

ИЗМЕНЕНИЯ В ЛИПИДОГРАММЕ И ОСОБЕННОСТИ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ ДЕЛИРИИ И ЕГО КОРРЕКЦИИ С ПОМОЩЬЮ ФИЗИОТЕРАПИИ

Д.Б. Виноградов, И.В. Паначёв, Б.В. Изаровский
Челябинская областная клиническая наркологическая больница,
г. Челябинск

Физиотерапевтическая коррекция алкогольного делирия сопровождалась снижением концентраций холестерина и триглицеридов при одновременном снижении концентрации гептанрастворимых шиффовых оснований.

Ключевые слова: алкогольный делирий, липопероксидация, холестерин, триглицериды.

Одной из клинических и клинико-лабораторных характеристик алкогольного делирия является алкогольный гепатит, проявляющийся в виде гепатомегалии с диффузными изменениями паренхимы печени, гипербилирубинемии, в увеличении в сыворотке крови, показателя тимоловой пробы, активности трансаминаз и других ферментативных маркёров цитолиза гепатоцитов. Нарушения функции печени связаны с непосредственным повреждающим действием этанола на гепатоциты, реализуемым через индукцию изоформы цитохрома P450 CYP2E, сцепленной с генерацией активных форм кислорода. Вследствие этого в органе появляются очаги альтерации, играющие ключевую роль в формировании алкогольного (токсического) гепатита. Развитию токсического гепатита сопутствует формирование неспецифического реактивного гепатита и липидного дистресс-синдрома по В.С. Савельеву [6]. Его развитие связано с изменением липидного состава крови, главным образом, за счёт непосредственного действия аутоксина, образующихся в результате гнилостных процессов в атоничном кишечнике, на ферментативные системы клеток, участвующих в рециркуляции желчных кислот и синтезирующих эндогенный холестерин. Одновременно развивается нарушение энтерогепатической рециркуляции желчных кислот, являющейся ключевым звеном патогенеза липидного дистресс-синдрома [6]. С позиций липидного дистресс-синдрома рассматриваются такие заболевания как атеросклероз артерий, желчно-каменная болезнь, полипы и дискинезии желчного пузыря и желчевыводящих путей, хронический гепатит и жировой гепатоз. Важно отметить, что и хронический гепатит, и жировой гепатоз часто обусловлены алкоголизмом. Липидный дистресс-синдром имеет системный характер. В частности, он отражается на характерных для алкоголизма нарушениях нервной системы. Прежде всего это связано с высокой потребностью нейронов в липидах, используемых как для построения клеточной мембраны, так и для формирования миелиновой

оболочки. Поэтому его коррекция может быть причастна к развитию нейропротекторного и гепатопротекторного эффекта терапии. В данном исследовании мы определяли возможность коррекции липидного дистресс-синдрома комплексным физиотерапевтическим воздействием, состоящим из мониторингового очищения кишечника и амплипульс-терапии.

Материалы и методы. Клинико-лабораторному исследованию подверглись 35 пациентов мужского пола в возрасте 23–55 лет с алкоголизмом II–III стадии и явлениями вегетативной neuropathии, госпитализированных по поводу алкогольного делирия. Больным в комплекс мероприятий неотложной наркологической помощи были включены мониторинговое очищение кишечника (МОК; аппарат гидроколонотерапии 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 2, с частой модуляцией 10 Гц, глубиной модуляции 100 %, длительностью одной процедуры 5 минут на каждую группу мышц симметрично начиналась сразу после ликвидации острых психотических проявлений. Синхронизированная 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-й по 7-ю процедуру 45–60 мА. До начала лечения и после завершения последней процедуры осуществлялось взятие крови из локтевой вены. Кроме того, определялись базисные показатели липидограммы, а именно концентрации триглицеридов, холестерина, а также содержание холестерина в липопротеидных фракциях [2]. По методике И.А. Волчегорского и соавторов [7] в плазме 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 соавторов [8]. Статистически значимые различия определяли с использованием непараметрического критерия Wilcoxon для связанных выборок.

Результаты и обсуждение. Липидный дистресс-синдром у больных с алкоголизмом II–III стадии проявлялся в увеличении содержания триглицеридов и повышении уровня холестерина при одновременном снижении содержания холестерина в антиатерогенной фракции α -липопротеидов и увеличении содержания холестерина в проатерогенных фракциях. Одновременно наблюдалось увеличение содержания общего билирубина. На этом фоне в плазме крови снизилось содержание изопренола-растворимых диеновых конъюгатов при одновременном увеличении содержания кетодиенов и сопряжённых триенов в ответ на индукцию Fe^{+2} / аскорбат.

