

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»

На правах рукописи

Берёзкин
Александр Сергеевич

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ И
ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ТЯЖЕСТИ
АЛКОГОЛЬНОГО ДЕЛИРИЯ**

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

14.01.27 – «наркология»

Научный консультант:
Заслуженный врач РФ,
доктор медицинских наук,
профессор Н.В. Говорин

Чита-2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	8
ГЛАВА 1. КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АЛКОГОЛЬНОГО ДЕЛИРИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	25
1.1. Эпидемиология алкоголизма и алкогольных психозов.....	25
1.2. Клиническая феноменология алкогольного делирия.....	29
1.3. Современные представления о патогенезе алкогольного делирия.....	38
1.4. Поиск прогностических маркеров при алкогольном делирии.....	58
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	63
2.1. Организация (дизайн) работы.....	63
2.2. Методы лечения больных.....	67
2.3. Методы исследования.....	67
2.4. Статистические методы обработки полученных данных.....	73
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ И ПСИХОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ АЛКОГОЛЬНОГО ДЕЛИРИЯ.....	76
3.1. Преморбидные особенности и клинико-динамические характеристики алкогольной зависимости у больных с алкогольным делирием.....	76
3.2. Диагностически значимые клинические признаки тяжести алкогольного делирия.....	86
3.3. Анализ применимости психометрических методик для оценки степени тяжести алкогольного делирия.....	98
3.4. Разработка, апробация и внедрение новой оригинальной психометрической методики оценки тяжести алкогольного делирия.....	106
ГЛАВА 4. ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ НЕЙРОДЕСТРУКЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКОЙ ТЯЖЕСТИ АЛКОГОЛЬНОГО ДЕЛИРИЯ.....	121

4.1. Активность перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы у больных с алкогольным делирием	121
4.2. Уровень ферритина в крови больных с алкогольным делирием	131
4.3. Нарушения нейромедиаторного обмена у больных с алкогольным делирием	134
4.4. Иммунный статус больных с алкогольным делирием	138
4.5. Нейроспецифические аутоиммунные нарушения при алкогольном делирии	145
4.6. Нейротрофическая недостаточность у больных с алкогольным делирием	154
4.7. Прогностические лабораторные маркеры тяжести алкогольного делирия	157
ГЛАВА 5. ДИНАМИКА ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НЕЙРОДЕСТРУКЦИИ У БОЛЬНЫХ С АЛКОГОЛЬНЫМ ДЕЛИРИЕМ.....	
5.1. Динамика биохимических маркеров повреждения мозговой ткани в процессе терапии больных с алкогольным делирием	163
5.2. Динамика уровня ферритина у больных с алкогольным делирием в процессе терапии	172
5.3. Динамика параметров нейромедиаторного обмена у больных с алкогольным делирием.....	173
5.4. Динамика иммунологических показателей у больных с алкогольным делирием в процессе терапии	178
5.5. Динамика показателей нейроспецифических аутоиммунных нарушений у больных с алкогольным делирием	185
5.6. Динамика уровня мозгового нейротрофического фактора у больных с алкогольным делирием.....	190
ГЛАВА 6. ОРГАНИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ ДЕЛИРИИ	
	192

6.1. Когнитивные нарушения у больных, перенесших алкогольный делирий	192
6.2. Возможные патогенетические механизмы органического церебрального поражения при алкогольном делирии	199
ЗАКЛЮЧЕНИЕ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ)	202
ВЫВОДЫ	217
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	221
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	222
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ	263
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	269

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ААС – алкогольный абстинентный синдром
- АД – алкогольный делирий
- АОЗ – антиоксидантная защита
- АОС – антиоксидантная система
- БТШ – белки теплового шока
- ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
- ГПО – глутатионпероксидаза
- ГР – глутатионредуктаза
- ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
- ИЛ – интерлейкины
- ИЛ-1 – интерлейкин-1
- МДА – малоновый диальдегид
- МКБ-10 – Международной классификации болезней
- МОТАД – Методика оценки тяжести алкогольного делирия
- мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота
- ОШ – основания Шиффа
- ПОЛ – перекисное окисление липидов
- ПОЛ-АОЗ – перекисное окисление липидов-антиоксидантная защита
- ПОЛ-АОС – перекисное окисление липидов-антиоксидантная система
- РФ – Российская Федерация
- СОД – супероксиддисмутаза
- СРО – свободнорадикальное окисление
- ФНО – фактор некроза опухоли
- ФНО- α – фактор некроза опухоли-альфа
- ХЛ – хемилюминесценция
- ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
- ЦНС – центральная нервная система
- ЧМТ – черепно-мозговая травма

anti-MAG – anti-Myelin Associated Glycoprotein Autoantibodies (антитела к миелинассоциированному гликопротеину)

AWS – Alcohol Withdrawal Scale

BCS – Bedside Confusion Scale

BDNF – Brain-Derived Neurotrophic Factor (мозговой нейротрофический фактор)

CAC-A – Clinical Assessment of Confusion-A

CAC-B – Clinical Assessment of Confusion-B

CD – cluster of differentiation (кластер дифференцировки)

CD14 – cluster of differentiation 14

CDT – Clock Drawing Test

CIWA-Ar – Clinical Institute Withdrawal Assessment-Alcohol, revised scale (шкала оценки состояния отмены алкоголя)

CRS – Confusion Rating Scale

CSE – Confusion State Evaluation

CTD – Cognitive Test for Delirium

D-Scale – Delirium Scale

DAS – Delirium Assessment Scale

DOPAC – 3,4-Dihydroxyphenylacetic acid (дигидроксифенилуксусная кислота)

DOS – Delirium Observation Screening

DRS-R-98 – Delirium Rating Scale-Revised-98

DSI – Delirium Symptom Interview

DSS – Delirium Severity Scale

DTRS – Delirium Tremens Rating Scale

HIAA – 5-Hydroxyindoleacetic acid (гидроксииндолуксусная кислота)

HMGB1 – high-mobility group box 1 (белок группы высокой мобильности бокс-1)

HVA – Homovanillic acid (гомованилиновая кислота)

Ig – иммуноглобулин

IL-1R – interleukin 1 receptor,

IL-1 β – интерлейкин 1 бета

MDAS – Memorial Delirium Assessment Scale

NF-κB – nuclear factor kappa-B (ядерный фактор каппа-усилитель легких цепей активированных В-клеток)

NMDA – N-метил-D-аспартат

NSE – Neuron-Specific Enolase (нейронспецифичная енолаза)

Nu-DESC – Nursing Delirium Screening Scale

OBS – Organic Brain Syndrome

PAWSS – Prediction of Alcohol Withdrawal Severity Scale

PRRs – pattern-recognition receptors

RAGE – receptors for advanced glycation end-products (рецепторы конечных продуктов гликозилирования)

RASS – Richmond Agitation-Sedation Scale (шкала возбуждения-седации Ричмонда)

SDC – Saskatoon Delirium Checklist

TIR – toll/interleukin-1 receptor domain/motif

TLR – toll-like receptors (толл-подобные рецепторы)

VMA – Vanillylmandelic acid (ванилилминдальная кислота)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования.

Алкогольная зависимость приводит к тяжелым медико-социальным последствиям и является одной из значимых причин увеличения смертности и снижения трудоспособности населения. Высокий уровень алкоголизации населения в нашей стране на сегодняшний день, к сожалению, не является решенной проблемой. Безусловная связь показателей потребления алкоголя на душу населения и смертностью отражена в многочисленных исследованиях [Люсов В.А. и др., 2008; Говорин Н.В., Сахаров А.В., 2012]. Объективно об уровне алкоголизации в популяции можно судить по диагностируемым алкогольным психозам, число которых в Российской Федерации остается на стабильно высоком уровне [Уваров И.А., Иванец Н.Н., 2012; Киржанова В.В. и др., 2017; Гофман А.Г., 2017; Черенков А.А. и др., 2017; Федеральная служба государственной статистики (Росстат), 2017]. По данным некоторых исследований, число больных с острыми алкогольными психозами в отделениях психореаниматологии составляет более половины из всех пролеченных [Нельсон А.И., 2002; Иутин В.Г. и др., 2006]. Наиболее часто встречающимся психозом в наркологической практике является алкогольный делирий (АД), на долю которого приходится до 90 % от всех психотических алкогольобусловленных расстройств [Черенков А.А. и др., 2017]. В клинике часто наблюдаются атипичные и тяжелые формы алкогольных психозов, которые приводят к формированию грубоорганической церебральной недостаточности с выраженными когнитивными нарушениями [Кузнецова Ц.В., 2003; Бохан Н.А. и др., 2016; Погосов А.В., Лесников О.И., 2018]. У основной массы больных, перенесших АД, в клинике, как правило, отмечаются признаки органической недостаточности головного мозга разной степени выраженности – от кратковременных и полностью компенсированных явлений до необратимой деменции, приводящей к глубокой инвалидизации больного.

К настоящему времени патоморфологические исследования алкогольного поражения головного мозга продемонстрировали наличие морфофункциональной основы наблюдаемых психопатологических симптомов в виде склероза и гиалиноза сосудов, дистрофических и атрофических изменений нейроцитов, появления известковых петрификатов, кист и очагов демелинизации, диффузного микроглиоза, уменьшения емкости сосудистого русла, приводящей к ишемии мозга и др. [Шорманов С.В., 2006; Ерохин Ю.А., 2009; Шорманова Н.С., Шорманов С.В., 2015; Пауков В.С. и др., 2018; Crews F.T. et al., 2004; Pascual M. et al. 2007; Crews F.T., Nixon K., 2008].

Нередко на практике мы наблюдаем, что несмотря на одинаковые терапевтические подходы, АД имеет различные сценарии развития у разных пациентов. У большинства больных психоз протекает в виде классического АД с достаточно явной и легко диагностируемой симптоматикой, которая при стандартном лечении купируется через 1-3 суток. В то же время у значительной части пациентов мы диагностируем как легкие формы психоза в виде abortивного, или гипнагогического делирия, так и тяжело протекающие варианты в виде мусситирующего, «бормочущего» делирия», с развитием острой энцефалопатии и последующим формированием выраженного грубоорганического дефекта или с летальным исходом.

При всем многообразии клинической картины АД, принципиально важным с практической точки зрения является своевременное и точное определение степени тяжести психоза, так как от выраженности наблюдаемого делириозного расстройства зависит его исход. Определяющим фактором успешной терапии является правильная оценка выраженности отдельных симптомов у больного с АД для принятия решения врачом о совокупной тяжести состояния пациента и своевременной коррекции лечения. На сегодняшний день в отечественной наркологии диагностика АД и определение его степени тяжести проводится лишь клиническим методом. Повысить объективность данной оценки можно с помощью применения в практике

специальных психометрических оценочных шкал, обладающих достаточной диагностической надежностью и валидностью.

Из основных патогенетических механизмов развития алкогольного делирия в настоящее время рассматриваются дисбаланс нейротрансмиттеров, воспалительный процесс, окислительный стресс, метаболические сдвиги, повышенная выработка стресс-гормонов, цитокинов, нарушения функциональных связей в центральной нервной системе (ЦНС), нарушения нейроэндокринных и нейроиммунных взаимодействий [Говорин Н.В., 1983; Михайленко С.И., 1996; Ветлугина Т.П. и др., 1997; Коган Б.М. и др., 1998; Алиев З.Н., 2001; Галанкин Л.Н. и др., 2004; Цыбиков Н.Н., Цыбикова Е.А., 2008; Малев А.Л., Захарова А.Н., 2010; Мингазов А.Х. и др., 2013; Анохина И.П. и др., 2014; Бабин К.А. и др., 2014; Виноградов Д.Б., Бабин К.А., 2017; Ялонецкий И.З. и др., 2017; Брюн Е.А. и др., 2018]. Известные на сегодняшний день патогенетические звенья в основном не являются специфичными для алкогольного делирия и описаны также при делириозном синдроме неалкогольного генеза [Смирнов Е.С., 2015; Maldonado J.R., 2008]. Большинство известных работ посвящено изучению роли различных факторов, которые приводят к возникновению психоза на фоне алкогольной абстиненции, в то время как недостаточно изучены маркеры тяжести течения уже развившегося алкогольного делирия.

Таким образом, клинико-патогенетические механизмы АД во многом остаются неизученными и требуют дальнейшего углубления и расширения современных представлений о них. В связи с вышеизложенным, актуальной представляется необходимость проведения исследований, направленных на изучение новых звеньев патогенеза алкогольного делирия и поиск прогностически значимых клинико-лабораторных маркеров тяжести алкогольного психоза.

Степень разработанности темы.

В клинической практике важным является своевременное и точное определение степени тяжести АД, так как это обуславливает соответствующую лечебную тактику. Традиционно в отечественной

наркологии принято проводить диагностику и оценивать степень тяжести АД, используя лишь клинический метод. В то же время намечается тенденция к внедрению в практику определенных психометрических инструментов для более точной и объективной диагностики наркологических расстройств. Так, в проекте Клинических рекомендаций по диагностике и лечению абстинентного состояния с делирием Министерства здравоохранения РФ для оценки риска развития делирия на фоне алкогольной абстиненции предлагается оценивать тяжесть абстинентного синдрома по шкале CIWA-Ar (Шкала оценки состояния отмены алкоголя – Clinical Institute Withdrawal Assessment-Alcohol, revised scale) [Брюн Е.А. и др., 2018; Sullivan J.T. et al., 1989]. Данная шкала позволяет оценить риск развития делирия как осложнения алкогольной абстиненции, но не предназначена для оценки степени тяжести уже развившегося психоза. Также в проекте Клинических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ для оценки степени психомоторного возбуждения или глубины седации больного предлагается использовать шкалу RASS (Шкала возбуждения-седации Ричмонда – Richmond Agitation-Sedation Scale) [Брюн Е.А. и др., 2018; Sessler C.N. et al., 2002]. Данная шкала в основном используется в анестезиологической практике и позволяет оценить лишь один аспект состояния пациента – степень возбуждения или седации больного, в то время как при оценке тяжести АД важно учитывать глубину помрачения сознания, характер психопатологических расстройств, выраженность вегетативных дисфункций, тяжесть неврологической симптоматики, а также соматическую патологию.

В зарубежной литературе представлено большое число тестовых методик для определения и оценки делириозного расстройства [Adamis D. et al., 2010; Grover S, Kate N., 2012]. Однако все эти методики применяются в основном в геронтологической и общесоматической практике для диагностики спутанности (confusion). Внедрение таких инструментов в геронтологическую практику позволило повысить качество диагностики делириозных расстройств у пожилых [Rockwood K. et al., 1994]. Только лишь единичные работы посвящены применению специальных психометрических

методик в диагностике делирия алкогольного генеза. Оценочная шкала Delirium tremens rating scale (DTRS) разрабатывалась и применялась в исследовании пациентов именно с АД [Athen D. et al., 1977; Athen D., Beckann H., 1981], однако с течением времени произошло ее устаревание, содержание шкалы нуждается в значительной корректировке и адаптации для современных условий. В связи с изложенным, очевидной является необходимость разработки новой отечественной психометрической методики оценки степени тяжести алкогольного делирия, которая позволит повысить доказательность и объективность диагностики в наркологической практике.

Общепризнанным является многофакторный характер патогенеза алкогольных психозов. В литературе активно обсуждаются патологические изменения нейромедиаторных, обменных и нейровегетативных процессов [Говорин Н.В., 1983; Алиев З.Н., 2001; Анохина И.П. и др., 2014; Бабин К.А., 2014; Виноградов Д.Б., Изаровский Б.В., 2015], нарушение работы печени [Брейдо Е.В., 1991], органическое поражение головного мозга токсического генеза [Селедцов А.М., 1994; Кузнецова Ц.В., 2003], дефицит витаминов группы В [Кузьминов В.Н., 2002], нарушение водно-электролитного баланса [Кекелидзе З.И. и др., 1998], эндотелиальная дисфункция [Сахаров А.В. и др., 2017], иммунопатологические нарушения [Черенько В.Б., 1994; Михайленко С.И., 1996; Ветлугина Т.П. и др., 1997; Цыбиков Н.Н., Цыбикова Е.А., 2008] при алкогольных психозах.

Наиболее изученной частью патогенеза АД является нарушение нейромедиаторного обмена. Большинство исследований свидетельствует о ведущей роли в развитии АД нейровегетативных изменений [Говорин Н.В., 1983; Коган Б.М., Анохина И.П., 1990; Коган Б.М. и др., 1998; Алиев З.Н., 2001; Анохина И.П. и др., 2014; Athen D. et al., 1977]. Уровни катехоламинов в крови рассматривались в качестве биохимических маркеров АД [Галанкин Л.Н. и др., 2004]. Установлено также, что выявляемый при АД повышенный выброс катехоламинов вызывает индукцию свободнорадикального окисления (СРО) [Бабин К.А., 2014; Виноградов Д.Б., Изаровский Б.В., 2015].

К настоящему времени накоплены определенные данные, свидетельствующие об активации СРО, обусловленной алкоголизацией [Селедцов А.М., 1994; Прокопьева В.Д., Тюлина О.В., 2004; Бойко Е.Р. и др., 2006; Бишева И.В. и др., 2007; Бохан Н.А., Иванова С.А., 2010; Виноградов Д.Б. и др., 2011, 2013, 2015, 2017; Паначев И.В., 2012; Перфильев П.Р. и др., 2014; Бабин К.А., 2014; Бохан Н.А. и др., 2018; Прокопьева В.Д. и др., 2018]. В то же время в научной литературе немногочислены сведения о закономерностях изменений активности процессов перекисного окисления липидов и антирадикальной защиты у больных в зависимости от степени тяжести алкогольного делирия.

Вызывают интерес работы по исследованию уровней белков острой фазы при различных критических состояниях. В частности, показана прямая зависимость уровня концентрации в крови и ликворе ферритина от тяжести черепно-мозговой травмы [Сумная Д.Б., 2003]. Также предложено использование ферритина в прогностических целях для мониторинга состояния больного при воспалительных процессах [Ивашкина С.Г., 1998]. АД также является критическим шоковым состоянием [Галанкин Л.Н. и др., 2004]. Определение ферритина в крови больных с АД может стать одним из прогностически ценных показателей тяжести психоза, однако, работ, посвященных изучению роли белков острой фазы в развитии АД на сегодняшний день, по нашим сведениям, не проводилось.

Важнейшим фактором алкогольного поражения ЦНС могут быть нейроиммунные нарушения. Общеизвестным считается наличие тесного взаимодействия между нервной и иммунной системами, которое обеспечивает необходимый уровень защиты и адаптации организма при воздействии неблагоприятных факторов [Кузник Б.И., 1989; Абрамов В.В. и др., 2006; Ringheim G.E. et al., 1995; Reyes T.M. et al., 1999; Frank M.G. et al., 2007; Ransohoff R.M., Brown M.A., 2012; O'Carroll S.J. et al., 2015]. В настоящее время известно, что ЦНС осуществляет неврологическую регуляцию функционирования иммунокомпетентных клеток через нейромедиаторы симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной

системы (норадреналин, адреналин, ацетилхолин), гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового отдела (глюкокортикоиды, минералокортикоиды) и факторы, выделяющиеся непосредственно из ЦНС в кровь (соматотропный, тиреотропный и гонадотропный гормоны, окситоцин, вазопрессин и нейропептиды). Действуя на специфические рецепторы, они регулируют миграцию, пролиферацию, дифференцировку и кооперацию лимфоцитов [Абрамов В.В. и др., 2006]. Установлено также активное участие иммунной системы в регуляции нейropsychических процессов формирования зависимости от алкоголя [Бохан Н.А., 1997].

Современные представления об алкогольной болезни позволяют рассматривать ее как нейроиммунопатологический синдром [Давыдова Т.В., 1994; Черенько В.Б., 1994; Бохан Н.А., 1997; Lippai D. et al., 2013]. При хронической алкогольной интоксикации развивается нейrogenный иммунодефицит, что проявляется в недостаточности клеточного и гуморального иммунитета, повышении уровня противомозговых антител, что свидетельствует о возникновении аутоиммунного состояния, обусловленного образованием аутоантигенов как продуктов тканевой деструкции [Евсеев В.А., 2007]. Также показано длительное существование иммунодефицита после прекращения приема алкоголя [Давыдова Т.В., 1994]. В литературе описано состояние «иммунологической абстиненции» - усиление нарушений иммунореактивности при прекращении приема алкоголя после длительного периода злоупотребления алкоголем [Евсеев В.А., 1990]. Таким образом, анализ состояния иммунной системы при алкоголизме составляет актуальный раздел современной наркологии, однако исследований, посвященных углубленному изучению иммунопатологических и аутоиммунных нарушений при АД в зависимости от клинической тяжести психоза, на сегодня явно недостаточно.

Перспективным направлением изучения АД является поиск нейроспецифических биологических маркеров, которые позволили бы прогнозировать течение и исход психоза. В качестве таких маркеров при некоторых нейродеструктивных процессах предлагают использовать оценку

уровней в биологических средах нейроспецифических белков [Семенова А.В., 2000]. В частности, продемонстрирована роль нейроспецифической енолазы (NSE) в механизмах развития аутоиммунного поражения головного мозга [Антонова О.М., 1997]. Показана прогностическая роль NSE в оценке тяжести таких критических состояний, как ЧМТ и ишемические инсульты [Dauberschmidt R. et al., 1983; Barone F.C. et al., 1993; Schaarschmidt H., et al., 1994; Bharosay A. et al., 2012]. Токсическое воздействие на головной мозг в эксперименте показало, что NSE является надежным маркером степени нейронального повреждения, что позволяет считать этот показатель пригодным для оценки состояния нейронов на разных стадиях патологического процесса [Bonhomme V. et al., 1993]. Также имеются работы по изучению уровня нейроспецифического белка S-100B в крови и ликворе при ЧМТ и остром нарушении мозгового кровообращения [Aurell A. et al., 1991; Raabe A. et al., 1999; Dimopoulou I. et al., 2003; Reynolds M.A. et al., 2003; Egea-Guerrero J.J. et al., 2013]. Нейроспецифические белки при алкогольных психозах на сегодня остаются фактически неизученными.

