

На правах рукописи

Фаршатов Расул Салихович

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ
СДВИГОВ ПРИ ОСТРОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Уфа – 2010

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Научный руководитель кандидат медицинских наук, доцент
Савлуков Александр Иванович

Научный консультант доктор медицинских наук, профессор
Кильдебекова Раушания Насгутдиновна

Официальные оппоненты доктор медицинских наук, профессор
Зарудий Феликс Срульевич
доктор медицинских наук, профессор
Мышкин Владимир Александрович

Ведущая организация Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2010 г. в _____ час. на заседании диссертационного совета Д 208.006.03 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию по адресу: 450000 г. Уфа, ул. Ленина, д.3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию по адресу: 450000 г. Уфа, ул. Ленина, д.3.

Автореферат разослан «_____» _____ 2010 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Г.Х. Мирсаева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Злоупотребление алкоголем – всеобщая проблема и является тяжелым бременем для системы здравоохранения государства и общества (Дмитриева Т.Б. и соавт., 2004; NIAAAA Report, 2005). Сохраняется высокая летальность при острых отравлениях алкоголем с тенденцией к увеличению в более чем в 2 раза за последние 10 лет (Бонитенко Ю.Ю. и соавт., 2005; Gude, A. V., et al., 2007).

Проблеме острой алкогольной интоксикации (ОАИ) посвящено достаточно большое число исследований, однако, несмотря на значительное количество терапевтических методов и инвазивных способов детоксикации (плазмаферез, непрямое электрохимическое окисление крови и др.), достигнуть значительного снижения летальности и частоты осложнений не удается (Бонитенко Ю.Ю. и соавт., 2005).

В патогенезе многих социально-значимых болезней, в том числе при острой алкогольной интоксикации большое внимание уделяют окислительному стрессу. При интоксикации этанолом накопление продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) отмечено в печени, миокарде, слизистой оболочке желудка, клетках крови, нервной ткани (Albano E., 2006; Cederbaum A.I. et al., 2009 Ливанов Г.А. и соавт., 2009). В арсенале рекомендуемых при алкогольной интоксикации терапевтических средств препараты метаболического типа действия не применяются (Сергеев О.В., 2006). Препараты с антиоксидантной активностью мексидол и цитофлавин при раздельном применении хорошо изучены при острой алкогольной интоксикации (Воронова Т.А. и соавт., 2006; Ливанов Г.А. и и соавт., 2009). Свойствам глицина как нейропротектора посвящено большое число работ, известно его свойство связывать ацетальдегид (Зубаткина О. В., Малахова М. Я., 2000; Комиссарова Н.Н., 2007). В настоящее время считается, что одним из факторов, влияющих на исход и прогноз интоксикаций психоактивными веществами и этанолом в частности, является токсико-гипоксическая энцефалопатия (Лужников Е.А. и соавт., 2007), в патогенезе которой

активация процессов свободно-радикального окисления и липопероксидация играет существенную роль. Исходя из этого, комбинированное применение препаратов с нейропротективным эффектом с антиоксидантами является перспективным направлением фармакологической коррекции патологических сдвигов при острой алкогольной интоксикации. Исследований, посвященных комбинированному применению нейропротектора глицина и антиоксидантов мексидола и цитофлавина в доступной нам литературе не обнаружено, что и определило актуальность и новизну настоящего исследования.

Цель исследования: экспериментальное и клиническое обоснование эффективности мексидола, цитофлавина, применяемых отдельно и в комбинации с глицином в комплексном лечении больных острой алкогольной интоксикацией.

Задачи исследования

1. Исследовать протекторное действие мексидола, цитофлавина, применяемых отдельно и в комбинации с глицином на выживаемость крыс, относительную массу печени и активность ферментов печеночного происхождения при экспериментальном моделировании острой алкогольной интоксикации.
2. Провести сравнительную оценку влияния мексидола, цитофлавина, применяемых отдельно и в комбинации с глицином на процессы перекисного окисления липидов и активность ферментов антиоксидантной защиты при экспериментальном моделировании острой алкогольной интоксикации.
3. Изучить в клинике влияние мексидола, цитофлавина, применяемых отдельно и в комбинации с глицином у больных острой алкогольной интоксикацией на процессы перекисного окисления липидов и активность ферментов антиоксидантной защиты, показатели газового и кислотно-основного гомеостаза.

4. Оценить с помощью шкал бальной оценки тяжесть общего состояния и динамику ментальных функций у больных острой алкогольной интоксикацией при комплексной терапии с использованием комбинаций мексидола и цитофлавина с глицином.

Новизна исследования

В эксперименте было показано, что использование мексидола, цитофлавина, применяемых отдельно и в комбинации с глицином при острой алкогольной интоксикации, увеличивает выживаемость крыс, уменьшает относительную массу печени и активность ферментов печеночного происхождения, снижает содержание в печени продуктов ПОЛ, повышает активность ферментов антиоксидантной защиты.

Впервые у больных острой алкогольной интоксикацией установлено преимущество комбинации мексидола и глицина, снижающей активность ферментов печеночного происхождения, содержание продуктов ПОЛ в эритроцитах и увеличивающей активность ферментов антиоксидантной защиты.

Доказана эффективность комбинации мексидола и глицина у больных острой алкогольной интоксикацией по восстановлению газового состава крови и кислотно-основного гомеостаза. Впервые установлено, что применение комбинации мексидола и глицина на фоне стандартной терапии позволяет у больных острой алкогольной интоксикацией корригировать когнитивный дефицит через 48 часов. Применение шкалы общего клинического впечатления (Global Clinical Impression-GCI) позволяет объективизировать тяжесть состояния и динамику регресса симптомов острой алкогольной интоксикации.

Научно-практическая значимость исследования заключается в том, что полученные результаты обосновывают эффективность применения мексидола и цитофлавина в комбинации с глицином в качестве протекторов при острых отравлениях этанолом. Показана возможность применения

бальных шкал для оценки эффективности препаратов при острой алкогольной интоксикации.

