

Характеристика клинико-иммунологических нарушений у больных алкоголизмом и их коррекция с применением препарата «гидроксизин»

АКПЕРОВ Э.К.
СОКОЛОВ А.Г.
ЦЫГАН В.Н.

к.м.н., главный врач Межрайонного наркологического диспансера №1, Санкт-Петербург
к.м.н., зам. гл. врача по медицинской части Межрайонного наркологического диспансера №1, Санкт-Петербург
д.м.н., профессор, начальник научно-исследовательского отдела
Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

СТЕПАНОВ А.В.

д.м.н., рук. отдела Научно-исследовательского испытательного центра (медико-биологической защиты)
ФГУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт
военной медицины Минобороны России», Санкт-Петербург

МУТАЛИМОВ М.Э.

зав. экспертным отделом Межрайонного наркологического диспансера №1, Санкт-Петербург

Обострение алкогольной болезни сопровождается развитием иммунных дисфункций на уровне клеток фагоцитарной системы и лимфоцитов периферической крови, а также системы цитокинов, играющих существенную роль в клинических проявлениях заболевания. Проводимая больным алкоголизмом в периоде обострения терапия, включавшая в себя применение дезинтоксикационных средств, витаминных препаратов, дегидратационных средств, психотерапевтические мероприятия и курсовое (в течение 5 дней) лечение препаратом «гидроксизин», благотворно сказывались на функционировании иммунной системы и клиническом течении заболевания. При этом гидроксизин, примененный в составе комплексной терапии, показал себя эффективным и хорошо переносимым препаратом, способствуя купированию обострений алкоголизма, а также нормализации у больных функционального состояния иммунной системы. Механизм подобного эффекта на сегодняшний день не вполне ясен. Высказано требующее дальнейшего изучения предположение, что положительный иммунотропный эффект комплексной терапии больных алкогольной болезнью в периоде обострения с применением гидроксизина, по-видимому, обусловлен ее опосредованным нормализующим влиянием на систему гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников, с изменениями в которой связывают большинство негативных эффектов алкоголя на организм человека.

Введение

Несмотря на широкое распространение новых форм зависимости от наркотиков и других психоактивных веществ, проблема алкоголизма среди населения страны остается актуальной, о чем свидетельствует постоянный рост в последнее время показателя потребления алкогольных напитков в расчете на душу населения. Так, если в 1991 г. этот показатель составлял 5,6 л, то в 2000 г. его величина возросла уже до 8,1 л [3]. При этом по результатам ряда научных исследований сумма учтенного и неучтенного алкоголя на душу населения в настоящее время достигает 15 л и более [1]. Подобная картина негативно сказывается на здоровье и демографической ситуации в России [3].

Алкогольная зависимость сопровождается, прежде всего, дисбалансом в центральной нервной системе, вследствие которого у больных с данной патологией имеет место развитие астенических состояний, аффективных расстройств (невротизация, тревога, депрессия) и острой психопатологической симптоматики (алкогольный галлюциноз, алкогольный делирий и др.), а также обострение ранее имеющейся сомато-неврологической патологии [1, 4, 9, 11].

Углубленное изучение патогенетических аспектов алкоголизма позволило многим исследователям прийти к заключению, что отрицательное действие этанола на организм человека сопряжено не только с его влиянием на функциональное состояние центральной нервной системы, но и иммуносупрессивным действием [7, 10].

В эксперименте показано, что этанол в больших количествах оказывает депрессивное действие на клеточный, регулируемый Th₁, и гуморальный, регулируемый Th₂, ответы [14], стимулирует продукцию интерлейкина-4 (ИЛ-4) Th₁-клетками, следствием которой является снижение количества НК-клеток, а также Th₁-регулируемую пролиферацию В-клеток в ответ на цитокины [6, 8], способствует снижению способности Th₁-клеток продуцировать γ-интерферон [13, 17]. Под влиянием этанола имеют место супрессия фагоцитарной активности Купфферовских клеток, Т-лимфоцитов и цитокиновой сети, а также супрессия системного хемокинового ответа к липополисахариду (ЛПС) и как следствие этого супрессия продукции тумор-некротизирующего фактора-α (TNF-α) иммунокомпетентными клетками [15].

