

Критерии оценки биологического значения метаболического ответа при лечении синдрома отмены опиоидов

ОГУДОВ А.С.

к.м.н., врач психиатр-нарколог, ГБУЗ НСО «Новосибирский областной наркологический диспансер», 630015, Новосибирск, ул. Каинская 21а; тел. 8(906) 194 3497, e-mail: ogudovs@mail.ru

Целью настоящей работы было обоснование критериев оценки биологического значения метаболического ответа при использовании различных подходов к терапии синдрома отмены опиоидов (СОО). Обследовано 159 больных, распределенных по трем однородным группам. Группа сравнения получала стандартную терапию, первая основная группа дополнительно курс межкостистых лимфотропных инъекций, вторая основная — сочетанный курс межкостистых лимфотропных инъекций и энтеросорбции. Установлена зависимость паттерна активности метаболического ответа от интенсивности патогенных и лечебных воздействий, значимость оценки взаимодействия ведущих метаболических систем и их резервных возможностей. На основе концепции биологических маркеров обоснованы принципы полисистемного мониторинга и критерии оценки биологического значения метаболического ответа в патогенезе СОО. Подтверждена индикаторная роль маркеров углеводно-липидного типа метаболизма, процессов гликолиза, глюконеогенеза, цикла трикарбоновых кислот (ЦТК), синтеза белков, сопоставление которых обеспечивает правильный подход к оценке эффективности патогенетической терапии. Ключевые слова: синдром отмены, лечение, метаболический ответ, опиоидная зависимость

Введение

Разработка и внедрение в практическое здравоохранение новых патогенетически обоснованных методов терапии СОО остается одной из приоритетных задач клинической наркологии [4]. Это определяет актуальность дальнейшего изучения патогенеза СОО и обоснования медико-биологических критериев оценки эффективности терапевтических вмешательств. К числу важных и недостаточно изученных биологических маркеров относится метаболический ответ, возникающий в патогенезе СОО любой степени тяжести [18]. В настоящее время в литературе практически не освещен вопрос об особенностях структуры метаболического ответа при использовании различных подходов к терапии СОО, не изучены закономерности взаимодействия метаболических систем с ведущими факторами патогенеза острой и подострой фаз, что затрудняет разработку патогенетически обоснованных управляющих воздействий. Не вызывает сомнений, что оценка и прогноз биологической значимости метаболического ответа требуют учета фоновых изменений в обмене веществ, возникающих у пациентов в период хронической интоксикации опиоидами [16]. При СОО нарушения метаболизма интоксикационного генеза усугубляются расстройствами органов пищеварения, в первую очередь, соответствующими синдрому раздраженной кишки с запорами и/или диареей, следствием которых является дефицит в организме питательных веществ [14]. Алимментарная недостаточность, в разной степени присущая всей популяции больных, определяет высо-

кий риск патогенетической значимости метаболического ответа при развитии СОО, являющегося энергозависимым процессом, что требует обоснования принципиально новых подходов к его мониторингу и оценке [9].

Этим обусловлена актуальность настоящей работы, целью которой было обоснование критериев оценки биологического значения метаболического ответа при использовании различных подходов к терапии СОО.

Пациенты и методы исследования

В обследование были включены 159 больных обоего пола, страдающих зависимостью от опиоидов 2-й стадии и поступивших в стационарное отделение №1 Новосибирского областного наркологического диспансера. Критериями отбора пациентов служили длительный стаж заболевания, пребывание в состоянии отмены, добровольное информированное согласие на участие в обследовании; критерием исключения — наличие сопутствующих заболеваний, способных затруднить объективную оценку основной патологии. Больные были распределены по трем группам, однородным по полу, возрасту, длительности заболевания и используемой дозе героина. Группа сравнения («ГС», 67 чел.) получала стандартную терапию [17], первая основная группа («1О-МЛИ», 44 чел.) — комплекс стандартной терапии и межкостистых лимфотропных инъекций (МЛИ) [12], вторая основная группа («2О-МЛИ+ЭС», 48 чел.) — дополнительно к указанному комплексу получала курс энтеросорбции (ЭС). ЭС проводили в те же дни, что и МЛИ,

с помощью препарата «Энтеросгель», суточная доза которого составляла 45 г (в три приема). Продолжительность курсов МЛИ и ЭС была одинаковой. Лабораторные исследования проводили на 2-й (острая фаза СОО) и 8-й (подострая фаза) день терапии с помощью общепринятых и унифицированных лабораторных и инструментальных методов [5].

В качестве маркеров метаболического ответа исследовали концентрации в плазме глюкозы, общего холестерина (ХС), холестерина ЛПВП (ЛПВП-ХС), триглицеридов (ТГ), β -липопротеидов (β -ЛП), активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинкиназы (КК), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ). В алгоритм анализа ферментемии включали изучение активности холинэстеразы (ХЭ), снижение которой коррелирует с гипоальбуминемией и свидетельствует об отрицательном азотистом балансе, расчет отношения активности КК/АСТ, повышение которого является маркером повреждения скелетных мышц и АСТ/АЛТ в качестве маркера повреждения гепатоцитов [6].

