

УДК 616,89–008.441.13:614.7

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ КАК МАРКЕРЫ РАЗВИТИЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В ОРГАНИЗМЕ ГЕРОИНОВЫХ НАРКОМАНОВ

Черкесова Д.У., Рабаданова А.И., Абачарова З.С., Габиров М.М.

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

Исследованы биохимические показатели крови героиновых наркоманов при абстинентном синдроме и в постабстинентный период. В острый период абстиненции показано повышение активности аланин- (АЛТ) (на 46,7%) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) (на 50,0%), увеличение содержания билирубина (на 25,3%), снижение концентрации мочевины (на 65,1%), глюкозы (на 16,4%), общего белка (на 25%) и альбуминов (на 46,0%) по сравнению с нормой. У наркоманов, прошедших курс двухнедельной реабилитации, изменения многих показателей носят обратимый характер: снижается активность АСТ (на 16,7%), содержание билирубина (на 11,4%), повышается количество общего белка (на 26%), мочевины (в 2,6 раз) и глюкозы (на 15,2%) относительно периода абстиненции. Сохраняется низкий уровень альбуминов и высокая активность АЛТ.

Ключевые слова: героин, абстиненция, белок, мочевина, аланинминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, глюкоза, билирубин

BIOCHEMICAL BLOOD INDEXES AS MARKERS OF OXIDATIVE STRESS IN ORGANISM OF HEROIN ADDICTS

Cherkesova D.U., Rabadanova A.I., Abacharova Z.S., Gabibov M.M.

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

The biochemical indexes of the blood of heroin addicts with drug withdrawal and postabstinence period are studied. The increase of alanineaminotransferase (ALT) (by 46,7%) and aspartate aminotransferase (AST) (by 50,0%) activities, an increase of bilirubin (by 25,3%), reduction of the concentration of urea (by 65,1%), glucose (by 16,4%), total protein (by 25%) and albumin (by 46,0%) compared with the norm in the acute phase of withdrawal are shown. After two-week rehabilitation many parameters are reversible: reduced activity of AST (by 16,7%), bilirubin (by 11,4%), increased total protein (by 26%), urea and glucose (by 15,2%) relative to the period of withdrawal. The low level of albumin and high level of ALT are saved.

Keywords: heroin, abstinence, protein, urea, alanineaminotransferase, aspartateaminotransferase, glucose, bilirubin

Героин (диацетилморфин) является сильнейшим и токсичным наркотиком опийного ряда [2]. Вследствие высокой наркогенности героина, зависимость к наркотику возникает в сжатые сроки, а прекращение его приема приводит к абстинентному синдрому (синдром отмены), который переживается организмом наркомана, адаптированного к приему наркотика, как сильнейшая стрессовая реакция. В тяжелых случаях реакция отмены достигает состояния дистресса, когда истощение энергетических ресурсов клетки приводит к их повреждению и даже внезапной смерти [7].

Вместе с тем, данные, касающиеся механизмов патогенеза героиновой наркомании немногочисленны и крайне противоречивы.

Одним из механизмов проявления токсичности препаратов опийной группы является нарушение окислительно-антиоксидантного равновесия [4].

Ранее показана активация процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ), угнетение систем антиоксидантной защиты и дестабилизация эритроцитарных мембран при героиновой абстиненции, свидетельствующая о развитии окислительного стресса [5].

Целью наших исследований явилось изучение в крови героинзависимых активности аланин- и аспартатаминотрансферазы (АЛТ и АСТ), содержания общего белка, альбуминов, глюкозы, мочевины и билирубина при абстинентном синдроме и в постабстинентный период.

Материалы и методы исследования

Исследования проводили на базе отделения наркологии Центральной клинической больницы Махачкалы. Обследовано 40 героиновых наркоманов-мужчин в возрасте от 20 до 30 лет со стажем наркотической зависимости от 5 до 10 лет в состоянии абстиненции и в постабстинентный период.

Формирование выборки производилось на основе статистического анализа и показателя дисперсии. Для обследования отбирались лица без сопутствующих заболеваний (гепатит, СПИД, другие вирусные инфекции и интоксикации).

