

КУПИРОВАНИЕ ЦИТОЛИТИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ ДЕЛИРИИ ПУТЁМ КОМПЛЕКСНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ МОНИТОРНОГО ОЧИЩЕНИЯ КИШЕЧНИКА И АМПЛИПУЛЬСОТЕРАПИИ

Д.Б. Виноградов*, **И.В. Паначёв***, **Б.В. Изаровский***,
А.И. Синицкий, **Д.А. Козочкин**, **О.Б. Цейликман**

ЮУрГУ; *Челябинская областная клиническая наркологическая больница, г. Челябинск

Развитие алкогольного делирия характеризуется формированием цитолитического синдрома. Механизмом, обуславливающим купирование цитолитического синдрома при алкогольном делирии, является мембрано-протекторное действие мониторингового очищения кишечника и амплипульсотерапии.

Ключевые слова: алкогольный делирий, мониторинговое очищение кишечника, амплипульсотерапия.

Длительный опыт практической наркологии свидетельствует о том, что активный поиск новых подходов к терапии алкогольного психоза способствует улучшению результатов лечения [2, 5]. Поэтому именно при алкогольном делирии большинство исследователей предпочитает выходить за рамки симптоматических подходов терапии и активно ведут поиск патогенетического подходов лечения. В связи с существованием порочного круга между нарушениями функций печени и нарушениями функций нервной системы, заслуживает внимание роль алкогольного поражения печени в патогенезе делирия. Нарушения функции печени связаны с непосредственным повреждающим действием этанола на гепатоциты, реализуемым через индукцию изоформы цитохрома P450 CYP2E, сцепленной с генерацией активных форм кислорода [1]. Вследствие этого в органе появляются очаги альтерации, играющие ключевую роль в формировании алкогольного (токсического) гепатита. В итоге происходит развитие цитолитического синдрома или синдрома нарушения целостности гепатоцитов, обусловленного нарушением проницаемости клеточных мембран, распадом мембранных структур, некрозом гепатоцитов и выходом в плазму ферментов. Развитие цитолитического синдрома также может быть опосредована способностью этанола усиливать транслокацию в кровоток грамм-негативной микрофлоры кишечника и бактериотоксинов, что сопровождается развитием вторичной воспалительной реакции, повышенной продукцией свободных радикалов и некротическими изменениями в органе [1]. Поэтому корригирование функционирования желудочно-кишечного тракта при алкогольном делирии может привести к гепатопротекторному действию за счёт купирования цитолитического синдрома. В качестве корригирующего средства можно использовать физиотерапевтический комплекс, состоящий из мониторингового очищения ки-

шечника и амплипульсотерапии, позволяющей купировать атонию кишечника. Целью данного исследования являлось изучение способности мониторингового очищения кишечника и амплипульсотерапии купировать цитолитический синдром в печени.

Материалы и методы. Клинико-лабораторному исследованию подверглись 53 больных мужского пола в возрасте 23–55 лет с алкоголизмом 2–3 стадии и явлениями вегетативной нейропатии. Больным в комплекс мероприятий неотложной наркологической помощи были включены мониторинговое очищение кишечника (МОК; аппарат гидроколонтотерапии Clearwater PPC-101, USA) и амплипульсотерапия в режиме электростимуляции мышц передней и задней группы бедра и задней группы мышц голени – симметрично. МОК проводилась на 2–4 день госпитализации путём орошения водой просвета толстого кишечника в диапазоне температур 35,5–37,9 °С при суммарном объеме инстилляций – 55–65 л, являющимся дополнительным фактором «объемного» раздражения и стимуляции, что благоприятствует температурной стимуляции перистальтики и восстановлению тонуса кишечной трубки. Электростимуляция с использованием аппарата «Амплипульс-5» (ОАО «Электроаппарат», г. Брянск, Россия) в режиме I, род работы II, с частотой модуляции 10 Гц, глубиной модуляции 100 %, длительностью одной процедуры 5 минут на каждую группу мышц симметрично начиналась сразу после ликвидации острых психотических проявлений. Синхронизирующая по частоте и фазе стимуляция, как массивное воздействие сигналов одинаковой сенсорной модальности позволяет нарушить устойчивость авитального динамического стереотипа и перевести биологическую систему в новое метаболическое состояние. При этом в первые три процедуры использовалась сила тока 95–100 мА, а с 4 по 7 процедуру 45–60 мА. До начала лечения и после за-

вершения последней процедуры осуществлялось взятие крови из локтевой вены. В сыворотке крови определялось содержание общего билирубина, тимоловой пробы, аланинаминотрансферазы (АлТ), аспартатаминотрансферазы (АсТ), гама-глутамат транспептидазы (ГТП) [3]. Дополнительно исследовалось содержание мембраносвязанного гемоглобина как маркера деструкции мембраны. По методике И.А. Волчегорского и соавт. [7] в крови определялось содержание первичных (диеновые конъюгаты) и вторичных (кетодиены и сопряжённые триены) молекулярных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Содержание конечных продуктов ПОЛ – Шиффовых оснований определялось по методике Е.И. Львовской и соавт. [8]. Каталазную активность крови определяли по методу М.А. Королюк и соавт. [4], основанному на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс. Статистически значимые различия определяли с использованием непараметрического критерия Wilcoxon для связанных выборок.