Для оценки систем глюконеогенеза, гликолиза и ЦТК использовали технологию комплексного биохимического селективного скрининга, на первом этапе которого проводили пробу с 2,4 ДНФГ на кетокислоты, на втором этапе осуществляли тонкослойную хроматографию (на пластинках Merck) аминокислот мочи — аланина (Ала), аспарагиновой кислоты (Асп), глютаминовой кислоты (Глу) и ВЭЖХ глюкозы [13]. Полученные данные сопоставляли с маркерами активности неспецифических реакций других структурно-функциональных уровней системной регуляции. В частности, для оценки реакций иммунной системы в сыворотке крови определяли концентрацию иммуноглобулинов классов G, M, A (JgG, JgM, JgA) турбидиметрическим методом на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Clima-15 MC (Испания).

Кислородзависимую биоцидность лейкоцитов исследовали спектрофотометрическим методом на полуавтоматическом микропланшетном спектрофотометре Anthos ht II (Финляндия), оценивали индекс фагоцитоза (ИФ) и коэффициент функционально-метаболической активности (КФМА). Относительные показатели $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD56^+$, $CD16^+$ и $CD20^+$ -лимфоцитов определяли методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных АТ НПЦ «Медбиоспектр» (Москва).

Для определения циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови использовали метод преципитации раствором полиэтиленгликоля (ПЭГ-6000) с концентрацией 3,5% и 7,0% (Гринкевич Ю. А., 1974).

Для оценки стрессорной реакции по данным лейкоцитарной формулы с учетом количества лейкоцитов определяли ранги напряженности адаптационных механизмов (РНАМ) [8], для изучения активности симпатической нервной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем (СНС и ГГНС) рассчитывали вегетативный индекс (ВИ) и нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ) (А.М. Вейн, 2003; В.М. Угрюмов, 1974).

Статистическую обработку полученных данных проводили путем расчета средних величин и их ошибок, дисперсий, t-критерия Стьюдента, коэффициентов корреляции Спирмена. За уровень достоверности принимали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ маркеров метаболического ответа показал, что интенсивное патогенное воздействие при стандартной терапии в острой фазе СОО выражается резким усилением субстратных потребностей организма и переключением углеводного обмена на липидный. Закономерно, что на фоне исходного снижения у пациентов уровня метаболических ресурсов это приводило к гипобеталипотеидемии, понижению содержания в крови ТГ и ХС (табл. 1). Тесная сопряженность концентраций β -ЛП и ТГ ($r = 0,353$) свидетельствовала о стимуляции катаболизма экзогенных липидов [11]. Возникший дефицит экзогенных липидов компенсировался усилением мобилизации эндогенных липидов, что подтверждало повышение концентрации ЛПВП-ХС и ее корреляционная связь с уровнем гликемии ($r = 0,320$). Зависимость концентрации ЛПВП-ХС от колебаний величины ВИ ($r = 0,294$) характеризовала чрезмерную интенсивность базисных механизмов патогенеза. На фоне преобладания липидного типа метаболизма наблюдалось включение в структуру метаболического ответа системы глюконеогенеза, ЦТК и выключение из нее процессов гликолиза, что выражалось увеличением уровня экскреции с мочой Ала, Асп, кетокислот и глюкозы (табл. 1). Зависимость показателя экскреции кетокислот от колебаний величины НЛИ ($r = 0,305$) служила маркером стимуляции стресс-реализующей реакцией ГГНС внутриклеточной метаболической системы. Логичным следствием интенсификации ее деятельности и усиления конкуренции за потребление основных субстратов стало уменьшение ресурсов и возможностей белоксинтезирующих процессов, что отражалось в понижении уровней экскреции с мочой Глу и активности в плазме ХЭ (табл. 1, 2).

Результаты исследования ферментов в крови пациентов группы сравнения обнаружили превышение нормы активности обеих трансаминаз (табл. 2) при существенном преобладании уровня АЛТ над АСТ

КЛИНИЧЕСКАЯ НАРКОЛОГИЯ

(в 1,5 раза), что подтверждало растормаживание более начальных, низкоэффективных путей катаболизма [7]. Кратность превышения нормативного значения активности ЛДГ (в 1,2 раза) относительно ферментемии по АЛТ и АСТ была меньшей, что свидетельствовало о преобладании глюконеогенетического пути метаболизма над гликолитическим [10]. В таких условиях резкое усиление активности КК (в 8,6 раза выше нормы) можно объяснить потребностью в компенсации низкоэффективного аэробного гликолиза и вовлечением КФК-системы в процессы восстановления структуры клеточных мембран (табл. 2). Патогенетическая значимость метаболического ответа при стандартной терапии острой фазы СОО заключалась в индукции процессов цитолиза, критерием которого служила тесная сопряженность активности ЛДГ и АСТ ($r = 0,332$), ЛДГ и КК ($r = 0,316$), АСТ и КК ($r = 0,449$) [15]. Существенный рост коэффициента КК/АСТ и параллельное уменьшение АСТ/АЛТ подтверждали локализацию цитолитиче-

ского процесса в скелетных мышцах и печени. Корреляционная зависимость уровня активности ЛДГ от колебаний величины РНАМ ($r = 0,296$) раскрывала участие в индукции механизмов цитолиза стрессорной реакции.