Полученные данные о механизмах действия мексидола, цитофлавина, глицина отдельно и в комбинации расширяют возможности лечебной тактики для врачей токсикологических, терапевтических и реанимационных отделений. Результаты проведенного исследования могут быть использованы в учебном процессе для студентов образовательных учреждений высшего профессионального образования медицинского профиля и врачей в системе последиplomного образования.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. В эксперименте и клинике доказана эффективность комбинации мексидола и глицина, которая оказывает наилучшее алкопротекторное действие, снижает активность ферментов печеночного происхождения, нормализует систему «перекисное окисление-антиоксидантная защита».

2. У больных с острой алкогольной интоксикацией установлена эффективность комбинации мексидола и глицина в качестве средств коррекции кислотно-основного состояния крови и газового гомеостаза.

3. Мексидол при совместном применении с глицином оказывает позитивное влияние на динамику восстановления ментальных функций у больных с острой алкогольной интоксикацией.

4. Шкала общего клинического впечатления у больных с острой алкогольной интоксикацией позволяет объективно оценить тяжесть состояния и динамику регресса симптомов.

Апробация работы. Основные результаты работы доложены и обсуждены на научных международных конференциях «Фундаментальные и прикладные исследования в медицине» (Париж, Франция, 2009), «Фундаментальные и прикладные проблемы медицины и биологии» (Дубай, ОАИ, 2009), Республиканской конференции молодых ученых Республики Башкортостан с международным участием «Медицинская наука – 2009», посвященной Году Поддержки и развития молодежных инициатив, Дню

медицинского работника» (Уфа, 2009), конференции ученых Республики Башкортостан с международным участием «Научный прорыв - 2009», посвященной Году Поддержки и развития молодежных инициатив, Дню Республики» (Уфа, 2009), на межкафедральном заседании кафедр кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф, фармакологии №1 с курсом клинической фармакологии, кафедры пропедевтики внутренних болезней, кафедры госпитальной терапии №1 в мае 2010 года

Внедрение в практику. Основные результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры медицины катастроф и мобилизационной подготовки здравоохранения, кафедры профессиональных заболеваний, в практической работе ГКБ№21 г. Уфа и ФГУ «1742 военный госпиталь ПУрВО» Минобороны России.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 1 - в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ.

Объем и структура диссертации: Диссертация представлена на 120 страницах машинописного текста, содержит 16 таблиц и 37 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения собственных результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций, библиографического указателя из 217 источников, из них 89 иностранных авторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа представлена экспериментальной и клинической частью. Исследование по характеру простое, без «ослепления» с рандомизацией в соответствии с дизайном.

Экспериментальные исследования проведены на 160 нелинейных белых крысах-самцах массой 200-220 г. Все животные находились на стандартном рационе питания в условиях вивария при t 20-22°C. Животные были распределены на 8 экспериментальных групп: в I группе (интактные крысы, n=20) животные получали 0,9% раствор натрия хлорида

внутрибрюшинно; II группа (n=20) крыс получала внутрибрюшинно 40% этанол в дозе 6 г/кг; в III группе (n=20) животным вводили внутрибрюшинно 40% этанол в дозе 6 г/кг и глицин 1 мг/кг; в IV группа (n=20) – вводили внутрибрюшинно 40% этанол в дозе 6 г/кг и цитофлавин 0,1 мл/кг; в V группе (n=20) – внутрибрюшинно 40% этанол в дозе 6 г/кг и мексидол 25 мг/кг; в VI группе (n=20) – внутрибрюшинно 40% этанол в дозе 6 г/кг, цитофлавин 0,1 мл/кг и глицин 1 мг/кг; в VII группе (n=20) – внутрибрюшинно 40% этанол в дозе 6 г/кг, мексидол 25 мг/кг и глицин 1 мг/кг; в VIII группе (n=20) в качестве референтного препарата вводили внутрибрюшинно α -токоферол в дозе 50 мг/кг.

Каждую дозу испытуемых препаратов крысам вводили в растворе, объем которого не превышал 0,5 мл. Исследуемые антиоксиданты вводили крысам через 40 минут и 24 часа после интоксикации алкоголем. Интактным крысам в те же сроки был введен 0,9% физиологический раствор натрия хлорида. Через 72 часа от начала эксперимента животных забивали под эфирным наркозом методом декапитации. Для исследований забирали кровь животных и кусочки печени для получения гомогенатов ткани.

В клиническое исследование были включены 48 больных острой алкогольной интоксикацией. Диагноз верифицирован в соответствии с классификацией Лужникова Е.А. (1994). Критериями исключения из исследования были острые отравления суррогатами алкоголя, сочетанные отравления, хронический алкоголизм, сопутствующая патология внутренних органов и центральной нервной системы в стадии декомпенсации. Контрольную группу составили 15 практически здоровых доноров Республиканской станции переливания крови, сопоставимые по возрасту и полу. Исследуемые пациенты были распределены методом случайных цифр на 4 группы: I группа (n=12) получала стандартную терапию ОАИ в соответствии с приказом МЗ РФ №140 от 1998 года, критерием адекватной терапии являлись достижение целевых уровней гемодинамических параметров и темпа мочеотделения, II группа (n=12) в стандартную терапию