После проведения МОК и на фоне дебюта амплипульстерапии отмечалось снижение содержания

общего холестерина. Интересно отметить, что данный эффект физиотерапии реализовался на фоне снижения уровня холестерина, находящегося в составе α -липопротеидных фракций. Проведение МОК с амплипульсотерапией привело к снижению содержания конечных продуктов липопероксидации – гептанрастворимых шиффовых оснований с одновременным увеличением содержания первичных продуктов ПОЛ-гептанрастворимых диеновых конъюгатов (см. таблицу).

При обсуждении полученных результатов уместно обратить внимание на способность данного терапевтического комплекса эффективно корригировать нарушения абдоминального крово- и лимфообращения, способствовать увеличению содержания гептанрастворимых диеновых конъюгатов. Эта категория продуктов липопероксидации является наименее токсичной и обладает способностью регулировать гемодинамику [19]. Важно отметить, что одновременно снижалось содержание высокотоксичных конечных продуктов ПОЛ-шиффовых оснований [16, 21]. Безусловно, для понимания природы разнонаправленных изменений содержания этих категорий продуктов ПОЛ требуются дальнейшие исследования. В связи с этим необходимо обратить внимание на имеющиеся в литературе данные о наличии положительной корреляционной связи между содержанием витамина Е и диеновыми конъюгатами у крыс, хронически потребляющих этанол [9]. Это позволило предположить, что в ответ на умеренную активацию ПОЛ допустимо усиление антиоксидантной защиты, способствующей снижению содержания вторичных и конечных продуктов ПОЛ. Вероятно,

Содержание молекулярных продуктов ПОЛ в плазме крови больных с алкогольным делирием до и после проведения физиотерапии

Показатель	До лечения (n = 35)	После лечения (n = 35)
Диеновые конъюгаты (гептановая фаза)	0,701 ± 0,08	0,702 ± 0,12
Кетодиены и сопряженные триены (гептановая фаза)	0,144 ± 0,05	0,104 ± 0,04*
Шиффовы основания (гептановая фаза)	0,074 ± 0,002	0,042 ± 0,001*
Диеновые конъюгаты (изопропанольная фаза)	0,682 ± 0,05	0,794 ± 0,04*
Кетодиены и сопряженные триены (изопропанольная фаза)	0,322 ± 0,01	0,261 ± 0,02*
Шиффовы основания (изопропанольная фаза)	0,109 ± 0,044	0,07 ± 0,024
Холестерин, ммоль/л	4,80 ± 0,16	4,55 ± 0,14*
хсЛПВП, ммоль/л	1,27 ± 0,04	1,13 ± 0,04
хсЛПНП, ммоль/л	2,93 ± 0,16	2,75 ± 0,15
хсЛПОНП, ммоль/л	0,59 ± 0,04	0,67 ± 0,05

Примечание. Количество продуктов ПОЛ выражено в единицах индекса окисления E_{232}/E_{220} – первичные, E_{278}/E_{220} – вторичные продукты ПОЛ* – статистически значимые отличия (непараметрический критерий Вилкоксона для связанных выборок).

гепатопротекторный эффект комплексной терапии, в определённой мере, связан с ограничением ишемизации органа. Между тем известно, что ишемические расстройства провоцируют альтерацию гепатоцитов с последующим появлением некротических очагов [15]. Поэтому минимизация расстройств гемодинамики ограничивает выраженность органодеструктивных процессов, что проявляется в снижении активности органоспецифичных ферментов в сыворотке крови. Не случайно гепатопротекторное действие МОК с амплипульс-терапией сопряжено с отчётливой коррекцией вегетативной нейропатии. В свою очередь, формирование нейропатий связано с нарушением тиаминового обмена, в котором печень и кишечник занимают ключевые позиции [10, 12–14, 17, 18, 20]. Вероятно, коррекция нарушений печёночного метаболизма данным терапевтическим блоком касается и тиаминзависимых ферментов, а также всасывания витамина В₁.