Важную компенсирующую роль при органическом поражении мозговой ткани играют нейротрофические факторы [Гомазков О.А., 2004; Попова Н.К. и др., 2017]. В частности, хорошо изучен типичный представитель нейротрофинов – мозговой нейротрофический фактор (BDNF) при таких неврологических и психических заболеваниях, как инсульт, шизофрения, депрессия, аддикции [Левчук Л.А. и др., 2018; Autry A.E., Monteggia L.M., 2012]. Выявлено снижение BDNF у больных с алкогольной зависимостью [Перегуд Д.И. и др., 2016; Joe K.H. et al., 2007; Zanardini R. et al., 2011]. В одном исследовании показано более значительное снижение уровня в крови BDNF у больных с алкогольным делирием в сравнении с показателями больных с неосложненной абстиненцией [Huang M. et al. 2011]. Установлено также значительное снижение уровня другого нейротрофина - цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) в крови и ликворе больных при тяжелых формах АД [Шаманская М.Г., 2009]. Однако такие работы являются единичными, этого явно недостаточно для определенной оценки роли

нейротрофинов в патогенезе алкогольного делирия, далеко неизученными являются процессы нейропластичности в зависимости от степени тяжести алкогольного психоза.

Исходя из вышеизложенного, в рамках данной работы в основу изучения патогенетических механизмов АД принята исследовательская гипотеза об участии в утяжелении психоза и последующего развития органического церебрального поражения таких звеньев патогенеза, как нейромедиаторный обмен, свободнорадикальные реакции, белки острой фазы, иммунитет, аутоиммунные нарушения и нейропластические процессы.

Рядом авторов предпринимались попытки прогнозирования развития и течения алкогольного делирия на основании поиска как клинико-анамнестических, так и лабораторных признаков [Гофман А.Г., Бегунов В.И., 1980; Губский Л.В., 1997; Имамов Ш.А., 2000; Иутин В.Г. и др., 2006; Антипова Л.А., 2008; Изюмина Т.А., Иванец Н.Н., 2010; Романов К.Д., 2010; Малев А.Л., Захарова А.Н., и др., 2010; Кибитов А.О., Шувалов С.А., 2012; Шувалов С.А. и др., 2014; Виноградов Д.Б., Сеницкий А.И., 2015; Mennecier D. et al., 2008; Eyer F. et al., 2011; Goodson C.M. et al., 2014; Kim D.W. et al., 2015; Junghanns K., Wetterling T., 2017; Monte-Secades R. et al., 2017; Sarkar S. et al., 2017], однако до настоящего времени этот вопрос остается открытым. Большинство исследований посвящено изучению факторов риска развития алкогольного психоза на фоне абстинентного состояния. В основном описываются предвестники возникновения психоза во время абстиненции, при этом недостаточно исследованы факторы, утяжеляющие течение уже развившегося делирия. В большей степени изучены лишь клинические предикторы тяжести течения психоза, в то время как однозначных лабораторных маркеров тяжести на сегодняшний день не выделено.

Таким образом, на сегодняшний день имеется насущная необходимость для практического здравоохранения в том, чтобы определить конкретный измеримый набор клинических симптомов и лабораторных маркеров для точной диагностики степени тяжести состояния пациента при алкогольном делирии. Внедрение в наркологическую практику полученного

диагностического алгоритма позволит значительно повысить эффективность диагностики, прогнозирования течения и исхода заболевания, и, соответственно, своевременно проводить необходимую коррекцию терапии у данного контингента больных.

Цель работы – определение клинических и лабораторных прогностически значимых маркеров тяжести алкогольного делирия на основе изучения его клинико-патогенетических закономерностей.

Задачи исследования:

1. Определить наиболее диагностически значимые клинико-динамические характеристики алкогольного делирия и разработать на их основе новую психометрическую методику оценки тяжести алкогольного делирия.

2. Изучить патогенетические особенности алкогольного делирия в зависимости от степени его тяжести по показателям свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной системы, острофазного белка ферритина, нейромедиаторного обмена, клеточного и гуморального иммунитета, аутоиммунных и нейропластических процессов.

3. Оценить динамику изменений лабораторных показателей нейродеструкции и нейропротекции у больных с алкогольным делирием на фоне традиционной терапии.

4. Выделить прогностически значимые лабораторные маркеры тяжести течения алкогольного делирия.

5. Оценить выраженность органического церебрального поражения у больных, перенесших алкогольный делирий с помощью психометрической оценки когнитивного дефицита.

6. Представить новую патогенетическую схему развития органического поражения головного мозга при алкогольном делирии.

7. Разработать и предложить новый комплекс лечебно-диагностических мероприятий при алкогольном делирии на основании выявленных клинико-патогенетических закономерностей.

Научная новизна исследования

Впервые на основе выделенных наиболее диагностически значимых клинических симптомов алкогольного психоза разработан, апробирован и внедрен новый оригинальный специализированный психометрический инструмент «Методика оценки тяжести алкогольного делирия» (МОТАД), обладающий высокой надежностью и валидностью. Дополнительно разработана компьютерная версия данной методики с наглядной визуализацией полученного результата.

Получены принципиально новые данные о патогенетических механизмах церебрального органического поражения при алкогольном делирии, на основании которых разработана новая схема патогенеза алкогольной энцефалопатии.

Получены дополнительные новые данные о зависимости показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы от степени тяжести алкогольного делирия и об их динамике в процессе терапии.

Впервые исследован уровень ферритина в крови больных с алкогольным делирием.

Получены дополнительные новые данные об изменении нейромедиаторного баланса у больных с разной степенью тяжести алкогольного делирия путем определения уровней суточной экскреции с мочой метаболитов дофамина (DOPAC, HVA) и метаболита адреналина и норадреналина (VMA), а также оценена динамика данных показателей в процессе терапии.

Получены новые данные об особенностях иммунопатологических нарушений у больных с разной степенью тяжести алкогольного делирия, а также в динамике на фоне терапии.

Получены новые данные о повышенных уровнях в крови нейроспецифических белков и аутоантител к ним, свидетельствующие об усилении проницаемости гематоэнцефалического барьера и наличии аутоиммунного нейровоспалительного процесса у больных с алкогольным делирием.

Впервые получены данные о состоянии нейропластичности по уровню в крови нейротрофина BDNF при алкогольном делирии разной степени тяжести.

Предложены новые лабораторные прогностически значимые маркеры для определения тяжести течения алкогольного делирия.

Предложен новый лечебно-диагностический комплекс для оказания помощи больным с алкогольным делирием.

Практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования позволили определить наиболее диагностически значимые клинические характеристики алкогольного психоза, которые в итоге привели к созданию новой оригинальной психометрической шкалы МОТАД, специализированной для оценки степени тяжести именно алкогольного делирия. Использование предложенного психометрического инструмента в клинической практике способно кардинально повысить доказательность и объективность диагностики степени тяжести алкогольного психоза. Разработанная компьютерная версия предложенной методики с наглядной визуализацией полученных результатов повышает удобство ее применения для динамического наблюдения за состоянием больного.

Полученные сведения о клинико-динамических характеристиках алкогольного делирия значительно расширяют ранее известные знания и позволяют существенно повысить эффективность лечебно-диагностических мероприятий в наркологической практике. Показано, что алкогольный делирий целесообразно рассматривать как патологический процесс, характеризующийся этапностью развития с нарастающей тяжестью. Квалификация психоза по степени тяжести этого процесса целесообразна в практическом смысле, так как позволяет оценивать глубину поражения центральной нервной системы, что, в свою очередь, дает возможность обоснованно подбирать соответствующую терапию.

Полученные принципиально новые сведения о патогенезе алкогольного поражения головного мозга, в частности, о роли аутоиммунного

компонента нейродеструкции, позволяют по новому рассматривать алкогольный делирий и последующую алкогольную энцефалопатию как в теоретическом, так и в практическом аспектах. Полученные данные открывают перспективу необходимости разработки соответствующих терапевтических воздействий на выявленные нарушения.

Определены конкретные диагностически значимые лабораторные прогностические показатели для оценки тяжести алкогольного делирия, применение которых позволит качественно усовершенствовать диагностический алгоритм и своевременно подбирать больному комплекс патогенетически обоснованной терапии.

Разработанный новый лечебно-диагностический комплекс с предложенными клинико-лабораторными прогностическими параметрами оценки степени тяжести психоза способствует улучшению качества и эффективности медицинской помощи пациентам наркологического профиля.

Внедрение в практику

Результаты настоящего исследования внедрены в практическую деятельность лечебных учреждений: ГАУЗ «Забайкальский краевой наркологический диспансер» г. Читы, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №13 Департамента здравоохранения города Москвы», ГБУЗ Московской области «Центральная клиническая психиатрическая больница», ГБУЗ «Областная психиатрическая больница №2 им. В.И. Яковенко», а также в учебный процесс и научно-исследовательскую работу образовательных учреждений: ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Оценка комплекса психопатологических, соматовегетативных и неврологических симптомов играет решающую роль в определении степени тяжести алкогольного делирия. Применение психометрического метода для оценки тяжести алкогольного психоза значительно повышает точность, объективность и доказательность диагностики. Предлагаемая новая

психометрическая шкала «Методика оценки тяжести алкогольного делирия» позволяет с большой точностью определять степень тяжести состояния больного с алкогольным делирием, что дает возможность обоснованно подбирать соответствующую терапию и оценивать состояние пациента в динамике.

2. В патогенезе алкогольного делирия и последующего развития органического церебрального дефекта существенную роль могут играть нейроиммунное воспаление, окислительный стресс, эндогенная интоксикация, а также недостаточность нейропластических ресурсов. Вероятно, при алкогольном делирии имеет место каскад патологических реакций, которые взаимно усугубляют и усиливают друг друга. При этом в условиях выраженного дефицита защитных нейрорепарационных ресурсов развивается массивная нейродеструкция, что клинически проявляется в виде тяжелого течения алкогольного делирия и неблагоприятного исхода.

3. В процессе лечения через 14 дней у больных с алкогольным делирием снижается интенсивность острого процесса нейродеструкции, о чем свидетельствует уменьшение концентраций anti-MAG, ферритина и части показателей липопероксидации. В то же время, несмотря на проводимое лечение, у больных, перенесших алкогольный психоз, сохраняется высокая проницаемость гематоэнцефалического барьера, выраженная недостаточность процессов нейрорепарации, не происходит полной нормализации иммунологических показателей, сохраняется дисбаланс в системе ПОЛ-АОС, что, вероятно, требует дополнительных, более продолжительных терапевтических воздействий на выявленные нарушения.

4. Выраженность патологических нарушений, определяемых лабораторным методом, имеет прямую зависимость от степени тяжести алкогольного психоза. Найденные наиболее прогностически значимые лабораторные маркеры, определяющие тяжесть течения алкогольного делирия составили основу модели индивидуального прогноза, которая позволяет оценить вероятность неблагоприятного течения делирия у конкретного

пациента по уровням в его крови глутатионпероксидазы, ферритина и мозгового нейротрофического фактора (BDNF).

5. Алкогольный делирий приводит к значительному органическому повреждению головного мозга, что подтверждено лабораторными показателями нейродеструкции и клинически выявляемым стойким выраженным интеллектуально-мнестическим снижением у больных в постпсихотическом периоде.

6. В целях улучшения оказания лечебно-диагностической помощи больным с алкогольным делирием целесообразно проводить оценку степени тяжести психоза с помощью психометрической шкалы «Методика оценки тяжести алкогольного делирия», оценивать вероятность неблагоприятного течения делирия по уровням в крови оснований Шиффа, глутатионпероксидазы, ферритина и BDNF, проводить лабораторную диагностику на предмет иммунологических, аутоиммунных, нейровегетативных нарушений, интенсивности процессов свободнорадикального окисления и состояния антиоксидантной системы, анализа показателей нейропластичности для их своевременной терапевтической коррекции, проводить в раннем постпсихотическом периоде терапию органической церебральной недостаточности.

Апробация работы

Основные результаты исследования представлены в виде докладов на: Всероссийской школе молодых ученых в области психического здоровья «Психиатрия XXI века: традиции и инновации» (Суздаль, 5-8 сентября 2007); Научно-практической конференции, посвященной 50-летию кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии Читинской государственной медицинской академии «Состояние психического здоровья населения Восточной Сибири» (Чита, 20-21 сентября 2007); Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 55-летию Читинской государственной медицинской академии «Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины» (Чита, 1-2 октября 2008); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием совместно с

XVIIth World Congress of the World Association for Dynamic Psychiatry «Междисциплинарный подход в понимании и лечении психических расстройств: миф или реальность?» (Санкт-Петербург, 14-17 мая 2014); Научно-практической конференции, посвященной 120-летию Психиатрической клинической больницы №1 им. Н.А. Алексеева «Клинико-организационные и социальные вопросы психиатрии» (Москва, 28 мая 2014); Научно-практической конференции «Первые Дроздовские чтения. Коморбидные состояния в психиатрии и наркологии, современные возможности диагностики и терапии» (Москва, 18 ноября 2014); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 110-летию Психиатрической больницы №5 Департамента здравоохранения Москвы «Актуальные вопросы судебной психиатрии и принудительного лечения» (Московская область, 28 сентября 2017); 30th European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Congress (Paris, France, 2-5 September 2017); Научно-практической конференции РУДН "Медицинская образовательная неделя: наука и практика - 2018" (Москва, 23 ноября 2018).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 35 работ, из них 11 - в ведущих научных рецензируемых журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации основных результатов диссертаций.

Личный вклад автора в получение результатов

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, анализе и обобщении полученных результатов. Автор самостоятельно разработал дизайн и программу исследования, провел клиническое обследование 252 пациентов с алкогольным делирием, непосредственно участвовал в лабораторной диагностике, произвел аналитическую и статистическую обработку данных, научное обоснование и обобщение полученных результатов.

Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования от постановки задач, их теоретического обоснования, обследования пациентов с алкогольными психозами до обсуждения результатов в научных публикациях и докладах, а также их внедрения в практику здравоохранения и образования.

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.27 – наркология.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 278 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложений.

Работа иллюстрирована 51 таблицей и 38 рисунками. Указатель использованной литературы содержит 415 библиографических источников, в том числе 155 отечественных и 260 иностранных публикаций.

ГЛАВА 1. КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АЛКОГОЛЬНОГО ДЕЛИРИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиология алкоголизма и алкогольных психозов

Алкогольная зависимость является распространенным заболеванием во всем мире. Эпидемиологическая характеристика алкогольной зависимости лишена точности ввиду сложностей полноценного выявления и учета таких больных, поэтому в оценках обычно учитываются различные прямые и косвенные показатели, свидетельствующие о распространенности алкоголизма.

По оценкам M. de Wit et al. (2010) во всем мире 76,3 миллиона человек имеют алкогольную зависимость, из них ежегодно умирает около 1,8 миллиона. По данным этих же авторов в США до 40% госпитализированных в стационары больных и до 33% лечившихся в отделениях интенсивной терапии имеют алкогольную зависимость [de Wit M. et al., 2010]. По данным Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization, WHO) в Европе и в Российской Федерации потребление алкоголя значительно превышает мировые показатели [WHO, 2014, 2018].

Согласно статистическим данным, в России отмечаются наиболее высокие показатели заболеваемости алкогольной зависимостью, распространенность которой превышает средние европейские уровни на 30-50%, а реальное потребление спирта доходило до 18 литров в год на душу населения [Кошкина Е.А. и др., 2010; Говорин Н.В., Сахаров А.В., 2012; Сахаров А.В., 2012]. В последнее время отмечено снижение этого показателя, по данным Е.А. Кошкиной в 2015 году потребление спирта в России снизилось до 11,5 литров в год на душу населения [Кошкина Е.А., 2017]. По оценке Организации экономического сотрудничества и развития (Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD) потребление алкоголя в России в 2016 году составило 10,3 литра на душу населения [OECD, 2019].

Во многих исследованиях показана безусловная связь показателей потребления алкоголя на душу населения и смертностью населения [Люсов В.А. и др., 2008; Говорин Н.В., Сахаров А.В., 2012]. По данным OECD и WHO обусловленная алкоголем смертность в России в 2012 году составляла 30,5% из всех причин смерти, что было самым высоким показателем в мире [Немцов А.В., 2015; WHO, 2014; OECD, 2015].

Подавляющее большинство контингента наркологической службы составляют больные алкоголизмом, алкогольными психозами, и лица, употребляющие алкоголь с вредными последствиями. В 2016 году из общего числа людей с впервые в жизни установленным наркологическим диагнозом они составили 78,5% [Киржанова В.В. и др., 2017].

В 2016 году в РФ зарегистрировано 1589525 больных алкоголизмом, что составило 1084,7 на 100 тыс. населения, то есть около 1,1% от общей численности населения страны. Дополнительно зарегистрировано еще 298833 пациента с пагубным употреблением алкоголя (203,9 на 100 тыс. населения). Итого в 2016 году наркологическая помощь оказана 1888358 пациентам с алкогольными расстройствами, что составило 1288,6 на 100 тыс. населения или 1,3% от численности населения РФ [Киржанова В.В. и др., 2017].

Считается, что реальное число больных алкоголизмом в популяции российского населения примерно в 5 раз превышает количество лиц, состоящих на учете в наркологических диспансерах с указанной нозологией [Кошкина Е.А. и др., 2010]. Совокупный показатель распространенности алкогольной зависимости в стране составляет, по данным разных авторов, 10-20 млн. человек, то есть один из 7-10 жителей нашей страны [Кошкина Е.А. и др., 2010; Сахаров А.В., 2012].

В то же время в последние годы отмечается положительная динамика по эпидемиологическим показателям, регистрируемым официальной статистикой. Например, число лиц с впервые в жизни установленным наркологическим диагнозом в 2016 году (229611 человек или 156,7 на 100 тыс. населения) снизилось на 17% по сравнению с 2015 годом (276817 человека или 189,1 на 100 тыс. населения). Заболеваемость алкоголизмом уменьшилась на

7,6% (с 1174,2 до 1084,7 на 100 тыс. населения). Обращаемость по причине пагубного употребления алкоголя снизилась за год на 17,3% (с 246,7 до 203,9 на 100 тыс. населения). Если в 2015 году в РФ за наркологической помощью впервые в жизни обратились в государственные учреждения 103638 больных алкоголизмом, то в 2016 году их число уменьшилось до 95149 человек. Первичная заболеваемость алкоголизмом в 2016 году составила 64,9 на 100 тыс. населения, что ниже уровня 2015 года на 8% (70,8 на 100 тыс. населения) [Киржанова В.В. и др., 2017]. За период с 1999 г. по 2016 г. государственная статистика Минздрава РФ демонстрирует значительное снижение показателя первичной заболеваемости алкоголизмом (с 110,8 до 64,9 на 100 тыс. населения) и уровня употребления алкоголя с вредными последствиями (с 107,3 до 48,1 на 100 тыс. населения), при этом прогнозируется дальнейшее улучшение ситуации [Кошкина Е.А. и др., 2018].

Одним из показателей, наиболее объективно отражающим уровень алкоголизации населения, является заболеваемость алкогольными психозами, которые в большинстве случаев развиваются во вторую стадию алкогольной зависимости [Уваров И.А., Иванец Н.Н., 2012; Гофман А.Г., 2017; Черенков А.А. и др., 2017].

Алкогольные психозы встречаются примерно у 10% больных алкоголизмом [Кошкина Е.А. и др., 2010; Брюн Е.А. и др., 2018]. Вместе с тем в работе А.Г. Гофмана с соавт. (2014) приводятся данные зарубежных публикаций о широком диапазоне частоты встречаемости алкогольного делирия среди больных алкоголизмом, который находился в интервале от 0,6% до 15%. В анализе публикаций, проведенном В. Mainerova et al. (2015) представлены сведения о разной частоте развития АД у больных на фоне алкогольной абстиненции, лежащей в пределах от 1,25% до 33%.

Показатели заболеваемости алкогольными психозами в Российской Федерации остаются на высоком уровне, хотя и отмечается положительный тренд по данным официальной статистики [Киржанова В.В. и др., 2017; Федеральная служба государственной статистики (Росстат), 2017; Брюн Е.А. и др., 2018]. В 2015 году наркологическими учреждениями РФ

зарегистрировано 66617 больных с алкогольными психозами, в 2016 году это число уменьшилось на 10,8% до 59471 человек, что в относительном выражении составило 45,5 и 40,6 на 100 тыс. населения соответственно. В эти же годы число больных, которым впервые в жизни установлен диагноз алкогольного психоза уменьшилось с 29998 до 25498 человек, в относительных величинах первичная заболеваемость алкогольными психозами в РФ снизилась на 15% (с 20,5 больных до 17,4 на 100 тыс. населения). Отчетливая тенденция к снижению этого показателя отмечается на протяжении последних лет, относительно уровня 2004 года (53,9 на 100 тыс. населения) он снизился в 3 раза [Киржанова В.В. и др., 2017].

В то же время необходимо учитывать, что далеко не весь контингент охвачен официальной статистикой наркологической службы. Большая часть наркологических больных ввиду высокой степени коморбидности, фактически, являются бременем соматических многопрофильных стационаров [Люсов В.А. и др., 2008; Говорин Н.В., Сахаров А.В., 2010; Черенков А.А. и др., 2017; de Wit M. et al., 2010; Moore D.T. et al., 2017]. В частности, в работе V. Mainerova et al. (2015) показано, что синдром отмены алкоголя возникает у 31% травматологических больных и у 16% хирургических больных в послеоперационном периоде.

И.А. Уваровым (2009) выделены основные группы факторов, которые влияют на распространенность и заболеваемость алкогольными психозами: социально-экономические, этнокультурные, демографические и медицинские (повышение качества диагностики в наркологии). Автором отмечено, что наиболее распространены алкогольные психозы у лиц трудоспособного возраста (40-59 лет). Выявлено наличие отрицательной корреляционной связи между занятостью населения, уровнем дохода, с одной стороны, и распространенностью алкоголизма и алкогольных психозов, с другой.

Данные о взаимосвязи дохода и уровня жизни населения РФ с заболеваемостью алкогольными психозами подтверждены А.С. Киселевым с соавт. (2009), по данным авторов, чем беднее регион, тем выше показатели

заболеваемости. С этими данными согласуются также результаты исследования А.В. Сахарова и С.Е. Голыгиной (2015).

Наиболее часто встречающимся психозом в наркологической практике является алкогольный делирий, на долю которого приходится до 90% от всех психотических алкогольбусловленных расстройств [Черенков А.А. и др., 2017]. Алкогольный делирий является ургентным состоянием, число больных с острыми алкогольными психозами в отделениях психореаниматологии может составлять более половины из всех пролеченных [Нельсон А.И., 2002; Иутин В.Г. и др., 2006].

В литературе приводятся различные сведения об уровне летальности при алкогольных психозах. По данным Е.А. Кошкиной с соавт. (2010) смертность у больных с алкогольными психозами в стационаре составляет 4-5%. По данным Karila L. et al. (2014) летальность при АД может достигать 8%. Также есть указания на широкий разброс уровня летальности при алкогольном делирии от 1 до 16 %, что зависит от своевременности и адекватности лечения [Черенков А.А. и др., 2017].

