УДК 615.099:616.89-008

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГЕРОИНЗАВИСИМЫХ ЛИЦ ПРИ АБСТИНЕНТНОМ СИНДРОМЕ И В ПОСТАБСТИНЕНТНЫЙ ПЕРИОД

Рабаданова А.И.

ГОУ ВПО «Дагестанский государственный университет», Махачкала, e-mail: ashty06@mail.ru

Изучено состояние функциональных систем организма здоровых лиц и героиновых наркоманов при отмене наркотика. Регулярное употребление наркотика (героина) приводит к системным нарушениям в организме наркозависимых, особенно выраженным в период абстинентного синдрома. Картина крови при абстинентном синдроме характеризуется снижением содержания эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, общего белка; изменением соотношения лейкоцитов, фракционного состава белков и их спектральных характеристик. В механизмах патогенеза героиновой абстиненции важная роль принадлежит окислительному стрессу, развивающемуся в результате активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и угнетения системы антиоксидантной защиты. О развитии окислительного стресса судили по накоплению малонового диальдегида, лабилизации эритроцитарных мембран и угнетению суммарной антиоксидантной активности. Информативным показателем функционального состояния организма наркозависимых в период абстиненции является повышение уровня аминотрансфераз, билирубина, снижение содержания мочевины и глюкозы в крови. Выявлены особенности фоновой биоэлектрической активности головного мозга героиновых наркоманов, проявляющиеся в угнетении α-ритма, появлении медленноволновой активности, изменении реакции на функциональные пробы и в межполушарной асимметрии выраженности ритмов. Проведенный курс лечения приводит к частичному восстановлению функций систем организма (системы крови и показателей ЭЭГ) В системе окислительно-антиоксидантной защиты, а также в некоторых биохимических показателях восстановление нарушенных функций не наблюдается.

Ключевые слова: наркомания, героин, абстиненция, биохимия крови, морфология крови, ЭЭГ

THE FUNCTIONAL STATUS OF PERSONS WITH HEROIN WITHDRAWAL SYNDROME AND AT THE POSTABSTINENCE PERIOD

Rabadanova A.I.

Dagestan State University, Makhachkala, e-mail: ashty06@mail.ru

The state of the functional systems of the body healthy subjects and heroin addicts in the abolition of the drug are studied. Regular drug use leads to systemic disorders in the body of drug addicts , especially pronounced during the withdrawal syndrome. Painting blood withdrawal syndrome is characterized by a decrease in the content of red blood cells, hemoglobin , white blood cells, platelets, total protein; change in the ratio of white blood cells, the fractional composition of proteins and their spectral characteristics. In the mechanisms of pathogenesis of heroin withdrawal important role belongs to oxidative stress, developing as a result of activation of lipid peroxidation and the antioxidant defense system of oppression. On the development of oxidative stress was judged by the accumulation of malondialdehyde, erythrocyte membrane labilization oppression and total antioxidant activity. Informative indicator of the functional state of the body of drug addicts during abstinence is the increase in aminotransferase levels , bilirubin, reduction of urea and glucose in the blood. The features of the background brain activity heroin addicts, manifested in the oppression of α- rhythm appears slow-wave activity, changes in response to the functional tests and hemispheric asymmetry severity rhythms. The course of treatment leads to a partial recovery of functions of body systems (blood system and EEG indices) in the system of oxidation- antioxidant protection, as well as some biochemical parameters restoration of disturbed functions are observed.

Keywords: addiction, heroin, withdrawal, blood chemistry, blood morphology, EEG

Актуальность проблемы потребления психоактивных веществ и их воздействие на организм в настоящее время не вызывает сомнения, так как наблюдается тенденция увеличения количества несовершеннолетних нарко- и токсикоманов. Наркомании сопровождаются тяжелейшими медико-биологическими [2, 7] и социально-психологическими последствиями [1]. Героин, являющийся полусинтетическим производным морфина, обладает не только сильной наркогенной активностью, но и выраженной токсичностью [2]. Хроническое употребление героина, а также его отмена (синдром абстиненции) сопровождаются изменениями, затрагивающими многие жизненно важные функции организма [7].