В настоящее время в повседневной клинической и амбулаторной практике лечения алкоголизма приме-

няются практически все основные группы психофармакологических препаратов [5]. В то же время, как в нашей стране, так и за рубежом непрерывно ведутся научный поиск и создание новых лекарственных средств, действие которых направлено на устранение соматоневрологических и психических расстройств, возникающих при алкогольной зависимости. Актуальность усовершенствования терапии, эффективно воздействующей на различные стороны патогенеза различных нарушений при алкоголизме, сохраняется и на сегодняшний день.

С целью совершенствования терапии больных алкогольной болезнью в настоящее время используется гидроксизин. Этот препарат известен как атипичный транквилизатор, отличающийся от бензодиазепинов механизмом центрального действия и не обладающий аддиктивным потенциалом, т.е. не ведущий к лекарственной зависимости. Препарат является производным пиперазина, обладает анксиолитическим действием и при этом не имеет химического сродства к соединениям фенотиазинового ряда. Гидроксизин оказывает положительное влияние на функционирование центральной нервной системы больных алкогольной зависимостью, приводя к позитивным изменениям в динамике когнитивных процессов. Учитывая наличие нейроиммунных взаимосвязей, положительное влияние препарата на функционирование центральной нервной системы может аналогичным образом сказываться и на функционировании иммунной системы больных с алкогольной зависимостью, однако доказательства подобного влияния препарата к настоящему времени отсутствуют.

Цель настоящего исследования — изучить состояние клеточных и гуморальных компонентов иммунной системы у больных хроническим алкоголизмом в период обострения заболевания и оценить иммунотропные эффекты гидроксизина.

Материалы и методы исследования

Методы исследования: клинический, клинико-психопатологический, иммунологический, статистический.

Критерии включения. В исследование было включено 20 больных хроническим алкоголизмом мужского пола (основная группа — 20 чел., которым назначался гидроксизин в дозе 50 мг в сутки на фоне стандартной терапии), средний возраст составил $40,2 \pm 3,2$ года. Все больные состояли на диспансерном учете в Межрайонном наркологическом диспансере №1 г. Санкт-Петербурга. Возраст начала употребления алкоголя в среднем составил $21,8 \pm 1,9$ года. Длительность употребления алкоголя на момент обследования составила $19,4 \pm 1,3$ года. Толерантность к алкоголю в среднем составила $0,93 \pm 0,2$ л. Для достижения алкогольного опьянения обследованные больные в основном употребляли водку (86% обследо-

ванных больных), в 14% случаев основными алкогольными напитками были суррогаты, продукты парфюмерно-косметической промышленности и др.

Сравнение проводилось с контрольной группой, включающей в себя 20 чел., которым проводилась стандартная терапия. Пациенты данной группы были сопоставимы по возрасту, полу, срокам начала и длительности употребления алкоголя, а также показателям толерантности к алкоголю. Помимо этого было обследовано 10 практически здоровых лиц сопоставимого пола и возраста, не страдающих алкогольной зависимостью (контроль).

Диагноз алкогольной зависимости средней степени соответствовал критериям МКБ-10.

Критерии исключения:

- сопутствующие соматические или неврологические заболевания в стадии обострения или декомпенсации;
- психические заболевания шизофренического спектра или другие психотические расстройства.

Схема применения гидроксизина. В настоящем исследовании таблетированный гидроксизин применялся перорально в комплексе со стандартной терапией в течение 5 дней исследований у 20 пациентов (основная группа). Суточная доза 50 мг (по 0,5 табл. (12,5 мг) утром/днем и 1 табл. (25 мг) на ночь).