1.2. Клиническая феноменология алкогольного делирия

История вопроса феноменологии алкогольных психозов исчерпывающе описана большим числом исследователей, в частности, подробно изложена во 2-м издании книги А.Г. Гофмана «Клиническая наркология» [Гофман А.Г., 2017].

Делирий развивается у больных алкогольной зависимостью на фоне алкогольного абстинентного синдрома (ААС), который представляет собой комплекс симптомов, развивающихся чаще всего через несколько дней после последнего употребления алкоголя [Стрельчук И.В., 1970; Ржевская Н.К., Куташов В.А., 2016; Китаев Р.Б. и др., 2017;]. К настоящему времени ААС представляет собой в значительной степени изученное состояние [Портнов А.А., Пятницкая И.Н., 1973; Морозов Г.В. и др., 1983; Гофман А.Г., 2017;

Manasco A. et al., 2012; Gortney J.S. et al., 2016; Schmidt K.J. et al., 2016; Long D. et al., 2017; Braillon A., 2017; Jesse S. et al., 2017; Maldonado J.R., 2017].

Рядом авторов предлагались разные подходы к оценке степени тяжести симптомов ААС [Driessen M. et al., 2005; McKeon A. et al., 2008; Rathlev N.K. et al., 2006; Schuckit M.A., 2014].

Весомым признаком тяжести ААС является судорожный синдром. Более 90% острых припадков возникает в течение 48 ч после прекращения употребления алкоголя [Victor M., Brausch C., 1967; Brathen G. et al., 1999]. Судороги часто могут развиваться при отсутствии прочих симптомов ААС, при этом более чем у половины пациентов отмечаются повторные судорожные припадки, у 5% может развиваться эпилептический статус [Rathlev N.K. et al., 2006]. Более чем в 50% наблюдений развитие судорожных припадков ассоциировано с сопутствующими факторами риска, в частности с наличием эпилепсии в анамнезе, структурными поражениями головного мозга или применением других психоактивных веществ [Brathen G. et al., 1999; Rathlev N.K. et al., 2006].

Судорожные припадки на фоне прекращения употребления алкоголя ассоциированы с четырехкратным увеличением смертности от осложнений ААС (но не вследствие непосредственно судорожного припадка) [Hillbom M.E., Hjelm-Jager M., 1984; Pieninkeroinen I.P. et al., 1992; Rathlev N.K. et al., 2006]. Судороги рассматривают в качестве значимого фактора утяжеления ААС и развития АД, который может развиваться у 30% таких пациентов [Victor M., Brausch C., 1967].

В терапии ААС применяются бензодиазепины, антиконвульсанты, пропофол, дексмететомидин, оксибутират натрия и другие средства [Barrons R. et al., 2010; Minozzi S. et al., 2010; Leone M.A. et al., 2010; Bonnet U. et al., 2010, 2011; Amato L. et al., 2010; Amato L. et al., 2011; Prior P.L., Galduroz J.C., 2011; Muzyk A.J. et al., 2013; Schaefer T.J., Hafner J.W., 2013; Rosenson J. et al., 2013; Sarai M. et al., 2013; Gershkovich A.J. et al., 2013, 2015; Keating G.M., 2014; Caputo F. et al., 2014; Linn D.D., Loeser K.C., 2015; Wong A. et al., 2015; Busardo F.P. et al., 2015; Brotherton A.L. et al., 2016; Mo Y. et al., 2016; Ram D. et al.,

2017]. Тяжелые формы ААС нуждаются в своевременных мероприятиях интенсивной терапии [Crispo A.L. et al., 2014; Perry E.C., 2014; Mueller S.W. et al., 2014; Lorentzen K. et al., 2014; Bielka K. et al., 2015; Dixit D., et al., 2016].

В современной Международной классификации болезней (МКБ-10) алкогольный делирий рассматривается в разделе «Психические и поведенческие расстройства вследствие употребления психоактивных веществ». При этом терминологически заболевание обозначено как абстинентное состояние (синдром отмены) с делирием [Минздрав России, 1998; Чуркин А.А., Мартюшов А.Н., 2010]. Согласно МКБ-10, абстинентное состояние с делирием (рубрика F10.4) включает в себя следующие варианты:

F10.40 – Абстинентное состояние с делирием («классический» делирий);

F10.41 – Абстинентное состояние с делирием с судорожными припадками;

F10.42 – Абстинентное состояние с мусситирующим делирием («бормочущий» делирий);

F10.43 – Абстинентное состояние с «профессиональным» делирием;

F10.44 – Абстинентное состояние с делирием без галлюцинаций (люцидный);

F10.46 – Абстинентное состояние с делирием абортивным;

F10.48 – Абстинентное состояние с делирием другим;

F10.49 – Абстинентное состояние с делирием неуточненным;

В рубрику F10.4 включаются энцефалопатия Гайе-Вернике, энцефалопатия Маркиафавы-Биньями и другие острые алкогольные энцефалопатии.

По мнению А.Г. Гофмана с соавт. (2008, 2013), термин «состояние отмены с делирием», используемый в МКБ-10, является неудачным, т.к. делирий может возникать и на 6-й день после прекращения алкогольной интоксикации, когда уже практически отсутствуют проявления абстинентного синдрома. Авторы на основании анализа предыдущих предложенных

систематик предлагает выделять шесть клинических типов алкогольного делирия:

- а) абортивный (длящийся несколько часов);
- б) типичный;
- в) атипичный (с эндоформной симптоматикой);
- г) фантастический (алкогольный онейроид);
- д) тяжело протекающий (с выраженным нарушением гомеостаза, опасностью развития отека мозга и легких, коллапсом, грубой неврологической симптоматикой);
- е) осложненный (с присоединением тяжелой соматической патологии, например, пневмонии).

Большим недостатком МКБ-10 А.Г. Гофман с соавт. (2014) считает отсутствие в ней упоминания о течении и исходе АД и предлагает ранжировать все алкогольные психозы по признаку глубины помрачения сознания, что может адекватно отражать тяжесть состояния больного. Согласно такому принципу по нарастанию глубины помрачения сознания предлагается расположить все психозы в следующем порядке: острые параноиды, галлюцинозы, промежуточные между галлюцинозом и делирием состояния, различные делириозные состояния и тяжело протекающий делирий [Гофман А.Г. и др., 2014].

Также А.Г. Гофманом и В.И. Бегуновым (1975, 2017) представлена более подробная шкала острых психотических состояний алкогольного генеза на основе нарастающей глубины помрачения сознания:

1. Острый параноид (бред преследования, физического уничтожения).
2. Острый галлюциноз с преобладанием бреда преследования.
3. Острый галлюциноз с преобладанием тоскливости.
4. Острый галлюциноз с обилием обманов восприятия (в том числе с явлениями кратковременного ступора).
5. Острый галлюциноз с эпизодическими зрительными галлюцинациями.

6. Острый галлюциноз, на высоте развития которого возникает делириозное или онейроидное помрачение сознания.

7. Чередование клинической картины галлюциноза и делирия в разное время суток.

8. Смена галлюциноза делирием или промежуточные между галлюцинозом и делирием состояния.

9. Ориентированный делирий (гипнагогический делирий и зрительный галлюциноз).

10. Ложная ориентировка с суетливостью без обманов восприятия (делирий без делирия).

11. Делирий с обильными обманами восприятия и дезориентировкой или ложной ориентировкой (систематизированный, с преобладанием слуховых обманов, классический, с психическими автоматизмами, фантастический).

12. Профессиональный делирий.

13. Гиперкинетический делирий.

14. Дезориентировка с оглушенностью.

15. Аменция (галлюцинаторная).

16. Мусситирующий делирий.

17. Сопор и кома.

18. Транзиторное слабоумие (в том числе обратимый амнестический синдром).

19. Стойкий психоорганический синдром или стойкое слабоумие (в том числе корсаковский синдром).

Фактически утяжеление картины алкогольного делирия клинически выражается в смене делириозного синдрома аменцией или угнетением сознания от оглушения до комы [Кузьминов В.Н., 2003; Гофман А.Г., 2017].

Вместе с тем А.Г. Гофман (2017) отмечает, что помимо глубины нарушения сознания, для определения тяжести состояния и прогнозирования течения психоза необходимо обязательно проводить оценку

психопатологической симптоматики и характера имеющейся неврологической симптоматики у пациентов с алкогольными психозами.

В DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th ed.) и в зарубежных исследованиях по критерию психомоторного возбуждения выделяют 3 типа делирия: гиперактивный, гипоактивный и смешанный [Stagno D. et al., 2004; American Psychiatric Association, 2013; Hosker C., Ward D., 2017].

Чаще развивается делириозное помрачение сознания с психомоторным возбуждением (гиперактивный делирий) [Stagno D. et al., 2004; Schuckit M.A., 2014]. Делирий также может проявляться как гипоактивное состояние со снижением возбудимости и психомоторной активности, в таком случае прогноз менее благоприятен [Hosker C., Ward D., 2017]. У пациентов с гипоактивным делирием необходимо исключить сопутствующие заболевания. Это особенно важно, если у пациента не было АД в анамнезе [Kattimani S., Bharadwaj B., 2013; La Roche S.M., Shivdat-Nanhoe R., 2011].

Делирий – клинический синдром с острым началом, который характеризуется общей спутанностью сознания с нарушениями восприятия, а также соматическими проявлениями, обусловленными расстройством вегетативной нервной системы [Mainerova V. et al., 2015]. АД является критическим состоянием, требующим проведения безотлагательной интенсивной терапии [Ливанов Г.А., и др. 2015; Титова Е.Ю., Цветков Д.С., 2015; Bates A.T., Alici Y., 2014; Mainerova V. et al., 2015; Gerresheim G. et al., 2016; Grover S., Ghosh A., 2018].

Есть мнения о том, что АД целесообразно рассматривать как единый психопатологический синдром, который в процессе своего течения и развития сменяет стадии от abortивного психоза (предделирия), далее к «классическому» или атипичному вариантам и при неблагоприятном течении к тяжелым формам делирия [Слуцкий Э.В., 2005; Альтшулер В.Б., 2010].

Э.В. Слуцкиным (2005) доказано, что основные клинические типы алкогольного делирия (abortивный, классический, тяжелый) являются последовательными патокинетическими вариантами развития единого

психопатологического синдрома – синдрома отмены алкоголя с делирием. В рамках синдромального патокинеза алкогольного делирия наблюдающиеся при наименее тяжелой его форме (классической) полиморфные психопатологические расстройства при атипичной форме психоза структурируются в психопатологические расстройства все более глубокого уровня поражения психической деятельности (галлюцинации - бредовые расстройства - психические автоматизмы - двигательные нарушения) с одновременным обеднением психопатологической картины психоза за счет постепенного сужения круга имеющейся продуктивной симптоматики и эпизодической трансформации делириозного помрачения сознания в аментивное при тяжелой форме психоза [Слуцкий Э.В., 2005].

В.Н. Кузьминов (2003) выделяет две основные группы причин смерти больных с тяжёлыми алкогольными делириями: 1) отёк-набухание головного мозга; 2) декомпенсация соматических заболеваний (острая сердечно-сосудистая, лёгочно-сердечная, печёночная, почечная недостаточность).

Критически тяжелым состоянием является острая алкогольная энцефалопатия Гайе-Вернике, при которой больной либо умирает, либо выходит через Корсаковский психоз с последующим формированием грубоорганического дефекта [Thomson A.D. et. al., 2002; Beauchesne É., 2010; Arts N.J. et. al., 2017].

Рядом авторов было показано, что алкогольная болезнь сопровождается органическим поражением головного мозга, что клинически проявляется когнитивным дефектом [Калина О.М., 1982; Селедцов А.М., 1994; Кузнецова Ц.В., 2003; Абрамова Т.А., 2006; Сиволап Ю.П. и др., 2007, 2011, 2014; Андрианова Е.Д. и др., 2013; Сахаров А.В. и др., 2014; Альтшулер В.Б. и др., 2014; Максимова И.В. и др., 2015; Лесников О.И., 2018; Погосов А.В., и др., 2018].

Например, Т.А. Абрамовой (2006) установлено, что структура психических нарушений, обнаруживающихся после окончания делирия, определяется наличием астенического синдрома, интеллектуально-мнестических нарушений и аффективных расстройств. Глубина же, стойкость

и динамика психических нарушений, обнаруживаемых после окончания алкогольного делирия, зависят от вида перенесенного психоза, стадии алкоголизма, наличия сопутствующей соматической и неврологической патологии. Наиболее выраженные и стойкие астенические и интеллектуально-мнестические нарушения чаще всего возникают в третьей стадии алкоголизма, после перенесенного типичного или тяжело протекающего алкогольного делирия, при наличии сопутствующей соматической и неврологической патологии. После окончания абортивного алкогольного делирия, возникшего в третьей стадии алкоголизма, также могут обнаруживаться достаточно выраженные интеллектуально-мнестические нарушения [Абрамова Т.А., 2006].

А.В. Погосов и О.И. Лесников (2018) считают необходимым проведение оценки когнитивных нарушений в постпсихотическом периоде АД для своевременной терапевтической коррекции данных нарушений.

В отечественной наркологии диагностика наркологических расстройств традиционно проводится клиническим методом с позиций диагностических критериев соответствующей рубрики МКБ-10, тогда как за рубежом есть опыт использования специальных психометрических диагностических шкал. Оценка симптомов в динамике с помощью таких шкал позволяет объективно оценивать эффективность лечения и обоснованно проводить коррекцию терапии. Так, PAWSS (Prediction of Alcohol Withdrawal Severity Scale) представляет собой шкалу для выявления пациентов с высоким риском осложненного ААС с научно доказанной эффективностью, что позволяет осуществлять профилактику развития серьезных осложнений. Согласно экспериментальным исследованиям, чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность данной шкалы была достаточной [Maldonado J.R. et al., 2014, 2015].

Также для оценки тяжести состояния пациента применялись те же шкалы, которые обычно используются в практике отделений интенсивной терапии и реанимации, в частности «Richmond Agitation Sedation Scale» [Sessler C.N. et al., 2002; Varndell W. et al., 2015].

Широко в рутинной клинической практике для оценки тяжести состояния пациента с ААС применяется пересмотренный вариант шкалы «Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol» (CIWA-Ar), в которой учитываются наблюдения лечащего врача и субъективные ощущения пациента [Sullivan J.T. et al., 1989]. Однако данная шкала не подходит для диагностики АД. Шкала используется для определения тяжести симптомов абстиненции у пациента непосредственно в момент обследования. Шкала CIWA-Ar включает 10 показателей: агитацию, беспокойство, нарушения слуха, нарушения сознания, головную боль, пароксизмы потливости, осязательные нарушения, тремор и нарушения зрения.

Для оценки состояния пациента были разработаны также другие шкалы, в частности «Alcohol Withdrawal Scale» (AWS), результаты которых в меньшей степени зависят от ответов пациента на вопросы врача. AWS учитывает весь спектр клинических проявлений абстиненции, в том числе АД. AWS представляет собой модифицированную версию CIWA-Ar и включает 6 вегетативных (пульс, артериальное давление, температура тела, частота дыхания, потоотделение и тремор) и 5 психопатологических (ажитация, беспокойство, осязательные нарушения, нарушения ориентировки и галлюцинации) показателей [Driessen M. et al., 2005]. По результатам оценки вегетативных и психоневрологических нарушений категория выраженности симптомов (отсутствие значимых симптомов, только мягкие вегетативные симптомы, агитация, нарушение ориентировки и галлюцинации) во время начального периода терапии может указывать на предполагаемую тяжесть течения ААС [Driessen M. et al., 2005].

Также в диагностике использовались и методы нейровизуализации. Особенно актуально использование этих методов у пациентов с судорожными припадками, поскольку развитие этих состояний ассоциировано с сопутствующими факторами риска более чем в половине случаев [Rathlev N.K. et al., 2006].

1.3. Современные представления о патогенезе алкогольного делирия

На сегодняшний день, несмотря на проявляемый интерес как отечественных, так и зарубежных исследователей, патогенез АД является весьма неопределенным. В научной литературе описано множество различных факторов и патогенетических звеньев, связь между которыми до конца еще не понятна. Наиболее обсуждаемыми в настоящее время патогенетическими механизмами развития алкогольного делирия являются такие, как дисбаланс нейротрансмиттеров [Говорин Н.В., 1983; Коган Б.М. и др., 1998; Алиев З.Н., 2001; Мингазов А.Х. и др., 2013; Анохина И.П. и др., 2014; Бабин К.А., 2014; Виноградов Д.Б., Изаровский Б.В., 2015; Брюн Е.А. и др., 2018], окислительный стресс [Малев А.Л., Захарова А.Н., 2010; Зайковский В.В., 2011; Бабин К.А. и др., 2014; Виноградов Д.Б., Бабин К.А., 2017], нарушение антитоксической функции печени [Брейдо Е.В., 1991], метаболические сдвиги [Ялонецкий И.З. и др., 2017], нарушение водно-электролитного баланса [Кекелидзе З.И. и др., 1998], дефицит витаминов группы В [Кузьминов В.Н., 2002], иммунопатологические и нейроиммунные нарушения [Черенько В.Б., 1994; Михайленко С.И., 1996; Ветлугина Т.П. и др., 1997; Цыбиков Н.Н., Цыбикова Е.А., 2008], токсическое экзогенно-органическое церебральное поражение [Селедцов А.М., 1994; Кузнецова Ц.В., 2003], эндотелиальная дисфункция [Сахаров А.В. и др., 2017], шоковое состояние [Галанкин Л.Н. и др., 2004] и другие.

Большинство из известных патогенетических звеньев не являются специфичными для алкогольного делирия, они также описаны при делириозном синдроме неалкогольного генеза [Смирнов Е.С., 2015; Maldonado J.R., 2008]. Исследователями признается многофакторный характер патогенеза алкогольных психозов.

Пожалуй, самым исследованным звеном патогенеза АД является нарушение нейромедиаторного обмена. Большинство исследований подтверждает ведущее значение в развитии АД нейровегетативных

нарушений [Говорин Н.В., 1983; Коган Б.М., Анохина И.П., 1990; Коган Б.М. и др., 1998; Алиев З.Н., 2001; Анохина И.П. и др., 2014; Athen D. et al., 1977]. Повышенные уровни катехоламинов в крови рассматривались в роли биохимических маркеров АД [Галанкин Л.Н. и др., 2004].

Эти медиаторы, имеющие непосредственное отношение к регуляции эмоционального состояния, богато представлены в гипоталамусе. В первую очередь, это касается дофамина [Анохина И.П., Коган Б.М., 1988].

Кратко последовательность данных событий можно представить следующим образом:

- При остром отравлении алкоголь и его метаболиты увеличивают выведение катехоламинов, а также изменяют процесс их утилизации. Так, в эксперименте на крысах этанол увеличивает спонтанное высвобождение дофамина и его выход из депо в цитоплазму клетки, где дофамин метаболизируется, и уже продукты его распада выходят из терминалей нейронов головного мозга [Галанкин Л.Н. и др., 2004].

- При хронической алкогольной интоксикации, вероятно за счет компенсаторного усиления функционирования систем, синтезирующих катехоламины, наступает застойное возбуждение адренергических структур, в том числе, и в мезенцефальных образованиях головного мозга [Галанкин Л.Н. и др., 2004].

- При синдроме отмены алкоголя прекращается усиленное разрушение катехоламинов, в то время как их синтез остается избыточным. Это сопровождается катехоламиновым «всплеском», с особенно значительным увеличением концентрации дофамина в среднем мозге. С ослаблением симптоматики синдрома отмены коррелирует нормализация уровня катехоламинов. Особенно значительный подъем уровня катехоламинов обнаруживается при синдроме отмены алкоголя с делирием [Галанкин Л.Н. и др., 2004].

Одним из важнейших нейромедиаторов, участвующих в патогенезе ААС и АД, является дофамин. На фоне хронического употребления этанола увеличение концентрации дофамина активирует систему положительного

подкрепления, дополнительно побуждая к продолжению злоупотребления этанолом [Мингазов А.Х. и др., 2013]. При прекращении употребления этанола сохраняющаяся высокая концентрация дофамина способствует развитию автономного гипервозбуждения ЦНС и галлюцинаций [Cosgrove K.P. et al., 2009]. Н.В. Говорин (1983) также, как и другие авторы связывает психотическую галлюцинаторную симптоматику делирия именно с нарушением метаболизма дофамина. Автором показано увеличение содержания дофамина в моче и крови больных по мере утяжеления абстинентного синдрома и достижение максимума этого нейромедиатора при развитии алкогольного делирия [Говорин Н.В., 1983]. Установлено, что полиморфизм гена дофаминового рецептора 2, по-видимому, является фактором, отягощающим как течение алкогольной зависимости, так и клинические проявления ААС [Grzywacz A. et al., 2012; Leach J.P. et al., 2012].

Известно, что этанол угнетает активность центральной нервной системы (ЦНС), в низких концентрациях вызывает эйфорию и возбуждение вследствие активации связывания глутамата с рецепторами N-метил-D-аспартата (NMDA) [Салманов А.А., 2013; Сиволап Ю.П. и др., 2014].

В более высоких концентрациях этанол вызывает острую интоксикацию за счет потенцирования эффектов γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) [Rogawski M.A., 2005; Hughes J.R., 2009]. Специфический эффект этанола и характерные симптомы, возникающие при алкогольном опьянении, объясняются высокой плотностью дельта-рецепторов в мозжечке, переключающих ядрах таламуса, коре и стволе головного мозга [Перфильев П.Р. и др., 2014; Leach J.P. et al., 2012]. Длительное употребление алкоголя приводит к развитию толерантности и физической зависимости, что является проявлением компенсаторных функциональных изменений в ЦНС. Происходит угнетение активности рецепторов ГАМК, увеличивается экспрессия NMDA-рецепторов и активация синтеза глутамата, что способствует поддержанию процессов передачи сигналов в ЦНС [Hughes J.R., 2009].

Симптомы, возникающие при резком прекращении хронического употребления алкоголя, являются следствием вышеописанных компенсаторных изменений. В основе патогенеза ААС лежит глутамат-опосредованное возбуждение ЦНС, приводящее к развитию автономной гиперактивности и наблюдаемых психоневрологических проявлений - делирию и судорожной активности [Kattimani S., Bharadwaj B., 2013]. Чаще всего при ААС наблюдаются генерализованные тонико-клонические судороги, опосредованные снижением тормозной активности ГАМКергических дельта-рецепторов. При этом триггерная зона судорог при ААС отличается от таковой при эпилепсии. Соответственно, при электроэнцефалографии на фоне прекращения хронического употребления этанола эпилептиформная активность наблюдается редко [Rogawski M.A., 2005].

