

## АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС И ПОКАЗАТЕЛИ ВЕГЕТАТИВНОГО БАЛАНСА БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛИЗМОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРИМЕНЕНИЯ КУРСА АДАПТАЦИИ К ПЕРИОДИЧЕСКОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

Согласно официальным данным статистики количество алкоголиков в России превысило отметку в 5000000 человек, или 3,4% от всего населения. Алкоголизм стал причиной смерти 33% всех мужчин и 15% женщин, т. е. приблизительно 500000 человек в год. Несмотря на достаточные успехи в лечении различных форм алкоголизма, достаточно сложным остается вопрос оценки эффективности проведенных лечебных мероприятий и прогнозирования длительности ремиссии. Учитывая возможную роль окислительного стресса в развитии болезненного пристрастия к алкоголю, важным представляется вопрос, касающийся изучения возможностей методов, направленных на повышение мощности антиоксидантных систем и ограничение выраженности окислительного стресса в комплексном лечении хронической алкогольной зависимости. Цель исследования – определение целесообразности использования адаптации к периодической гипоксии в комплексном лечении алкоголизма.

Под влиянием адаптации к ПНГ (периодической нормобарической гипоксии) наблюдалось практически полная нормализация процессов перекисного окисления липидов у больных алкоголизмом после проведения курса адаптации. Адаптация к ПНГ способствовала повышению мощности антиоксидантных систем. При сравнении показателей вегетативного баланса было установлено, что у больных отмечались существенные сдвиги регуляторных механизмов, характеризующиеся снижением избыточных влияний со стороны центрального (надсегментарного) контура регуляции автоматизма клеток синусового узла и связанных с ними повышенных симпатических модуляций сердечного ритма в условиях физиологического покоя. Выраженность снижения исходно увеличенного напряжения регуляторных систем в условиях физиологического покоя и степень восстановления нарушенного баланса вегетативной регуляции автоматизма синусового узла после курса нормобарической гипокситерапии позволяют делать благоприятный прогноз на последующее течение заболевания.

Таким образом, результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что адаптация к ПНГ существенным образом влияет на характер ремиссии и соматическое состояние. Наиболее важным вкладом адаптационной терапии во влияние на наркологическое состояние явилось полное отсутствие патологического влечения к спиртному, как в обычных жизненных ситуациях, так и в случаях, напоминаящих употребление алкогольных напитков. Это позволяет существенно усовершенствовать комплекс существующих ныне мероприятий, направленных на лечение алкоголизма и рекомендовать курс адаптации к ПНГ при лечении алкогольной зависимости.

Ключевые слова: алкоголизм, окислительный стресс, адаптация, периодическая нормобарическая гипоксия

Алкоголизм – тяжелое хроническое заболевание, которое начинается с легких, почти незаметных для других симптомов и заканчивается тяжелыми осложнениями, ведущими к инвалидности или к смерти. Масштабы, которого достигло заболевание сегодня, позволяют утверждать – алкоголизм перестал быть проблемой отдельного человека, превратившись в глобальную проблему, поразившую все современное общество. Подтачивая социальные основы общества хронический алкоголизм, вместе с тем, является серьезным заболеванием, сопровождающимся своей клинической картиной, с соответствующим набором симптомов и признаков [11]. Согласно официальным данным статистики Россия занимает в рейтинге стран по употреблению алкоголя 5 место. В последние годы алкогольная зависимость значительно воз-

росла среди детей и молодежи, а также граждан в возрасте до 30 лет. Количество алкоголиков в России превысило отметку в 5000000 человек, или 3,4% от всего населения. Алкоголизм стал причиной смерти 33% всех мужчин и 15% женщин, т.е. приблизительно 500000 человек в год [7], [8].

Несмотря на колоссальное количество исследований, посвященных проблеме алкоголизма, ряд вопросов, как теоретического, так и практического значения остается открытым. Так с теоретической точки зрения до конца не ясным остается вопрос о механизмах формирования хронической алкогольной зависимости. Известно, что метаболизм алкоголя при хроническом поступлении его в организм в значительных количествах приводит к активации так называемой микросомальной этано-