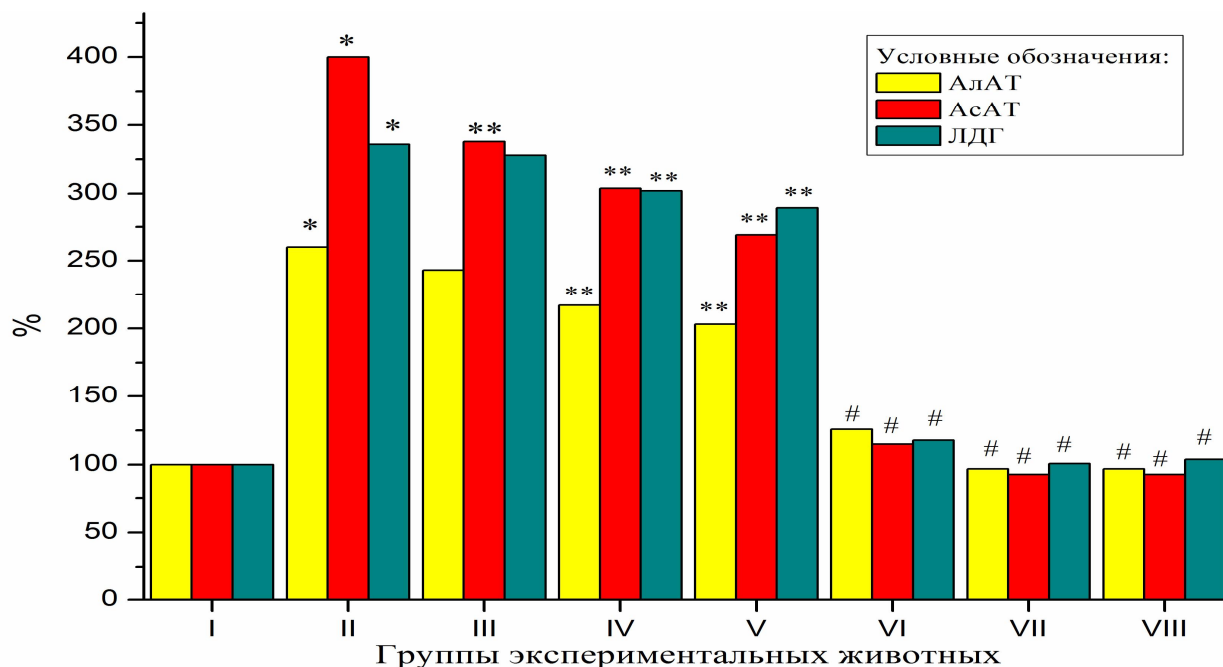
включали глицин в дозе 0,5 г 3 раза в сутки сублингвально, III группа (n=12) в стандартную терапию включали комбинацию препаратов цитофлавин в дозе 20 мл 2 раза в сутки внутривенно капельно на 0,9% растворе натрия хлорида и глицин в дозе 0,5 г 3 раза в сутки сублингвально, IV группа (n=12) – в стандартную терапию включали комбинацию мексидола в дозе 200 мг внутривенно капельно на 0,9% растворе натрия хлорида и глицина в дозе 0,5 г 3 раза в сутки сублингвально. Дозировки препаратов подбирали согласно инструкций по медицинскому применению препаратов, рекомендованных фармкомитетом.

Методы исследования. В плазме крови крыс и больных определяли активность аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы набором стандартных реактивов с использованием анализатора MicroLab-300 фирмы Vital Scientific (Нидерланды). В гомогенатах ткани печени у крыс и в эритроцитах у больных ОАИ определяли содержание продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов, шифовых оснований (по Волчегорскому И.А., 2000), малонового диальдегида по реакции с тиобарбитуровой кислотой (по Карпищенко А.И. 1999), активность ферментов антиоксидантной защиты – каталазы (по Королюк М.А., 1988), супероксиддисмутазы (по Терехиной Н.А. и Петрович Ю.А., 1992), глутатионпероксидазы (D.E.Paglia и W.N.Valentine, 1967). У больных ОАИ в артериализированной капиллярной крови из пальца определяли параметры кислотно-основного состояния (КОС) и газового состава крови: кислотность (pH), концентрацию бикарбоната (AB), напряжение кислорода (pO₂), напряжение углекислого газа (pCO₂) с помощью анализатора «Rapid Lab-865» (фирма «Bayer»), расчетным путем вычисляли дефицит оснований (BE). Ментальные функции больных оценивали по шкале MMSE (адаптирована Захаровым В.В. и Яхно Н.Н., 2004), тяжесть состояния по шкале общего клинического впечатления Global Clinical Impression (Guy H., 1965) в нашей модификации.

Полученные в эксперименте и клинике данные подвергались статистической обработке на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.1 for Windows» (США). В таблицах и тексте приводятся значения медианы исследуемых параметров (Me) и значения 25% (L) и 75% (H) квартилей. Для сравнения зависимых выборок применялся Z-критерий знаков, для сравнения независимых выборок использовали U-критерий Манна-Уитни. Сравнение относительных величин проводили с использованием критерия χ^2 с поправкой Йетса. Искажение достоверности полученных различий при множественных сравнениях предупреждали использованием поправки Бонферони (О.Ю. Реброва, 2002).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты экспериментальной части исследования. На модели интоксикации этанолом выживаемость крыс в контрольной группе была 50%, на фоне применения глицина – 60%, мексидола – 70%, цитофлавина – 70%, комбинации глицин с мексидолом – 90% ($p < 0,01$), глицина с цитофлавином –



Примечание. * -при $p < 0,05$ различие с интактными; ** - при $p < 0,05$ различие с контролем; # - различие с глицином.

Рисунок 1. Активность ферментов печеночного происхождения при острой алкогольной интоксикации

80%, α -токоферола ацетата выживаемость составила – 70%.

На фоне экспериментальной интоксикации этанолом у крыс происходит увеличение относительной массы печени (ОМП) на 68%. Применение глицина снизило ОМП на 5%, мексидола – на 41%, цитофлавина – на 39%, комбинации глицина с мексидолом – на 63%, глицина с цитофлавином – на 59%, α -токоферола ацетата – на 42%.

В эксперименте при ОАИ наблюдалось увеличение активности сывороточных ферментов печеночного происхождения: АлАТ – в 2,6 раз, АсАТ – в 4 раза, ЛДГ – в 3,4 раза и ЩФ – на 27%. Повышение активности АсАТ, АлАТ свидетельствует в пользу цитолитического синдрома, ЩФ – в пользу холестаза (Назаренко И., 2000). Применение «эталонного» антиоксиданта – α -токоферола ацетата уменьшило АсАТ на 93%. АлАТ – на 97%, ЛДГ – на 104%, ЩФ – на 109%. Глицин снижал активность ферментов на 62%, 17%, 8% и 2% соответственно. Как видно из рис.1, позитивная динамика отмечалась при раздельном применении цитофлавина и мексидола, так АсАТ снизилась на 96% и 131%, АлАТ – на 43% и 57%, активность ЛДГ – на 26% и 47% соответственно. Наилучший эффект в эксперименте отмечался при применении комбинации глицина с цитофлавином и глицина с мексидолом: уровень АсАТ снизился на 151% и 307%, АлАТ – на 77% и 163%, ЛДГ – на 171% и 235% соответственно.