Развитию гипервозбуждения ЦНС также способствует действие гомоцистеина. При активном употреблении этанола происходит увеличение концентрации этого вещества за счет активации NMDA-рецепторов. При ААС продолжается увеличение концентрации гомоцистеина за счет глутаматергических механизмов положительной обратной связи [Hughes J.R., 2009].

Пациенты, страдающие алкоголизмом, нередко употребляют алкоголь в крайне высоких дозах, приводящих к концентрации алкоголя в крови более 80 мг/дл, в некоторых исследованиях были зафиксированы концентрации на уровне 400 мг/дл [Adachi J. et al., 1991; Perry P.J. et al., 2006; Olson K.N. et al., 2013;]. Безусловно, такое потребление алкоголя приводит к ряду неблагоприятных эффектов в отношении ЦНС, при этом развиваются процессы нейродегенерации [Crews F.T. et al., 2004; Crews F.T., 1999] и нейронной дисфункции [Ahmadi A. et al., 2013].

Обнаружено, что воздействие этанола на неполовозрелых крыс вызывало увеличение секреции мРНК кортикотропин-рилизинг гормона центральным ядром миндалевидного тела (*corpus amygdaloideum*) через 40 дней после последней дозы этанола [Boutros N. et al., 2014; Risher M.L. et al.,

2013]. Было показано, что неоднократное воздействие этанола на головной мозг в подростковом возрасте влияет на возникающие реакции в ответ на приём этанола уже взрослого человека [Boutros N. et al., 2016].

Установлено также, что гиперпродукция катехоламинов, выявляемая при АД является фактором индукции окислительного стресса [Бабин К.А., 2014; Виноградов Д.Б., Изаровский Б.В., 2015; Виноградов Д.Б., Бабин К.А., 2017].

К настоящему времени известны определенные данные, свидетельствующие о повышении активности ПОЛ, обусловленной алкоголизацией [Селедцов А.М., 1994; Прокопьева В.Д., Тюлина О.В., 2004; Бойко Е.Р. и др., 2006; Бишева И.В. и др., 2007; Бохан Н.А., Иванова С.А., 2010; Виноградов Д.Б. и др., 2011, 2013, 2015, 2017; Паначев И.В., 2012; Цейликман В.Э. и др., 2013; Перфильев П.Р. и др., 2014; Бабин К.А., 2014; Бохан Н.А. и др., 2018; Прокопьева В.Д. и др., 2018].

Из работы В.В. Зайковского (2011) следует, что прямое антиоксидантное воздействие этилового спирта устраняется значительным высвобождением свободных радикалов в процессе его окисления, что ведет к истощению антиоксидантных ресурсов и развитию окислительного стресса с критическим дисбалансом в системе ПОЛ-АОС [Зайковский В.В., 2011].

В работе А.В. Солонского с соавт. (2018) с помощью методов электронной микроскопии и биохимического анализа показаны этанол-обусловленные изменения структуры и функции мембран нейронов и глиальных клеток головного мозга человека. При этом была отмечена активация синтеза мембран в клетках мозга, активация аутофагии и апоптоза, выявлена этанол-обусловленная индукция окислительной модификации белковых и липидных молекул плазмы крови [Солонский А.В. и др., 2018].

В диссертации Élizabeth Beauchesne (2010) продемонстрировано участие оксидативного стресса в патогенезе энцефалопатии Гайе-Вернике.

В то же время в научной литературе мало сведений о закономерностях изменений активности ПОЛ при АД в зависимости от степени его тяжести.

Вызывают интерес работы по исследованию уровней белков острой фазы при различных критических состояниях. В частности, показана прямая зависимость уровня концентрации в крови и ликворе ферритина от тяжести черепно-мозговой травмы [Сумная Д.Б., 2003]. Предложено использование ферритина в прогностических целях для мониторинга состояния больного при воспалительных процессах [Ивашкина С.Г., 1998]. АД также является критическим шоковым состоянием [Галанкин Л.Н. и др., 2004]. Определение ферритина в крови больных может стать одним из прогностических показателей тяжести АД, хотя нам не удалось обнаружить работ, посвященных изучению роли белков острой фазы в развитии АД.

Одним из фактором алкогольного поражения ЦНС могут быть нейроиммунные нарушения. Считается общепризнанным наличие тесной связи между нервной и иммунной системами, которое обеспечивает необходимый уровень защиты и адаптации организма при воздействии неблагоприятных факторов [Кузник Б.И., 1989; Абрамов В.В. и др., 2006; Ringheim G.E. et al., 1995; Reyes T.M. et al., 1999; Frank M.G. et al., 2007; Ransohoff R.M., Brown M.A., 2012; O'Carroll S.J. et al., 2015].

Известно, что ЦНС осуществляет неврологическую регуляцию функционирования иммунокомпетентных клеток через нейромедиаторы симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (норадреналин, адреналин, ацетилхолин), гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового отдела (глюкокортикоиды, минералокортикоиды) и факторы, выделяющиеся непосредственно из ЦНС в кровь (соматотропный, тиреотропный и гонадотропный гормоны, окситоцин, вазопрессин и нейропептиды). Действуя на специфические рецепторы, они регулируют миграцию, пролиферацию, дифференцировку и кооперацию лимфоцитов [Абрамов В.В. и др., 2006]. Установлено также активное участие иммунной системы в регуляции нейропсихических процессов формирования зависимости от алкоголя [Бохан Н.А., 1997].

Алкогольная болезнь, исходя из проведенных исследований, может рассматриваться как нейроиммунопатологический синдром [Давыдова Т.В.,

1994; Черенько В.Б., 1994; Бохан Н.А., 1997; Lippai D. et al., 2013]. При хронической алкогольной интоксикации развивается нейрогенный иммунодефицит, что проявляется в недостаточности клеточного и гуморального иммунитета, повышении уровня противомозговых антител, что свидетельствует о возникновении аутоиммунного состояния, обусловленного образованием аутоантигенов как продуктов тканевой деструкции [Евсеев В.А., 2007]. Показано длительное существование иммунодефицита после прекращения приема алкоголя [Давыдова Т.В., 1994]. Описано состояние «иммунологической абстиненции» - усиление нарушений иммунореактивности при прекращении приема алкоголя после длительного периода злоупотребления алкоголем [Евсеев В.А., 1990].

Показано, что устойчивые изменения в поведении после воздействия алкоголя могут быть связаны с активацией внутренней иммунной системы головного мозга [Hammer A.M. et al., 2015]. Употребление этанола в молодом возрасте вызывают стойкие изменения в головном мозге [Crews F.T., Vetreno R.P., 2014, 2016].

Иммунные нарушения неизбежно присутствуют при алкогольной болезни. Мембранотропное действие этанола связано с его липофильностью, что влияет на проницаемость мембран клеток иммунной системы и, соответственно, нарушает их работу [Сторожок и др., 2001; Бохан Н.А., Прокопьева В.Д., 2004]. Экспериментально доказано, что алкоголь усиливает продукцию супероксидного аниона клетками микроглии. В научную терминологию введено понятие «алкоголь-индуцированный окислительный стресс» [Aroor A.R., Baker R.C., 1997; Забродина Е.С., 2007; Виноградов Д.Б., 2011].

Основным метаболитом этанола является ацетальдегид, который образуется при участии ферментов алкогольдегидрогеназы и цитохрома P450. Ацетальдегид образует конъюгаты с белками и приводит к изменению структуры и функции клеток [Сторожок и др., 2001; Бохан Н.А., Прокопьева В.Д., 2004].

На сегодняшний день доказано, что у больных алкоголизмом иммунодефект проявляется в гуморальном, клеточном звене иммунитета, нарушаются и неспецифические механизмы резистентности [Ветлугина Т.П. и др., 1997; Земсков А.М., Алексеева Д.Н., 2004].

Согласно данным литературы, алкоголизм сопровождается нарушением функций Т-клеток. Так, при длительном введении этанола в организм меняется соотношение субпопуляций Т-лимфоцитов: увеличивается содержание активированных Т-лимфоцитов CD25+, CD69+ и снижается субпопуляция CD19+ [Sacanella E. et al., 1998]. В эксперименте, при длительном введении этанола мышам отмечено снижение активности Т-лимфоцитов в микст-культуре. Установлено, что длительная алкоголизация сопровождается ослаблением Т-клеточного ответа, опосредуемого молекулами II класса главного комплекса гистосовместимости, тогда как опосредуемый молекулами I класса Т - клеточный ответ существенно не страдает [Chang M.P., Nonnan D.C., 1999].

С.И. Михайленко (1996) показано, что у больных с алкогольным делирием возникает выраженная Т-лимфопения, снижается количество циркулирующих лимфоцитов с фенотипами CD4+ (Т-хелперы/индукторы) и CD8+ (Т-супрессоры/киллеры) с преимущественным уменьшением показателя CD4/CD8 (иммунорегуляторный индекс), повышается общий уровень циркулирующих иммунных комплексов, преимущественно за счет наиболее патогенных среднемолекулярных пептидов. Более того, отмечено снижение фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов периферической крови, преимущественно за счет фазы переваривания. Из показателей естественной антиинфекционной резистентности отмечено существенное снижение уровня лизоцима как в сыворотке крови, так и в других биологических жидкостях (слюне, слезе) [Михайленко С.И., 1996].

Доказано ингибирующее действие алкоголя на индукцию реакции гиперчувствительности замедленного типа [Waltenbaugh C. et al., 1998] и подавление опосредуемых Т-клетками функций селезенки [Corazza G.R. et al., 1997]. Аспирационное введение пневмококков в легкие на фоне алкогольной

интоксикации сопровождается замедлением миграции Т-лимфоцитов в бронхолегочный аппарат и уменьшением их численности в селезенке [Shellito J.E., 1998]. Приведенные факты свидетельствуют не только о снижении специфических функций Т-клеток, но и о потере их миграционной способности.

Кроме того, длительный прием алкоголя сопровождается уменьшением количества митозов Т-лимфоцитов [Geisler M. et al., 1997], в крови появляются аномальные формы лимфоцитов [Крыжановский Г.Н. и др., 2003].

Длительная алкогольная интоксикация сопровождается усилением процессов апоптоза Т-клеток в тимусе [Wang J.F., Spitzer J.J., 1977] и селезенке [Collier S.D. et al., 1998].

В литературе имеются сведения о том, что у лиц, злоупотребляющих алкоголем, в сыворотке крови повышено содержание иммуноглобулинов. В частности, было обнаружено увеличение в крови больных содержания IgA2 и увеличение соотношения IgA2/IgA1 [Waltenbaugh C. et al., 1998].

Обобщая многие полученные данные Д.Н. Алексеевой показано, что для больных в раннем постпсихотическом периоде характерен дисбаланс регуляторных субпопуляций на фоне активации показателей гуморального иммунитета [Алексеева Д.Н., 2005].

Имеются данные о состоянии цитокинового профиля при алкогольной зависимости. Косвенным подтверждением вовлеченности интерлейкинов в патогенез алкогольного делирия является достаточно высокая частота развития делириозного помрачения сознания у больных с онкопатологией, инфекционными заболеваниями, получающих цитокинотерапию. Так, С. Broadhust установлено, что при лечении больных IL-2 делирий развивается в 30-50% случаев и купируется только после отмены указанного интерлейкина [Broadhust C., 2001]. E.S. De Rooij и соавторами показано, что у больных с сосудистым делирием содержание IL-6 и IL-8 значительно выше по сравнению с респондентами группы контроля [De Rooij E.S. et al., 2007].

Известно, что рецепторы цитокинов локализованы на внешней стороне мембран клеток [Хаитов Р.М., 2006]. Изменение структуры липидного бислоя

мембран под воздействием этанола нарушает трансформацию цитокинового сигнала за счет снижения аффинности рецепторов к цитокинам, а также из-за нарушения передвижения в бислое их транспортных белков-переносчиков [Афанасьев А.А., 2002].

Доказано, что при хронической алкогольной интоксикации имеется дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [Crews F.T. et al., 2006].

В специальном исследовании было проведено сравнение цитокинового статуса у больных алкоголизмом в период абстиненции и добровольцев в состоянии острой алкогольной интоксикации легкой степени тяжести. Оказалось, что у лиц, страдающих алкоголизмом, на высоте синдрома отмены значительно повышался уровень IL-6, IL-10, и в меньшей степени IL-8. У добровольцев же прием небольшого количества этанола сопровождался увеличением концентрации IL-8 [Gonzalez-Quintela A. et al., 2000].

C. Nicolaou et al. (2004) констатировал значительное повышение уровня IL-6 при алкоголизме, в то время как концентрация IL-8, IL-10, IL-12 и ФНО- α не отличалась от референтных пределов [Nicolaou C. et al., 2004].

Имеются работы по изучению иммунного статуса у больных с «алкогольными проблемами» (алкогольная интоксикация, пьянство, синдром зависимости, алкогольные психозы), проживающих в Забайкальском крае – диссертационные исследования Е.А. Цыбиковой и М.Г. Шаманской.

Е.А. Цыбиковой [2008] проведено изучение иммунного статуса больных с алкогольным делирием. Установлено, что во время острого алкогольного делирия в сыворотке крови и ликворе увеличивается концентрация провоспалительных цитокинов, а после купирования психоза и устранения постпсихотической астении в сыворотке крови возрастает уровень аутоантител классов IgM и IgG к ним.

М.Г. Шаманской [2009] проведен анализ иммунологического реагирования в различные фазы «алкогольного цикла». Доказано, что состояние иммунитета у больных алкоголизмом характеризуется снижением относительного количества лимфоцитов с маркерами CD3+, CD4+, CD8+, CD

16+, увеличением числа CD20+ клеток, фазностью продукции RaIL-1, IL-4, TNF α повышением продукции IgA, IgM, IgG. У них в фазу гиперергических проявлений и предрецидивную фазу алкогольного цикла на фоне актуализации патологического влечения к алкоголю и гиперсимпатикотонии увеличивается лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия. Кроме того, автором отмечено, что в крови пациентов с алкоголизмом повышается концентрация RaIL-1, IL-4 и TNF α в зависимости от давности органического процесса.

В биоптатах почки, печени, сердца умерших лиц с хронической алкогольной интоксикацией, обнаружены патоморфологические изменения, отражающие «иммунное воспаление» [Лебедев С.П. и др., 1986].

Группой авторов проведена комплексная оценка содержания естественных антител в сыворотке крови лиц с алкогольной зависимостью. Выявлено, что общий уровень активности иммунной системы у 80% обследованных отличался от физиологических значений, причем в части случаев отмечалась поликлональная иммуноактивация, а в части – патологическая иммуносупрессия. По аномалиям содержания в сыворотке крови отдельных аутоантител, отражающих состояния разных органов и систем, у 84% пациентов отмечали изменения инсулиновых рецепторов, у 70% обследованных – признаки нарушений в центральной нервной системе (аксонопатии, глиоз и др.). Также в 70% случаев выявлены изменения в сосудистой системе (васкулиты и/или тромбоцитопатии). У половины обследованных (52%) отмечены изменения надпочечников, в 40% случаев – дистрофические изменения в миокарде. Признаки активных воспалительно-деструктивных процессов в печени были выявлены у 40% пациентов. У 8-30% пациентов отмечали признаки изменений других органов (поджелудочной железы, желудка, кишечника, почек, легких, щитовидной железы) [Панченко Л.Ф. и др., 2009; Симонова А.В. и др., 2011].

Имеются данные, что практически у 40% лиц с хронической алкогольной интоксикацией в крови обнаруживаются аутоантитела [Панченко Л.Ф. и др., 1994].

В обзоре литературы Г.Н. Крыжановского и соавторов по проблеме иммунных нарушений при алкоголизме показано, что в крови больных алкогольной зависимостью в 70% случаев обнаруживаются антитела к ацетальдегиду [Крыжановский Г.Н. и др., 2003]. Также имеются данные о том, что при алкоголизме в крови выявляются ауантитела к основным факторам нейрогуморальной регуляции – дофамину, норадреналину, серотонину, морфину, фенилциклидин-связывающему белку, который является компонентом NMDA-рецепторов [Крыжановский Г.Н. и др., 2003].

Исследования последних десятилетий существенно расширили представления о патогенетической роли иммунной системы в развитии алкогольобусловленных расстройств. Злоупотребление алкоголем вызывает повышение экспрессии эндогенного агониста рецепторов системы врожденного иммунитета HMGB1 (high-mobility group box 1) - амфотерина, белка группы высокой мобильности бокс-1. HMGB1 был идентифицирован как важнейший активатор врождённого иммунитета при злоупотреблении алкоголем. Он представляет собой ядерный белок, участвующий в стабилизации хроматина, и выступает в роли шаперона для различных факторов транскрипции [Thomas J.O., Stott K., 2012]. Эти сдвиги в свою очередь способствуют активации универсального транскрипционного фактора — ядерного фактора NF-κB с последующей индукцией каскадов провоспалительных цитокинов и оксидаз [Crews F.T. et al., 2013; Qin L., Crews F.T., 2012; Vetreno R.P., Crews F.T., 2012; 2015; Vetreno R.P. et al., 2016]. Данные процессы приводят также к увеличению экспрессии толл-подобных рецепторов (toll-like receptors, TLRs) и рецепторов конечных продуктов гликозилирования (receptors for advanced glycation end-products, RAGE), лигандом которых является HMGB1 [Frank M.G. et al., 2015]. Активация данного сигнального каскада приводит к доминированию положительной амплификации в период проявлений алкогольной абстиненции [Crews F.T., Vetreno R.P., 2016] и модифицирующей процесс образования синапсов путем повышения экспрессии тромбоспондинов [Risher M.L. et al., 2015], а также перестройки белков внеклеточного матрикса [Coleman L.G. et al., 2014].

Наряду с вышеперечисленными процессами, индукция системы врожденного иммунитета вызывает эпигенетические модификации, активирующие дополнительное высвобождение HMGB1 [Zou J., Crews F.T., 2014], которое регулируется системой положительной обратной связи, а также изменения экспрессии молекул, опосредующих процессы синаптической пластичности [Pandey S.C. et al. 2015; Sakharkar A.J. et al. 2016], что приводит к когнитивным нарушениям.

Микроглиальные клетки рассматриваются в качестве предшественников макрофагов в ЦНС [Henriques J.F. et al., 2018; Walter T.J., Crews F.T., 2017]. Относительно недавно был выявлен ряд важнейших функций этой клеточной популяции в процессах гомеостаза, происходящих в мозге. Продемонстрировано, что клетки микроглии участвуют в дифференциации нейронов, формировании синапсов и в организации нейросетей. Обнаружено, что на 8-й день эмбрионального развития у мышей мезодермальные прогениторные клетки желточного мешка мигрируют в головной мозг с образованием микроглии и сохраняются там на протяжении всей жизни особи как уникальные клетки головного мозга, отличные от нейро-эктодермальных клеток, образующих нейроны и другие глиальные ткани (например, астроциты и олигодендроциты) [Henriques J.F. et al., 2018; Ginhoux F. et al., 2013].

Эпигенетические модификации, обусловленные активацией системы врожденного иммунитета, могут также приводить к перестройке микроглии, что влечет за собой перепрограммирование самой системы врожденного иммунитета. Активация данной иммунной системы также может запускать процессы нейродегенерации [Crews F.T., et al. 2000] и вызывать потерю клеток специфических нейрональных клеточных популяций [Vetreno R.P. et al. 2016; Vetreno R.P., Crews F.T., 2015; Vetreno R.P. et al. 2014]. Эти процессы вносят значимый вклад в развитие когнитивных нарушений, наблюдаемых при алкогольной зависимости [Crews F.T., Vetreno R.P., 2016].

В ряде исследований были предприняты попытки оценки влияния алкоголя на функции микроглии *in vivo* [Marshall S.A. et al., 2013]. В

экспериментах было показано, что блокирование генов врожденного иммунитета в клетках микроглии, таких как интерлейкинов (ИЛ)1 α или ИЛ-6, снижает добровольное потребление животными алкоголя [Blednov Y.A. et al., 2012; Karlsson C. et al., 2017]. В то же время введение алкоголя увеличивает экспрессию генов врожденного иммунитета в этих клетках [Alfonso-Loeches S. et al., 2010; Kane C.J. et al., 2011]. Показано, что однократное введение высокой дозы алкоголя увеличивает также экспрессию генов фактора некроза опухоли (ФНО)- α и Ccl2 в клетках головного мозга [Qin L. et al., 2008].

Клетки микроглии входят в систему врожденного иммунитета головного мозга и считаются первичными медиаторами иммунного ответа мозга на алкоголь. По данным патологоанатомических и гистохимических исследований установлено, что в головном мозге людей, погибших от алкоголизма, повышены уровни микроглиальных маркеров, таких как Iba1, что указывает на активацию микроглии [He J., Crews F.T., 2008; Rubio-Araiz A. et al., 2016].

Установлено наличие нескольких вариантов активации микроглии [Хуе J. et al., 2014], при этом функциональные эффекты этих типов активации варьируют от провоспалительных и деструктивных до противовоспалительных, репаративных, при этом повышение уровней таких маркеров, как Iba1, четко не определяет тип активации микроглии [Colton C.A., 2009; Colton C., Wilcock D.M., 2010].

Исследования *in vitro* на моноцитах человека позволяют предположить, что этанол может оказывать разнонаправленные эффекты, при этом кратковременное воздействие этанола снижает активность воспалительных сигнальных путей, тогда как длительное воздействие этанола повышает активность этих путей [Mandrekar P. et al., 2009]. В то же время микроглиальный ответ на эпизод однократного острого воздействия этанола и эффекты прекращения его воздействия на микроглию во многом остаются невыясненными. При этом понимание механизмов такого воздействия представляется критически важным, поскольку клетки микроглии широко взаимодействуют с другими типами клеток головного мозга, оказывая влияние

на функцию мозга. Эти взаимодействия влияют на процессы образования синапсов с помощью нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) [Parkhurst C.N. et al., 2013], на элиминацию синапсов с помощью фагоцитоза, зависящего от системы комплемента [Schafer D.P. et al., 2012], а также на синаптическую пластичность, что опосредовано продукцией цитокинов, в частности, ФНО- α [Lewitus G.M. et al., 2016]. Кроме того, установлено, что клетки микроглии могут как активировать, так и ингибировать нейрогенез, в зависимости от уровня их активации [Gemma C., Bachstetter A.D., 2013; Butovsky O. et al., 2006].