Стандартная терапия включала в себя дезинтоксикационную терапию (100% больных), терапию с использованием витаминов (100% больных). Помимо этого в ряде случаев использовали дегидратационную терапию (в 26% случаев) и психотерапевтические мероприятия (в 2% случаев).

Иммунологическое обследование. Определение фагоцитарной активности гранулоцитов и моноцитов периферической крови проводили по стандартной методике [2].

Определение концентрации сукцинатдегидрогеназы (СДГ), α -глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГЦФДГ) и нафтол-AS-ацетатэстеразы (NASA) в лимфоцитах периферической крови проводили по стандартным методикам [12].

Определение в сыворотке крови концентраций миелопероксидазы и нафтол-AS-ацетатэстеразы проводили по общепринятым методикам [12, 16].

Определение концентрации в сыворотке крови ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4 проводили иммуноферментным методом с применением стандартных наборов, изготовленных в Государственном научном центре «Научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Минздравсоцразвития России в соответствии с прилагаемыми инструкциями по их применению.

Статистическую обработку полученных результатов исследований выполняли на персональном ЭВМ типа IBM «Pentium-4», графическая обработка материалов выполнена с помощью пакета прикладных программ Excel 2000. При математической обработке данных использовали пакет CSS 3.1 «Компьютерная биометрия». В тексте, таблицах и на рисунках

представлены средние значения исследуемых показателей и средняя квадратичная ошибка. Определение значимости различия показателей между сравниваемыми выборками осуществлялось с использованием параметрического критерия t Стьюдента. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне значимости 95% ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно цели исследования, первоначально была проведена оценка состояния иммунной системы больных алкоголизмом до назначения им терапевтических мероприятий.

В целом, полученные данные свидетельствуют о том, что у обследованных больных в периоде обострения заболевания имели место определенные изменения исследованных параметров функционирования иммунной системы (рис. 1–3, табл. 1, 2), характеризовавшиеся снижением функциональной активности фагоцитирующих клеток и лимфоцитов периферической крови. На фоне этих изменений имело место резкое повышение концентрации отдельных компонентов цитокиновой сети (ИЛ-1-β, ИЛ-2 и ИЛ-4) в сыворотке крови.

Совокупность этих нарушений может свидетельствовать в пользу развития у больных алкоголизмом в периоде обострения заболевания иммунных дисфункций, которые в определенной степени сопряжены с клинической симптоматикой, выявленной в этот период у обследованных больных. Больные были правильно ориентированы в месте и времени своего пребывания, однако профиль определить не могли. Во время беседы прислушивались, озирались по сторонам, от кого-то отбивались, снимали с себя «мусор», сбрасывали что-то, разговаривали с мнимым собеседником, слышали какие-то голоса, протягивали руки.

При осмотре у них выявлялся выраженный тремор рук. Больные не удерживались на месте, вставали, озирались по сторонам, что-то говорили, критика отсутствовала. Другими словами, практически в 100% случаев у обследованных пациентов в период обострения заболевания имели место вегетососудистые нарушения. Толерантность к алкоголю среди обследованных мужчин составляла в среднем $0,93 \pm 0,2$ л/сут.

Результаты сопоставительного анализа между изменениями в иммунной системе и

клиническими проявлениями у обследованных больных в периоде обострения заболевания показали, что выявленные клинические проявления острого периода заболевания в наибольшей степени зависели от всплеска продукции ИЛ-1, ИЛ-2 и ИЛ-4, определенных в крови у этих больных. В частности, зарегистрированные у больных вегетососудистые нарушения в наибольшей степени, судя по полученным результатам, зависели от уровня ИЛ-4 в сыворотке крови.