В контрольную группу ($n = 20$ человек) вошли здоровые мужчины того же возрастного периода.

Абстинентный синдром потребителей героина характеризовался типичным комплексом психопатологических и соматовегетативных расстройств (повышенная секреция слизистых оболочек, насморк, слезотечение, чувство жара, озноба, мышечные боли, периодические судороги мышц ног, иногда рвота, понос, боли в желудке и кишечнике).

Пробы крови для анализа забирали в день поступления в наркодиспансер, в остром периоде до медикаментозного купирования абстинентного синдрома, а также после двухнедельной реабилитации. В сыворотке крови определяли содержание белка [9], глюкозы, билирубина, мочевины, активности АЛТ и АСТ [1].

Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента [3].

Результаты исследования и их обсуждение

Биохимические показатели крови могут служить маркерами функциональных нарушений в организме [6].

В этой связи нами были изучены активность aminотрансфераз (АЛТ и АСТ), содержание глюкозы, мочевины и билирубина в крови героиновых наркоманов в состоянии абстиненции и в постабстинентный период.

Результаты изучения биохимических показателей у здоровых лиц и героиновых наркоманов, находящихся в состоянии абстиненции и в постабстинентный период, представлены в табл. и на рис.

Биохимические показатели крови героиновых наркоманов
в периоды абстиненции и реабилитации ($M \pm m, n = 40$)

Показатели	Физиологическая норма	Абстиненция	Реабилитация
Глюкоза (ммоль/л)	$5,5 \pm 0,09$	$4,6 \pm 0,34^*$	$5,3 \pm 0,09$
Билирубин (мкмоль/л)	$9,1 \pm 0,06$	$11,4 \pm 0,39^{**}$	$10,1 \pm 0,15^{**}$
Мочевина (ммоль/л)	$8,3 \pm 0,12$	$2,9 \pm 0,26^{**}$	$7,6 \pm 0,12$
АЛТ(мкмоль/л)	$0,15 \pm 0,005$	$0,22 \pm 0,009^*$	$0,23 \pm 0,015^*$
АСТ(мкмоль/л)	$0,16 \pm 0,19$	$0,24 \pm 0,006^{**}$	$0,20 \pm 0,006$
АСТ/АЛТ	$1,06 \pm 0,003$	$1,14 \pm 0,05^{**}$	$0,86 \pm 0,01^{**}$

Примечания: * – $P < 0,01$; ** – $P < 0,001$.

По проявлению активности aminотрансфераз можно судить о возможной локализации патологического процесса. Известно, что для сердечной мышцы из трансаминаз наиболее специфична АСТ, для печени – АЛТ. Повышение коэффициента Де Ритиса при абстинентном синдроме может указывать на наличие изменений в сердечной мышце. Это согласуется с данными литературы, свидетельствующими о поражении сердца при действии опиатов [11]. Увеличение уровня aminотрансфераз отмечено при ряде заболеваний [10], в том числе при алкогольном и опиоидном абстинентном синдроме [7, 8].

Повышение активности сывороточных трансаминаз является следствием цитолиза гепатоцитов, вызванного нарушением свободнорадикальных процессов. Причем, величина активности ферментов может нарастать параллельно выраженности цитолиза. Вследствие того, что основная часть АЛТ сосредоточена в цитозоле и легко вы-

свобождается при его повреждении, активность АЛТ может повышаться при любых воспалительных процессах. АСТ, в противоположность АЛТ, является митохондриальным ферментом и повышение ее уровня в плазме крови может свидетельствовать о более глубоких изменениях в структуре клетки [10]. Кроме того, гиперферментацию по АСТ можно рассматривать как маркер интенсификации работы митохондрий, при котором сердце способно работать в щадящем режиме, сохраняя в норме основные гемодинамические параметры [6].