Вместе с тем физиологические исследования больных героиновой наркоманией немногочисленны и крайне противоречивы. Это связано с тем, что изучение функционального состояния героиновых наркоманов проводилось на разных этапах течения заболевания без учета состояния больного.

Целью данной работы явилось изучение функционального состояния организма героиновых наркоманов при абстинентном синдроме, а также после прохождения непродолжительного двухнедельного курса реабилитации.

Материалы и методы исследования

Исследования проводили на базе отделения наркологии Центральной клинической больницы г. Махачкалы. Всего было обследовано 40 героиновых наркоманов – мужчин в возрасте от 20 до 30 лет со стажем наркотической зависимости от 5 до 10 лет, поступивших в наркологический диспансер в состоянии абстиненции.В контрольную группу (20 человек) вошли здоровые мужчины того же возрастного периода.

Пробы крови забирали до медикаментозного купирования абстинентного синдрома, а также после прохождения 2-недельной реабилитации. В крови определяли содержание форменных элементов крови [6], кислотную резистентность эритроцитов [5]. Сыворотку получали после центрифугирования крови при 3000 об/мин в течение 10 мин и определяли в ней содержание белка, глюкозы, билирубина, мочевины, активности АЛТ и АСТ [3]. Регистрацию ЭЭГ проводили стандартно на 16-канальном электроэнцефалографе с использованием неполяризующихся электродов, которые фиксировались на голове в соответствии с международной схемой «10-20».

Полученные результаты подвержены вариационно-статистической обработке [4].

Результаты исследования и их обсуждение

При исследовании содержания форменных элементов крови обнаружено значительное снижение содержания эритроцитов (на 42,0%), гемоглобина (на 25,0%), лейкоцитов (21,0%) и суммарного белка (на 25,0%) у героинзависимых в состоянии абстиненции (таблица).

Физиолого-биохимические показатели крови героиновых наркоманов при абстинентном синдроме и в постабстинентный период (реабилитация) (M ± m, *n* = 40)

Показатели	Физиологическая норма	Абстиненция	Реабилитация
Эритроциты ($\cdot 10^{12}$/л)	4,5 ± 0,7	2,6 ± 0,43*	4,0 ± 0,8
Гемоглобин (г/л)	120,0 ± 13,2	90,0 ± 10,4*	128,0 ± 1,7
СОЭ (мм/ч)	11,4 ± 1,0	9,6 ± 0,4*	10,2 ± 0,6*
Цветной показатель	0,8 ± 0,01	1,0 ± 0,002*	0,96 ± 0,01*
Тромбоциты ($\cdot 10^{9}$/л)	300,0 ± 6,8	80,0 ± 4,5*	290,0 ± 3,8*
Лейкоциты ($\cdot 10^{6}$/л)	6,8 ± 0,3	5,4 ± 0,11*	5,8 ± 0,11*
Общий белок (г/л)	72,0 ± 2,02	54,0 ± 1,72**	67,6 ± 1,99*
МДА (нМоль/л)	7,9 ± 0,84	11,0 ± 1,92**	8,3 ± 0,72
Каталаза (мкМоль/л)	0,055 ± 0,0017	0,029 ± 0,0043**	0,016 ± 0,0012**
СОД (усл ед/мг белка)	31,5 ± 0,49	14,8 ± 0,18**	12,5 ± 0,18**
АОА (%)	83,0 ± 6,6	69,0 ± 3,4*	74,2 ± 0,97**
Глюкоза (ммоль/л)	5,5 ± 0,09	4,6 ± 0,34*	5,3 ± 0,09
Билирубин (мкмоль/л)	9,1 ± 0,06	11,4 ± 0,39**	10,1 ± 0,15**
Мочевина (ммоль/л)	8,3 ± 0,12	2,9 ± 0,26**	7,6 ± 0,12
АЛТ (мкмоль/л)	0,15 ± 0,005	0,22 ± 0,009	0,23 ± 0,015
АСТ (мкмоль/л)	0,16 ± 0,19	0,24 ± 0,006**	0,20 ± 0,006
АСТ/АЛТ	1,06 ± 0,003	1,14 ± 0,05**	0,86 ± 0,01**

Примечание. Здесь и далее: * – P < 0,01; ** – P < 0,001.

Эритропения, наблюдаемая в период абстиненции, свидетельствует о крайне тяжелой форме анемии и сопутствующей ей гипоксии.