кисляющей системы [12]-[13], [15]. Окисление этанола при этом включает в себя стадию образования активных форм кислорода с участием цитохрома Р 450 [2], [3], [5], [17]. Итогом такой активации является развитие «окислительного стресса» [6]. Это с одной стороны проявляется усилением образования активных форм кислорода, а с другой стороны изменениями в активности антиокислительных ферментов: супероксиддисмутазы и каталазы [9], [10]. Вопрос о том, насколько подобные сдвиги лежат в основе формирования синдрома патологического влечения к этанолу, до конца не изучен. Практическая сторона проблемы заключается в том, что, несмотря на достаточные успехи в лечении различных форм алкоголизма, достаточно сложным остается вопрос оценки эффективности проведенных лечебных мероприятий и прогнозирования длительности ремиссии. В то же время, учитывая возможную роль окислительного стресса в развитии болезненного пристрастия к алкоголю, есть основания считать, что по показателям, характеризующим выраженность окислительного стресса, можно прогнозировать особенности протекания ремиссии после окончания комплексной терапии. Наконец, важным представляется вопрос, касающийся изучения возможностей методов, направленных на повышение мощности антиоксидантных систем и ограничение выраженности окислительного стресса в комплексном лечении хронической алкогольной зависимости. В работах Красикова С.И. показано, что ограничение окислительного стресса, связанного с хронической алкоголизацией путем адаптации к периодической гипоксии, с одной стороны, приводило к повышению мощности антиокислительных ферментов, а с другой стороны ограничивало выраженность синдрома отмены и способствовало уменьшению потребления этанола [1].

Все выше сказанное и определило цель исследования – определение целесообразности использования адаптации к периодической гипоксии в комплексном лечении алкоголизма.

### Материалы и методы исследования

Объект исследования: было обследовано 233 больных с диагнозом «алкогольная зависимость». Диагноз алкогольной зависимости основывался на субъективном и объективном

анамнезах. Испытуемые были однородными по возрастному составу (от 25 до 45 лет, обоего пола), социальному положению и длительности заболевания. У всех больных констатировались клинические признаки второй стадии болезни: полностью сформированное первичное патологическое влечение к алкоголю, плато толерантности, развернутый алкогольный абстинентный синдром. Период злоупотребления алкоголем у данных больных составлял от 8 до 21 года. Длительность запоев составляла от 4 дней до 1,6 месяцев со светлыми промежутками от 1 недели до пяти месяцев, количество употребляемого алкоголя от 0,5-0,7 до 1,0 литра в сутки на момент обследования. В исследовании участвовали больные со средним темпом прогрессивности заболевания. Исследуемые неоднократно проходили курс противоалкогольного лечения. Медикаментозная терапия не предусматривала использование препаратов как с высокой антиокислительной активностью, так и способных влиять на активность антиокислительных ферментов.

Лечение больных: проводилось методом адаптации к периодической гипоксии (ПНГ). Пациенты давали добровольное согласие. Адаптация к ПНГ начиналась через две недели после полного исчезновения абстинентного и постабстинентных расстройств. Адаптация больных алкоголизмом к периодической гипоксии осуществлялась в нормобарическом режиме на установке «Горный воздух». Дыхание газовой гипоксической смесью (ГГС) проводилось в циклично – фракционированном ритме в среднем от 2 до 5 минут, затем дыхание атмосферным воздухом от 2 до 5 минут (один цикл). Число циклов варьировалось от 2 до 10 в течение одного сеанса. Суммарное время дыхания ГГС в течение одного сеанса составляло 15–35 мин., при общей продолжительности сеанса от 15 до 60 мин. Количество содержащегося в ГГС кислорода варьировало от 18% до 10%. Продолжительность курса лечения составляла от 20 до 24 сеанса, 6 раз в неделю.

Методы исследования: перед началом лечения и после его окончания все больные проходили обследование нарколога. С целью регистрации выраженности окислительного стресса были проведены необходимые лабораторные исследования, включающие определение ак-

тивности антиоксидантных ферментов и интенсивности хемилюминесценции сыворотки крови [4,16]. Адаптация больных оценивалась по данным записи ЭКГ и вариационной пульсометрии.

**Результаты и их обсуждение**

Под влиянием адаптации к ПНГ наблюдалось изменение интенсивности перекисного окисления липидов. Данные представленные в таблице 1 свидетельствуют о практически полной нормализации процессов перекисного окисления липидов у больных алкоголизмом после проведении курса адаптации к ПНГ.

В ходе дальнейшего исследования было установлено, что под адаптации к ПНГ у больных алкоголизмом происходили изменения активности антиоксидантных ферментов.

После курса адаптации к ПНГ активность антиокислительных ферментов – СОД и каталазы увеличилась в 1,6 и 1,42 раза, соответственно (рисунок 1 и 2). Таким образом, адаптация к гипоксии больных алкоголизмом способство-

вала повышению мощности антиоксидантных систем.

Четкая взаимосвязь прослеживается между характером изменений в активности ферментов и эффективностью проведенного лечения. При одновременном повышении активности СОД и каталазы длительность ремиссии была максимальной и составляла, в среднем, семь недель. При этом у 42 пациентов наблюдалась полная трезвость в течение года, что подтверждалось наблюдением нарколога и родственниками. В то же время, при повышении активности одного из ферментов с одновременным снижением активности другого, длительность ремиссии составляла не более 4-5 недель. Отсутствие изменений в активности исследуемых ферментов или снижение активности СОД и каталазы после лечения сопровождалось незначительным терапевтическим эффектом. Сроки воздержания от алкоголя составляли у этих больных лишь 1-3 недели. У 11 больных сразу после выписки произошел алкогольный срыв из-за актуализации влечения.