Изменение биохимических показателей крови в результате длительного злоупотребления ПАВ показано многими авторами [7, 8]. Наибольшее клинико-диагностическое значение имеет определение aminотрансфераз – ферментов, катализирующих межмолекулярный перенос аминогруппы между амин- и кетокислотами. Изменение соотношения aminотрансфераз определяет интенсивность метаболических процессов [6]. Увеличение активности aminотрансфераз в плазме крови отмечено при острых и хронических воспалительных процессах в печени, инфаркте миокарда, некрозе и травме скелетных мышц [1].

Как видно из наших данных, у лиц, находящихся в состоянии абстиненции, наблюдается повышение активности aminотрансфераз: уровень АЛТ повышается на 40,0%; АСТ – на 50,0%. Соотношение АСТ/АЛТ (коэффициент Де Ритиса) повышается до 1,14 ед. (Камышников, 2004). Коэффициент Де Ритиса является индикатором активности гликолизогенеза, который необходим для поддержания адекватного уровня глюкозы в условиях интоксикации [6].

Таким образом, повышение активности aminотрансфераз в плазме крови героиновых наркоманов при абстинентном синдроме можно рассматривать как следствие деструктивных изменений клеточных мембран, связанных с активацией процессов перекисного окисления.

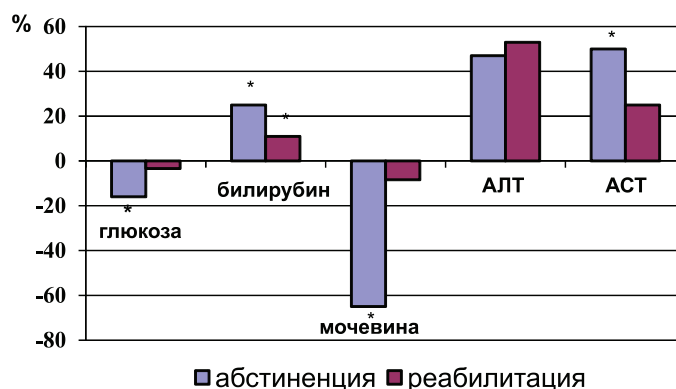
Другим важным биохимическим показателем крови является содержание би-

лирубина – важнейшего пигмента желчи. В условиях переживания абстинентного синдрома у героиновых наркоманов наблюдается его повышение на 25,3% относительно контроля. Вероятно, это связано с увеличением интенсивности гемолиза – распада эритроцитов, поскольку данный пигмент представляет собой результат окисления и распада эритроцитов в ретикуло-эндотелиальной системе под влиянием микросомального фермента гемоксигеназы. Повышение содержания билирубина может быть вызвано нарушением функции печеночных клеток [1].

Гипербилирубинемия может быть также косвенно связана с понижением концентрации альбумина в крови. Будучи водонерастворимым свободный билирубин соединяется с альбумином плазмы, который служит основным транспортером билирубина. Установлено, что каждая молекула

альбумина реагирует с двумя молекулами билирубина (в физиологических условиях 1 г альбумина заключает в себе 17 мг билирубина). Под влиянием ряда экзогенных веществ, а также при ацидотических сдвигах в организме билирубин вытесняется из альбумина плазмы [1].

Известно также, что билирубин способен переводить химически инертный молекулярный кислород в активную, синглетную форму. Синглетный кислород разрушает любые биологические структуры, окисляет липиды мембран, нуклеиновые кислоты, аминокислоты белков. В результате активации им перекисного окисления липидов и отщепления гликопротеинов, а также высокомолекулярных пептидов мембран возникает гемолиз эритроцитов. Исходя из этого, очевиден вклад гипербилирубинемии в развитие оксидативного стресса при абстинентном синдроме.



Динамика биохимических показателей в плазме крови героиновых наркоманов в состоянии абстиненции и на этапе реабилитации

О повышении содержания билирубина в крови при различных видах абстиненции свидетельствуют также литературные данные [7, 8].

Важным биохимическим показателем состояния организма является также содержание мочевины – индикатора интенсивности катаболизма и использования белков [6]. При абстинентном синдроме обнаружен более низкий уровень мочевины, однако не выходящий за пределы физиологической нормы. При трактовке результатов анализа содержания мочевины многие авторы исходят из того, что диета с низким содержанием белка способна уменьшить ее количество в крови до 2,0 ммоль/л. В этой связи, колебание ее значений от 2,5 до 8,3 ммоль/л считается физиологически допустимым [1].