Вторым критерием патогенетической значимости метаболического ответа служили многочисленные корреляционные связи между колебаниями его маркеров, подтверждавшие состояние гиперкомпенсации. Такие связи выявлены между уровнями экскреции глюкозы и активности в плазме КК ($r = 0,400$), концентрации Ала, кетокилот и ЛПВП-ХС ($r = 0,287—0,299$), Глу и концентрации ТГ ($r = 0,356$), Асп, кетокилот и концентрации глюкозы ($r = 0,322—0,471$). Обратные корреляционные связи между колебаниями общей активности ЛДГ и величины ИФ ($r = 0,319$), АСТ и относительного показателя $CD20^+$ ($r = 0,423$), концентрации JgM ($r = 0,309$), коэффициента КК/АСТ и concentra-

Таблица 1

Динамика метаболических показателей у пациентов сравниваемых групп (M±m)

Показатели	Острая фаза			Подострая фаза		
	"ГС"	"10-МЛИ"	"20- МЛИ+ЭС"	"ГС"	"10-МЛИ"	"20-МЛИ+ЭС"
ХС (ммоль/л)	3,7±0,1	3,8±0,1	3,8±0,2	3,7±0,1	3,6±0,2	3,7±0,2
ЛПВП-ХС (ммоль/л)	1,4±0,07	1,3±0,07	1,3±0,05	1,3±0,1	1,3±0,09	1,5±0,09* **
ТГ (ммоль/л)	1,23±0,07	1,49±0,14	1,48±0,17	1,01±0,04*	1,27±0,14**	1,13±0,07
β-ЛП (ммоль/л)	33,9±1,0	35,3±1,7	35,7±1,5	30,2±0,8*	32,2±2,0	31,4±1,4
Глюкоза крови (ммоль/л)	4,7±0,1	5,4±0,1**	4,9±0,2	4,9±0,2	4,9±0,2	4,9±0,2
Кетокилоты (ед.)	0,314±0,09	0,130±0,07	0,969±0,2**	0,044±0,03	0,625±0,2* **	0,280±0,1* **
Ала (ед.)	2,24±0,1	1,52±0,2**	1,87±0,1**	2,0±0,1	1,75±0,2	1,48±0,1**
Асп (ед.)	1,06±0,11	0,61±0,2**	0,41±0,09**	0,69±0,09	0,83±0,2	0,04±0,04* **
Глу (ед.)	0,45±0,09	0,74±0,1	1,12±0,1**	0,29±0,07	0,92±0,2**	0,88±0,07**
Глюкоза мочи (ед.)	0,92±0,19	0,65±0,2	0,84±0,1	0,44±0,1	0,71±0,2	0,20±0,1*

Примечание. * — отличия достоверны в сравнении с данными острой фазы ($p < 0,05$); ** — отличия достоверны относительно данных группы сравнения ($p < 0,05$)

Таблица 2

Динамика показателей ферментемии у пациентов сравниваемых групп (M±m)

Показатели	Острая фаза			Подострая фаза		
	"ГС"	"10-МЛИ"	"20- МЛИ+ЭС"	"ГС"	"10-МЛИ"	"20-МЛИ+ЭС"
ЛДГ (Е/л)	557,3±29,8	462,1±26,6	530,2±19,5	670,2±38,2*	605,2±42,7	649,7±38,1
КК (Е/л)	1698,4±200,9	1020,3±130,4**	1357,7±156,7	1780,5±184,7	1042,1±168,6**	716,0±109,0** *
АСТ (Е/л)	73,4±5,3	70,1±5,8	80,5±8,9	64,5 ±4,2	65,1±6,4	52,2±3,6
АЛТ (Е/л)	112,5±5,3	77,4±6,8**	102,0±16,1	84,0±6,6	65,9±7,2	60,1±3,6 **
КК/АСТ (ед.)	25,3±2,4	15,9±2,1**	18,6±2,4	28,3±3,3	17,0±2,4**	14,8±2,1**
АСТ/АЛТ (ед.)	0,87±0,07	0,96±0,07	1,16±0,2	0,83±0,04	1,11±0,1**	0,99±0,08
ХЭ (КЕ/л)	7,1±0,4	8,6±0,5**	8,4±0,5**	6,9±0,3	8,6±0,5**	9,0±0,5**

Примечание. * — отличия достоверны в сравнении с данными острой фазы ($p < 0,05$); ** — отличия достоверны относительно данных группы сравнения ($p < 0,05$)

ции JgA ($r = 0,291$) отражали антагонистические отношения метаболического и иммунного ответов.

Установлено, что в патогенезе подострой фазы в условиях стандартной терапии метаболический ответ трансформируется в типовой патологический процесс, значимым критерием которого служило снижение уровня ТГ (в 1,2 раза, $p < 0,05$), β -ЛП (в 1,1 раза, $p < 0,05$) и ЛПВП-ХС (табл. 1). Обратная корреляционная связь концентрации ЛПВП-ХС с величиной НЛИ ($r = 0,329$) означала, что вероятной причиной истощения резерва эндогенных липидов в подострой фазе была усиленная патогенная стимуляция ГНС. Обратные корреляционные связи ферментемии по АСТ, ЛДГ и концентрации β -ЛП ($r = 0,325—0,344$) подтверждали, что дефицит липидов является значимым условием развития цитолиза. Снижение величин экскреции с мочой Ала, Асп, кетокислот и активности в плазме трансаминаз свидетельствовало об ограничении участия в энергетическом обмене систем глюконеогенеза и ЦТК (табл. 1).

Зависимость величины экскреции Ала от превышавшего норму относительного показателя CD20⁺ и концентрации JgM ($r = 0,327$ и $r = 0,318$) подтверждала патогенетическую роль чрезмерно усиленного ответа В-системы иммунитета в истощении процессов глюконеогенеза. С другой стороны, это служило критерием патогенетической значимости паттерна деятельности системы глюконеогенеза, определявшего риск перенапряжения гуморального иммунитета.

Признаки истощения процессов синтеза белков заключались в соответствии уровней экскреции с мочой Глу и активности в плазме ХЭ пределам нижней половины нормы (табл. 2).