Купирование обострений хронического алкоголизма в стационарных условиях осуществляли назначением больным стандартной терапии, включавшей в себя дезинтоксикационную терапию (100% больных), терапию с использованием витаминов (100% больных). В ряде случаев использовали дегидратационную терапию (в 26% случаев у мужчин) и психо-

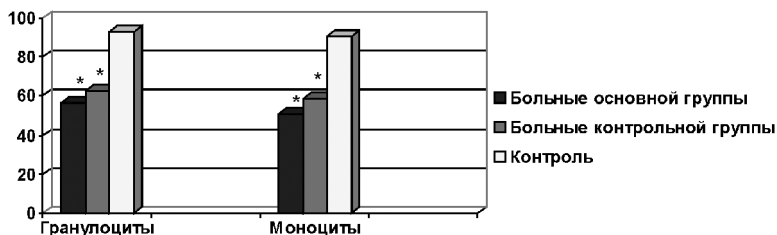


Рис. 1. Поглотительная функция гранулоцитов и моноцитов периферической крови больных алкоголизмом в остром периоде заболевания: по оси абсцисс — исследуемые популяции клеток, по оси ординат — величина фагоцитарного индекса (%); * — достоверные различия величин фагоцитарного индекса у больных и лиц контрольной группы при $p < 0,05$

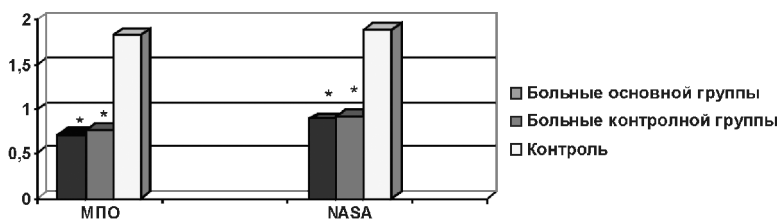


Рис. 2. Уровни миелопероксидазы и нафтол-AS-ацетатэстеразы в сыворотке крови пациентов хроническим алкоголизмом: по оси ординат — концентрация ферментов в сыворотке крови (усл. ед.); * — достоверные отличия по сравнению с показателями контрольной группы ($p < 0,05$)

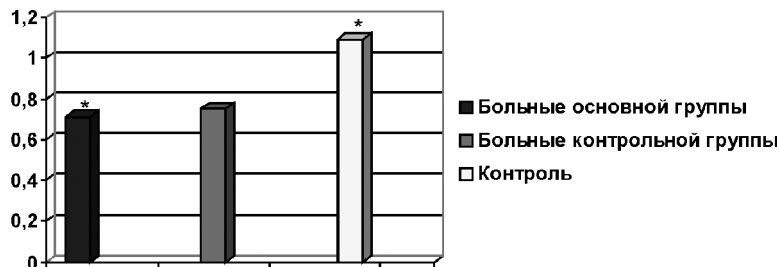


Рис. 3. Динамика изменения уровня СДГ в лимфоцитах периферической крови больных алкоголизмом в периоде обострения заболевания: по оси абсцисс — период заболевания, по оси ординат величина суммарного цитохимического коэффициента (СЦК), усл. ед.; * — достоверные отличия величин исследованного показателя от контрольного уровня при $p < 0,05$

Таблица 1

Состояние метаболической функции гранулярных лейкоцитов периферической крови больных алкоголизмом в периоде обострения заболевания

Обследованные пациенты (n)	Величина фагоцитарного числа, %
Больные основной группы (20 чел.)	8,6±0,36
Больные контрольной группы (20 чел.)	8,8±0,76
Лица контрольной группы (10 чел.)	9,5±0,78

Таблица 2

Концентрации ИЛ-1-β, ИЛ-2 и ИЛ-4 в сыворотке крови больных алкоголизмом в периоде обострения заболевания