Показано, что активированная микроглия может оказывать как протекторную роль в отношении нейронов [Chen Z. et al., 2014], так и способствовать их гибели [Chen Z., Trapp B.D., 2016; Perry V.H., Holmes C., 2014], что зависит от типа активации - находятся ли клетки микроглии в трофическом или провоспалительном состоянии. Вызванные этанолом изменения в этих клетках могут оказывать влияние на функционирование ЦНС [Elmore M.R. et al., 2014; Mejia-Toiber J. et al., 2014].

Было показано, что микроглия проявляет сложные динамические реакции на стимулы [Kreisel T. et al., 2014]. Поэтому вполне вероятно, что микроглиальный ответ на этанол зависит от изучаемого вида животных, а также от дозы, продолжительности и режима введения алкоголя. Показано, что однократное введение этанола вызывает более мягкий, гомеостатический фенотип активации микроглии, в то время как второе введение этанола приводит к более активному, провоспалительному фенотипу [Marshall S.A. et al., 2016]. При этом, как считает Ransohoff R.M. (2016), для полного понимания эффектов этанола на микроглию необходимо проведение исследований с использованием микроглиальных транскриптомов.

Таким образом, одним из механизмов влияния этанола на ЦНС является изменение экспрессии в мозге микроглиальных, провоспалительных, противовоспалительных и других генов, в том числе Toll-подобных рецепторов (TLR).

К настоящему времени продемонстрировано, что микроглия секретирует множество сигнальных молекул и рецепторов. Важнейшая рецепторная система, ассоциированная с микроглией, представляет собой суперсемейство толл-подобного рецептора (toll-like receptors, TLR). TLR играют ведущую роль в распознавании патогенов путем обнаружения больших молекул, содержащих липиды, сахара, белки и компоненты нуклеиновых кислот. Сначала считали, что в сигнале TLR задействованы только клетки микроглии, однако впоследствии было показано, что в этот процесс вовлечены все типы клеток головного мозга [Crews F.T., Vetreno R.P., 2014].

Сигналы, индуцируемые TLRs, в большинстве случаев связаны с активацией транскрипционных факторов семейства NF-κB и различными адапторными белками. NF-κB является ключевым ядерным транскрипционным фактором врожденного иммунитета, который стимулирует экспрессию провоспалительных цитокинов, включая ФНО-α, интерлейкины-1β, -6 и моноцитарный хемотаксический фактор-1 [Gano A. et al., 2017].

Показано, что эндогенные агонисты TLR могут представлять собой важный сигнальный путь между микроглиями, другими глиальными тканями и нейронами, связывая их между собой. Описанный выше амфотерин (нуклеосомный ядерный белок, HMGB1) - белок из группы ядерных негистоновых белков. HMGB1 представляет собой цитокиноподобную молекулу, экспрессирующуюся во всех типах клеток, которая после высвобождения может непосредственно активировать TLR и усиливать действие других сигнальных молекул на их рецепторы [Gano A. et al., 2016].

Показано, что алкоголь [Crews F.T., Vetreno R.P., 2014] и различные наркотические вещества [Northcutt A.L. et al., 2015] увеличивают экспрессию TLR и других сигнальных молекул врожденного иммунитета (например, HMGB1) в головном мозге. Активация TLR и HMGB1, эндогенного агониста TLR, приводит к активации положительной обратной связи, которые приводят к прогрессивному и постоянному увеличению сигналов TLR и HMGB1 [Crews F.T. et al., 2013; Maroso M. et al., 2011].

В доклинических исследованиях было показано, что этанол увеличивает экспрессию HMGB1 и TLRs в головном мозге, которая сохраняется в течение даже длительных периодов воздержания [Vetreno R.P. et al., 2012; 2013]. В посмертных исследованиях мозга людей, злоупотребляющих алкоголем, была выявлена повышенная экспрессия микроглиальных маркеров и цитокинов, а также HMGB1 и TLRs [Crews F.T. et al., 2013; He J., Crews F.T., 2008; Zou J., Crews F.T., 2012; 2014], причем последние два показателя коррелируют с потреблением алкоголя в течение жизни [Crews F.T. et al., 2013].

В проведенных ранее исследованиях при характеристике рецепторов иммунной системы авторы основывались на их ответе на воздействие специфического патогена. В работах последних лет были идентифицированы эти паттерн-распознающие (или образ-распознающие) рецепторы (pattern-recognition receptors, PRRs). С открытием PRRs в понимании врождённого иммунитета произошла настоящая революция, эти рецепторы узнают не только специфические консервативные молекулярные структуры (паттерны) чужеродных патогенов (например, ассоциированные с патогенами молекулярные паттерны [PAMPs]), но и эндогенные лиганды, ассоциированные с повреждением клеток (воспалением, опухолевой прогрессией, оксидативным стрессом и др.) (DAMPs) [Bianchi M.E., 2007; Chandrasekar A. et al., 2017; 2018].

На настоящий момент выделяют 5 классов PRRs:

- 1) Toll-подобные рецепторы (TLR) - эти рецепторы были впервые выявлены среди всех PRR, поэтому являются наиболее изученными;
- 2) Лектины С-типа;
- 3) NOD-подобные рецепторы;
- 4) RIG-I-подобные рецепторы;
- 5) AIM2-подобные рецепторы.

Несмотря на то, что все вышеперечисленные рецепторы важны для защиты организма от патогенов, наиболее важными из них являются TLR. Так, лигандами для TLR4 служат эндотоксин/липополисахарид грамотрицательных

бактерий, а TLR3 и TLR4 распознают вирусную РНК и др. [Garate I. et al., 2013].

TLRs по своей структуре представляют собой одноцепочечные трансмембранные гликопротеины. Их С-концевой домен сходен с цитоплазматическим доменом рецептора ИЛ-1, в связи с чем его называют TIR-домен (toll/interleukin-1 receptor domain/motif, TIR). На настоящий момент у человека известно 10 типов TLRs и 12 типов TLRs у мышей [Brubaker S.W. et al., 2015].

Все PRRs узнают различные PAMPs, включая бактериальный эндотоксин и вирусную РНК, также, как и DAMPs. В роли PAMPs могут быть молекулы различной химической природы: белки, сахара, липополисахариды, липопептиды, гликопептиды и др. Не так давно стало известно, что вступающие в фазу апоптоза клетки высвобождают DAMPs, которые инициируют неинфекционный воспалительный ответ. К DAMPs относятся: HMGB1, микро-РНК и белки теплового шока (heat shock proteins) [Vabulas R.M. et al., 2002].

При алкоголизме происходит активация toll-подобных рецепторов DAMP. При посмертном исследовании орбитофронтальной коры людей, злоупотребляющих алкоголем, было выявлено увеличение экспрессии TLR2, TLR3 и TLR4, а также рецептора конечных продуктов гликирования белков (receptor for advanced glycation end-products, RAGE) и эндогенного агониста TLR/RAGE – HMGB1 [Crews F.T. et al., 2013; Vetreno R.P. et al., 2013].

Иммунная реакция, осуществляемая посредством воздействия патогенов на TLRs и другие подобные рецепторы, активирует другие TLRs и другие лиганды и их рецепторы, которые в дальнейшем развивают иммунный ответ, образуя положительную обратную связь, которая может еще больше усиливаться. В других исследованиях показано, что при хроническом воздействии этанола возрастает экспрессия TLR2 в головном мозге [Fernandez-Lizarbe S. et al., 2013; Oak S. et al., 2006]. Таким образом, в различных доклинических и клинических исследованиях показано, что алкоголь вызывает повышение экспрессии различных TLRs.

В настоящее время общепризнанно, что для алкоголизма характерно усиление вышеперечисленных сигнальных путей, в основе которого лежат следующие механизмы. Этанол вызывает активацию транскрипционного фактора NF-κB, что ведет к увеличению экспрессии PRRs, индуцирует выделение цитокинов и высвобождение DAMPs. Кроме того, поступление этанола в организм сопровождается образованием активных форм кислорода, которые активируют транскрипционный фактор NF-κB, что увеличивает секрецию провоспалительных цитокинов и DAMPs по аутокринному и паракринному механизмам [Pietri M. et al., 2005; Qin L. et al., 2012; Thakur V. et al., 2007]. С учетом этого предполагают, что постепенная индукция воспаления, которое сопровождает периоды употребления алкоголя в больших количествах приводит к постоянно усиливающейся активации врожденной иммунной системы [Brites D., Fernandes A., 2015].

Таким образом, алкоголь может влиять на нейропластичность. Воспалительный путь, опосредованный RAGE, может способствовать развитию когнитивных нарушений, связанных с алкоголизацией. В патологоанатомических исследованиях тканей головного мозга взрослых людей, злоупотреблявших алкоголем, была выявлена повышенная экспрессия RAGE в префронтальной коре [Vetreno R.P. et al., 2013].

Перспективным направлением является поиск нейроспецифических биологических маркеров, которые позволили бы прогнозировать течение и исход психоза. В качестве таких маркеров при некоторых нейродеструктивных процессах предлагают использовать оценку уровней в биологических средах нейроспецифических белков [Семенова А.В., 2000]. В частности, продемонстрирована роль нейроспецифической енолазы (NSE) в механизмах развития аутоиммунного поражения головного мозга [Антонова О.М., 1997]. Показана прогностическая роль NSE в оценке тяжести таких критических состояний, как ЧМТ и ишемические инсульты [Dauberschmidt R. et al., 1983; Barone F.C. et al., 1993; Schaarschmidt H., et al., 1994; Bharosay A. et al., 2012]. Токсическое воздействие на головной мозг в эксперименте показало, что NSE является надежным маркером степени нейронального повреждения, что

позволяет считать этот показатель пригодным для оценки состояния нейронов на разных стадиях патологического процесса [Bonhomme V. et al., 1993]. Также имеются работы по изучению уровня нейроспецифического белка S-100В в крови и ликворе при ЧМТ и остром нарушении мозгового кровообращения [Aurell A. et al., 1991; Raabe A. et al., 1999; Dimoroulou I. et al., 2003; Reynolds M.A. et al., 2003; Egea-Guerrero J.J. et al., 2013]. Нейроспецифические белки при алкогольных психозах на сегодняшний день можно считать неизученными.

Важную компенсаторную роль при органическом поражении мозговой ткани играют нейротрофические факторы [Гомазков О.А., 2004; Попова Н.К. и др., 2017]. В частности, хорошо изучен типичный представитель нейротрофинов – мозговой нейротрофический фактор (BDNF) при таких неврологических и психических заболеваниях, как инсульт, шизофрения, депрессия, аддикции [Левчук Л.А. и др., 2018; Autry A.E., Monteggia L.M., 2012]. Обнаружено снижение BDNF у больных с алкогольной зависимостью [Перегуд Д.И. и др., 2016; Joe K.H. et al., 2007; Zanardini R. et al., 2011]. В одном исследовании показано более значительное снижение уровня в крови BDNF у больных с алкогольным делирием в сравнении с показателями больных с неосложненным абстинентным синдромом [Huang M. et al. 2011]. Установлено также значительное снижение уровня другого нейротрофина - цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) в крови и ликворе больных при тяжелых формах АД [Шаманская М.Г., 2009].

Патоморфологические исследования алкогольного поражения головного мозга продемонстрировали наличие морфофункциональной основы наблюдаемых психопатологических симптомов в виде дистрофических и атрофических изменений нейроцитов, склероза и гиалиноза сосудов, появления известковых петрификатов, кист и очагов демелинизации, диффузного микроглиоза, уменьшения емкости сосудистого русла, приводящей к ишемии мозга и др. [Шорманов С.В., 2006; Ерохин Ю.А., 2009; Шорманова Н.С., Шорманов С.В., 2015; Пауков В.С. и др., 2018; Crews F.T. et al., 2004; Pascual M. et al. 2007; Crews F.T., Nixon K., 2008].

1.4. Поиск прогностических маркеров при алкогольном делирии

На сегодняшний день достаточно много внимания уделяется поиску надежных диагностических признаков, по которым можно было бы прогнозировать течение и исход различных заболеваний. Не являются исключением и алкогольные психозы. Главным образом, интерес исследователей направлен на выявление характеристик, ассоциированных с тяжестью течения алкогольной абстиненции и алкогольного психоза. Предприняты попытки прогнозирования развития и течения алкогольного делирия на основании поиска самых разных признаков, сопровождающих развитие и течение психоза, в частности, эпидемиологических, клинических, лабораторных и других [Гофман А.Г., Бегунов В.И., 1980; Губский Л.В., 1997; Имамов Ш.А., 2000; Иутин В.Г. и др., 2006; Антипова Л.А., 2008; Изюмина Т.А., Иванец Н.Н., 2010; Романов К.Д., 2010; Малев А.Л., Захарова А.Н., и др., 2010; Кибитов А.О., Шувалов С.А., 2012; Шувалов С.А. и др., 2014; Виноградов Д.Б., Синицкий А.И., 2015; Menecier D. et al., 2008; Eyer F. et al., 2011; Goodson C.M. et al., 2014; Kim D.W. et al., 2015; Junghanns K., Wetterling T., 2017; Monte-Secades R. et al., 2017; Sarkar S. et al., 2017], однако до сих пор этот вопрос остается спорным. Подавляющее большинство исследований посвящено изучению факторов риска развития алкогольного психоза у больных алкоголизмом. Преимущественно описываются предвестники возникновения психоза во время абстиненции, при этом очень мало исследованы факторы, утяжеляющие течение уже развившегося делирия. В этом аспекте в большей степени изучены клинические предикторы тяжести течения психоза. В то же время на сегодняшний день не выделено каких-либо однозначных лабораторных маркеров тяжести АД.

Отмечаются разные методологические подходы в исследованиях, посвященных поиску прогностических маркеров развития алкогольных психозов. Некоторые исследования проведены на основе ретроспективного анализа медицинской документации [Palmstierna T., 2001; Fiellin D.A. et al.,

2002; Monte R. et al., 2009], другие выполнялись путем непосредственного наблюдения за больными с алкогольными психозами [Ferguson J.A. et al., 1996; Lee J.H. et al., 2005; Minden S.L. et al., 2005; Berggren U. et al., 2009; Goodson C.M. et al., 2014]. В исследовании S. Sarkar et al. (2017) применялась психометрическая оценка состояния пациентов с алкогольным делирием [Sarkar S. et al., 2017].

А.Г. Гофман и В.И. Бегунов (1980) выделили ряд факторов, которые определяли вероятность возникновения АД. По их мнению, такими факторами являются такие очевидные признаки, как раннее начало злоупотребления алкоголем, длительный «алкогольный стаж», форма потребления спиртных напитков, наличие неврологической и соматической патологии. Также исследователи полагали, что чем длительнее период алкоголизации и чем резче прекращено употребление алкоголя, тем тяжелее проходит абстиненция и в данных ситуациях велика вероятность развития АД. В качестве факторов, утяжеляющих течение делирия, особое значение имели давность злоупотребления алкоголем, стадия алкоголизма, длительность непрерывной алкоголизации, предшествовавшей психозу, возникновение соматических заболеваний или обострение хронических заболеваний во время психоза или перед ним, наличие алкогольной энцефалопатии [Гофман А.Г., Бегунов В.И., 1980].

Показано, что длительное употребление алкоголя нарушает стабильную работу нейронных связей и создает большую вероятность для развития алкогольного делирия [Monte R. et al., 2009]. Установлено, что перенесенные алкогольные психозы и тяжелые абстинентные состояния значительно увеличивают шансы развития АД [Изюмина Т.А., Иванец Н.Н., 2010; Lee J.H. et al., 2005; Goodson C.M. et al., 2014]. Показано, что предикторами развития алкогольного делирия являются перенесенные ранее делирии, черепно-мозговые травмы в анамнезе и их тяжесть [Антипова Л.А., 2008; Изюмина Т.А., Иванец Н.Н., 2010]. В своей работе В.М. Усоев и Н.А. Орлова (2015) показали, что факторами, увеличивающими смертность от АД являются возраст пациента, его вес и тип потребляемого алкоголя.

Отечественные исследователи выделяют три группы факторов, которые определяют развитие алкогольного делирия на этапе стационарного лечения тяжелого алкогольного абстинентного синдрома: данные анамнеза (высокая толерантность, быстрая прогрессивность, наличие перенесенных ЧМТ), комплекс клинических факторов (сердечно-сосудистая патология, заболевания поджелудочной железы и печени, эпилептический и энцефалопатический синдромы) и особенности терапевтического воздействия (неправильное назначение инфузионной терапии, применение нейролептиков при терапии тяжелой абстиненции) [Иутин В.Г. и др., 2006].

К.Д. Романовым (2010) рассматривается возможность предикции развития алкогольных психозов у больных алкоголизмом, при этом в качестве ретроспективных факторов-предикторов автор предлагает учитывать некоторые социально-демографические характеристики [Романов К.Д., 2010].

В качестве лабораторных прогностических маркеров АД рассматривались уровень кортизола и серотонина в крови, а также активность тромбоцитарной моноаминоксидазы [Виноградов Д.Б., Синицкий А.И., 2015], уровень окислительной модификации белков плазмы крови по концентрации карбонильных производных [Малев А.Л., Захарова А.Н., 2010]. Также проводились исследования клинико-генетических и молекулярно-генетических предикторов развития АД [Кибитов А.О., Шувалов С.А., 2012; Шувалов С.А. и др., 2014; Malhotra S. et al., 2018].

Изучены также особенности предикции алкогольных психозов в молодом и подростковом возрасте. Установлено, что алкогольные психозы в подростковом и молодом возрасте являются следствием высокопрогрессивного, с высокой долей наследственной отягощенности алкоголизма, возникают при меньшей длительности алкогольной зависимости, на фоне высокой толерантности к алкоголю по сравнению со зрелыми больными [Буторина Н.Е., Буторин Г.Г., 2011; Новиков Е.М., Левочкина О.В., 2011].

В зарубежных исследованиях описаны такие прогностические факторы алкогольного психоза, как тромбоцитопения [Berggren U. et al., 2009; Eyer F.

et al., 2011; Kim D.W. et al., 2015], гипокалиемия [Wetterling T. et al., 1994; Eyer F. et al., 2011], нарушение синтеза гомоцистеина [Bleich S. et al., 2006], наличие в крови высокого уровня гомоцистеина и низкого уровня пиридоксина [Kim D.W. et al., 2015], тахикардия [Palmstierna T., 2001; Lee J.H. et al., 2005], гипертермия [Monte R. et al., 2009], артериальная гипертензия [Ferguson J.A. et al., 1996; Fiellin D.A. et al., 2002; Minden S.L. et al., 2005; Monte R. et al., 2009; Burarajakornpong N. et al., 2011], сопутствующие инфекционные заболевания, травма головы, судорожные состояния [Khan A. et al., 2008], некоторые генетические особенности [Gorwood P. et al., 2003], нарушение регуляции NMDA-рецепторов [Ramos R. et al., 2013], соматическая отягощенность [Ferguson J.A. et al., 1996; Palmstierna T., 2001; Fiellin D.A. et al., 2002], перенесенные в прошлом психотические состояния [Goodson C.M. et al., 2014].

В одном из исследований [Sarkar S. et al., 2017] подчеркивается важность целенаправленного и подробного сбора анамнеза при лечении пациентов у которых диагностирован выраженный абстинентный синдром. В данном исследовании были выявлены статистически значимые факторы вероятности развития алкогольного психоза: ранее перенесенные делирии и состояния тяжелой абстиненции, когнитивный дефицит. Аналогичный вывод был сделан в другом исследовании, которое показало наличие структурного поражения головного мозга как одного из предикторов АД [Eyer F. et al., 2011].

Имеется исследование, посвященное поиску предикторов тяжести течения неалкогольного сепсис-ассоциированного делирия [Резепов Н.А. и др., 2017], в котором авторы проводили оценку показателей вазоактивно-инотропной шкалы (Vasoactive-inotropic score – VIS), шкалы органной дисфункции при сепсисе (Sequential Organ Failure Assessment – SOFA), Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC), измеряли содержание в плазме крови карбонилированных пептидов, прокальцитонина, нейромаркеров и определяли их связь с продолжительностью делирия. В результате авторам удалось показать, что показатели шкал VIS и SOFA являются важными прогностическим маркерами продолжительности делирия и клинического исхода сепсиса [Резепов Н.А. и др., 2017].

Убедительно доказано, что раннее распознавание начала заболевания и своевременная инфузионная терапия с применением препаратов бензодиазипинового ряда является основой терапии алкогольного делирия [Bayard M. et al., 2004; Grover S. et al., 2013]. После верификации АД лечение должно быть назначено как можно быстрее, его проведение предпочтительно в отделениях интенсивной терапии [Finucane T.E., 2015]. Все это свидетельствует о необходимости определения факторов риска развития АД с целью как можно более раннего назначения адекватного лечения пациентам с тяжелым алкогольным абстинентным синдромом, что может предотвратить развитие АД у таких больных.

Таким образом, отечественными и зарубежными исследователями предпринято немало попыток поиска предикторов возникновения алкогольного делирия. Выделены определенные клиничко-анамнестические и некоторые биохимические параметры, ассоциированные с развитием АД. Однако, до настоящего времени вопрос остается открытым, при этом малоизученными являются прогностические маркеры тяжести течения уже развившегося алкогольного делирия.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Организация (дизайн) работы

Пациенты для исследования набирались в ГУЗ «Краевой наркологический диспансер» г. Читы и ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ» г. Москвы в период с 2005 по 2015 г.г. Всего было обследовано 252 больных (174 мужчины и 78 женщин) с алкогольным делирием.

Критерием включения в исследование являлся установленный диагноз «алкогольный делирий» или по МКБ-10 - абстинентное состояние (синдром отмены) с делирием (F10.4). Включенные в исследование пациенты в рамках данной работы были разделены на 3 группы:

- группа «Легкий АД» (n=46) – больные с АД легкой степени тяжести (предделирий, abortивный, гипнагогический делирий);
- группа «Типичный АД» (n=166) – больные с АД средней степени тяжести (типичный, классический делирий);
- группа «Тяжелый АД» (n=40) – больные с АД тяжелой степени тяжести (мусситирующий, профессиональный, бормочущий делирий).

Критерии исключения из исследования:

- коморбидная психическая патология (шизофрения, аффективные и невротические расстройства, эпилептическая болезнь);
- наркомания, токсикомания;
- тяжелые черепно-мозговые травмы (ЧМТ) в анамнезе;
- острые нарушения мозгового кровообращения;
- острая или тяжелая хроническая соматическая патология, не связанная непосредственно с длительной алкогольной интоксикацией.