Следствием истощения адаптивного потенциала липидного и аминокислотного обменов было переключение метаболизма на углеводный тип, что проявлялось снижением интенсивности глюкозурии и усилением активности в плазме ЛДГ ($p < 0,05$). Обратные корреляционные связи уровня гликемии с относительным и абсолютным показателями лимфоцитов ($r = 0,354$ и $r = 0,499$) подтверждали включение системы гликолиза в энергетическое обеспечение иммунного ответа. Повышение ферментемии по ЛДГ и ее сопряженность с уровнями в плазме КК ($r = 0,458$) и АСТ ($r = 0,393$) отражали патогенетическую роль анаэробного гликолиза в прогрессировании цитолитического процесса, информативным критерием которого служил прирост активности в плазме КК и величины коэффициента КК/АСТ (табл. 2). Критериями усиления патогенетической значимости метаболического синдрома, осложненного цитолизом, были обратные корреляционные связи величин ферментемии по ЛДГ, КК, коэффициента КК/АСТ с относительным показателем CD4⁺ ($r = 0,326—0,395$) и прямыми с содержанием в крови ЦИК ($r = 0,379—0,402$), подтвер-

ждавшие ингибирование хелперно/индукторной активности и индукцию процессов аутосенсibilизации.

Установлено, что выполнение на фоне стандартной терапии МЛИ в острой фазе СОО обеспечивало реализацию смешанного углеводно-липидного типа метаболизма, торможение процессов глюконеогенеза, ЦТК и активацию аэробного гликолиза. Особенности липидного профиля пациентов 1-й основной группы заключались в повышении относительно уровня группы сравнения содержания в крови ХС, β -ЛП, ТГ и понижении ЛПВП-ХС, что свидетельствовало об увеличении резервных возможностей липидного обмена (табл. 1). Отсутствие корреляции между концентрациями в крови ЛПВП-ХС и глюкозы подтверждало независимость гликемии от катаболизма эндогенных липидов. Тесные связи между содержанием в крови ТГ, β -ЛП и относительным показателем лимфоцитов ($r = 0,444—0,571$), глюкозы и абсолютным показателем ($r = 0,458$), глюкозы и долей в иммунограмме CD3⁺ ($r = 0,458$) показали, что коррекция стрессового характера метаболизма ассоциирована с повышением резервных возможностей иммунной системы и торможением лимфопролиферативной реакции.

Ликвидация зависимости метаболических показателей от колебаний величин РНАМ, НЛИ и ВИ подтверждала, что данный эффект был следствием редуцирующего воздействия МЛИ на патологическую систему стресса и создания симпатического блока на уровне нижнегрудных и поясничных сегментов позвоночного столба. Взаимосвязи величины экскреции Ала с относительным показателем лимфоцитов ($r = 0,477—0,520$), Асп с показателем CD3⁺ ($r = 0,557$) означали усиление регуляторного влияния иммунной системы на процессы глюконеогенеза. Это обеспечивало снижение относительно значений группы сравнения величин экскреции с мочой Ала (в 1,5 раза, $p < 0,05$), Асп (в 1,7 раза, $p < 0,05$), глюкозы (в 1,4 раза) и кетокислот (в 2,4 раза), что на фоне повышения уровня гликемии являлось критерием сохранения функционального резерва систем глюконеогенеза, гликолиза и ЦТК.

Критерием усиления белоксинтезирующей функции служило сопряженное ($r = 0,500$) повышение уровня экскреции с мочой Глу (в 1,6 раза) и ферментемии по ХЭ (в 1,3 раза, $p < 0,05$), корреляционная зависимость которой от колебаний уровня ТГ ($r = 0,450$) подтверждала адаптивную значимость изменения обмена липидов. В совокупности это определяло торможение механизмов цитолиза, к информативным критериям которого отнесены разобщение активности АСТ и КК, уменьшение коэффициента КК/АСТ и увеличение АСТ/АЛТ (табл. 2). На этом фоне отрицательная корреляционная связь между колебаниями средних значений коэффициента АСТ/АЛТ и ВИ ($r = 0,437$) подтверждала адаптивную значимость

механизма тормозного контроля между клеточно-тканевыми и симпатической нервной системами. Активность КК была в 1,7 раза ниже ($p < 0,05$) уровня группы сравнения и находилась в прямой корреляционной связи с уровнем ХЭ ($r = 0,438$), что свидетельствовало об усилении взаимодействия между механизмами биохимической адаптации, обеспечивавшем повышение устойчивости клеточных систем к патогенным влияниям. Торможение активности АЛТ ($p < 0,05$), ЛДГ и сопряженность ферментемии по АСТ и ЛДГ ($r = 0,510$) подтверждали доминирование взаимосвязи обменов за счет более эффективных конечных путей катаболизма [7]. Разобщение активности ЛДГ и КК, ЛДГ и величины РНАМ характеризовало корректирующее влияние МЛИ на деятельность КФК-системы и механизмов цитолиза.