Обследованные пациенты	Количество обследованных, чел.	Концентрация в сыворотке крови ИЛ-1-β, пг/мл	Концентрация в сыворотке крови ИЛ-2, ед/мл	Концентрация в сыворотке крови ИЛ-4, пг/мл
Больные основной группы	20	282,4±1,47*	3,08±0,44*	320,2±2,86*
Больные контрольной группы	20	286,8±2,86*	2,94±0,30*	315,6±1,75*
Лица контрольной группы	10	10,91±0,25	0,017±0,004	11,81±0,47

* — различия с величинами исследованных показателей в контрольной группе достоверны при p<0,05

Таблица 3

Концентрации ИЛ-1-β, ИЛ-2 и ИЛ-4 в сыворотке крови больных алкоголизмом при их обследовании по окончании курса терапевтических мероприятий

Группы обследованных	Количество обследованных, чел.	Концентрация в сыворотке крови ИЛ-1-β, пг/мл	Концентрация в сыворотке крови ИЛ-2, ед/мл	Концентрация в сыворотке крови ИЛ-4, пг/мл
Больные основной группы	20	11,4±0,21	0,02±0,008	11,2±0,36
Больные контрольной группы	20	16,8±0,86	0,04±0,012	16,6±4,75
Лица контрольной группы	10	10,91±0,25	0,017±0,004	11,81±0,47

терапевтические мероприятия (в 2% случаев у мужчин). Кроме того, больным основной группы назначалось курсовое (в течение 5 дней) лечение гидроксизинном.

Проводимые терапевтические мероприятия благотворно сказывались на функционировании иммунной системы обследованных больных, что проявлялось в уменьшении (у больных контрольной группы) либо полном устранении (у больных основной группы):

- депрессивного влияния этанола на клетки системы фагоцитоза (рис. 4);
- дисбаланса в ферментативном статусе лимфоцитов периферической крови;
- гиперсекреции в кровь отдельных компонентов цитокиновой системы (ИЛ-1-β, ИЛ-2 и ИЛ-4) (табл. 3).

Проводимые терапевтические мероприятия давали положительный результат и в отношении клинического течения заболевания, а именно позволяли снять алкогольную интоксикацию, улучшали общее состояние пациентов (в частности, в

большинстве случаев исчезали вегетососудистые нарушения, улучшалось функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, отмечалась положительная динамика со стороны функции печени) и способствовали достижению ремиссии. Клинический эффект терапии был в определенной степени обусловлен ее положительным влиянием на функционирование изученных компонентов иммунной системы.

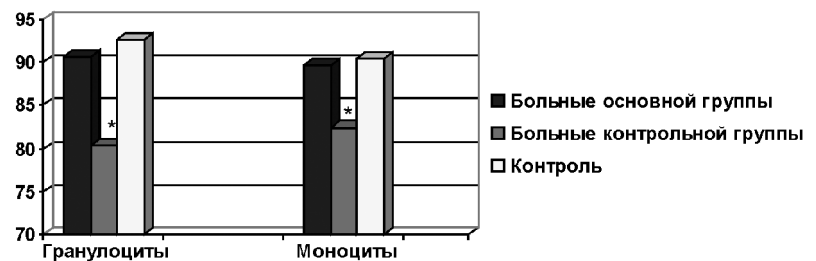


Рис. 4. Поглотительная функция гранулоцитов и моноцитов периферической крови больных алкоголизмом по окончании курса терапевтических мероприятий: по оси абсцисс — исследуемые популяции клеток, по оси ординат — величина фагоцитарного индекса (%); * — достоверные отличия величин исследованного показателя от контрольного уровня при p<0,05

Заключение

Таким образом, проведенное исследование показало, что гидроксизин, примененный в составе комплексной терапии, оказался эффективным и хорошо переносимым препаратом, способствуя купированию обострений алкогольной болезни, а также нормализации у таких больных функционального состояния иммунной системы. По нашему мнению, механизм выявленных эффектов комплексной терапии с применением гидроксизина на иммунную систему, скорее всего, носит опосредованный характер и обусловлен в целом нормализующим влиянием на систему гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников, с изменениями в которой связывают большинство негативных эффектов алкоголя на организм человека. Терапевтические мероприятия с применением гидроксизина тем самым способствуют восстановлению связей гипоталамо-гипофиз-надпочечниковой системы с другими системами организма, в том числе и с иммунной, улучшая функциональное состояние последней, измененное под влиянием алкоголя. Однако это предположение требует дальнейшего клинико-экспериментального подтверждения.