Таблица 1. Интенсивность хемилюминесценции цельной сыворотки крови в группах здоровых людей и больных алкоголизмом до и после курса адаптации к ПНГ

Группа	Спонтанная светимость, у.е./мин	Быстрая вспышка, у.е./мин	Светосумма медленной вспышки, у.е./мин
Больные алкоголизмом до адаптации к ПНГ	0,48 ± 0,03*	3,01 ± 0,19*	8,12 ± 0,43*
Больные алкоголизмом после адаптации к ПНГ	0,29 ± 0,03	1,10 ± 0,07	2,86 ± 0,20

Примечание – \* – достоверность различий (p < 0,01)

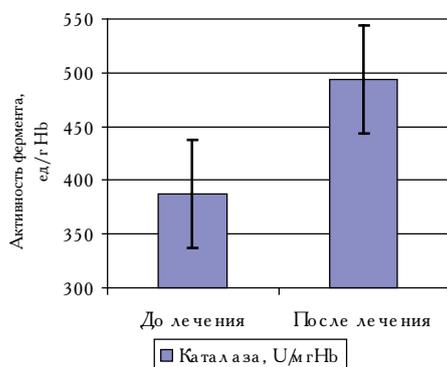


Рис. 1. Активность фермента супероксиддисмутазы у больных алкоголизмом до и после адаптационной терапии

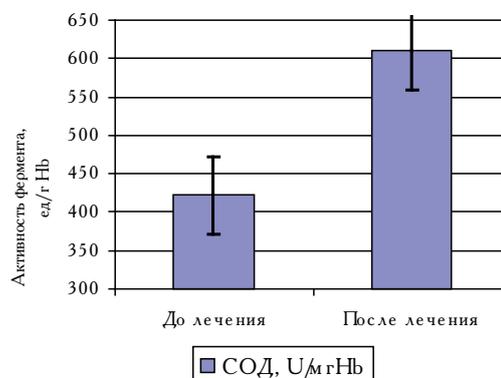


Рис. 2. Активность фермента каталазы у больных алкоголизмом до и после адаптационной терапии

Таблица 2. Влияние адаптации к периодической нормобарической гипоксии на показатели вегетативного баланса

	Показатели вегетативного тонуса	До лечения	После лечения
	До лечения	чсс, уд. в	78±4
Среднее значение R-R интервала, мс		746,9±27	750,7±18
Мода, мс		756,5±14	645,2±17
Амплитуда моды, %		9,2±1	10±2
Индекс напряжения, усл.ед.		24,7±5	27,8±7
Исходный вегетативный тонус (ин1), усл.ед.		55,2±6	32,6±9
Вегетативная реактивность (ин2/ин1)		2,5±0,5	2,9±0,3
После лечения	чсс, уд. в	81±2	74±4
	Среднее значение R-R интервала, мс	737,3±25	813,37±16*
	Мода, мс	728,5±10	755,6±12*
	Амплитуда моды, %	10±0,8	8±0,5*
	Индекс напряжения, усл.ед.	25±5	14±2*
	Исходный вегетативный тонус (ин1), усл.ед.	51±8	36±4*
	Вегетативная реактивность (ин2/ин1)	2,8	1,8

\*)  $p < 0,05$  по сравнению с исходным состоянием

При сравнении показателей вегетативного баланса было установлено, что у больных алкоголизмом отмечались существенные сдвиги регуляторных механизмов, характеризующиеся снижением избыточных влияний со стороны центрального (надсегментарного) контура регуляции автоматизма клеток синусового узла и связанных с ними повышенных симпатических модуляций сердечного ритма в условиях физиологического покоя (табл. 2).

Результаты полученные на данном этапе исследования позволяют сделать важный в практическом отношении вывод. Выраженность снижения исходно увеличенного напряжения регуляторных систем в условиях физиологического покоя и степень восстановления нарушенного баланса вегетативной регуляции автоматизма синусового узла после курса нормобарической гипокситерапии позволяют делать благоприятный прогноз на последующее течение заболевания.

### Выводы

Таким образом, результаты клинических исследований, представленные выше, свидетельствуют о том, что адаптация к периодиче-

ской гипоксии существенным образом влияет на характер ремиссии и соматическое состояние. Наиболее важным вкладом адаптационной терапии во влияние на наркологическое состояние явилось полное отсутствие патологического влечения к спиртному, как в обычных жизненных ситуациях, так и в случаях, напоминающих употребление алкогольных напитков – при виде нетрезвых людей, рекламе вино-водочных изделий, в компаниях. Воздержание от употребления алкоголя при этом достигалось легко, не вызывая состояние дискомфорта.