В патогенезе подострой фазы СОО у пациентов 1-й основной группы наблюдалась отсроченная курсом МЛИ стимуляция метаболизма липидов, углеводов и аминокислот. Специфика ответа основного липидно-углеводного типа метаболизма заключалась в понижении относительно значений острой фазы содержания в крови ХС, β -ЛП и глюкозы, средние величины которых существенно не различались с показателями группы сравнения (табл. 1). Критериями сохранения резерва липидного и аминокислотного обменов являлись достоверно более высокий уровень в крови ТГ и повышение экскреции с мочой кетокилот ($p < 0,05$). Это обеспечивало усиление белоксинтезирующей функции относительно ее уровня в группе сравнения, что подтверждало увеличение активности в плазме ХЭ (на 24,6%, $p < 0,05$), находившейся в корреляционной связи с величиной коэффициента АСТ/АЛТ ($r = 0,507$). Достоверное повышение показателя экскреции Глу (в 3,2 раза, $p < 0,05$) являлось критерием функционального резерва белкового обмена [10]. Содержание в моче Ала, Асп и глюкозы в подострой фазе СОО также возрастало, вместе с тем уровень Ала оставался недостоверно ниже значения группы сравнения (на 14,3%), уровни Асп и глюкозы определялись выше в 1,2—1,6 раза (табл. 1). Данное распределение показателей экскреции свидетельствовало об активации системы глюконеогенеза и торможении гликолиза. Прямые корреляционные связи между колебаниями показателя экскреции Ала и уровней JgG, JgM, JgA и КФМА ($r = 0,474$ — $r = 0,584$ и $r = 0,451$), Асп и JgM ($r = 0,444$) подтверждали вовлечение системы глюконеогенеза в обеспечение реакций гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета. Уровень экскреции с мочой глюкозы находился в корреляционной связи с относительным показателем CD4⁺ ($r = 0,456$), концентрацией JgM ($r = 0,569$) и величиной ВИ ($r = 0,567$), что подтверждало контроль над системой гликолиза со стороны иммунной и симпатической нервной систем. Обратные корреляционной связи между колебаниями концентраций

ЛПВП-ХС и JgA ($r = 0,489$), β -ЛП и величины ВИ ($r = 0,428$) отражали контроль данных систем над катаболизмом липидов. Анализ показателей ферментемии обнаружил однотипную с группой сравнения направленность изменений при сохранении позитивных тенденций острой фазы СОО. В частности, в подострой фазе активность КК у пациентов 1-й основной группы превышала верхний предел нормы в 5,3 раза, вместе с тем находилась достоверно ниже (на 41,5%, $p < 0,05$) уровня группы сравнения (табл. 2) и в обратной корреляционной связи с концентрацией β -ЛП ($r = 0,481$), что указывало на адаптивный характер деятельности КФК-системы. Концентрации трансаминаз в сравниваемых группах обнаруживали одинаковую тенденцию к снижению и достоверно не различались. Отрицательная взаимосвязь активности АСТ с относительным показателем CD8⁺ ($r = 0,451$) подтверждала усиление механизма тормозного контроля между структурами молекулярно-клеточного уровня системной регуляции и иммунорегуляторным аппаратом. Повышение в подострой фазе активности ЛДГ в обеих сравниваемых группах служило критерием усиления анаэробного гликолиза (табл. 2). Однако в 1-й основной группе корреляционный анализ выявил разобщение активности ЛДГ и АСТ и взаимосвязь ферментемии по ЛДГ с величиной РНАМ ($r = 0,434$), отражавшей растормаживание стрессорной реакции после окончания курса МЛИ. Протективное значение развития стрессорной реакции подтверждается достоверным ($p < 0,05$) изменением величин исследуемых отношений активности ферментов (табл. 2). Прямая корреляционная связь коэффициента АСТ/АЛТ с колебаниями величины НЛИ ($r = 0,614$) являлась критерием модулирующего влияния метаболического ответа на паттерн активности стресс-реализующей реакции ГГНС.

Применение сочетанной лимфотропно-сорбционной методики в острой фазе СОО не вызывало существенных сдвигов показателей липидного и углеводного обменов относительно данных 1-й основной группы (табл. 1). Корреляционный анализ подтвердил тесные связи между колебаниями содержания в крови ХС и β -ЛП ($r = 0,364$), ХС и ТГ ($r = 0,533$). В сочетании с разобщением концентраций в крови ЛПВП-ХС и глюкозы это свидетельствовало об использовании организмом для энергетических целей экзогенных липидов. Усиление обмена экзогенных липидов определяло тенденцию к повышению уровня гликемии и достоверно относительно величин группы сравнения ($p < 0,05$) снижение уровня экскреции с мочой Ала и Асп, отражавшее торможение процессов глюконеогенеза. В совокупности с активацией процессов гликолиза, маркером которого являлось снижение уровня глюкозурии, это подтверждало активирующее влияние энтеросорбции на метаболический ответ, опосредованное уменьшением токсической нагрузки на структуры клеточного уровня системной регуляции [19].