В эксперименте и клиническом исследовании было показано, что при ОАИ наблюдается активация процессов ПОЛ и угнетение активности ряда ферментов антиоксидантной защиты. При ОАИ в эксперименте наблюдалось увеличение уровня ДК на 59%, ТБК-РП – на 156%, ШО – на 102% в сравнении с интактными крысами. Применение глицина снизило уровень ДК – на 13% ($p>0,05$), ТБК-РП – на 54% ($p<0,01$), ШО – на 34% ($p<0,05$), применение цитофлавина – на 30% ($p<0,01$), на 88% ($p<0,01$) и на 34% ($p<0,01$) соответственно, мексидола – на 29% ($p<0,01$), на 116% ($p<0,01$) и на 82% ($p<0,01$) соответственно. Использование комбинации цитофлавина с глицином снизило ДК на 50% ($p<0,01$), ТБК-РП – на 131% ($p<0,01$), ШО – на

99% ($p < 0,01$). Лучший эффект был у комбинации мексидола с глицином, при этом ДК снизились на 60% ($p < 0,01$), ТБК-РП – на 154% ($p < 0,01$), ШО – на 102 % ($p < 0,01$).

Результаты анализа ферментов антиоксидантной защиты при моделировании ОАИ в ткани печени показали снижение активности КАТ на 62% ($p < 0,01$), СОД – на 55% ($p < 0,01$) и ГП – на 51% ($p < 0,01$). Применение антиоксиданта α -токоферола ацетат повышало активность КАТ – на 39% ($p < 0,05$), СОД – на 29% ($p < 0,05$) и ГП – на 40% ($p < 0,01$). Цитофлавин и мексидол увеличивали активность ферментов антиоксидантной защиты в равной мере, так, КАТ увеличивалась на 20% ($p > 0,05$) и 26% ($p < 0,05$), СОД – на 20% ($p > 0,05$) и 25% ($p < 0,05$), ГП – на 17% ($p > 0,05$) и 25% ($p < 0,05$). Применение глицина выраженного действия не оказывало на активность антиоксидантной защиты. Комбинация глицина с цитофлавином повышала активность КАТ на 33% ($p < 0,05$), СОД – 19% ($p > 0,05$) и ГП – 37% ($p < 0,05$), применение мексидола с глицином – на 74% ($p < 0,01$), на 73% ($p < 0,01$) и на 71% ($p < 0,01$) соответственно.

Применение мексидола, цитофлавина отдельно и в комбинации с глицином показало, что у глицина отсутствуют гепатозащитные свойства. Различие в эффективности от изолированного применения мексидола и цитофлавина выражалось в увеличении выживаемости крыс при алкогольной интоксикации, снижении уровня ферментемии, выраженности процессов липопероксидации и нормализации биохимических параметров крови. Наиболее эффективной в эксперименте была комбинация глицина и цитофлавина, отмечено достоверное снижение относительной массы печени, уровня ферментемии, содержания продуктов ПОЛ и увеличение активности ферментов антиоксидантной защиты.

Клиническая часть работы. Нами был проведен анализ эффективности применения глицина отдельно и в комбинации с мексидолом и цитофлавином на фоне стандартной терапии у больных ОАИ. Исходный

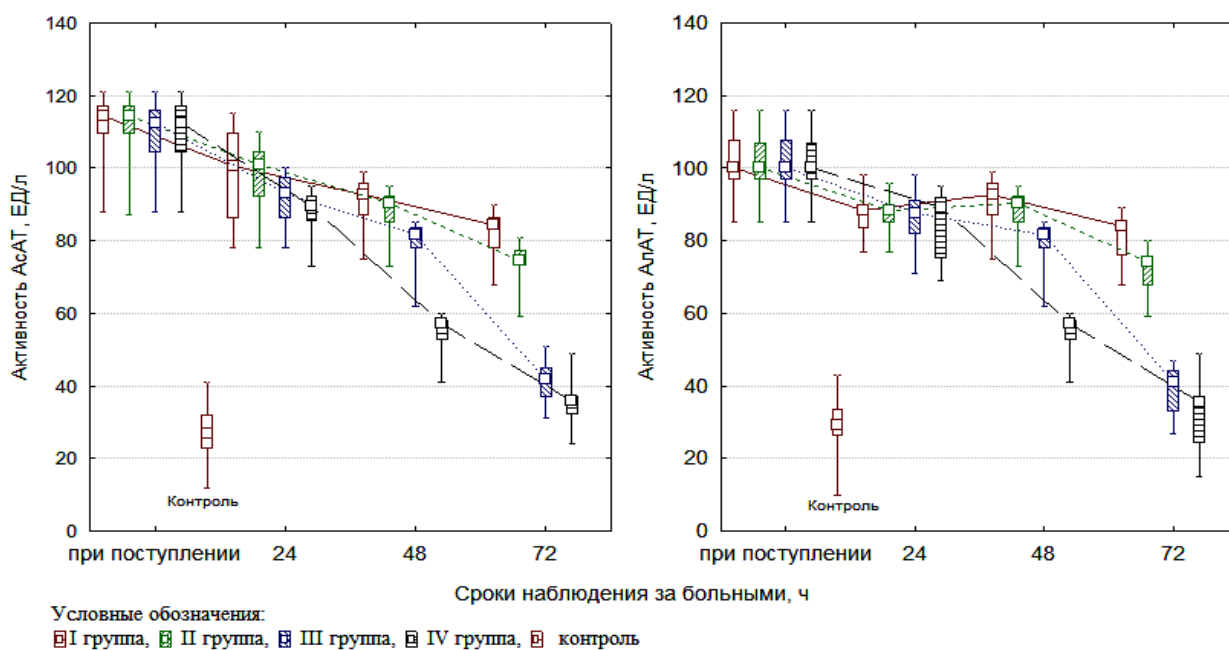


Рисунок 2. Динамика активности АсАТ и АлАТ у больных острой алкогольной интоксикацией

уровень активности ферментов печеночного происхождения был увеличен, АсАТ в 4 раза ($p < 0,01$), АлАТ – в 3,7 раза ($p < 0,01$) соответственно. Активность ЛДГ исходно увеличивалась в 3,4 раза ($p < 0,01$), ЩФ – на 12% ($p > 0,05$), через 72 часа уровень этих ферментов во всех группах возвращался к норме и посуточная динамика их не анализировалась.