Полученный результат открывает принципиально новый подход к оценке комплексного влияния механизмов, посредством которых адаптация к гипоксии устраняет синдром физической зависимости от алкоголя. Это позволяет существенно усовершенствовать комплекс существующих ныне мероприятий, направленных на лечение алкоголизма и рекомендовать курс адаптации к периодической гипоксии в нормобарическом режиме на установке «Горный воздух» при лечении алкоголизма в течение 20-24 сеансов продолжительностью от 30 мин до 1 часа каждый.

10.08.2015

### Список использованных источников

1. Красиков, С.И. Устранение с помощью адаптации к периодической гипоксии абстинентных повреждений сердца и печени при отмене этанола у хронически алкоголизованных животных // Кардиология. – 1992. – Т.32, №11. – С. 78-82.
2. Метелица, Д.И. Активация кислорода ферментными системами.-М.: Наука, 1982.-256с.
3. Подымова, С.Д. Патогенетическая роль эссенциальных фосфолипидов в терапии алкогольной болезни печени / С.Д. Подымова // Гастроэнтерология: научно – популярный журнал.-М., 2001, март.-№3. – С.34-42.
4. Сирота, Т.В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы / Т.В. Сирота // Вопр. мед. химии, №3, 1999.

5. Шульпекова, Ю.О. Эссенциальные фосфолипиды в лечении заболеваний печени / Ю.О. Шульпекова // Русский медицинский журнал: инфор.-аналит. журнал.-М.,2001, апрель.-№4.-С.56-63.
6. Панченко, Л.Ф. и др. Окислительный стресс при алкогольной болезни печени/ Л.Ф. Панченко // Биомедицинская химия. – 2013. – Т. 59. -№4. – С.452-458.
7. Кошкина, Е.А. и др. Распространенность потребления наркотиков и других психоактивных веществ среди детей и подростков Российской Федерации. Профилактика наркомании и алкоголизма в подростково-молодежной среде. // М., – 2000, С. 10 -24.
8. Кошкина, Е.А. и др. Заболеваемость и болезненность алкоголизмом и наркоманиями в Российской Федерации. Пособие для врачей психиатров-наркологов, МЗ РФ, НИИ наркологии МЗ РФ, – М. – 2000.
9. Меерсон, Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. – М.:Наука, 1993.-331с.
10. Меерсон, Ф.З. и др. Адаптация к периодической гипоксии в терапии и реабилитации. М.: Наука, 1989.
11. Моисеев, В.С. и др. Алкогольная болезнь. Поражение внутренних органов. 2014.-480с.
12. Dicer, E. NADF – dependent generation of reactive oxygen species by microsomes in the presence of iron and redox cyclin agents / E. Dicer, A.I. Cederbaum // Biochem. Pharmacol.-[s.l.], 1991. vol.42. №3.-P. 529-535.
13. Gordon, E. The effect of chronic ethanol consumption on pathways of ethanol metabolism / E. Gordon, S. Maturaki, C.S. Lieber // Alcoholism.-[s.l.], 1979. –vol.3.-№3.-P.575-579.
14. Halsted, C.H. Folate deficiency in chronic alcoholic liver disease / C.H. Halsted // New Era Global Harmony Nutr.-Seul,1989.-P.465-468.
15. Cederbaum, A.I. Microsomal generation of reactive oxygen species and their possible role in alcohol hepatotoxicity / A.I. Cederbaum // Alcohol. Alcohol. Suppl. – 1991.-[s.l.],1991. – vol.1. №6. – P291-296.
16. Zuck, H. In methods of enzymatic analysis / H. Zuck, H. Bergmeyer – Pergamon Press. – 1963.-P. 885-894.
17. Morimoto, M. Role cytochrome P4502E1 in alcoholic liver disease pathogenesis / M. Morimoto, A.L. Hagbjork, A.A. Nanji // Alcohol.-[s.l.],1993/-vol.10.-№6.-P.459-464.

Сведения об авторах

**Аптикеева Разаля Файльевна**, заведующий отделением медицинско-социальной реабилитации Оренбургского областного клинического наркологического диспансера, врач психиатр-нарколог, психотерапевт  
460000, Оренбург, ул. Невельская, 4 Ж, тел.: (3532) 57-26-26

**Шарапова Наталия Васильевна**, кандидат биологических наук, доцент кафедры химии и фармацевтической химии Оренбургского государственного медицинского университета  
460000, Оренбург, пр-т Парковый, 7, тел.: (3532) 77-65-64

**Ковалёва Фаима Феоатовна**, кандидат биологических наук, ассистент кафедры химии и фармацевтической химии Оренбургского государственного медицинского университета  
460000, Оренбург, пр-т Парковый, 7, тел.: (3532) 77-65-64