы и ткани.



Рис. 7. 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 выраженные 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 СЕС-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.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сахаров А.В., Голыгина С.Е., Пляскина Е.В., Говорин Н.В. Состояние микроциркуляции при синдроме отмены алкоголя (неосложненном и осложненном делирием) // Наркология. – 2015. – № 8. – С. 36-40.
2. Сахаров А.В., Голыгина С.Е. Социально-демографические и клинические характеристики больных алкоголизмом, перенесших алкогольный делирий // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2015. – № 4. – С. 38-43.
3. Голыгина С.Е., Пляскина Е.В., Сахаров А.В. Состояние микроциркуляции при синдроме отмены алкоголя // Сборник трудов победителей и участников XII школы молодых психиатров «Суздаль-2015», 19-24 апреля 2015 года. – С. 143-146.
4. Голыгина С.Е., Пляскина Е.В., Сахаров А.В. Когнитивные функции у больных алкоголизмом при разных вариантах синдрома отмены алкоголя // Сборник трудов победителей и участников XII школы молодых психиатров «Суздаль-2015», 19-24 апреля 2015 года. – С. 146-147.
5. Сахаров А.В., Голыгина С.Е., Пляскина Е.В., Говорин Н.В. Некоторые показатели микроциркуляции при синдроме отмены алкоголя (неосложненном и осложненном делирием) // Актуальные проблемы психиатрии и наркологии в современных условиях: сборник материалов международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы психиатрии и наркологии» (Чита, 14-15 мая 2015 года). – Чита: ГБОУ ВПО ЧГМА, 2015. – С. 196-199.
6. Сахаров А.В., Говорин Н.В., Голыгина С.Е., Пляскина Е.В. Особенности изменений микроциркуляции при синдроме отмены алкоголя с делирием // XVI съезд психиатров России: материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы» (Казань, 23-26 сентября 2015 года). – Санкт-Петербург: Альта Астра, 2015. – С. 425-426.
7. Голыгина С.Е., Сахаров А.В. Метод лазерной доплеровской флоуметрии в изучении нарушений микроциркуляции при синдроме отмены алкоголя // Биомаркеры в психиатрии: поиск и перспективы: сборник материалов Российской конференции с международным участием и школы-семинара молодых ученых (Томск, 12-13 мая 2016 года). – Томск: Изд-во «Иван Федоров», 2016. – С. 45-47.
8. Сахаров А.В., Голыгина С.Е., Терешков П.П. Динамика некоторых показателей эндотелиальной дисфункции и нейромаркеров у больных алкогольной зависимостью при синдроме отмены алкоголя,

неосложненном и осложненном делирием // Вопросы наркологии. – 2017. – № 10. – С. 53-63.

9. Сахаров А.В., Голыгина С.Е., Вертопрахова Н.Ю., Григорьева О.О. Некоторые психологические характеристики пациентов с алкогольной зависимостью // Школа В.М. Бехтерева от истоков до современности: материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 160-летию со дня рождения В.М. Бехтерева и 110-летию Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. – Санкт-Петербург: Альта Астра, 2017. – С. 155-157.
10. Голыгина С.Е., Сахаров А.В. Нарушения микроциркуляции у больных алкоголизмом: современное состояние проблемы // Актуальные проблемы психиатрии и наркологии в современных условиях: сборник материалов всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы психиатрии и наркологии», посвященной 60-летию кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии ЧГМА (Чита, 01-02 июня 2017 года). – Чита: ФГБОУ ВО ЧГМА, 2017. – С. 63-66.
11. Голыгина С.Е., Сахаров А.В. Изменения микроциркуляции крови при синдроме отмены алкоголя // Journal of Mental health. – 2017. – Vol. 1, № 1. – P. 53-56.
12. Голыгина С.Е., Терешков П.П., Сахаров А.В. Некоторые показатели эндотелиальной дисфункции у больных алкоголизмом при синдроме отмены алкоголя // Психотерапия и психосоциальная работа в психиатрии. Выпуск IV. Под ред. О.В. Лиманкина, С.М. Бабина. – Санкт-Петербург: Издательство «Таро», 2017. – С. 254-256.
13. Сахаров А.В., Голыгина С.Е. Взаимосвязь когнитивных функций с показателями эндотелиальной дисфункции и нейромаркерами у больных алкоголизмом // Стратегические направления охраны и укрепления общественного психического здоровья: материалы VII Национального конгресса по социальной психиатрии и наркологии (Тюмень, 23-25 мая 2018 года). – Тюмень: РИЦ «Айвекс», 2018. – С. 55-56.
14. Голыгина С.Е., Сахаров А.В., Терешков П.П. Содержание циркулирующих эндотелиальных клеток в крови у больных алкоголизмом при синдроме отмены алкоголя // Современные проблемы биологической психиатрии и наркологии: сборник материалов IV Российской конференции с международным участием (Томск, 22-23 мая 2018 года). – Томск: Изд-во «Иван Федоров», 2018. – С. 40-41.
15. Голыгина С.Е., Сахаров А.В., Терешков П.П. Изучение субпопуляций циркулирующих эндотелиальных клеток у пациентов с алкогольной

зависимостью // Актуальные проблемы психиатрии и наркологии в современных условиях: материалы всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы психиатрии в современных условиях», посвященной 25-летию Краевой клинической психиатрической больницы имени В.Х. Кандинского (Чита, 13-14 сентября 2018 года). – Чита: РИЦ ЧГМА, 2018. – С. 40-45.

16. Голыгина С.Е., Терешков П.П., Сахаров А.В. Субпопуляции циркулирующих эндотелиальных клеток у пациентов при синдроме отмены алкоголя // Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины: материалы международной научно-практической конференции, посвященной 65-летию образования ЧГМА (Чита, 26 октября 2018 года). – Чита: РИЦ ЧГМА, 2018. – С. 147-148.
17. Сахаров А.В., Голыгина С.Е., Терешков П.П. Эндотелиальные клетки, циркулирующие в крови больных алкоголизмом, при синдроме отмены алкоголя (неосложненном и осложненном делирием) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – № 3. – С. 60-64.
18. Голыгина С.Е., Сахаров А.В. Микроциркуляция крови у больных алкогольной зависимостью при синдроме отмены алкоголя: результаты комплексного исследования // Вопросы наркологии. – 2019. – № 3 (174). – С. 85-107.
19. Голыгина С.Е., Сахаров А.В. Нейромаркеры и когнитивные функции у больных алкоголизмом при синдроме отмены алкоголя // Забайкальский медицинский вестник: электронное научное издание. – 2019. – № 2. – С. 1-8.
20. Сахаров А.В., Голыгина С.Е., Караваева Т.М., Максименя М.В. Показатели перекисного окисления, антиоксидантной защиты и нейромаркеры при синдроме отмены алкоголя (неосложненном и осложненном делирием) // Наркология. – 2019. – Т. 18, № 6. – С. 66-72.
21. Сахаров А.В., Голыгина С.Е. Микроциркуляция крови в патогенезе синдрома отмены алкоголя. – Томск: Изд-во «Иван Федоров», 2019. – 164 с.