Как видно из результатов исследования экспериментальная ОАИ модель согласуется с клиническими данными. Выявленная нами закономерность согласуется с мнением Ливанова Г.А. и соавт. (2009) об участии свободно-радикального окисления и процессов липопероксидации в неспецифическом механизме токсического действия этанола. При стандартной терапии у больных ОАИ через 24 часа изменения активности АлАТ и АсАТ не наблюдалось, а через 48 часов уровень ферментов снизился. В группе, где применялась комбинация глицина и мексидола, у всех больных через 72 часа наблюдалась нормализация АсАТ и АлАТ, а применение комбинации глицина и цитофлавина – только у 50% больных ОАИ уровень ферментов нормализовался.

У больных ОАИ отмечалось накопление продуктов ПОЛ: ДК увеличились на 39%, ТБК-РП – на 118%, ШО – на 92% в сравнении с

контролем. Стандартная терапия не восстанавливала уровень продуктов ПОЛ до референтных значений (Табл. 1). Применение глицина снижало ДК на 8% ($p > 0,05$), ТБК-РП – на 80% ($p < 0,01$), ШО – на 64% ($p < 0,01$) в сравнении с контролем. Использование комбинации цитофлавина с глицином снизило содержание продуктов ПОЛ на 23% ($p > 0,05$), 124% ($p < 0,01$) и 94% ($p < 0,01$) соответственно. Лучший эффект был при комбинации мексидола с глицином, при этом ДК снизились на 37% ($p < 0,05$), ТБК-РП – на 118% ($p < 0,01$), ШО – на 90% ($p < 0,01$).

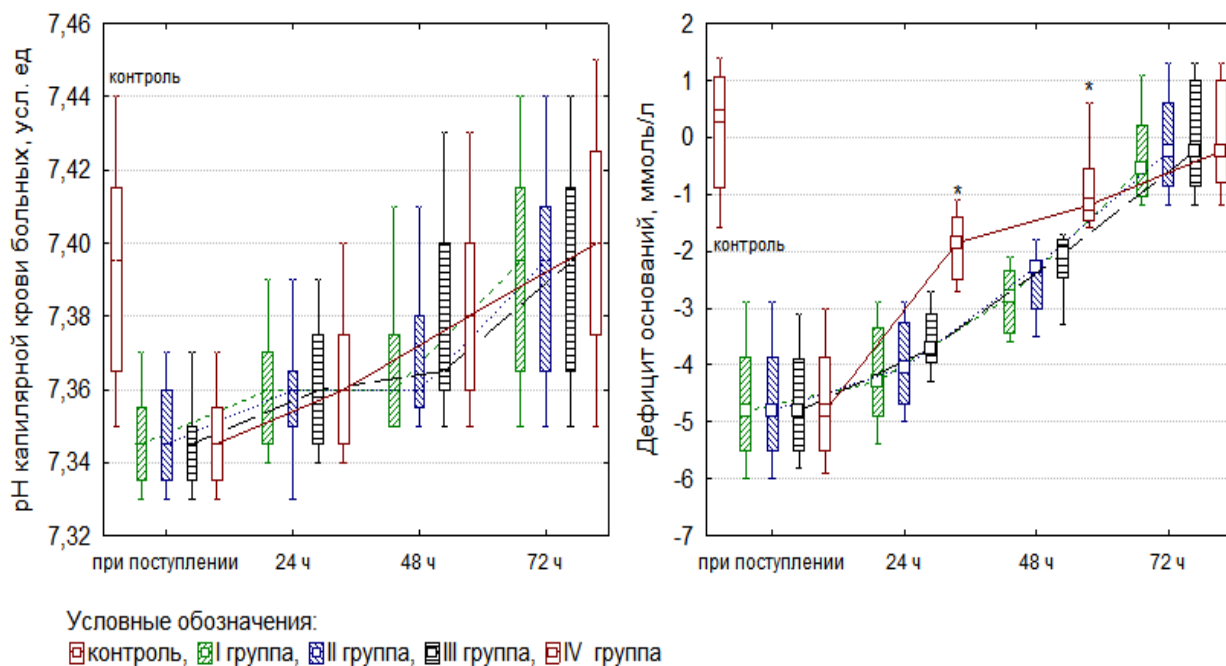
Исходный уровень активности ферментов антиоксидантной защиты у больных ОАИ снижалась: КАТ – на 65% ($p < 0,01$), СОД – на 39% ($p < 0,01$) и ГП – на 62% ($p < 0,01$). Применение стандартной терапии и глицина на фоне стандартной терапии не оказывало выраженного действия на состояние антиоксидантной защиты. Комбинации глицина с цитофлавином и глицина с мексидолом повышала активность КАТ на 56% ($p < 0,01$) и 59% ($p < 0,01$), СОД – на 40% ($p < 0,01$) и 40% ($p < 0,01$), ГП – на 62% ($p < 0,01$) и 69% ($p < 0,01$) соответственно. В клиническом исследовании мы выявили сходное влияние комбинаций глицина с цитофлавином и глицина с мексидолом на состояние антиоксидантной защиты, но при этом снижение уровня продуктов ПОЛ во втором случае было более существенным, что возможно объяснить способностью молекулы эмоксипина подавлять процессы липопероксидации без влияния на активность ферментов антиоксидантной защиты.