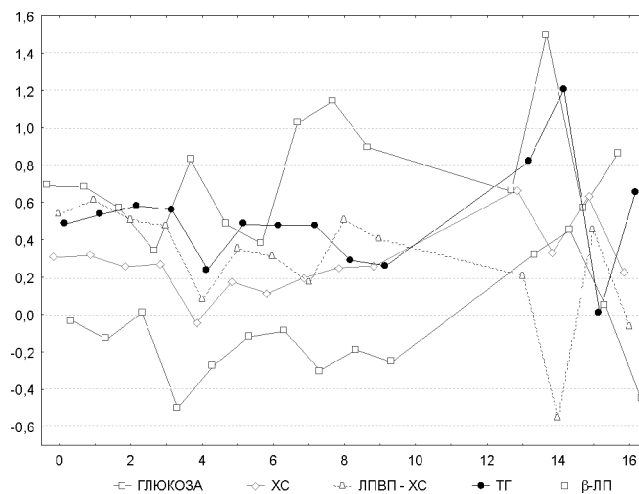
Интенсификация деятельности внутриклеточной метаболической сети по сравнению с уровнем 1-й основной группы выражалась в растормаживании реакций ЦТК (табл. 1). Это показал существенный рост субстратов пластического и энергетического обменов (в 1,5—7,4 раза, $p < 0,05$ показателей экскреции Глу и кетокислот), биологическое значение которого раскрывается корреляционными связями между уровнем экскреции с мочой кетокислот и концентрациями в крови ТГ ($r = 0,555$) и глюкозы ($r = 0,376$). Взаимосвязи концентраций ЛПВП-ХС и JgA ($r = 0,376$), ТГ и JgG ($r = 0,432$), ТГ и величины ИФ ($r = 0,423$), β -ЛП и относительного показателя лимфоцитов ($r = 0,405$) являлись критерием усиления регуляторного влияния иммунной системы на метаболизм липидов [2]. Колебания уровня в плазме ХЭ (в 1,2 раза, $p < 0,05$ выше значения группы сравнения) формировали обратную корреляционную связь с величиной коэффициента АСТ/АЛТ ($r = 0,665$), что подтверждало включение в структуру метаболического ответа механизмов внутрисистемного контроля. Надсистемный контроль над процессами глюконеогенеза со стороны гуморального иммунитета отражался в возникновении корреляционных связей между величиной экскреции Асп и концентрациями JgG ($r = 0,519$) и JgM ($r = 0,564$).

Результаты исследования ферментов в крови пациентов 2-й основной группы подтвердили усиление паттерна активности метаболического ответа, что показало превышение нормы активности в плазме ЛДГ, АСТ, АЛТ и КК (в 1,2—6,9 раза). Средние величины ферментемии определялись недостоверно ниже уровней группы сравнения, однако активность ЛДГ достоверно превышала уровень 1-й основной группы (табл. 2). Сопряженность активности ЛДГ и АСТ ($r = 0,453$), величин экскреции глюкозы и Асп ($r = 0,365$) являлась критерием интеграции углеводного и белкового обменов за счет более конечных путей катаболизма. Протективное значение метаболического ответа отражалось в достоверном (в 1,5 раза, $p < 0,05$) увеличении резерва биодидности нейтрофилов (КФМА) и антагонистических отношениях между активностью КК, ЛДГ и величиной ВИ ($r = 0,430$, $r = 0,424$), характеризующих восстановление тормозного контроля. Контролируемое развитие метаболического ответа определяло торможение цитолитического процесса в скелетных мышцах и печени, что показало уменьшение величины коэффициента КК/АСТ и увеличение АСТ/АЛТ (на 26,5 и 33,3%) (табл. 2). Наряду с этим эффективность управляющего воздействия лимфотропно-сорбционной методики на патогенез цитолиза подтверждало разобщение активности ЛДГ и КК, АСТ и КК.

Установлено, что в подострой фазе СОО у пациентов 2-й основной группы сохранялись ресурсы, обеспечивающие адаптивную значимость метаболического от-

вета. Содержание в крови ТГ и β -ЛП относительно показателей 1-й основной и группы сравнения понижалось (табл. 1), что, вероятно, являлось следствием энтеросорбции, обуславливающей дефицит экзогенных липидов [1]. Однако нельзя исключить и влияния колебательного режима исследуемого процесса, обнаруженно проведенными нами ранее исследованиями метаболического эффекта стандартной терапии (рисунок).

Закономерно, что ответная реакция организма заключалась в усилении мобилизации липидов из собственных тканей и повышении в крови уровня ЛПВП-ХС (табл. 1). Указанные сдвиги обмена липидов у пациентов 2-й основной группы определяли риск нарушения структуры клеточных мембран, что подтверждали прямая корреляционная связь между концентрациями ЛДГ и ЛПВП-ХС ($r = 0,460$) и обратные ЛДГ и ТГ ($r = 0,439$), ЛДГ и β -ЛП ($r = 0,485$). Адаптивная значимость усиления катаболизма эндогенных липидов выражалась оптимизацией уровня белоксинтезирующей функции, гликемии и процессов утилизации глюкозы тканями (табл. 1, 2). Это влекло за собой выключение из структуры метаболического ответа процессов глюконеогенеза, на что указывало достоверное снижение экскреции с мочой Ала и Асп (в 1,4 и 17,2 раза, $p < 0,05$). Наряду с реализацией смешанного углеводно-липидного типа метаболизма, ответ на энергетические и структурные потребности подострой фазы СОО проявлялся сохранением паттерна активности ЦТК, что подтверждала тесная связь показателей экскреции кетокислот и Глу ($r = 0,704$), определявшихся в 6,4 и 3,0 раза выше уровня группы сравнения ($p < 0,05$). Биологическая целесообразность деятельности ЦТК заключалась в стабилизации основного метаболического пути, что показали пря-



Динамика средних значений показателей липидно-углеводного типа метаболизма в течение 16 дней стандартной терапии СОО: на оси ординат цифрами обозначена кратность отклонения показателя относительно диапазона нормы (от 0 до 1); на оси абсцисс — день лечения; 0 — до лечения

мые корреляционные связи между уровнем экскреции с мочой Глу и концентрацией в крови глюкозы ($r = 0,592$), кетокилот и ТГ ($r = 0,430$). С другой стороны, рост активности в плазме ХЭ (в 1,3 раза выше уровня группы сравнения, $p < 0,05$) подтверждал целесообразное в данной ситуации перераспределение субстратов в пользу процессов синтеза белков.