К характерным сдвигам в системе крови относится также снижение количества тромбоцитов до 65–100 тыс. в 1 мкл. Однако тромбоцитопения не проявляет себя клинически. Это, по-видимому, связано с тем, что для полноценного гемостаза достаточно тромбоцитов в количестве 30–40 тыс. в 1 мкл.

В абстинентный период не выявлены изменения в скорости оседания эритроцитов. Этот показатель остается в пределах 2,0–11,0 мм/ч. Очевидно, низкие значения СОЭ, сохраняющиеся в условиях анемии и гипопротеинемии, связаны со структурно-функциональными перестройками эритроцитов.

На фоне снижения суммарного показателя числа лейкоцитов у героиновых наркоманов происходят изменения в соотношении отдельных форм белых клеток крови в лейкоцитарной популяции. Снижается количество сегментоядерных нейтрофилов (на 9,8%), моноцитов (на 13,0%), повышается число палочкоядерных нейтрофилов (на 53,0%), лимфоцитов (на 28,0%). Указанные сдвиги в лейкоцитарной формуле в условиях героиновой отмены свидетельствуют о напряжении иммунной системы и включении компенсаторных реакций организма.

Хроническая героиновая интоксикация, а также сопутствующие ей анемия и гипоксия создают условия для активации процессов свободнорадикального окисления. Так, в крови героиновых наркоманов при абстинентном синдроме обнаружено повышение конечного продукта перекисного окисления липидов – малонового диальдегида (на 39,0 %), угнетение каталазной (на 53,0 %), супероксиддисмутазной (в 2,1 раза) и суммарной антиоксидантной активности (на 17,0 %).

Интенсификация процессов свободнорадикального окисления приводит к окислительной деструкции клеточных мембран, нарушению их структурно-функциональной целостности. В качестве интегрального показателя состояния клеточных мембран изучали кислотную резистентность эритроцитов. Нами обнаружено, что при абстинентном синдроме снижается устойчивость эритроцитов к кислотному гемолизу. Это проявляется в левом сдвиге эритрограммы, значительном постарении эритроцитарной популяции за счет преобладания в ней низкостойких эритроцитов.

Активация процессов перекисного окисления липидов, угнетение систем антиоксидантной защиты, а также состояние эритроцитарных мембран свидетельствуют о развитии оксидативного стресса в организме героиновых наркоманов, переживающих состояние абстиненции.

Окислительный стресс оказывает губительное влияние на все компоненты клетки. Продукты ПОЛ разрушают молекулярную структуру не только липидов, но и белков. Взаимодействуя со свободной аминогруппой белков, они лишают их функциональной активности и образуют опасные для организма высокомолекулярные конъюгаты [2].

О степени нарушений в белковом обмене при отмене наркотика судили по динамике содержания общего белка и белковых фракций, а также по спектральным характеристикам белков. В состоянии абстиненции выявлено снижение альбуминов, коррелирующее со снижением содержания общего белка. Согласно литературным данным, гипопротеинемия является характерной реакцией на стресс вследствие развития катаболических процессов [2]. Очевидно, что катаболические процессы в организме наркоманов усиливаются в период абстиненции.

Изменения в подфракциях глобулинов крови связаны с повышением содержания α1- (на 73,0 %), β- (на 53,0 %) и γ- (на 36,0 %) глобулинов, α2-глобулины сохраняются на уровне значений, характерных для здоровых лиц.

Изменение в соотношении белковых фракций привело к снижению альбуминоглобулинового индекса, что служит индикатором развития патологических изменений в организме.

Абстинентный синдром приводит к качественным изменениям состава белков сыворотки крови. Это проявляется в том, что в их спектрах поглощения отсутствуют максимумы в областях 250 и 280 нм в результате снижения содержания ароматических и серосодержащих аминокислот.

Важными маркерами функциональных нарушений в организме служат биохимические показатели крови.

В состоянии абстиненции у героиновых наркоманов отмечено повышение активности аминотрансфераз. Так, активность АЛТ повышается на 40,0 %, АСТ – на 50,0 %. Это сопровождается повышением коэффициента Де Ритиса до 1,14 ед. Увеличение активности сывороточных трансаминаз является следствием деструктивных процессов во внутренних органах в результате активации процессов свободнорадикального окисления. Поскольку АЛТ сосредоточена в основном в цитозоле, а АСТ – в митохондриях, повышение содержания в плазме крови АСТ свидетельствует о глубоких изменениях в структуре клетки.