В качестве группы контроля в исследование взяты здоровые люди, которые не имели признаков алкогольной зависимости.

В работе со всеми обследуемыми соблюдали этические принципы, изложенные в Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской

Ассоциации. Проведение настоящего исследования и форма информированного согласия для участников исследования одобрены Локальным этическим комитетом при ГОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ.

Для сбора анамнестических и медицинских сведений о пациенте использовали медицинские карты стационарного больного, а также информацию от самих пациентов, родственников, лечащих врачей и медицинского персонала. У всех больных к моменту госпитализации диагностирована 2, 2-3 или 3 стадия алкогольной зависимости.

Клиническое исследование проводили с использованием разработанной нами специальной регистрационной индивидуальной карты пациента (Приложение 1), в которой фиксировали алкогольный анамнез (форма употребления алкоголя, длительность запоев, толерантность, защитные знаки, проявления абстинентного синдрома, характер влечения к спиртным напиткам, алкогольные амнезии, стадия алкогольной зависимости, наличие эпилептиформных припадков в рамках абстинентного синдрома, алкогольных психозов), а также наличие органического поражения головного мозга неалкогольной этиологии в анамнезе.

Клинику алкогольного психоза оценивали на момент поступления в стационар. Указывалась длительность запоя, предшествующего делирию, на какие сутки синдрома отмены развился психоз, наличие провоцирующего фактора, судорожного компонента.

Выполнялась оценка общих и нейроспецифических лабораторных показателей, характеризующих процессы нейродеструкции и нейрорепарации, в частности, анализ показателей интенсивности процессов свободно-радикального окисления липидов, активности антиоксидантной системы, уровня белка острой фазы – ферритина, иммунного статуса, уровней метаболитов нейромедиаторов в моче, уровней нейроспецифических белков и аутоантител к ним в периферической крови, а также в ликворе больных с АД.

Сравнивали значения клиничко-лабораторных показателей пациентов с АД с показателями контрольной группы, а также между группами в

зависимости от степени тяжести психоза. Изучали динамику исследуемых показателей в процессе традиционной терапии у больных с типичным и тяжелым АД, делая измерения трижды – в 1-е сутки (до лечения), на 3-и сутки и на 14-е сутки госпитализации. Проводили поиск статистических взаимосвязей клинико-лабораторных характеристик для разработки модели прогноза развития, течения и исхода алкогольного делирия с использованием лабораторных маркеров нейродеструкции и нейрорепарации.

Количество больных и объем выполненных лабораторных исследований представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1

Количество обследованных, клинико-лабораторные показатели, объем проведенных исследований

Направления исследований	Исследуемый субстрат	Показатели	Распределение обследованных		
			Контрольная группа (здоровые)	Больные с АД: общая выборка и распределение по степени тяжести психоза	Повторно обследованные больные с АД в динамике
Оценка интенсивности процессов СРО и активности АОС	Кровь	Уровни МДА, оснований Шиффа, Показатели хемилюминесценции (H, t, h) Активность ферментов: ГПО, ГР, СОД	30	n=196 I ст. - 32, II ст. - 134 III ст. - 30	II ст. - 134 III ст. - 30
Оценка уровня ферритина	Кровь	Уровень ферритина	23	n=62 I ст.- 17, II ст.- 32, III ст. - 13	II ст. - 32 III ст. - 13
Изучение метаболизма нейромедиаторов	Кровь	Концентрации метаболитов дофамина, норадреналина и серотонина (DOPAC, HVA, VMA, HIAA)	23	n=62 I ст. - 17, II ст. - 32, III ст. - 13	II ст. - 32 III ст. - 13
Исследование иммунного статуса	Кровь	Абсолютное и относительное количество субпопуляций лимфоцитов (CD3 ⁺ , 4 ⁺ , 8 ⁺ , 19 ⁺ , 16 ⁺ /56 ⁺), концентраций IgA, M, G, ЦИК, ИЛ-1β, ФНО-α	20	n= 56 I ст. - 14, II ст. - 32, III ст. - 10	II ст. - 32 III ст. - 10
Анализ нейроспецифических показателей	Кровь	Уровни anti-MAG, NSE, BDNF	30	n=196 I ст. - 32, II ст. - 134 III ст. - 30	II ст. - 134 III ст. - 30
	Кровь	Уровни белка S-100B, уровни антител к S-100B	22	n= 40 I ст. - 11, II ст. - 22, III ст. - 7	II ст. - 22 III ст. - 7
	Ликвор	Уровни белка S-100B, уровни антител к S-100B	6	n=10	-

2.2. Методы лечения больных

В целях настоящего исследования мы не вмешивались в процесс лечения, ограничившись диагностическими процедурами. Все пациенты в стационаре получали общепринятую традиционную терапию, назначенную лечащим врачом психиатром-наркологом в соответствии со Стандартами диагностики и лечения наркологических больных, утвержденными приказом Министерства здравоохранения РФ.

Терапия была направленно на 3 основные цели:

1) дезинтоксикацию, включающую инфузионную терапию до 2 литров в сутки, предупреждение отека мозга с применением диуретиков, магния сульфата, спинномозговой пункции, нормализацию электролитного баланса, главным образом, восполнение калия и магния, применение больших доз витаминов В1, В6, С;

2) вегетостабилизацию, направленную на устранение симпатикотонии с помощью диазепама, а также адrenoблокаторов (анаприлин);

3) устранение постпсихотической астении с использованием витаминов В1, В6, С, ноотропов и нейрометаболических средств (пирацетам, пантогам, глиатилин, глицин), антиоксидантов (мексидол, милдронат).

При лечении АД нейролептики не использовались ни в одном случае.

2.3. Методы исследования

В целях исследования проводили сравнительную оценку клинических характеристик больных с разной степенью тяжести психоза клиническим методом и с использованием специальных оценочных психометрических шкал, в том числе, с помощью разработанной нами в рамках настоящего исследования новой специализированной шкалы «Методика оценки тяжести алкогольного делирия», сокращенно МОТАД (Приложение 2).

Клиническое обследование больных. В ходе комплексного обследования у всех больных изучали анамнез, жалобы, клинические проявления заболевания, оценивали психический, соматовегетативный и неврологический статус, проводили инструментальное обследование.

Психометрическое обследование пациентов. Для определения тяжести алкогольного делирия использовали следующие психометрические методики:

- Delirium Tremens Rating Scale (DTRS) [Athen D. et al., 1977; Athen D., Beckann H., 1981];
- Delirium Rating Scale-Revised-98 (DRS-R-98) [Trzepacz P.T. et al., 1988; Trzepacz P.T., 1999];
- Delirium Observation Screening Scale (DOS) [Schuurmans M.J. et al., 2003];
- Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS) [Breitbart W. et al., 1997];
- Методика оценки тяжести алкогольного делирия (МОТАД), разработанная в настоящем исследовании.

Шкала DTRS состоит из 22 пунктов, позволяющих оценить сознание, ориентировку, критичность, галлюцинации, кратковременную память, тревожность, двигательное возбуждение, а также некоторые неврологические и вегетативные симптомы, такие как тремор, усиленные рефлексy, потливость, тошноту и рвоту. Шкала DTRS состоит из 22 пунктов. Каждый пункт может быть оценен от 0 до 3.

Методика DRS-R-98 состоит из 13 основных пунктов и 3 дополнительных (в целях данного исследования учитывали только основные 13 пунктов, так как дополнительные пункты не входят в общую оценку тяжести делирия). Каждый пункт может быть оценен от 0 до 3. Методика оценивает следующие симптомы: нарушение цикла сон-бодрствование, нарушения восприятия, бредовые идеи, лабильность аффекта, расстройства речи, мышления, двигательное возбуждение, моторную заторможенность, ориентировку в месте, времени и личности, нарушение внимания, кратковременную и долговременную память, зрительно-пространственную ориентацию.

Шкала DOS состоит из 25 вопросов, которые разделены на тематические блоки, оценивающие сознание, концентрацию внимания, мышление, память/ориентацию, психомоторную активность, цикл сна и бодрствования, эмоциональную сферу и расстройства восприятия. Каждый признак оценивается от 1 до 4 в зависимости от того насколько симптом стабилен, в формате «никогда, иногда, обычно, всегда».

Шкала MDAS включает в себя 10 пунктов, каждый пункт может быть оценен от 0 до 3 баллов. Методика измеряет количественно следующие симптомы: сниженный уровень осознания, дезориентировку, нарушение кратковременной памяти, нарушение операций с числами, расстройства внимания, дезорганизацию мышления, перцептивные нарушения, бредовые идеи, снижение или повышение психомоторной активности, нарушение цикла сон-бодрствование.

Методика МОТАД разработана и апробирована в ходе настоящего исследования, включает в себя 8 пунктов, каждый пункт может быть оценен от 0 до 3 баллов.

Тестирование на предмет когнитивных способностей проводилось через 14 дней после выхода пациента из психоза и купирования острых симптомов алкогольной абстиненции. Для оценки когнитивных функций обследуемых использовали следующие психометрические методики:

- *Методика последовательных соединений* (Trail-Making Test) [Reitan R.M., 1958; Reitan R.M., Wolfson D., 1993];
- *Тест беглости речевых ответов* (Verbal fluency test) [Мосолов С.Н., 2001; Lezak M.D., 1995];
- *Тест зрительной ретенции Бентона* (Benton Visual Retention Test) [Блейхер В.М. и др., 2002; Benton A.L., 1952];
- *Субтест «Шифровка»* из шкалы интеллекта Д. Векслера (Wechsler Adult Intelligence Scale) [Филимоненко Ю.И., Тимофеев В.И., 2004].

Методика последовательных соединений (Trail-Making Test) оценивает концентрацию и переключаемость внимания, а также скорость сенсомоторных реакций. В данном методе использовалось два субтеста – «А» и «Б». В субтесте «А» обследуемому предлагалось соединить карандашом в порядке возрастания

цифры от 1 до 25, разбросанные на листе в случайном порядке. В субтесте «Б» нужно было провести соединения по возрастанию, чередуя цифры и буквы. Регистрировалось время в секундах, затраченное испытуемым на выполнение каждого субтеста по отдельности.

Тест беглости речевых ответов (Verbal fluency test) позволяет оценить вербальную ассоциативную продуктивность, состояние лексической системы, запас семантической памяти и управляющие функции. Данный тест состоит из двух частей – буквенной и категориальной. В буквенной части теста испытуемому предлагалось назвать как можно больше слов, начинающихся с букв А, С и Ф поочередно в течение одной минуты для каждой буквы (всего 3 минуты), исключая при этом имена собственные, числа и однокоренные слова. В категориальной части было необходимо назвать как можно больше животных, фруктов и овощей в течение одной минуты для каждой категории (всего 3 мин). Регистрировалось суммарное количество правильно названных слов отдельно для каждой части (буквенной и категориальной).

Тест зрительной ретенции Бентона (Benton Visual Retention Test) характеризует зрительную кратковременную память и может выявлять признаки органической церебральной недостаточности. Данный тест заключался в последовательном предъявлении испытуемому для запоминания десяти карточек с изображением геометрических фигур и их групп. Через 10 с тестирующий убирал карточку и предлагал нарисовать изображение фигур по памяти. Успешность теста оценивалась по числу правильно воспроизведенных изображений, за каждую безошибочно воспроизведенную карточку начислялся 1 балл, в итоге все баллы суммировались. Также оценивали количество, так называемых, «органических» ошибок, таких как фрагментация фигур, повторение, изображение всех фигур в одном размере, значительное искажение фигур и другие.

Субтест «Шифровка» из шкалы интеллекта Д. Векслера (Wechsler Adult Intelligence Scale) позволяет оценить зрительно-моторную координацию и психомоторную скорость. Тест выполнялся на специальном бланке. Испытуемому после объяснения и пробы предлагалось заполнить за 90 секунд таблицу, в которой было необходимо напротив случайно распределенных цифр от 1 до 9 проставить

соответствующие графические символы из имеющегося перед глазами ключа, где каждой цифре соответствовал определенный символ. Результат оценивался по количеству правильно закодированных цифр за отведенное время и переводился в шкальную оценку в соответствии с методическим руководством к тесту [Филимоненко Ю.И., Тимофеев В.И., 2004].

Лабораторные методы исследования.

Оценку *свободнорадикального окисления* проводили путем определения уровней малонового диальдегида, оснований Шиффа.

Содержание малонового диальдегида в плазме крови определяли в тесте с тиобарбитуровой кислотой [Андреева Л.И. и др., 1988], единица измерения - мкмоль/мг липидов.

Уровень оснований Шиффа оценивали в мембранах эритроцитов спектрофлуориметрическим методом [Коган В.Е., 1986], измеряли в УЕ на мг липидов.

Оценку активности *антиоксидантной системы* осуществляли на основании показателей активности ферментов супероксиддисмутазы (СОД), глутатионредуктазы (ГР) и глутатионпероксидазы (ГПО) в мембранах эритроцитов спектрофотометрическим методом [Карпищенко А.И., 1999].

Определение активности супероксиддисмутазы (СОД) осуществляли способом, который основан на оценке степени ингибирования под действием эритроцитарной СОД реакции восстановления нитросинего тетразолия супероксидными радикалами. Единица измерения - % активности.

Активность глутатионредуктазы оценивали методом, основанном на спектрофотометрическом определении количества израсходованного в ходе ферментативной реакции кофермента НАДФН, учитываемого по изменению поглощения при 340 нм. Единица измерения - мкмоль/с*мг белка

Активность глутатионпероксидазы определяли методом, основанном на способности глутатионпероксидазы катализировать реакцию взаимодействия восстановленного глутатиона с гидроперекисью трет-бутила. Единица измерения - мкмоль/с*мг белка.

Также для оценки активности свободнорадикального окисления определяли

уровни *хемилюминесценции* (ХЛ), инициированной ионами двухвалентного железа ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$), где оценивали следующие параметры:

1) h – пик, быстрая вспышка ХЛ, интенсивность которой характеризует уровень преобразованных продуктов ПОЛ (главным образом, гидроперекисей липидов), единица измерения - mV ;

2) t – длительность свечения, латентный период, продолжительность которого отражает активность эндогенной антиоксидантной защиты, единица измерения - c ;

3) H - максимальная интенсивность свечения, фаза медленного нарастания максимальной интенсивности ХЛ, высота которой отражает максимальную интенсивность ПОЛ, единица измерения - mV .

Концентрацию *ферритина* в плазме крови определяли латексным турбидиметрическим методом с использованием реагентов фирмы «HUMAN», Германия, единица измерения - нг/мл .

Определение уровней *метаболитов катехоламинов и серотонина* в суточной моче определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с твердофазной экстракцией и УФ-детекцией (Дутов А.А., 2006). Оценивали концентрации в моче следующих кислот: дигидроксифенилуксусной (3,4-Dihydroxyphenylacetic acid - DOPAC), гомованилиновой (Homovanillic acid - HVA), ванилилминдальной (Vanillylmandelic acid - VMA) и гидроксииндоуксусной (5-Hydroxyindoleacetic acid - HIAA). Единицы измерения - мг/сут .

Оценку количества субпопуляций лимфоцитов проводили с использованием метода проточной цитофлуориметрии. Определяли содержание периферических мононуклеаров фенотипов CD3^+ (Т-лимфоциты общие), CD4^+ (Т-лимфоциты-хелперы), CD8^+ (Т-лимфоциты-эффекторы), CD16^+ (NK-клетки) и CD56^+ (NK-клетки), CD19^+ (В-лимфоциты). Результат выражали в абсолютном ($\times 10^3/\text{мкл}$) и относительном (%) содержании субпопуляций иммунокомпетентных клеток.

Содержание в крови иммуноглобулинов А, М, G (г/л), фактора некроза опухоли- α (пг/мл) и интерлейкина- 1β (пг/мл) определяли с помощью иммуноферментного анализа. Концентрацию циркулирующих иммунных

комплексов (ЦИК) определяли спектрофотометрическим методом, измеряли в условных единицах.

Методом твердофазного иммуноферментного анализа измеряли следующие *нейроспецифические показатели*:

- антитела к миелинассоциированному гликопротеину - anti-Myelin Associated Glycoprotein Autoantibodies (anti-MAG); реактивы фирмы Bühlmann Laboratories AG, Швейцария; единицы измерения - условные единицы BTU (Bühlmann Titer Units);
- нейронспецифичная енолаза - Neuron-Specific Enolase (NSE); реактивы фирмы Fujirebio Diagnostics, Inc., Швеция; единицы измерения - мкг/л;
- мозговой нейротрофический фактор - Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF); реактивы фирмы R&D Systems, Inc., США; единицы измерения - пг/л;
- белок S-100B; реактивы фирмы CanAg, Дания; единицы измерения - нг/л;
- антитела классов IgM, IgG к белку S-100B; реактивы фирмы CanAg, Дания; единицы измерения - ед. опт. пл.

2.4. Статистические методы обработки полученных данных

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакетов программ Excel (Microsoft), Statistica (Statsoft), SPSS Statistics (IBM). Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался за 0,05.

Для описания качественных данных использовали частоты и доли (в %), с которыми те или иные признаки встречались в выборке, при этом статистическую значимость различий в группах оценивали с помощью критерия χ^2 (хи-квадрат) Пирсона.

Для оценки валидности разработанной шкалы МОТАД сопоставляли полученные с помощью нее значения со степенью тяжести психоза, определенной клиническим методом, а также с показателями, полученными с помощью другой существующей шкалы для оценки тяжести АД - DTRS. Для количественной оценки

связей между сопоставляемыми показателями использовали корреляционный анализ Спирмена.

Для оценки внутренней надежности или однородности пунктов в анкете применяли коэффициент α -Кронбаха.

Содержательная валидность шкалы МОТАД оценивалась путем анализа согласованности мнений разных экспертов с привлечением трех специалистов (врач-психиатр-нарколог, кандидат медицинских наук, стаж работы по специальности 8 лет; врач-психиатр-нарколог, стаж работы по специальности 12 лет; врач-нарколог, стаж работы по специальности 4 года), которые независимо друг от друга, почти в один и тот же временной период использовали шкалу МОТАД для определения тяжести АД на одной выборке из 65 пациентов. Затем для каждого пункта шкалы МОТАД вычислялся показатель согласованности оценочного мнения специалистов с помощью коэффициента конкордации Кендалла.

Для оценки диагностической эффективности шкалы МОТАД проводили ROC-анализ (Receiver Operating Characteristics), в результате которого получили график, являющийся соотношением чувствительности (процент истинно положительных результатов) и специфичности (процент истинно отрицательных результатов) проверяемой шкалы и оценивали площадь под кривой (AUC).

При анализе лабораторных показателей тип распределения данных в вариационных рядах обследуемых групп определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка для выборок с числом наблюдений менее 50-ти, или критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Lilliefors для больших выборок. Также проверяли тип распределения данных графическим способом с помощью построения гистограмм распределения и квантильных диаграмм.

В большинстве сравниваемых между собой выборок не имелось подходящих условий для применения параметрических методов анализа, а именно, распределение данных в вариационном ряду отличалось от нормального, определялись разные значения дисперсий в группах, в связи с чем для выявления

статистически значимых различий между количественными показателями сравниваемых групп применялись непараметрические методы оценки.

Описание количественных данных, имеющих нормальное распределение, представлено в виде $M (SD)$, где M - среднее арифметическое; SD - стандартное отклонение. Количественные данные, не подчиняющиеся закону нормального распределения, в тексте и в таблицах описаны в виде $Me (Q_1; Q_3)$, где Me – медиана; Q_1 и Q_3 - соответственно нижний и верхний квартили.

Для выявления различий в группах по лабораторным показателям применяли: для групп с разной степенью тяжести АД - критерий Краскела-Уоллиса (для независимых выборок), для оценки параметров в динамике - критерий Фридмана (для зависимых выборок). Затем проводили апостериорные попарные сравнения показателей групп с применением критерия Манна-Уитни для независимых выборок (по тяжести) и Вилкоксона для зависимых (в динамике). Для компенсации «проблемы множественных сравнений» использовали скорректированный уровень статистической значимости с помощью поправки Бонферрони.

Для количественной оценки силы и направления связей между лабораторными маркерами и степенью клинической тяжести (1 – легкий, 2 – типичный, 3 – тяжелый), а также лабораторными маркерами и исходами АД (0 – выжил, 1 – умер) применяли корреляционный анализ Спирмена.

Для построения прогностической математической модели использовали многофакторный логистический регрессионный анализ с пошаговым способом введения независимых переменных в модель путем последовательного исключения, в которой в качестве независимых переменных использовали выявленные на предварительных этапах анализа наиболее вероятные лабораторные предикторы клинической тяжести и летального исхода при АД, а в качестве бинарной переменной отклика использовали значения «типичный/тяжелый» и «выжил/умер» в зависимости от степени тяжести и исхода делирия соответственно.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ И ПСИХОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ АЛКОГОЛЬНОГО ДЕЛИРИЯ

3.1. Преморбидные особенности и клинико-динамические характеристики алкогольной зависимости у больных с алкогольным делирием

В целях настоящего исследования оценивали основные социо-культуральные факторы, личностные особенности больных, наследственную отягощенность, коморбидную патологию, клинико-динамические параметры алкогольной зависимости больных с АД.

Анализ возрастной структуры выборки больных показал, что средний возраст пациентов с АД составил $38,3 \pm 12,8$ лет. Среди обследованных преобладали возрастные группы 21-30 лет и 31-40 лет (таблица 3.1), на долю которых приходилось соответственно 31,4 и 33,3 %. Менее четверти (23,4 %) было больных в возрасте 41-50 лет, на долю пациентов старше 50 лет пришлось лишь 11,9% случаев.

Таблица 3.1

Распределение больных с алкогольным делирием по возрасту (n=252)

Возраст, лет	Абс.	%
21-30	79	31,4
31-40	84	33,3
41-50	59	23,4
Старше 50	30	11,9

Оценка распределения пациентов по месту проживания показала, что большинство из них - почти две трети (74,6 %) проживали в городе и только 25,4 % обследованных лиц – в сельской местности (таблица 3.2).

Таблица 3.2

Распределение больных с алкогольным делирием по месту проживания (n=252)

Место жительства	Абс.	%
Город	188	74,6
Сельская местность	64	25,4

Распределение обследуемых по уровню образования представлено в таблице 3.3. Как видно из представленных данных 52,0 % имело среднее, 36,1 % - среднее специальное, 4,8 % - начальное образование. Обучавшихся в высших учебных заведениях было 7,1 % обследованных.