Анализ динамики ферментемии у пациентов 2-й основной группы подтвердил торможение в патогенезе подострой фазы СОО активности ряда функциональных структур молекулярно-клеточного уровня организма. Относительно значений группы сравнения, ферментемия по КК снижалась в 2,5 раза ($p < 0,05$), по АСТ — на 19,1%, по АЛТ — на 28,5% ($p < 0,05$), что свидетельствовало о торможении активности систем КФК и глюконеогенеза. Критерием торможения процесса цитолиза и метаболического ответа в целом являлось разобщение активности в плазме ЛДГ и АСТ, ЛДГ и КК [15]. Вместе с тем, среднее значение ферментемии по ЛДГ превышало норму в 1,4 раза и приближалось к уровню группы сравнения, что показало значимость оценки активности системы лактат—пируват в качестве критерия завершенности процессов выздоровления. Среднее значение коэффициента КК/АСТ находилось в 1,9 раза ниже ($p < 0,05$) уровня группы сравнения и корреляционной связи с величиной ВИ ($r = 0,491$), что являлось критерием эффективности надсистемного контроля со стороны СНС. Взаимосвязи исследуемых коэффициентов с показателями уровня фагоцитарной защиты подтверждали саногенетическое значение метаболического ответа в условиях лимфотропно-сорбционной терапии, в подострой фазе СОО обеспечивавшего усиление механизмов выздоровления.

Заключение

Таким образом, проведенные исследования показали, что формирование метаболического ответа наблюдалось у пациентов всех исследуемых групп, это подтверждало возрастание при всех вариантах перехода от устойчивого патологического состояния зависимости к состоянию физиологической адаптации энергетических и пластических потребностей организма. Учитывая, что метаболический ответ в патокинезе СОО реализуется как стереотипный адаптивный процесс, с методической точки зрения для установления общей закономерности его развития представлялось целесообразным использовать периодизацию адаптационного синдрома (по Г. Селье, 1960) с выделением стадий мобилизации метаболических ресурсов, их устойчивого расходования и истощения. Это требовало применения амплитудно-временного принципа к анализу материалов и мониторинга не только субстратов основного углеводно-липидного типа метаболизма, но и маркеров процессов гликолиза, глюконеогенеза, ЦТК и синтеза белков.

В процессе исследования установлено, что определение биологического значения метаболического ответа у больных опийной наркоманией не должно ограничиваться количественной стороной возникающих изменений из-за отсутствия статистически значимых различий между рядом сравниваемых показателей на фоне исходного низкого уровня метаболических ресурсов. Показано, что важнейшими условиями объективной оценки являются изучение взаимодействия ведущих метаболических систем, зависимости паттернов их активности от лидирующих механизмов патогенеза и лечебных воздействий, учет резервных возможностей.

Проведенный сравнительный анализ эффективности используемых подходов к терапии СОО показал, что интенсификация всех путей метаболизма в сочетании с понижением уровня их резервных возможностей и белоксинтезирующей функции уже на 2-й день стандартной терапии СОО приводили к формированию стадии устойчивого расходования метаболических ресурсов. Резкое усиление метаболического ответа являлось биологическим маркером чрезмерной интенсивности патогенных влияний в условиях нарушения механизмов тормозного контроля, что подтверждала прямая корреляционная зависимость метаболических показателей от колебаний величин ВИ, РНАМ, НЛИ. Ведущим критерием патогенетической значимости метаболического ответа в острой фазе СОО служила индукция стереотипного механизма повреждения структуры клеточных мембран. Переключение в патогенезе подострой фазы метаболизма на углеводный тип подтверждало переход в стадию истощения метаболического резерва. Критериями трансформации метаболического синдрома в типовой патологический процесс являлись дальнейшее прогрессирование цитолиза, истощение адаптационно-трофической регуляции СНС, выраженное напряжение гуморального звена иммунитета, торможение хелперной ($CD4^+$) активности и индукция процессов аутоенсибилизации.

Управляющее воздействие МЛИ на метаболический ответ в острой фазе СОО проявлялось постепенной мобилизацией и расходованием метаболического резерва, что соответствовало критериям реакции хронического стресса, возникающей в период хронической интоксикации опиоидами [3]. Особенность паттерна деятельности метаболического ответа в условиях состояния хронического стресса заключалась в тесном взаимодействии процессов биохимической адаптации, усилении механизмов тормозного контроля, в том числе со стороны иммунной системы, что обеспечивало адекватный уровень белоксинтезирующей функции и снижение активности механизмов цитолиза. Отсроченная курсом МЛИ активация метаболического ответа в патогенезе подострой фазы при достаточном резерве липидного, белкового и углеводного обменов приобретала адаптивную значимость и соответ-

тствовала стадии мобилизации стрессорной реакции (реакция тренировки по Л.Х. Гаркави с соавторами, 1998).