Результаты и обсуждение. По данным функциональных проб печени, цитолитический синдром у больных алкогольным делирием выражался увеличением активности АлТ, АсТ, ГТП и ЩФ (табл. 1).

После проведения МОК и на фоне дебюта амплипульсотерапии отмечалась редукция клинических симптомов заболевания, что проявлялось в быстром купировании лихорадки, анорексии, рвоты и постепенном исчезновении асцита (14–18 сутки с момента дебюта терапии). Это сопровождалось снижением выраженности гипербилирубинемии, уменьшением значения показателя тимоловой пробы и активности органо-специфичных ферментов – АлТ, АсТ, ГТП и ЩФ, что можно интерпретировать как смягчение органо-деструктивных процессов в печени. Механизмом, обуславливающим купирование цитолитического синдрома при алкогольном делирии, может быть мембрано-протекторное действие данного физиотерапевтического комплекса. О наличии у комплексного воздействия МОК и амплипульсотерапии мембранопротекторного действия также сви-

детельствует снижение относительного содержания мембраносвязанного гемоглобина с $4,64 \pm 0,38 \%$ до $2,88 \pm 0,15 \%$ ($n = 35$; $P = 0,024$, Wil). Известно, что данная разновидность гемоглобина находится в составе везикул, сформированных из компонентов эритроцитарной мембраны [9, 10]. Основной причиной формирования мембранных везикул эритроцитов является окислительный стресс, который может сформироваться как в результате действия экстремальных факторов, так и в ходе естественного старения эритроцитов. Поэтому мы склонны интерпретировать факт сниженного содержания мембраносвязанного гемоглобина при комплексном воздействии МОК и амплипульсотерапии как проявление мембраностабилизирующего действия данного физиотерапевтического комплекса. Мембранопротекторное действие МОК и амплипульсотерапии может быть обусловлено повышением мощности антиоксидантных систем и снижением уровня свободно-радикального окисления. Проведение МОК на фоне дебюта амплипульсотерапии привело к дополнительному снижению в эритроцитах содержания гептан-растворимых первичных продуктов ПОЛ с $0,894 \pm 0,024$ условных единиц окисления (у.е.о.) до $0,79 \pm 0,032$ у.е.о. после лечения ($n = 35$; $P = 0,037$, Wil), а также гептан-растворимых Шиффовых оснований с $0,02 \pm 0,0031$ у.е.о. до $0,01 \pm 0,0014$ после лечения ($n = 35$; $P = 0,025$, Wil). Проведение МОК с амплипульсотерапией привело к снижению в плазме крови содержания конечных продуктов липопероксидации – гептан-растворимых Шиффовых оснований с одновременным увеличением содержания первичных продуктов ПОЛ – гептан-растворимых диеновых конъюгатов (табл. 2).

При обсуждении полученных результатов уместно обратить внимание на способность данного терапевтического комплекса эффективно корригировать нарушения абдоминального крово- и лимфообращения. В связи с этим уместно отметить увеличение содержания гептан-растворимых диеновых конъюгатов. Эта категория продуктов липопероксидации является наименее токсичной и обладает способностью регулировать гемодинамику. Важно отметить, что одновременно снижено

Изменения биохимических показателей сыворотки крови после МОК и амплипульсотерапии

Таблица 1

Показатель	До терапии (M ± m)	После терапии (M ± m)
Общий билирубин, мкмоль/л	24,61 ± 0,87	14,46 ± 0,52*
Тимоловая проба, усл. ед.	4,65 ± 0,2	1,94 ± 0,14*
АлТ, ед./л	89,62 ± 2,49	35,34 ± 0,91*
АсТ, ед./л	85,25 ± 2,27	30,78 ± 1,47*
ГТП, ед./л	225,95 ± 40,81	111,85 ± 19,14*
ЩФ, ед./л	134,34 ± 8,02	121,16 ± 5,65*
ТГ, ммоль/л	1,29 ± 0,1	1,42 ± 0,09
Холестерин, ммоль/л	4,80 ± 0,16	4,55 ± 0,14*

Примечание. * Статистически значимые различия определяли с использованием непараметрического критерия Wilcoxon для связанных выборок.