Таблица 3.3

Распределение больных с алкогольным делирием по образованию (n=252)

Образование	Абс.	%
Начальное	12	4,8
Среднее	131	52,0
Среднее-специальное	91	36,1
Высшее, незаконченное высшее	18	7,1

Распределение пациентов по социально-трудовому статусу представлено в таблице 3.4. Как видно, для них было характерно наличие большой доли безработных (59,1 %), в то время как работали только 36,9 %, а 4,0 % являлись студентами различных высших и средних специальных заведений. Значительная доля безработных в структуре социальной характеристики обследованных больных свидетельствует о выраженных нарушениях социальной и трудовой адаптации больных с признаками алкогольной зависимости.

Занятость больных с алкогольным делирием (n=252)

Статус	Абс.	%
Учащийся	10	4,0
Работает	93	36,9
Безработный	149	59,1

Известно, что важным фактором, способствующим благополучной адаптации пациента в обществе являются его близкие родственники. В нашем исследовании у большинства пациентов отсутствовала семья (64,3%). Изучение семейного статуса больных показало, что доли холостых (31,7 %) и женатых (35,7 %) существенно не различались (таблица 3.5). Среди пациентов было более четверти разведенных лиц - 27,4 %, на долю вдовцов приходилось лишь 5,2 %. Приведенные данные могут свидетельствовать об отсутствии необходимой поддержки близких родственников в период употребления алкоголя и, как следствие, риск употребления чрезмерно больших доз и более длительного запойного состояния, что в результате способствует развитию алкогольных психозов.

Таблица 3.5

Семейное положение обследованных больных с алкогольным делирием (n=252)

Статус	Абс.	%
Холостые	80	31,7
Женатые	90	35,7
Разведенные	69	27,4
Вдовцы	13	5,2

В таблице 3.6 приведено распределение обследованных пациентов в зависимости от разновидности употребляемого алкоголя на момент обследования. Стандартизованный алкоголь был представлен в большинстве случаев водкой, приобретаемой в магазине.

Таблица 3.6

Распределение больных с алкогольным делирием по типу употребляемого
алкоголя (n=252)

Вид употребляемого алкоголя	Абс.	%
Стандартизированный алкоголь	89	35,3
Суррогатный алкоголь	163	64,7

К суррогатам алкоголя относят жидкости, содержащие алкоголь, не предназначенный для внутреннего употребления в качестве алкогольных напитков вследствие существенного вреда здоровью. Как правило, употребление суррогатной алкогольной продукции ассоциировалось с низким социальным статусом и ограниченными материальными возможностями пациентов, в ряде случаев с существующими традициями предпочтительного употребления самогона, в первую очередь это относится к сельской местности. Исследование показало, что среди обследованных пациентов почти две трети употребляли суррогатный алкоголь - 64,7 %, тогда как 35,3 % - стандартизированный алкоголь.

Употребляя суррогатный алкоголь, обследованные пациенты могли усиливать интоксикационный компонент, делающий свой вклад в развитие алкогольных психозов. В зависимости от вида суррогатного алкоголя симптомы отравления могут быть различны, так, например, при употреблении самогона возникает опасность патологического воздействия на организм сивушных масел, которые повышают ядовитые качества самогона, также может отмечаться более тяжелые похмельные состояния.

Наследственная отягощенность алкогольной зависимостью была отмечена у абсолютного большинства пациентов – 59,5 % больных, в том числе по линии отца - 49,5 %, значительно реже - по линии матери – только у 9,9 % больных (таблица 3.7).

Психические заболевания у родителей (шизофрения, аффективные расстройства) были отмечены в 4,4 % случаях, личностные расстройства наблюдались у 10,3 % родителей обследуемых пациентов.

Таблица 3.7

Наследственная отягощенность у больных с алкогольным делирием (n=252)

Заболевания у родителей	Абс.	%
Алкогольная зависимость у родителей	150	59,5
Алкоголизм по линии отца	125	49,6
Алкоголизмом по линии матери	25	9,9
Психические заболевания у родителей	11	4,4
Личностные расстройства у родителей	26	10,3

Исследование показало, что наличие акцентуаций в преморбиде отмечалось у 83,1 % больных, тогда как у 16,9 % обследуемых не удалось выявить особенностей характера (таблица 3.8). Квалификация преморбидных личностных особенностей в соответствии с типологическими разновидностями показала, что среди обследуемых преобладали больные с неустойчивой (21,4 %), истерической (17,1 %), возбудимой (16,7 %) акцентуациями. Астенический тип был выявлен в 8,7 % случаев, ананкастный у 6,7 % больных, шизоидный – у 5,6 % обследуемых. У 20 % пациентов акцентуация характера была квалифицирована как мозаичная.

Таблица 3.8

Акцентуации характера в преморбиде больных с алкогольным делирием (n=252)

Акцентуации	Абс.	%
Не выявлены	40	16,9
Неустойчивая	54	21,4
Истерическая	43	17,1
Возбудимая	42	16,7
Астеническая	22	8,7
Ананкастная	17	6,7
Шизоидная	14	5,6
Мозаичная	20	7,9

Клиническое обследование показало, что у практически всех пациентов выявляется коморбидная основному заболеванию соматическая и неврологическая патология (таблица 3.9), обусловленная воздействием алкоголя на организм. Большое количество выявленных коморбидных основному заболеванию поражений организма показывает, что длительность болезненного пристрастия к алкоголю большинства пациентов была длительной и крайне запущенной в плане возможности оказания им квалифицированной помощи, направленной на редукцию синдрома алкогольной зависимости. Соматическая патология была представлена в основном алкогольным поражением печени - у 45,6 % больных. Невропатология проявлялась в разной степени выраженности, в основном в виде рассеянной неврологической симптоматики, токсической энцефалопатии, алкогольной полинейропатии, эпилептических припадков и отмечалась практически у всех обследуемых – в 95,3 % случаев.

Таблица 3.9

Частота выявления соматической и неврологической патологии у больных
алкогольным делирием (n=252)

Патология	Абс.	%
Алкогольный гепатит	115	45,6
Неврологическая патология	240	95,3

Представленные данные подтверждают факт длительного течения болезненной зависимости от алкоголя, которая в результате осложняется у таких больных развитием алкогольного делирия.

Анализ таких клинико-анамнестических характеристик, как начало употребления алкоголя, начало систематического злоупотребления и формирование алкогольного абстинентного синдрома не выявил статистически значимых межгрупповых отличий (таблица 3.10).

Клинико-anamнестические характеристики алкогольной зависимости у
обследованных больных (n=252)

Возраст, полных лет Me (Q ₁ ; Q ₃)	Больные с легким АД (n=46)	Больные с типичным АД (n=166)	Больные с тяжелым АД (n=40)
Возраст первого употребления алкоголя	18 (16; 19)	18 (15; 20)	17 (15; 19)
Возраст начала систематического употребления алкоголя	26 (23; 30)	25 (20; 32)	23 (20; 29)
Возраст формирования алкогольного абстинентного синдрома	32 (27; 35)	30 (27; 34)	29 (26; 33)

Темпы прогрессивности алкогольной зависимости, то есть скорость формирования абстинентного синдрома с момента начала систематического употребления алкоголя, были оценены по критериями Иванца Н.Н. (2007), в соответствии с которыми в качестве низкого рассматривается срок свыше 8 лет, среднего - от 5 до 8 лет, высокого - до 5 лет. У абсолютного большинства обследованных пациентов (n=205; 81,3%) был отмечен высокий темп прогрессивности алкогольной зависимости. Тем не менее, в нашем исследовании было отмечено, что высокий темп прогрессивности не во всех случаях означал высокую тяжесть заболевания, то есть, темп формирования заболевания и ее дальнейшее развитие не всегда соответствовали друг другу.

Оценка распределения пациентов по формам пьянства в анализируемых группах показала, что для большинства из них (n=131; 52,0%) свойственно псевдозапойное пьянство, для 29,0 % (n=73) больных - постоянное пьянство, для 19,0 % (n=48) пациентов было характерно перемежающееся пьянство (таблица 3.11).

Распределение пациентов по форме употребления алкоголя

Форма пьянства	Больные с легким АД (n=46)		Больные с типичным АД (n=166)		Больные с тяжелым АД (n=40)		Вся выборка больных с АД (n=252)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Псевдозапойное	32	69,6	94	56,6*	5	12,5*#	131	52,0
Постоянное	6	13,0	40	24,1*	27	67,5*#	73	29,0
Перемежающееся	8	17,4	32	19,3	8	20,0	48	19,0

Примечание:

* – различия статистически значимы (при $p < 0,05$) относительно соответствующих показателей группы больных с легким АД по критерию χ^2

– различия статистически значимы (при $p < 0,05$) относительно соответствующих показателей группы больных с типичным АД по критерию χ^2

При анализе данных в зависимости от тяжести АД было установлено, что в группе больных с тяжелым АД доля лиц с постоянным пьянством была максимальной – 67,5 % (n=27), значение этого показателя было статистически значимо ($p < 0,05$) выше, чем в группе больных с типичным (n=40; 24,1%) и легким АД (n=6; 13,0%). Соответственно для больных с тяжелым АД было менее характерно псевдозапойное (n=5; 12,5%) и перемежающееся (n=8; 20,0%) пьянство. Постоянная форма пьянства в группе больных с типичным АД также статистически значимо ($p < 0,05$) чаще встречалась, чем в группе больных с легким АД. В группах больных с легким и типичным АД псевдозапойное пьянство было характерно более чем для половины пациентов (n=32; 69,6% и n=94; 56,6% соответственно), значение этого показателя было значимо ($p < 0,05$) выше, чем в группе с тяжелым АД (n=5; 12,5 %). Также по данному показателю статистически значимо ($p < 0,05$) отличались между собой и группы легкого и типичного АД. Перемежающееся пьянство отмечалось во всех группах с одинаковой частотой. Очевидно, что у пациентов с постоянным пьянством, на фоне длительного употребления спиртных напитков по сравнению с пациентами с псевдозапойным и перемежающимся пьянством,

происходят более глубокие нарушения метаболических процессов с развитием более тяжелых форм алкогольного делирия.

Распределение общей выборки больных по вариантам абстинентного синдрома было неравномерным. Максимальной была частота психопатологического (n=162; 64,3%) варианта абстинентного синдрома, на втором месте по частоте отмечался нейровегетативный вариант – у 23,0% пациентов (n=58). Значительно реже отмечались церебральный (n=16; 6,3%) и висцеральный (n=16; 6,3%) варианты абстинентного синдрома (таблица 3.12).

Таблица 3.12

Распределение пациентов по варианту абстинентного синдрома

Вариант абстинентного синдрома	Больные с легким АД (n=46)		Больные с типичным АД (n=166)		Больные с тяжелым АД (n=40)		Вся выборка больных с АД (n=252)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нейровегетативный	18	39,1	33	19,9*	7	17,5*	58	23,0
Висцеральный	3	6,5	10	6,0	3	7,5	16	6,3
Церебральный	3	6,5	11	6,6	2	5,0	16	6,3
Психопатологический	22	47,8	112	67,5*	28	70,0*	162	64,3

Примечание:

* – различия статистически значимы (при $p < 0,05$) относительно соответствующих показателей группы больных с легким АД по критерию χ^2

У больных с типичным и тяжелым АД наиболее часто выявлялся психопатологический вариант абстинентного синдрома – в 67,5 и 70,0 % случаев соответственно, что было значимо ($p < 0,05$) выше, чем в группе пациентов с легким АД (47,8 %). Нейровегетативный вариант абстинентного синдрома наиболее часто регистрировался у пациентов с легким АД (n=18; 39,1%). У пациентов с типичным (n=33; 19,9%) и тяжелым (n=7; 17,5%) АД нейровегетативный вариант абстинентного синдрома встречался значимо ($p < 0,05$) реже, чем у пациентов с легким АД. Значительно реже и с примерно одинаковыми частотами во всех

группах больных отмечались висцеральный и церебральный варианты абстинентного синдрома.

Сравнительная оценка распределения пациентов по количеству перенесенных ранее алкогольных психозов в выделенных группах представлена в таблице 3.13. Примерно у половины (53,2 %) текущий психоз был первым в жизни, менее чем у трети пациентов (32,1 %) – вторым, и только у 14,7 % больных – третьим и более случаев.

Таблица 3.13

Распределение пациентов с алкогольным делирием по количеству перенесенных ранее психозов

Какой по счету психоз	Больные с легким АД (n=46)		Больные с типичным АД (n=166)		Больные с тяжелым АД (n=40)		Вся выборка больных с АД (n=252)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Первый	37	80,4	90	54,2*	7	17,5*#	134	53,2
Второй	9	19,6	56	33,7*	16	40,0*	81	32,1
Третий и более	0	0,0	20	12,0	17	42,5#	37	14,7

Примечание:

* – различия статистически значимы (при $p < 0,05$) относительно соответствующих показателей группы больных с легким АД по критерию χ^2

– различия статистически значимы (при $p < 0,05$) относительно соответствующих показателей группы больных с типичным АД по критерию χ^2

Как видно, наибольшая доля больных с легким и типичным АД была впервые госпитализирована в наркологический стационар по поводу алкогольного психоза, соответственно 80,4 и 54,2 %. Удельный вес таких пациентов был минимальным в группе с тяжелым АД - только 17,5 % больных. В то же время в этой группе у 40,0 % пациентов настоящая госпитализация была второй по счету, несколько меньшей была доля таких больных в группе с типичным АД – 33,7 %. В группе с легким АД доля таких пациентов была минимальной – 19,6 %, значение данного показателя было значимо ($p < 0,05$) меньше, чем в остальных группах. Среди больных с легким АД не было тех, у кого отмечалось 3 и более психозов, в группе

больных с типичным АД их доля составила 12,0 %. Максимальным было значение данного показателя в группе пациентов с тяжелой формой делирия – 42,5%, что было значимо ($p < 0,05$) выше, чем в группе типичного АД.

3.2. Диагностически значимые клинические признаки тяжести алкогольного делирия

В целях настоящего исследования мы проанализировали некоторые диагностически и прогностически важные, на наш взгляд, клинические характеристики текущего психоза, по поводу которого больной был госпитализирован в стационар.

В ходе исследования мы обнаружили, что по мере утяжеления делириозного процесса нарастает количество пациентов, с которыми нарушен вербальный контакт (таблица 3.14). Так подавляющее большинство пациентов ($n=43$; 93,5%) с легким АД были доступны продуктивному контакту в беседе. Иную картину мы наблюдали у пациентов с типичным и тяжелым АД: так контакт с пациентами у которых был верифицирован типичный АД был нарушен в значительно ($p < 0,05$) большем числе случаев ($n=88$; 53,0%) по сравнению с количеством случаев легкого АД ($n=3$; 6,5%); наибольшая часть больных с тяжелопротекающим АД были недоступны продуктивному контакту ($n=25$; 62,5%).

Таблица 3.14

Распределение пациентов с алкогольным делирием по возможности
продуктивного контакта

Доступность контакту	Больные с легким АД (n=46)		Больные с типичным АД (n=166)		Больные с тяжелым АД (n=40)		Вся выборка больных с АД (n=252)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Доступен	43	93,5	78	47,0*	0	0,0	121	48,0
Нарушен	3	6,5	88	53,0*	15	37,5*	106	42,1
Не доступен	0	0,0	0	0,0	25	62,5	25	9,9

Примечание:

* – различия статистически значимы (при $p < 0,05$) относительно соответствующих показателей группы больных с легким АД по критерию χ^2

По мере увеличения степени тяжести алкогольного делирия утяжеляется и такой симптом как ориентировка в месте и времени (таблица 3.15). Так при легком АД большинство обследованных пациентов (63,0 %) были ориентированы верно. Оставшаяся часть пациентов с легкими, abortивными формами делирия (37,0 %) имела симптомы нарушенной ориентировки в месте и времени мерцающего, нестабильного характера, диагностировалась не явно выраженная, преходящая симптоматика. При типичном АД подавляющее большинство больных (87,3 %) имело стабильную, явно диагностируемую дезориентировку в месте и времени, значимо ($p < 0,05$) меньшая по сравнению с группой легкого делирия часть больных с типичным АД имела мерцающую симптоматику (12,7 %). У всех пациентов с тяжелым АД (n=40; 100%) была стабильно нарушена ориентировка в месте и времени.

Нарушение ориентировки в месте и времени у пациентов с алкогольным делирием

Степень нарушения ориентировки	Больные с легким АД (n=46)		Больные с типичным АД (n=166)		Больные с тяжелым АД (n=40)		Вся выборка больных с АД (n=252)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Не нарушена	29	63,0	0	0,0	0	0,0	29	11,5
Мерцающая	17	37,0	21	12,7*	0	0,0	38	15,1
Стабильная	0	0,0	145	87,3	40	100,0	185	73,4

Примечание:

* – различия статистически значимы (при $p < 0,05$) относительно соответствующих показателей группы больных с легким АД по критерию χ^2

При оценке эмоциональной и психомоторной сфер психической деятельности с разной частотой определялись такие симптомы, как аффективная лабильность, тревога, страх, раздражительность, растерянность, суетливость, психомоторное возбуждение или наоборот угасание эмоциональной и двигательной активности. Как видно из таблицы 3.16 практически весь спектр аффективных и психомоторных расстройств отмечался с высокой частотой исключительно у больных с легкой и типичной формами АД, при этом по частоте выявления симптомов тревоги, страха и раздражительности эти группы значимо отличались друг от друга ($p < 0,05$). У больных с тяжелопротекающим АД эмоциональные и психомоторные проявления были скудными, если больной и испытывал чувства страха, то его выявление было затруднено ввиду малой доступности больного для продуктивного контакта. Психомоторная активность у больных с тяжелым АД была тихой, смазанной, ограниченной пределами постели, например, перебиранием простыни, иногда с эпизодами двигательного и речевого беспокойства. Аффективная и моторная заторможенность или угасание является признаком утяжеления делирия, абсолютно все пациенты с тяжелым АД были заторможены (n=40; 100%).

Расстройства эмоциональной и психомоторной сфер у пациентов с алкогольным делирием

Варианты расстройств	Больные с легким АД (n=46)		Больные с типичным АД (n=166)		Больные с тяжелым АД (n=40)		Вся выборка больных с АД (n=252)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Тревога	39	84,8	30	18,1*	0	0,0	69	27,4
Страх	4	8,7	134	80,7*	0	0,0	138	54,8
Раздражительность	14	30,4	32	19,3*	0	0,0	46	18,3
Растерянность	41	89,1	160	96,4	0	0,0	201	79,8
Двигательное возбуждение	36	78,3	158	95,2	0	0,0	194	77,0
Заторможенность	0	0,0	9	5,4	40	100,0#	49	19,4

Примечание:

* – различия статистически значимы (при $p < 0,05$) относительно соответствующих показателей группы больных с легким АД по критерию χ^2

– различия статистически значимы (при $p < 0,05$) относительно соответствующих показателей группы больных с типичным АД по критерию χ^2

У больных с АД выявлялись симптомы расстройства мышления и речи (таблица 3.17). У пациентов с легким и типичным АД в большей части случаев присутствовала многоречивость (65,2% и 63,9% соответственно). По мере утяжеления АД происходило нарастание тяжести расстройств мышления, у больных с типичным АД в 31,9% случаев отмечалась спутанность мышления и соответствующие речевые проявления. Далее по мере нарастания тяжести состояния развивается еще большая дезорганизация структуры речи, ранее отмечаемая многоречивость теряет смысловую нагрузку и превращается в набор отдельных фраз и слов, у 75% (n=30) пациентов с тяжелым АД речь полностью теряла смысловой компонент, слова были неразборчивыми.

Таблица 3.17

Расстройства мышления и речи у пациентов с алкогольным делирием

Симптомы	Больные с легким АД (n=46)		Больные с типичным АД (n=166)		Больные с тяжелым АД (n=40)		Вся выборка больных с АД (n=252)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Многоречивость	30	65,2	106	63,9	0	0,0	136	54,0
Спутанность	0	0,0	53	31,9	10	25,0	63	25,0
Бормотание	0	0,0	0	0,0	30	75,0	30	11,9

У пациентов с АД отмечались иллюзорно-галлюцинаторные расстройства, что является патогномоничным симптомом для АД (таблица 3.18).

Иллюзорно-галлюцинаторные расстройства у пациентов с алкогольным делирием

Симптом	Больные с легким АД (n=46)		Больные с типичным АД (n=166)		Больные с тяжелым АД (n=40)		Вся выборка больных с АД (n=252)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Иллюзии	19	41,3	0	0,0	0	0,0	19	7,5
Гипнагогические галлюцинации	11	23,9	0	0,0	0	0,0	11	4,4
Зрительные галлюцинации	22	47,8	147	88,6*	27	67,5*#	196	77,8
Слуховые галлюцинации	17	37,0	140	84,3*	26	65,0*#	183	72,6
Тактильные галлюцинации	3	6,5	112	67,5*	18	45,0*#	133	52,8
Ротоглоточные галлюцинации	0	0,0	9	5,4	21	52,5#	21	8,3
Симптом Рейхардта	0	0,0	32	19,3	0	0,0	32	12,7
Симптом Ашафенбурга	0	0,0	16	9,6	0	0,0	16	6,3

Примечание:

* – различия статистически значимы (при $p < 0,05$) относительно соответствующих показателей группы больных с легким АД по критерию χ^2

– различия статистически значимы (при $p < 0,05$) относительно соответствующих показателей группы больных с типичным АД по критерию χ^2

У пациентов с легким АД преобладали кратковременные расстройства восприятия в виде иллюзий (n=19; 41,3%), зрительных (n=22; 47,8%) и слуховых (n=17; 37,0%) галлюцинаций; реже отмечались гипнагогические (n=11; 23,9%) и значительно реже тактильные (n=3; 6,5%) галлюцинации.

У пациентов с типичным АД значительно ($p < 0,05$) чаще, чем в группе больных с легким АД выявлялись обильные зрительные ($n=147$; 88,6%), слуховые ($n=140$; 84,3%) и тактильные ($n=112$; 67,5%) галлюцинации. Только в группе пациентов с типичным АД удавалось определить характерные для делириозного расстройства симптомы: симптом Рейхардта (чтение с чистого листа) ($n=32$; 19,3%), симптом Ашаффенбурга (разговор по выключенному телефону) ($n=16$; 9,6%).

У пациентов с тяжелым АД галлюцинации носили отрывочный характер, тем не менее их удавалось диагностировать, выявлялись зрительные ($n=27$; 67,5%), слуховые ($n=26$; 65,0%) и тактильные ($n=18$; 45,0%) обманы восприятия, частота которых была значимо ($p < 0,05$) ниже, чем в группе больных с типичным АД и в то же время значимо ($p < 0,05$) выше, чем в группе больных с легким АД. У половины пациентов с тяжелым АД отмечался такой прогностически неблагоприятный симптом, как ротоглоточные галлюцинации ($n=21$; 52,5%).