Выводы

1. При алкогольном гепатите липидный дистресс-синдром проявляется в увеличении содержания триглицеридов и холестерина, а также в увеличении содержания гептанрастворимых шиффовых оснований.

2. Физиотерапевтическая коррекция алкогольного делирия сопровождается нормализацией всех показателей липидограммы, за исключением уровня холестерина в α -липопротеидных фракциях.

Литература

1. Альтишлер, В.Б. Клинические особенности алкоголизма у больных с патологией печени / В.Б. Альтишлер, 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. Филимонов // Рус. мед. журнал. – 1998. – Т. 6, № 2. – С. 103–108.
3. Ковалёв, И.Е. Реакция ацетелирования при хроническом алкоголизме / И.Е. Ковалёв, Н.Г. Селзнёв // Журнал нейропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1984. – Т. 84, № 2. – С. 232–234.
4. Колб, В.Г. Клиническая биохимия: пособие для врачей лаборантов / В.Г. Колб, В.С. Камышников. – Минск, 1976. – 311 с.
5. Лекарственные средства в клинике алкоголизма и наркоманий: рук. для врачей / А.Г. Гофман, А.П. Музыченко, Г. Энтин и др. – М.: РГМУ, 1999. – 106 с.
6. Савельев, В.С. Липидный дистресс-синдром в хирургии / В.С. Савельев, Е.Г. Яблоков, В.А. Петухов // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1999. – Т. 127, № 6. – С. 604–609.
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 // Вopr. мед. химии. – 1991. – № 4. – С. 92–94.
9. Effect of chronic consumption of ethanol and vitamin E on fatty acid composition and lipid peroxidation in rat heart tissue / S.V. Pirozhkov, C.D. Eskelson, R.R. Watson et al. // Alcohol. – 1992. – № 4. – P. 329–334.
10. Fatty acids and oxidative stress in psychiatric disorders / S. Tsaluchidu, S. Cocchi, L. Tonello, B. Purri // BMC Psychiatry. – 2008. – № 8. – P. 145–148.
11. Fatal hyperthermia associated with excited delirium during an arrest / Y. Bunai, K. Akaza, W.X. Jiang, A. Nagai // Leg Med (Tokyo). – 2008. – № 6. – P. 306–309.
12. Gleason, O.C. Delirium / O.C. Gleason // Am. Fam. Physician. – 2003. – № 67(5). – P. 1027–1034.
13. Inappropriate Use of Symptom-Triggered Therapy for Alcohol Withdrawal in the General Hospital / K. Hecksel, J. Bostwick, M. Thomas, S. Stephen // Mayo Clinic Proceedings. – 2008. – № 3. – P. 274–279.
14. Jacobson, S. Behavioral and pharmacologic treatment of delirium / S. Jacobson, B. Schreiber // Am. Fam. Physician. – 1997. – № 56 (8). – P. 2005–2012.
15. Lieber, C.S. Metabolism of ethanol and associated hepatotoxicity / C.S. Lieber // Drug at alcohol review. – 1991. – Vol. 10, № 3. – P. 175–202.
16. 4-Oxo-2-nonenal is both more neurotoxic and more protein reactive than 4-hydroxy-2-nonenal / D. Lin, H.G. Lee, Q. Liu et al. // Chem Res Toxicol. – 2005. – Vol. 18(8). – P. 1219–1231.
17. Markowitz, D. Delirium and Antipsychotics: A Systematic Review of Epidemiology and Somatic Treatment Options / D. Markowitz, M. Narasimhan // Psychiatry (Edmont). – 2008. – № 10. – P. 29–36.
18. McKeon, A. The alcohol withdrawal syndrome / A. McKeon, M.A. Frye, N. Delanty // J. Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2008. – Vol. 79(8). – P. 854–862.
19. Oxidative modification of low-density lipoprotein and immune regulation of atherosclerosis / E. Matsuura, K. Kobayashi, M. Tabuchi, L.R. Lopez // Prog Lipid Res. – 2006. – Vol. 45(6). – P. 466–486.
20. Schukit, M.A. Alcohol usedisorders / M.A. Schukit // Lancet. – 2009. – № 7. – P. 492–501.
21. Ward, P. Systemic Complement Activation, Lung Injury and Products of Lipid Peroxidation / P. Ward, J. Till, R. Hatherill // J. Clin. Invest. – 1985. – Vol. 76. – P. 517–527.

Поступила в редакцию 26 июня 2011 г.