У больных ОАИ наблюдались выраженные нарушения кислотно-основного состояния и газового состава крови в виде смешанного ацидоза, гипоксемии и гипокарбии. Показатель рН крови при ОАИ в динамике уже через 48 часов достигал референтных значений. Более информативным был показатель ВЕ, исходный уровень которого свидетельствовал о дефиците оснований. При стандартной терапии ОАИ восстановление ВЕ до референтных значений наступало через 72 часа. Применение глицина и комбинации цитофлавина с глицином при ОАИ приводило к нормализации указанных параметров также через 72 часа.

Таблица 1 - Содержание продуктов липопероксидации и активность ферментов антиоксидантной защиты в крови больных острой алкогольной интоксикацией

Показатель	Стат. индексы	Контроль (n=15)	При поступлении (n=48)	Уровень показателя в группах через 72 часа			
				I группа (n=12)	II группа (n=12)	III группа (n=12)	IV группа (n=12)
ДК, мкмоль/л	Me	5,02	6,98*	6,33	6,56	5,90**/***	5,10**/***
	L-N	5,0-5,04	6,96-7,0	6,31-6,35	6,55-6,58	5,87-5,91	5,09-5,11
	%	100	139	126	131	116	102
ТБК-РП, мкмоль/л	Me	0,34	0,74*	0,67**	0,47**	0,32**/***	0,34**/***
	L-N	0,33-0,35	0,73-0,76	0,64-0,68	0,46-0,49	0,30-0,33	0,32-0,35
	%	100	218	197	138	94	100
ШО, мкмоль/л	Me	2,65	5,08*	4,02**	3,40**	2,61**/***	2,71**/***
	L-N	2,64-2,66	5,07-5,09	3,99-4,03	3,39-3,41	2,59-2,62	2,70-2,73
	%	100	192	152	128	98	102
КАТ, усл. ед./г Hb	Me	62,6	21,8*	30,6	36,6**	57,2**/***	59,1**/***
	L-N	61,7-63,9	20,3-22,5	28,8-31,7	36,1-37,1	56,7-57,8	58,5-59,8
	%	100	35	49	58	91	94
СОД, усл. ед./г Hb	Me	0,74	0,45*	0,54	0,60	0,72**/***	0,73**/***
	L-N	0,70-0,86	0,43-0,47	0,52-0,56	0,56-0,63	0,70-0,73	0,71-0,74
	%	100	61	73	83	101	101
ГП, усл. ед./г Hb	Me	70,5	26,8*	33,1	43,0**	70,5**/***	75,4**/***
	L-N	56,9-81,2	25,3-27,5	32,3-34,0	42,1-44,2	68,9-71,4	74,5-76,3
	%	100	38	47	61	100	107

Примечание: * - при $p < 0,05$ различие с контролем; ** - при $p < 0,05$ различие с уровне при поступлении; *** - при $p < 0,05$ различие с I группой.



Примечание: * - при $p < 0,05$ различие с контролем

Рис. 3. Динамика рН крови и дефицита оснований у больных острой алкогольной интоксикации

В работах Ливанова Г.А. и соавт. (2006) показан эффект цитофлавина для коррекции паттернов газообеспечения в организме больных острой алкогольной интоксикацией, что нашло подтверждение по результатам проведенного нами исследования.

Комбинация глицина и мексидола у больных ОАИ показала наилучшие результаты и уже через 48 часов у всех больных данной группы ВЕ нормализовался. У больных ОАИ были когнитивные расстройства в результате токсико-гипоксической энцефалопатии, преимущественно поражались следующие паттерны: речь (75%), память (95%), восприятие (10%), концентрация внимания и счет (100%), ориентировка во времени (10%) и месте (20%). По данным шкалы MMSE, стандартная терапия больных ОАИ приводила к уменьшению выраженности когнитивного дефицита, но не нормализовала ментальные функции даже через 72 часа (рис. 3). Применение нейропротектора глицина в первые 24 часа ухудшало ментальные функции больных, затем наблюдалось их восстановление, без достоверных преимуществ перед стандартной терапией. Причиной

ухудшения ментальных функций по мнению Федина И.А. и соавт. (2001) может быть ГАМК-эргическое действие глицина и как следствие - седативный эффект на фоне имеющегося депримирующего действия этанола на ЦНС. В клиническом исследовании глицин не имел преимуществ перед