Список литературы

1. Кошкина Е.А. Распространенность алкоголизма и наркомании среди населения России // Психиатрия и психофармакология. — 2002. — Т. 4, №3. — С. 87—89.
2. Маянский А.Н., Пикуза О.И. Клинические аспекты фагоцитоза. — Казань: Магариф, 1993. — 192 с.
3. Россия в цифрах // Госкомстат России. — М., 2002. — С. 139.
4. Чуйкова К.И., Скрипник О.Г., Ковалева Т.А. Парентеральные вирусные гепатиты в Томске // Эпидемиология и инфекц. болезни. — 2004. — №3. — С. 8—10.
5. Шабанов П.Д. Руководство по наркологии. 2-е изд-е. — СПб.: Лань, 1999. — С. 148—150, 167—191.
6. Ahluwalia B., Wesley B., Adeyiga O. et al. Alcohol modulates cytokine secretion and synthesis in human fetus: an in vivo and in vitro study // Alcohol. — 2000. — Vol. 21, №3. — P. 207—213.
7. Arosa F.A., Porto G., Cabeda J.M. et al. Expansions of CD8+CD28- and CD8+TcRVbeta5.2+ T cells in peripheral blood of heavy alcohol drinkers // Alcohol. Clin. Exp. Res. — 2000. — Vol. 24, №4. — P. 519—527.
8. Chang M.P., Wang Q., Norman D.C. Diminished proliferation of B blast cell in response to cytokines in ethanol-consuming mice // Immunopharmacol. Immunotoxicol. — 2002. — Vol. 24, №1. — P. 69—82.
9. Cohen J. HIV/AIDS in China. Changing course to break the HIV-heroin connection // Science. — 2004. — Vol. 304, №5676. — P. 1434—1435.
10. Dahmen N., Pauly T., Szegedi A. et al. Adenylyl cyclase activity is increased in younger, but decreased in older, alcoholic patients after detoxification // Alcohol Alcohol. — 2000. — Vol. 35, №3. — P. 249—254.
11. De Castro S., Sabate E. Adherence to heroin dependence therapies and human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome infection rates among drug abusers // Clin. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 37. — Suppl. 5. — P. S464—S467.
12. Gell P.G.H., Coombs R.R.A. / Ed. Clinical aspects of immunology. — 2-d ed. — Philadelphia: Davis, 1968. — 1356 p.
13. Krol W., Leksowski W., Scheller S. et al. Evaluation of selected immunological parameters in alcohol dependence syndrome // Psychiatr. Pol. — 2000. — Vol. 34, №3. — P. 401—409.
14. Leevy C.B., Elbeshbeshy H.A. Immunology of alcoholic liver disease // Clin. Liver Dis. — 2005. — Vol. 9, №1. — P. 55—66.
15. Olubadewo J.O., Spitzer J.A. Immune response modulation in acutely ethanol-intoxicated, acutely diabetic male and female rats // Alcohol. — 2003. — Vol. 31, №3. — P. 137—147.
16. Page R.C., Davies P., Allison A.C. The macrophage as a secretory cell // Intern. Rev. Cytol. — 1978. — Vol. 52. — P. 119—157.
17. Starckenburg S., Munroe M.E., Waltenbaugh C. Early alteration in leukocyte populations and Th1/Th2 function in ethanol-consuming mice // Alcohol. Clin. Exp. Res. — 2001. — Vol. 25, №8. — P. 1221—1230.