Таблица 2

Каталазная активность и содержание молекулярных продуктов ПОЛ
в эритроцитах пациентов с алкогольным делирием

Показатель	Контроль (n = 10)	До лечения (n = 35)
Каталаза крови, Кат / г Нв /мин	0,41 ± 0,11	0,97 ± 0,04*
Первичные продукты ПОЛ (гептановая фаза)	1,03 ± 0,06	0,89 ± 0,02*
Вторичные продукты ПОЛ (гептановая фаза)	0,28 ± 0,19	0,07 ± 0,005*
Первичные продукты ПОЛ (изопропанольная фаза)	0,89 ± 0,03	0,85 ± 0,044*
Вторичные продукты ПОЛ (изопропанольная фаза)	0,20 ± 0,01	0,15 ± 0,02*
Первичные продукты ПОЛ (изопропанольная фаза, индукция Fe ²⁺ / аскорбат)	1,29 ± 0,04	1,45 ± 0,06*
Вторичные продукты ПОЛ (изопропанольная фаза, индукция Fe ²⁺ / аскорбат)	5,11 ± 0,27	9,92 ± 1,07*

Примечание. Количество продуктов ПОЛ выражено в единицах индекса окисления E₂₃₂/E₂₂₀ – первичные, E₂₇₈/E₂₂₀ – вторичные продукты ПОЛ; * – статистически значимые отличия (непараметрический критерий Манна-Уитни для независимых выборок).

содержание высокотоксичных конечных продуктов ПОЛ – Шиффовых оснований [6, 7]. Безусловно, для понимания природы разнонаправленных изменений содержания этих категорий продуктов ПОЛ требуются дальнейшие исследования. В связи с этим уместно обратить внимание на имеющиеся в литературе данные о наличии положительной корреляционной связи между содержанием витамина Е и диеновыми конъюгатами у крыс хронически потребляющих этанол. Это позволило предположить, что в ответ на умеренную активацию ПОЛ возможно усиление антиоксидантной защиты, способствующей снижению содержания вторичных и конечных продуктов ПОЛ.

Выводы

1. Способность мониторингового очищения кишечника и амплипульсотерапии обладать гепатопротекторным действием при лечении алкогольного делирия основана на купировании цитолитического синдрома.

2. Купирование цитолитического синдрома при проведении мониторингового очищения кишечника и амплипульсотерапии связано с мембранопротекторным действием данного физиотерапевтического комплекса.

3. Мембрано-протекторное действие мониторингового очищения кишечника и амплипульсотерапии связано со способностью данного физиотерапевтического комплекса снижать содержание наиболее токсичных молекулярных продуктов ПОЛ.

Исследования выполнены в рамках реализации ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 гг.»

Литература

1. Альтишулер, В.Б. Клинические особенности алкоголизма у больных с патологией печени / В.Б. Альтишулер, Т.Ю. Абдуллаев // Вопросы наркологии. – 2001. – № 1. – С. 33–41.

2. Кекелидзе, З.И. Тяжёлый алкогольный делирий / З.И. Кекелидзе, А.М. Земсков, Б.А. Фильмонов // Русский медицинский журнал. – 1998. – Т. 6, № 2. – С. 103–108.

3. Колб, В.Г. Клиническая биохимия: пособие для врачей лаборантов / В.Г. Колб, В.С. Камышников. – Минск, 1976. – 311 с.

4. Королюк, М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.

5. Лекарственные средства в клинике алкоголизма и наркоманий: руководство для врачей / А.Г. Гофман, А.П. Музыченко, Г. Энтин и др. – М.: РГМУ, 1999. – 106 с.

6. Львовская, Е.И. Нарушение процессов липидной перекисидации при термической травме и патогенетическое обоснование лечения антиоксидантами из плазмы крови: дис. ... д-ра мед. наук / Е.И. Львовская. – Челябинск, 1998. – 261 с.

7. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови / И.А. Волчегорский, А.Г. Налимов, Б.Г. Яровинский, Р.И. Лифшиц // Вопросы медицинской химии. – 1989. – № 1. – С. 127–131.

8. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов / Е.И. Львовская, И.А. Волчегорский, С.Е. Шемяков, Р.И. Лифшиц // Вопр. мед. химии. – 1991. – № 4. – С. 92–94.

9. Токтамысова, З.С. О мембранно-связанном гемоглобине / З.С. Токтамысова // Биофизика. – 1990. – Вып. 6. – Т. 35. – С. 1019–1020.

10. RBC-derived vesicles during storage: ultrastructure, protein composition, oxidation, and signaling components / A.G. Kriebardis, M.H. Antonelou, K.E. Stamoulis et al. // Transfusion. – 2008. – № 9. – P. 1943–1953.

Поступила в редакцию 15 апреля 2010 г.