В период отмены героина наблюдается повышение содержания билирубина на 25,3 % относительно контроля, что связано с увеличением интенсивности гемолиза эритроцитов. Гипербилирубинемия может быть также следствием нарушения функций печеночных клеток и снижения концентрации альбуминов [3].

Повышение содержания пигмента желчи в плазме крови может быть фактором усиления свободнорадикальных процессов в организме, поскольку свободный билирубин обладает способностью переводить молекулярный кислород в активную форму [3].

Снижение содержания мочевины (на 65,1 %) и глюкозы (на 16,4 %) при абстинентном синдроме свидетельствует о значительных изменениях в белковом и углеводном обменах.

В период отмены героина выявлены изменения в биоэлектрической активности головного мозга. Окислительная деструкция компонентов клеточных мембран вносит существенный вклад в функциональное состояние мозга, что может выражаться в изменении биоэлектрической активности головного мозга больных героиновой наркоманией.

Электрическая активность мозга в состоянии абстиненции характеризуется высокой представленностью бета-ритма, появлением медленноволновой активности (дельта- и тета-ритмов), изменением реакции на функциональные пробы. Преобладание бета-ритма связано с усилением активности дофаминергических систем [1]. Усиление тета-активности у больных по отношению к норме позволяет предположить, что при абстинентном синдроме мезолимбические структуры находятся в активированном состоянии [7].

Таким образом, обнаруженные при абстинентном синдроме полифункциональные нарушения являются достаточно информативными для отражения степени повреждающего действия героина на организм.

После прохождения двухнедельного курса реабилитации изменение многих показателей носит обратимый характер. Так, в этот период отмечено повышение содержания эритроцитов на 53,8 %, по сравнению с периодом абстиненции. Количество гемоглобина в этот период увеличилось на 42,2 %. Значительные изменения в период реабилитации наблюдаются в содержании тромбоцитов, количество которых повышается в 3,6 раза и достигает верхних границ физиологической нормы.

Изменения в составе белой крови относительно периода абстиненции менее значительны: количество эозинофилов повышается на 7,7 %, а содержание лимфоцитов снижается на 15,0 %.

В постабстинентный период отмечается уменьшение интенсивности ПОЛ, о чем свидетельствует снижение уровня малонового диальдегида (на 24,5 %), а также снижение активности каталазы (на 44,8 %) и СОД (на 59,8 %). Однако сохраняющийся при этом низкий уровень суммарной антиоксидантной активности указывает на то, что собственная защитная система организма еще недостаточно сформирована, а снижение активности процессов ПОЛ достигается главным образом за счет витаминов-антиоксидантов (С, В1, В6).

О стабилизации эритроцитарных мембран свидетельствует повышение их кислотной резистентности. Это находит отражение в правом сдвиге эритрограммы, смещении вершины эритрограммы к 4-й минуте, увеличении доли высокостойких эритроцитов, удлинении времени гемолиза эритроцитов (до 7,5 мин). Очевидно, наблюдаемые в период реабилитации обратимые изменения устойчивости эритроцитов к действию гемолитика связаны с омоложением эритроцитарной популяции и выбросом в кровяное русло молодых высокостойких эритроцитов.

Реабилитационные мероприятия приводят также к восстановлению количества общего белка (на 25,1 %) и альбуминов (на 8,3 %). В содержании белков глобулиновой фракции имеет место дальнейшее повышение α1-, α2- и β-глобулинов на 53,6; 20,0 и 34,3 % соответственно. Содержание белков γ-глобулиновой фракции снижается на 19,5 % и практически соответствует их значению в плазме здоровых людей.

Восстановление содержания некоторых белков отразилось на спектральных характеристиках. Это выражается в восстановлении пика с максимумом поглощения в области 290 нм. Однако интенсивность поглощения в этой области у постабстинентных больных снижена относительно нормы. Как известно, это область поглощения ароматических аминокислот. Отсутствие максимума поглощения в области 250 нм указывает на недостаточное восстановление структуры белковых молекул после проведения курса реабилитации.