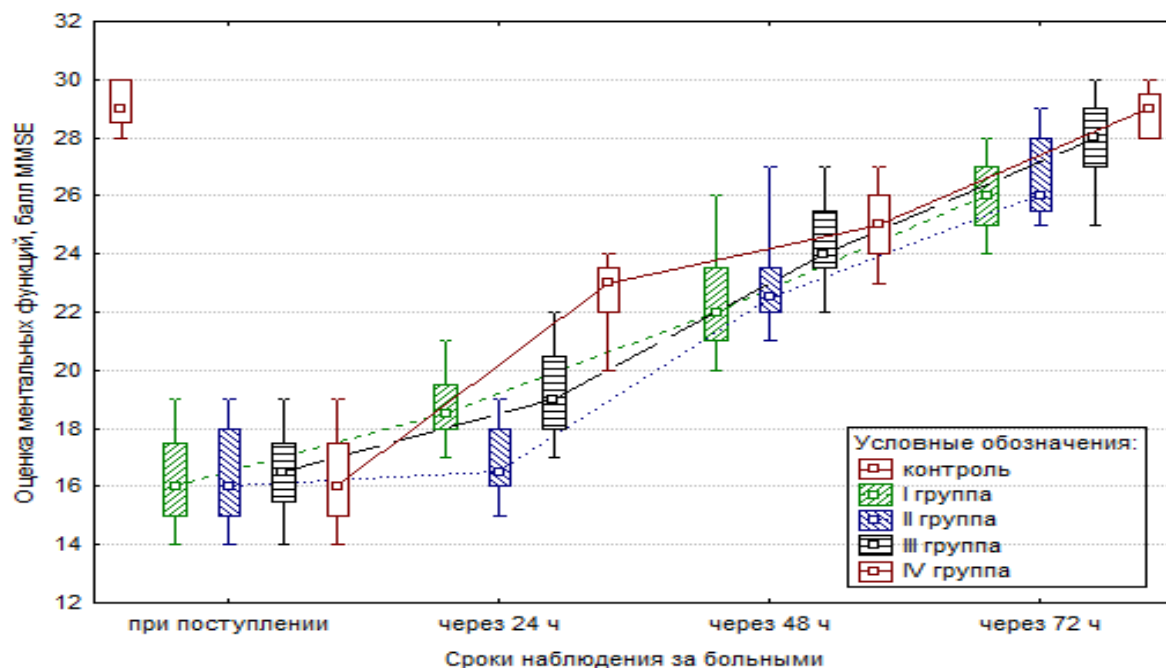


Рисунок 3. Динамика ментальных функций больных острой алкогольной интоксикацией

стандартной терапией ОАИ, оказывая схожее с ней влияние на параметры КОС и газового состава крови. Применение комбинации цитофлавина и глицина у больных ОАИ приводило к улучшению когнитивных функций, однако через 72 часа полного восстановления не наблюдалось. Результаты наших исследований согласуются с данными Батоциреновой Х.В. (2009), которая изучала когнитивные функции при ОАИ на фоне раздельного применения цитофлавина. У больных ОАИ применение комбинации глицина и мексидола за счет синергизма нейропротективных свойств уменьшило выраженность когнитивных расстройств уже через 24 часа, превосходя стандартной терапии и добавления к ней глицина и комбинации глицина с цитофлавином.

Для оценки тяжести состояния больных ОАИ и динамики регресса симптомов применяли шкалу GCI в нашей модификации. При поступлении

54% больных ОАИ получили оценку 4 балла по шкале GCI-S, 21% - 3 балла и 17% - 5 баллов, в динамике наблюдалось улучшение клинического состояния больных ОАИ наиболее эффективной была комбинация глицина с мексидолом в сравнении с группой стандартной терапии. Через 72 часа определилось выраженное преимущество комбинации глицина с мексидолом в сравнении с группой, где применяли стандартную терапию ($p < 0,05$).

Для оценки регресса симптомов ОАИ на фоне стандартной терапии и в комбинации глицина с мексидолом и глицина с цитофлавином мы использовали подшкалу GCI-I. Как видно из данных таблицы 2, через 24 часа в I - III группе изменений не наблюдалось, в IV группе у больных ОАИ

Таблица 2 - Оценка тяжести заболевания и регресса симптомов по шкале Global Clinical Impression (подшкалы Severity и Improvement)

Группа больных	Стат. индексы	Время наблюдения, ч			
		Исходно	24	48	72
Тяжесть симптомов (GCI-S)					
I группа («стандартная терапия»), n=12	Me L, H	4,0 3,5 - 5,0	4,0 3,5 - 4,5	3,3 3,0 - 3,5	1,9 1,5 - 2,5
II группа («глицин»), n=12	Me L, H	4,0 3,5 - 5,0	3,8 3,0 - 4,0	3,2 3,0 - 3,0	1,7 1,0 - 2,0
III группа («цитоплафин + глицин»), n=12	Me L, H	4,0 3,5 - 5,0	3,6 3,0 - 4,0	3,1 3,0 - 3,0	1,2 1,0 - 2,0
IV группа («мексидол + глицин»), n=12	Me L, H	4,0 3,5 - 5,0	3,3 3,0 - 4,0	2,9 3,0 - 3,0	0,75* 0,5 - 1,0
Динамика регресса симптомов (GCI-I)					
I группа («стандартная терапия»), n=12	Me L, H	-	4,3 4,0 - 4,5	2,8 2,0 - 3,0	1,6 1,0 - 2,0
II группа («глицин»), n=12	Me L, H	-	3,8 3,5 - 4,0	2,5 2,0 - 3,0	1,4 1,0 - 2,0
III группа («цитоплафин + глицин»), n=12	Me L, H	-	3,6 3,0 - 4,0	2,2 2,0 - 2,5	1,3 1,0 - 1,5
IV группа («мексидол + глицин»), n=12	Me L, H	-	3,1* 3,0 - 3,5	1,8 1,5 - 2,0	1,1 1,0 - 1,0

Примечание. Me – медиана значений, L – 25% квартиль, H – 75% квартиль, * - различие с I группой при $p < 0,05$.

уже через 24 часа было отмечено «улучшение состояния» (3 балла по GCI-I). В IV группе через 48 и 72 часа отмечался более выраженный регресс симптомов заболевания в сравнении с I-III группами ($p > 0,05$).

Как видно из представленных данных, наилучшая эффективность отмечалась при применении комбинации глицина с мексидолом на фоне стандартной терапии ОАИ. Таким образом, результаты экспериментального и клинического исследования показывают, что при ОАИ наблюдалось повышение уровня ряда ферментов печеночного происхождения, продуктов липопероксидации, угнетение активности ферментов антиоксидантной защиты, расстройства кислотно-основного и газового состава крови из-за токсических эффектов этанола и продуктов его метаболизма. Применение препаратов с антиоксидантной активностью, мексидола и цитофлавина в комбинации с глицином, позволяет нормализовать активность ферментов печеночного происхождения в сыворотке крови, снизить уровень продуктов пероксидации липидов и восстановить активность ферментов антиоксидантной защиты. Комплексные мероприятия позволяют у больных ОАИ улучшить общее состояние больных и восстановить ментальные функции.

ВЫВОДЫ

1. На модели острой алкогольной интоксикации мексидол и цитофлавин при отдельном применении увеличивали выживаемость крыс до 70%, комбинация мексидола с глицином и цитофлавина с глицином – до 90% и 80% соответственно. Наилучший защитный эффект наблюдался у данной комбинации по уменьшению относительной массы печени и ферментов печеночного происхождения.
2. Мексидол, цитофлавин, применяемые отдельно и в комбинации с глицином оказывают ингибирующее действие на процессы перекисного окисления липидов и повышают активность ферментов антиоксидантной защиты на модели острой алкогольной интоксикации, а их нормализация

этих показателей отмечалась только при применении мексидола с глицином, что подтверждалось клиническими исследованиями.