Понижение содержания мочевины в плазме крови может быть результатом компенсации белковой дистрофии за счет интенсификации катаболических процессов.

Важным компонентом крови является глюкоза, используемая клетками в качестве важнейшего энергетического субстрата. В период отмены наркотика ее содержание в крови героиновых наркоманов снижается на 16,4% относительно контроля.

Понижение количества глюкозы в крови при различных видах стресса показано многими авторами. В связи с этим гипогликемия, наблюдаемая у героиновых наркоманов при абстинентном синдроме, является характерной реакцией на стресс.

У героиновых наркоманов, прошедших курс реабилитации, изменения многих показателей носят обратимый характер.

Так, активность АСТ в этих условиях понижается относительно периода абстиненции на 16,7%, однако уровень АЛТ продолжает повышаться в 1,5 раза по отношению к контролю. Изменения в соотношении АЛТ и АСТ отразились на коэффициенте Де Ритиса, который снизился в период

реабилитации до 0,86 по сравнению с контрольным значением.

В постабстинентный период в плазме крови героиновых наркоманов отмечено снижение количества билирубина на 11,4%, что, на наш взгляд, наряду с низким содержанием каталазы и СОД, является дополнительным свидетельством стабилизации эритроцитарных мембран.

После прохождения курса реабилитации содержание глюкозы в крови повышается на 15,2% относительно периода абстиненции и достигает уровня контроля.

Содержание мочевины значительно возрастает (в 2,6 раз) по отношению к периоду абстиненции, что указывает на преобладание анаболических процессов в организме героиновых наркоманов после прохождения реабилитации. Об этом свидетельствует также снижение показателя «общий белок/мочевина» до 6,7.

Таким образом, на основании полученных данных можно заключить, что изучение биохимических показателей крови является дополнительным объективным тестом определения степени нарушений функционального состояния организма героинзависимых.

Список литературы

1. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ; 2004. – 494 с.
2. Кошкина Е.А. Распространенность наркотических заболеваний в Российской Федерации по данным официальной статистики // *Вопр. наркологии*. – 2006. – № 3. – С. 61–67.
3. Лакин Т.Б. Биометрия. – М.: Высшая школа, 1990. – 352 с.
4. Овсянников М.В., Масловский С.Л., Милотина Н.П. Роль окислительного стресса в патогенезе опийной наркомании // *Изв. вузов. Сев.-Кавк. регион. Естеств. науки*. – 2004. – № 5. – С. 42–46.
5. Рабаданова А.И., Черкесова Д.У. Состояние окислительно-антиоксидантной системы и эритроцитарных мембран при абстинентном синдроме героиновых наркоманов // *Наркология*. – 2007. – № 8. – Т. 68. – С. 69–71.
6. Рослый И.М. Биохимия и алкоголизм (VI): роль биохимических показателей плазмы крови в оценке метаболического статуса больных алкоголизмом // *Вопр. наркологии*. – 2005. – № 1. – С. 59–68.
7. Чернобровкина Т.В. Механизм и диагностика патологий печени при употреблении психоактивных веществ у подростков // *Наркология*. – 2003. – № 2. – С. 12–21.
8. Ясникова Е.Е. Закономерности и механизмы редукции патологического влечения к наркотику в динамике героиновой абстиненции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 2006. – 26 с.
9. Lowry O., Rosebrough N., Farr A., Randall R. Protein measurement with folin phenol reagent // *J. Biol. Chem.* – 1951. – № 193(1). – P. 265–275.
10. Paul T. Mildly elevated liver transaminase levels in the asymptomatic patient // *American Family Physician*. – 2005. – Vol. 71. – № 6. – P. 1105–1110.
11. Yakel D.L. Pulmonary Artery Hypertension in Chronic Intravenous Cocaine Users // *Am. Heart. J.* – 1995. – № 130 (2). – P. 398–399.