Изменение многих биохимических показателей в постабстинентный период также носит обратимый характер. Так, в этот период отмечено снижение активности АСТ (на 16,7 %) и содержания билирубина (на 11,4 %), а также повышение концентрации мочевины (в 2,6 раз) и глюкозы (на 15,2 %) относительно периода абстиненции. Однако реабилитация больных не привела к снижению активности АЛТ: ее уровень продолжает повышаться и в постабстинентный период достигает значения 0,23 мкмоль/л.

В показателях ЭЭГ в период реабилитации героиновых наркоманов отмечается преобладание альфа-ритма со средним и бета-ритма с высоким индексом активности. Медленноволновая активность у большинства больных имеет низкий процент выраженности.

Показано, что проведенный курс лечения приводит к частичному восстановлению функциональных показателей крови и электрической активности мозга. Это дает основание судить о высокой лабильности исследуемых систем и обусловленности выявленных при абстинентном синдроме нарушений стрессовой реакцией на отмену наркотика. Однако низкая суммарная антиоксидантная активность, высокое содержание белков глобулиновой фракции и активность АЛТ в плазме крови в постабстинентный период, свидетельствуют об истощении защитных сил организма и возможной патологии внутренних органов в результате длительного токсического действия героина.

Список литературы

1. Анохина И.П., Арзуманов Ю.Л., Коган Б.М. Особенности вызванной электрической активности мозга и функций катехоламиновой системы как маркеров предрасположенности к формированию зависимости от психоактивных веществ // Вопр. наркологии. – 1999. – № 2. – С. 45–51.

2. Внуков В.В., Милютина И.П., Овсянников М.В., Панченко Л.Ф. Особенности развития окислительного стресса при опийной наркомании // Наркология. – 2007. – № 2. – С. 12–19.

3. Камышников В.С. Методы клинических лабораторных исследований. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 752 с.

4. Лакин Т.Б. Биометрия. – М.: Высшая школа, 1990. – 352 с.

5. Леонова В.Г. Анализ эритроцитарных популяций в онтогенезе человека. – Новосибирск: Наука, 1987. – С. 241.

6. Практикум по нормальной физиологии: под ред. проф. В.И. Торшина. – М.: Изд-во Российского университета дружбы народов, 2004. – С. 56–76.

7. Paul T. Mildly elevated liver transaminase levels in the asymptomatic patient // American Family Physician. – 2005. – Vol. 71, № 6. – P. 1105–1110.

References

1. Anohina I.P., Arzumanov Ju.L., Kogan B.M. Osobennosti vyzvannoj jelektricheskoj aktivnosti mozga i funkcij kateholaminovoj sistemy kak markerov predraspolozhennosti k formirovaniju zavisimosti ot psihoaktivnyh veshhestv // Vopr. narkologii. 1999. no. 2. pp. 45–51.

2. Vnukov V.V., Miljutina I.P., Ovsjannikov M.V., Panchenko L.F. Osobennosti razvitija okislitel'nogo stressa pri opijnoj narkomanii // Narkologija. 2007. no. 2. pp. 12–19.

3. Kamyshnikov V.S. Metody klinicheskih laboratornyh issledovanij. M.: MEDpress-inform, 2009. 752 p.

4. Lakin T.B. Biometrija. M.: Vysshaja shkola, 1990. 352 p.

5. Leonova V.G. Analiz jeritrocitarnyh populjacij v ontogeneze cheloveka. Novosibirsk: Nauka, 1987. pp. 241.

6. Praktikum po normal'noj fiziologii: pod red. prof. V.I. Torshina. M.: Izd-vo Rossijskogo universiteta druzhby narodov, 2004. pp. 56–76.

7. Paul T. Mildly elevated liver transaminase levels in the asymptomatic patient // American Family Physician. 2005. Vol. 71, no. 6. pp. 1105–1110.

Рецензенты:

Сулаквелидзе Т.С., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии, Дагестанская государственная медицинская академия, г. Махачкала;

Черкесова Д.У., д.б.н., профессор кафедры анатомии, физиологии, гистологии, Дагестанский государственный университет, г. Махачкала.

Работа поступила в редакцию 16.09.2014.