3. У больных острой алкогольной интоксикацией наблюдается смешанный ацидоз с гипоксемией и гипокарбией. Применение комбинации мексидола с глицином на фоне стандартной терапии восстанавливает кислотно-основной и газовый гомеостаз через 48 часов.

4. У больных острой алкогольной интоксикацией через 72 часа сохраняется когнитивный дефицит, комбинация мексидола с глицином на фоне стандартной терапии восстанавливает ментальные функции через 48 часов.

5. Шкала общего клинического впечатления (Global Clinical Impression) показала наилучший терапевтический эффект комбинации мексидола с глицином на фоне стандартной терапии

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В алгоритм лечения больных с острой алкогольной интоксикацией рекомендуется включать комбинацию мексидола с глицином для восстановления равновесия в системе «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита», нормализации активности ферментов печеночного происхождения, кислотно-основного и газового гомеостаза
2. Для комплексной оценки функционально-метаболических нарушений при острой алкогольной интоксикации рекомендуется определять дефицит оснований, парциальное напряжение кислорода и парциальное напряжение углекислого газа через 24 и 48 часов терапии, а уровень АсАТ и АлАТ – при поступлении и через 72 часа.
3. Для оценки эффективности проводимой терапии и тяжести состояния больных с острой алкогольной интоксикацией рекомендуется применение шкалы общего клинического впечатления.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Коррекция процессов перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты мексидолом и глицином при токсическом действии этанола/А.И. Савлуков, Р.Н. Кильдебекова, Р.С. Фаршатов// **Саратовский медицинский журнал.**– 2009. - №5. – С.12-13.
2. Фаршатов Р.С. Коррекция глицином перекисного окисления липидов и поражения системы антиоксидантной защиты при интоксикации этанолом/ Фаршатов Р.С. Кильдебекова Р.Н., Савлуков А.И. //Материалы Республиканской конференции молодых ученых Республики Башкортостан с международным участием «Медицинская наука-2009», посвященной Году Поддержки и развития молодежных инициатив, Дню Медицинского работника. – Уфа: Изд-во ГОУ ВПО «БГМУ», 2009. – С. 157 – 159. (Соавт.
3. Фаршатов Р.С. Кислотная резистентность эритроцитов как маркер повреждения биологических мембран клеток при интоксикации этанолом/ Р.С. Фаршатов// Материалы Республиканской конференции молодых ученых Республики Башкортостан с международным участием «Медицинская наука-2009», посвященной Году Поддержки и развития молодежных инициатив, Дню Медицинского работника. – Уфа: Изд-во ГОУ ВПО «БГМУ», 2009. – 167 с.
4. Некоторые биохимические параметры крови у больных острой алкогольной интоксикацией и их связь с выраженностью гипоксии/ Р.С. Фаршатов, Р.Н. Кильдебекова, А.И. Савлуков//Фундаментальные исследования. – 2009. – №8. – С. 61-62.
5. Интоксикация этанолом: профиль больного/ Р.С. Фаршатов, А.И. Савлуков, Р.Н. Кильдебекова, А.А. Первеев//Сборник научных трудов конференции ученых Республики Башкортостан с международным участием «Научный прорыв -2009», посвященной Году Поддержки и развития молодежных инициатив. Дню Республики. – Уфа, Изд-во БГМУ, 2009. – С.137-140.
6. Изменение морфометрических параметров печени крыс при острой интоксикации этанолом и их коррекция антиоксидантами/ Р.С. Фаршатов, А.И. Савлуков, Р.Н. Кильдебекова/Сборник научных трудов конференции ученых Республики Башкортостан с международным участием «Научный прорыв -2009», посвященной Году Поддержки и развития молодежных инициатив. Дню Республики. – Уфа, Изд-во БГМУ, 2009. – С. 27-30. (соавт.)
7. Влияние мексидола, цитофлавина, глицина отдельно и в комбинации на выживаемость крыс на модели острой алкогольной/А.И. Савлуков, Р.С. Фаршатов, Р.Н. Кильдебекова //Сборник научных трудов конференции ученых Республики Башкортостан с международным участием «Научный прорыв -2009», посвященной Году Поддержки и развития молодежных инициатив. Дню Республики. – Уфа, Изд-во БГМУ, 2009. – С. 25-27.
8. Оценка вегетативного обеспечения у больных острым отравлением этанолом с использованием монитора анестезиологического МПР-6-03/ Р.С.

Фаршатов, Р.Н. Кильдебеква, А.И. Савлуков // Естественные и технические науки. – 2009. - №5 (43). – С.157-161.

9. Оценка тяжести больных острым отравлением этанолом по данным анкеты «ПАС» (постинтоксикационный алкогольный синдром) /Р.С. Фаршатов, А.И. Савлуков, Р.Н. Кильдебеква //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2009. – №7. – С. 24-25.

10. Оценка тяжести больных с острой алкогольной интоксикацией с использованием шкалы общего клинического впечатления (Global Clinical Impression scale)/ Р.С. Фаршатов, А.И.Савлуков, Р.Н.Кильдебеква, Р.Х.Алмаев //Успехи современного естествознания. – 2010. - №9. – С. 146-147.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ОАИ	- острая алкогольная интоксикация
АлАТ	- аланиновая аминотрансфераза
АсАТ	- аспарагиновая аминотрансфераза
ЛДГ	- лактатдегидрогеназа
ЩФ	- щелочная фосфатаза
ПОЛ	- перекисное окисление липидов
ДК	- диеновые конъюгаты
ТБК-РП	- продукты, реагирующие с 2-тиобритуровой кислотой
ШО	- шиффовы основания
КАТ	- каталаза
СОД	- супероксиддисмутаза
ГП	- глутатионпероксидаза
рН	- кислотность
ВЕ	- дефицит оснований