Специфика метаболического эффекта при комбинировании МЛИ и ЭС в острой фазе СОО заключалась в контролируемой мобилизации ресурсов углеводно-липидного метаболизма, гликолиза, ЦТК и торможении системы глюконеогенеза (реакция активации по Л.Х.Гаркави с соавторами, 1998). Подтверждением физиологического значения данной реакции являлось повышение уровня маркеров положительного азотистого баланса, свидетельствующее о перераспределении ресурсов в пользу процессов, обеспечивающих структурные основы адаптации, что ограничивало развитие цитолиза. В подострой фазе СОО целесообразность и патогенетическую оправданность комбинирования МЛИ и ЭС на биохимическом уровне подтверждало торможение активности большинства процессов, составляющих структуру метаболического ответа, что на уровне целостного организма служило критерием формирования состояния физиологической адаптации. Побочное действие ЭС, заключавшееся в возникновении дефицита экзогенных липидов, при сочетании с МЛИ компенсировалось усилением катаболизма эндогенных липидов, процессов синтеза белков и перестройкой деятельности внутриклеточной метаболической системы. Вследствие этого метаболический процесс, в целом, оставался в пределах биотропных параметров, что подтверждали критерии снижения риска повреждения клеточных мембран и усиления механизмов выздоровления.

Список литературы

1. Андрианова И.П., Рыженков В.Е., Лапук Я.И. Специфическое связывание холестерина энтеросорбентами // Вопросы медицинской химии. — 1986. — Вып. 2. — С. 80—82.
2. Бичкаева Ф.А., Годовых Т.В., Третьякова Т.В. Соотношение гуморальных факторов естественного иммунитета и показателей липидного обмена у детей-аборигенов Северо-Востока России // Экология человека. — 2010. — №5. — С. 17—19.
3. Голиков С.И., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. — Л.: Медицина, 1986. — 128 с.

4. Дмитриева Т.Б., Игонин А.Л. О наркологической ситуации в России к началу XXI в. и возможностях медицинских служб по ее улучшению // Русский медицинский журнал. — 2007. — №6. — С. 3—6.

5. Инновационные консультативно-диагностические технологии в амбулаторно-поликлинической практике / Под ред. Ю.И. Бравве. — Новосибирск: Сибмедиздат НГМУ, 2009. — 326 с.

6. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. — Минск: Беларусь, 2003. — Т. 2. — 464 с.

7. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. — СПб.: Питер, 1999. — 248 с.

8. Копанев В.А., Коваленко Л.Г., Степанов А.Д. Использование метода оценки адаптивных состояний в медицинской практике: Метод. пособие для врачей. — Новосибирск: Лира, 2005. — 50 с.

9. Крыжановский Г.Н. Дизрегуляторная патология // Дизрегуляторная патология. Руководство для врачей и биологов / Под ред. Г.Н. Крыжановского. — М.: Медицина, 2002. — С. 19—75.

10. Мак-Мюррей У. Обмен веществ у человека / Пер. с англ. — М.: Мир, 1980. — 368 с.

11. Ньюсхоам Э., Старт К. Регуляция метаболизма / Пер. с англ. — М.: Мир, 1977. — 498 с.

12. Огудов А.С., Коненков В.И., Любарский М.С., Смагин А.А. Способ коррекции болевого синдрома при состоянии отмены опиоидов // Решение о выдаче патента на изобретение от 19.10.2010, дата регистрации 26.01.2010, дата приоритета 26.01.2010, заявка на изобретение №2010102632/15.

13. Пауль Г.А., Песков С.А., Масленников А.Б. Наследственные болезни обмена веществ: общие принципы выявления нарушений обмена аминокислот, сахаров, гликозаминогликанов: Метод. пособие для врачей / Под ред. А.Б. Масленникова. — Новосибирск: Альфа Виста, 2004. — 40 с.

14. Пятницкая И.Н. Общая и частная наркология: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2008. — 638 с.

15. Рослый И.М., Абрамов С.В., Покровский В.И. Ферментемия — адаптивный механизм или маркер цитолиза? // Вестник РАМН. — 2002. — №8. — С. 3—10.

16. Сиволап Ю.П., Савченков В.А. Злоупотребление опиоидами и опиоидная зависимость. — М.: Медицина, 2005. — 304 с.

17. Стандарты (модели протоколов) диагностики и лечения наркологических больных / Приложение к приказу Минздрава России от 22.04.98 №140.

18. Чернобровкина Т.В. Феноменология наркоманического гомеостаза: от энзимодиагностики к энзимотерапии // Наркология. — 2004. — №3. — С. 59—68.

19. Элбакидзе Г.М., Элбакидзе А.Г. Внутритканевое регулирование клеточной массы и тканевой стресс. — М., 2007. — 149 с.

THE CRITERIONS OF VALUATION OF BIOLOGICAL IMPORTANCE OF METABOLIC RESPONSE AT TREATMENT OF SYNDROME OF ABOLITION OF OPIOIDS

OGUDOV A.S. GBUZ NSO «Novosibirsk Regional Narcologic Prophylactic centre»

The purpose of the paper was an substantiation of criterions of valuation of biological importance metabolic response at the different approaches to the therapy of a syndrome of abolition of opioids. An object of research was 159 sick people distributed in three homogeneous groups. A group of comparison got standard therapy, the first main one additionally to it a course of inter-osteious limphotropic injections, the second main one a complex of inter-osteious limphotropic injections and enterosorbition. It was established the dependence of pattern of activity of metabolic response from intensification of pathogenous and medical influences, the importance of valuation of interaction and reserve abilities integrating its metabolic system. On the base of concentration of biological markers were substantiated the principles of polisystem monitoring and criterions of valuation of biological importance of metabolic response at a syndrome of abolition of opioids. It was confirmed the indicator role of markers of harbohydrate — lipid type of metabolism, hydrolyze processes, gluconeogenesis, TCA cycle, synthesis of proteins, which comparison provides right approach to elaboration of pathogenetic therapy.

Key words: withdrawal syndrome, treatment, metabolic response, opioid addiction