Содержательно обманы восприятия в основном представляли из себя образы людей, а также животных и насекомых, и реже других объектов. Отмечались видения знакомых и незнакомых людей, близких друзей, собутыльников, часто эти мнимые люди представлялись больным как преступные элементы, или же сотрудники правоохранительных органов, спецслужб. Зрительные образы зоологического содержания наблюдались как в изолированном виде, так и в сочетании с антропоморфными и фантастическими видениями. Для зоологических обманов восприятия были характерны образы животных небольших размеров (собаки, кошки, крысы, мыши, ящерицы), а также насекомых (пауков, мух, комаров, тараканов). В основном отмечались полимодальные галлюцинации, когда одновременно вовлечены несколько каналов восприятия – зрительный, слуховой, тактильный. Тактильные обманы восприятия проявлялись ощущениями того, что по телу бегают мыши, кусают комары, пауки, кто-то хватает. Иногда отмечалось включение в клинику АД элементов онейроидного помрачения сознания, характеризующегося зрительными образами фантастического содержания. Ротоглоточные галлюцинации проявлялись ощущением инородного тела во рту, пациенты пытались вынуть изо рта мнимые волосы, паутину, нитки, проволоку.

На фоне описанной галлюцинаторной симптоматики у многих пациентов выявлялись вторичные бредовые идеи (таблица 3.19), фабула которых основывалась на сюжете и интерпретации пациентом имеющихся у него обманов восприятия. Наиболее часто встречались бредовые идеи преследования, также отмечались идеи ущерба и воздействия. Значительно ($p<0,05$) чаще, чем в остальных группах явные бредовые идеи диагностировались в группе пациентов с типичным АД ($n=145$; 87,3%), в то время как в группе легкого АД они выявлялись лишь в 17,4% ($n=8$), а в группе тяжелого АД в 20,0% ($n=8$) случаев.

Таблица 3.19

Выявление бредовых расстройств у пациентов с алкогольным делирием

Наличие бредовых идей	Больные с легким АД (n=46)		Больные с типичным АД (n=166)		Больные с тяжелым АД (n=40)		Вся выборка больных с АД (n=252)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Не выявляются	38	82,6	21	12,7*	32	80,0#	91	36,1
Выявляются	8	17,4	145	87,3*	8	20,0#	161	63,9

Примечание:

* – различия статистически значимы (при $p<0,05$) относительно соответствующих показателей группы больных с легким АД по критерию χ^2

– различия статистически значимы (при $p<0,05$) относительно соответствующих показателей группы больных с типичным АД по критерию χ^2

Патологическая неврологическая симптоматика наблюдалась у большинства пациентов с АД, при этом отмечено ее нарастание и усугубление по мере увеличения тяжести делириозного расстройства у обследованных больных. Данные оценки неврологического статуса и статистически значимые различия между группами больных с разной степенью тяжести АД представлены в таблице 3.20.

Неврологические расстройства у пациентов с алкогольным делирием

Неврологические симптомы	Больные с легким АД (n=46)		Больные с типичным АД (n=166)		Больные с тяжелым АД (n=40)		Вся выборка больных с АД (n=252)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Атаксия	28	60,9	148	89,2*	40	100,0*	216	85,7
Тремор	33	71,7	132	79,5	6	15,0*#	171	67,9
Нистагм	26	56,5	134	80,7*	7	17,5*#	167	66,3
Миоклонии	1	2,2	28	16,9*	21	52,5*#	50	19,8
Оральные автоматизмы	2	4,3	48	28,9*	28	70,0*#	78	31,0
Синкинезии	1	2,2	6	3,6	16	40,0*#	23	9,1
Хореоформные движения	0	0,0	2	1,2	15	37,5#	17	6,7
Торсионный спазм	0	0,0	1	0,6	14	35,0#	15	6,0
Ригидность мышц затылка	0	0,0	8	4,8	32	80,0#	40	15,9
Децеребрационная ригидность	0	0,0	0	0,0	6	15,0	6	2,4

Примечание:

* – различия статистически значимы (при $p < 0,05$) относительно соответствующих показателей группы больных с легким АД по критерию χ^2

– различия статистически значимы (при $p < 0,05$) относительно соответствующих показателей группы больных с типичным АД по критерию χ^2

У пациентов с легким АД из неврологических расстройств встречались лишь относительно легкие преходящие нарушения, такие как атаксия (n=28; 60,9%), тремор (n=33; 71,7%), нистагм (n=26; 56,5%), а также единичные случаи миоклонических сокращений (n=1; 2,2%), симптомов орального автоматизма (n=2; 4,3%) и синкинезий (n=1; 2,2%).

У больных с типичным АД также значительно преобладали нетяжелые неврологические расстройства - атаксия (n=148; 89,2%), тремор (n=132; 79,5%) и

нистагм ($n=134$; 80,7%), причем частота атаксии и нистагма была значимо ($p<0,05$) выше, чем в группе легкого АД. Вместе с тем, значительно ($p<0,05$) по сравнению с группой легкого АД возросла доля миоклоний ($n=28$; 16,9%) и таких симптомов орального автоматизма, как хоботковый рефлекс, ладонно-подбородочный рефлекс Маринеску-Радовичи ($n=48$; 28,9%). Также среди больных с типичным АД уже встречались единичные случаи синкинезий ($n=6$; 3,6%), хореиформных движений ($n=2$; 1,2%), торсионного спазма ($n=1$; 0,6%) и ригидности затылочных мышц ($n=8$; 4,8%).

У пациентов с тяжелым АД в клинической картине уже преобладали тяжелые неврологические расстройства, главным образом, свидетельствующие о пирамидной недостаточности. У них, в отличие от остальных групп ($p<0,05$) с большой частотой отмечались такие тяжелые симптомы как хореиформные движения ($n=15$; 37,5%), приступы торсионного спазма ($n=14$; 35,0%), ригидность затылочных мышц ($n=32$; 80,0%) и децеребрационная ригидность ($n=6$; 15,0%), которая, как правило, предшествовала летальному исходу. Также значительно ($p<0,05$) чаще, чем в остальных группах, у больных с тяжелым АД отмечались миоклонические сокращения ($n=21$; 52,5%), оральные автоматизмы ($n=28$; 70,0%) и синкинезии ($n=16$; 40,0%).

Соматовегетативные расстройства у пациентов с АД имели обширный профиль и варьировались в своем проявлении в зависимости от тяжести АД. Частота выявления соматовегетативных расстройств и статистически значимые различия между группами больных с АД представлены в таблице 3.21.

Соматовегетативные расстройства у пациентов с алкогольным делирием

Показатели	Больные с легким АД (n=46)		Больные с типичным АД (n=166)		Больные с тяжелым АД (n=40)		Вся выборка больных с АД (n=252)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Субфебрильная температура тела	9	19,6	88	53,0*	7	17,5#	104	41,3
Температура тела более 38 °С	2	4,3	16	9,6*	18	45,0*#	36	14,3
Тахикардия	39	84,8	134	80,7	0	0,0	173	68,7
Брадикардия	4	8,7	12	7,2	40	100,0*#	56	22,2
Артериальная гипертензия	34	73,9	136	81,9	0	0,0	170	67,5
Артериальная гипотензия	2	4,3	13	7,8	40	100,0*#	55	21,8
Тахипноэ	4	8,7	64	38,6*	0	0,0	68	27,0
Брадипноэ	2	4,3	8	4,8	27	67,5*#	37	14,7
Потливость	12	26,1	95	57,2*	12	30,0#	120	47,6

Примечание:

* – различия статистически значимы (при $p < 0,05$) относительно соответствующих показателей группы больных с легким АД по критерию χ^2

– различия статистически значимы (при $p < 0,05$) относительно соответствующих показателей группы больных с типичным АД по критерию χ^2

У пациентов с легким АД преобладали незначительные отклонения от нормы в соматическом статусе, среди расстройств отмечались повышение частоты пульса (n=39; 84,8%), артериальная гипертензия (n=34; 73,9%), гипергидроз (n=12; 26,1%) и повышение температуры тела до субфебрильных цифр (n=9; 19,6%), остальные расстройства были редкими.

У пациентов с типичным АД также отмечались артериальная гипертензия (n=136; 81,9%) и тахикардия (n=134; 80,7%), при этом степень выраженности

указанных нарушений была глубже по сравнению с аналогичными у пациентов с легким АД, так, например, цифры систолического артериального давления поднимались до 200 мм.рт.ст., частота сердечных сокращений доходила до 124 ударов в минуту. Также в группе типичного АД значимо ($p < 0,05$) выше, чем в группе легкого АД, была частота таких симптомов, как тахипноэ ($n=64$; 38,6%), гипергидроз ($n=95$; 57,2%), субфебрильная ($n=88$; 53,0%) и фебрильная ($n=16$; 9,6%) температура тела.

При тяжело протекающем делирии отмечалась обратная картина – у пациентов снижалось давление, отмечались коллаптоидные состояния, дыхание становилось поверхностным, а частота дыхательных движений редкой, температура тела была повышенной (таблица 3.21).

У большинства больных отмечалась полиорганная недостаточность, которая определялась, в том числе, по результатам лабораторных исследований. Наряду с церебральным поражением, страдали функции печени, почек, легких, поджелудочной железы, сердечно-сосудистой и иммунной систем. Поэтому сопоставимыми с клинической тяжестью были биохимические показатели функций этих органов, например, печеночные ферменты (АлАТ, АсАТ), креатинин, амилаза и другие.

Таким образом, были выявлены существенные различия в психопатологической и соматоневрологической картине АД в зависимости от степени тяжести алкогольного психоза. Установлено, что по мере нарастания степени тяжести АД происходит изменение соотношения выраженности психопатологических расстройств к соматическим и неврологическим нарушениям в клинической структуре болезни: при более легких формах АД в клинической картине преобладают психопатологические нарушения, а соматические и неврологические расстройства не выражены; при нарастании степени тяжести психоза происходит сужение спектра активной психопродуктивной симптоматики, обеднение психических процессов, нарастание выраженности угнетения сознания и преобладание в клинической картине неврологической и соматической патологии.

Алкогольный делирий целесообразно рассматривать как единый патологический процесс, характеризующийся этапностью развития с нарастающей тяжестью состояния пациента. Точная и своевременная оценка степени тяжести этого процесса, которая отражает глубину расстройства, имеет решающее значение для принятия решения о выборе терапии.

3.3. Анализ применимости психометрических методик для оценки степени тяжести алкогольного делирия

Клинически АД обычно представлен комплексом психических, неврологических и соматических расстройств различной степени выраженности. Вариабельность проявлений АД весьма разнообразны, однако, важным является разграничение АД по степеням тяжести, так как именно от глубины наблюдаемого делириозного расстройства зависит его исход. Некоторые пациенты переносят легкие формы делириозного расстройства, у других отмечается классический вариант психоза, а у части пациентов развиваются тяжелые формы АД, с формированием грубой энцефалопатии, приводящей к инвалидизации больного.

Для оценки степени тяжести делириозного расстройства в динамике, в процессе терапии, может оказаться полезным применение определенных психометрических шкал, которые позволили бы объективно оценивать эффективность лечения и своевременно проводить его коррекцию.

Традиционно в отечественной наркологии принято проводить диагностику и оценивать степень тяжести АД основываясь лишь на клиническом методе. В то же время намечается тенденция к внедрению в практику определенных психометрических инструментов для более точной и объективной диагностики наркологических расстройств. Так, в проекте Клинических рекомендаций по диагностике и лечению абстинентного состояния с делирием Министерства здравоохранения РФ для оценки риска развития делирия на фоне алкогольной абстиненции предлагается оценивать тяжесть абстинентного синдрома по шкале CIWA-Ar (Clinical Institute Withdrawal Assessment-Alcohol, revised scale - шкала оценки состояния отмены алкоголя) [Брюн Е.А. и др., 2018; Sullivan J.T. et al., 1989].

Риск развития алкогольного делирия на фоне абстиненции считается высоким при показателе более 20 баллов. Данная шкала позволяет оценить риск развития делирия как осложнения алкогольной абстиненции, но не предназначена для оценки степени тяжести уже развившегося психоза. Также в проекте Клинических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ для оценки степени психомоторного возбуждения или глубины седации больного предлагается использовать шкалу RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale - шкала возбуждения-седации Ричмонда) [Брюн Е.А. и др., 2018; Sessler C.N. et al., 2002]. У больных с делирием показатели по шкале RASS могут находиться в интервале от +4 до -3. Данная шкала в основном используется в анестезиологической практике и позволяет оценить лишь один аспект состояния пациента – степень возбуждения или седации больного. В то же время при оценке тяжести АД важно учитывать глубину помрачнения сознания, характер психопатологических расстройств, выраженность вегетативных дисфункций, тяжесть неврологической симптоматики, а также соматическую патологию.

Проведя детальный анализ зарубежных источников, мы обнаружили, что есть достаточно большое количество тестовых методик для определения и оценки делириозного расстройства. Имеются также и систематизированные обзоры таких методик [Adamis D. et al., 2010; Grover S, Kate N., 2012]. Однако практически все эти шкалы не специализированы для применения к пациентам с делирием алкогольного генеза. Подавляющее большинство методик применяется в геронтологической и общесоматической практике для диагностики спутанности (confusion). Внедрение таких инструментов в геронтологическую практику позволило повысить качество диагностики делириозных расстройств у пожилых [Rockwood K. et al., 1994].

Шкала Bedside Confusion Scale (BCS) разработана для оценки состояния пациентов с раковыми заболеваниями [Stillman M.J., Rybicki L.A., 2000], а методика Organic Brain Syndrome (OBS) [Berggren D. et al., 1987] и Confusion State Evaluation (CSE) [Robertsson B. et al., 1997] – для пожилых больных. Тестовые методики Clinical Assessment of Confusion-A (CAC-A) [Vermeersch P.E., 1990]; Clinical Assessment of Confusion-B (CAC-B) [Vermeersch P., 1992]; Delirium Assessment

Scale (DAS) [O’Keeffe S.T., 1994] не имеют достаточной специфичности, они ограничены общими понятиями расстройства сознания. Некоторые методики представляют собой скрининговый инструмент, позволяющий врачу заподозрить наличие факта делириозного расстройства: Confusion Assessment Method [Inouye S.K. et al., 1990]; Confusion Rating Scale (CRS) [Williams M.A., 1991]; Delirium Observation Screening (DOS) [Schuermans M.J. et al., 2003]; Delirium Severity Scale (DSS) [Bettin K.M., Maletta G.J. et al., 1998]. Часть скрининговых тестовых методик значительно упрощены в своей структуре и адаптированы к использованию средним медицинским персоналом: NEECHAM confusion scale [Neelon V.J. et al., 1996]; Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC) [Gaudreau J.D. et al., 2005]. Другие тестовые методики значительно расширены в структуре проведения, так методика Delirium Scale (D-Scale) [Lowy F.H. et al., 1973] состоит из 58 пунктов, а методика Delirium Symptom Interview (DSI) [Albert M.S. et al., 1992] – из 107 вопросов и представляет, по сути, клиническое интервьюирование больного. Некоторые тестовые методики требуют прямого задействования пациента, что в остром состоянии АД не всегда бывает возможным: при проведении методики the Clock Drawing Test (CDT) [Fisher B.W., Flowerdew G., 1995] пациенту предлагают на циферблате цифры и стрелки указывающие определенное время; а тесты Delirium Writing Test [Aakerlund L.P., Rosenberg J., 1994] и the Abnormal Signature Test [Adamis D. et al., 2006] пытаются определить тяжесть делириозного расстройства по изменению почерка. Определенное количество тестов имеют малую популярность, редко, или вовсе не использовались после их внедрения и апробации: Delirium Index [McCusker J. et al., 1998]; Saskatoon Delirium Checklist (SDC) [Miller P.S. et al., 1988]; Delirium-O-Meter [Jonghe J.F. et al., 2005]. Часть шкал, таких как Cognitive Test for Delirium (CTD) [Hart R.P. et al., 1996], Tests of global cognitive tests [O’Keeffe S.T. et al., 2005], предназначены, в основном, для определения выраженности имеющегося когнитивного дефицита и могут быть использованы как вспомогательный метод исследования у пациентов с делирием. Методика Visual Analog Scale for Acute Confusion [Cacchione P.Z., 2002] основывается, в первую очередь, на мнении врача, ее результаты могут значительно варьироваться в зависимости от квалификации специалиста.

Напротив, широкое применение в общесоматической практике получила шкала Delirium Rating Scale-Revised-98 (DRS-R-98) [Trzepacz P.T. et al., 1988; Trzepacz P.T., 1999]. Есть сведения об использовании DRS-R-98 применительно к алкогольному делирию [Grover S. et al., 2016].

В то же время в исследованиях встречаются лишь единичные работы, посвященные применению специальных психометрических шкал в диагностике делирия алкогольного происхождения. Оценочная шкала Delirium tremens rating scale (DTRS) разрабатывалась и применялась в исследовании пациентов именно с АД [Athen D. et al., 1977; Athen D., Beckann H., 1981], однако с течением времени произошло ее устаревание, некоторые пункты нуждаются в корректировке и адаптации для использования в современных условиях.

В результате из всех проанализированных нами шкал для оценки делирия особое внимание обратили на себя следующие тестовые методики:

- Delirium Tremens Rating Scale (DTRS) [Athen D. et al., 1977; Athen D., Beckann H., 1981];
- Delirium Rating Scale-Revised-98 (DRS-R-98) [Trzepacz P.T. et al., 1988; Trzepacz P.T., 1999];
- Delirium Observation Screening Scale (DOS) [Schuurmans M.J. et al., 2003];
- Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS) [Breitbart W. et al., 1997].

Все эти шкалы имеются в свободном доступе в интернете и используются с различной частотой в научных исследованиях и в практической деятельности. По нашему мнению, данные инструменты в большей степени чем остальные могли бы быть полезным практическим инструментом для врача в определении степени тяжести делириозного расстройства. Таким образом, в целях настоящего исследования нами были взяты четыре выше обозначенные методики для подробного изучения, анализа и попытки применения их в наркологической практике.

Данные шкалы заполняются исследователем исходя из непосредственного наблюдения за пациентом, фиксируются наблюдаемые у больного симптомы, которые оцениваются в баллах и в итоге суммируются.

Шкала DTRS состоит из 22 пунктов, позволяющих оценить сознание, ориентировку, критичность, галлюцинации, кратковременную память, тревожность, двигательное возбуждение, а также некоторые неврологические и вегетативные симптомы, такие как тремор, усиленные рефлексy, потливость, тошноту и рвоту. Шкала DTRS ранее применялась у пациентов с делирием алкогольного генеза [Athen D. et al., 1977; Athen D., Beckann H., 1981].

Методика DRS-R-98 состоит из 13 основных пунктов и 3 дополнительных. В целях настоящего исследования мы учитывали только основные 13 пунктов, так как дополнительные пункты не входят в общую оценку тяжести делирия. Каждый пункт может быть оценен от 0 до 3 баллов. Методика оценивает следующие симптомы: нарушение цикла сон-бодрствование, нарушения восприятия, бредовые идеи, лабильность аффекта, расстройства речи, мышления, двигательное возбуждение, моторную заторможенность, ориентировку в месте, времени и личности, нарушение внимания, кратковременную и долговременную память, зрительно-пространственную ориентацию. Данная тестовая методика широко применяется в общесоматической практике для оценки тяжести делирия, в основном, у пациентов пожилого возраста.

Шкала DOS состоит из 25 вопросов, которые разделены на тематические блоки, оценивающие сознание, концентрацию внимания, мышление, память/ориентацию, психомоторную активность, цикл сна и бодрствования, эмоциональную сферу и расстройства восприятия. Каждый признак оценивается от 1 до 4 баллов, в зависимости от того, насколько симптом стабилен, в формате «никогда, иногда, обычно, всегда».

Шкала MDAS включает в себя 10 пунктов, каждый пункт может быть оценен от 0 до 3 баллов. Методика измеряет количественно следующие симптомы: сниженный уровень осознания, дезориентировку, нарушение кратковременной памяти, нарушение операций с числами, расстройства внимания, дезорганизацию мышления, перцептивные нарушения, бредовые идеи, снижение или повышение психомоторной активности, нарушение цикла сон-бодрствование.

Всем больным проводили оценку выраженности симптомов АД, используя вышеописанные тестовые шкалы (таблица 3.22), и затем определяли

корреляционные взаимосвязи между данными тестовых методик и клинически определяемой тяжестью делирия (таблица 3.23).

Таблица 3.22.

Результаты психометрических измерений в зависимости от клинической тяжести алкогольного делирия (n=84)

Шкалы, баллы Me (Q ₁ ; Q ₃)	Легкий АД (n=16)	Типичный АД (n=57)	Тяжелый АД (n=11)
DTRS	24 (19; 27)	34 (29; 42)*	41 (37; 53)*
DRS-R-98	20 (17; 24)	32 (26; 37)*	34 (27; 38)*
DOS	63 (56; 71)	76 (68; 84)	84 (76; 92)*
MDAS	19 (16; 22)	23 (20; 27)	26 (23; 28)*

Примечание: * – различия статистически значимы в сравнении с группой больных с легким АД (p<0,05 по U - критерию Манна-Уитни).

Таблица 3.23.

Корреляционные взаимосвязи между клинической тяжестью алкогольного делирия и данными психометрических шкал (n=84)

Показатели	DTRS	DRS-R-98	DOS	MDAS
Клиническая тяжесть делирия	0,48*	0,39*	0,13	0,21

Примечание: * – данные корреляционного анализа статистически значимы (p<0,05).

По результатам проведения тестовой методики DTRS были получены следующие данные: в группе обследованных больных с легким делирием получен результат Me=24 (Q₁=19; Q₃=27); у больных с типичным делирием – Me=34 (Q₁=29; Q₃=42); у пациентов с тяжелым делирием – Me=41 (Q₁=37; Q₃=53). Сравнение результатов тестовой методики DTRS показало, что у пациентов с типичным и тяжелым АД полученные результаты достоверно (p<0,05) больше, чем у группы больных с легким АД, при этом показатели групп типичного и тяжелого АД друг от друга значимо не отличались. По результатам корреляционного анализа мы получили умеренно выраженную положительную связь (r=0,48; p<0,05) между

результатами методики DTRS и определенной клиническим методом степенью тяжести АД. Данная шкала разрабатывалась специально для пациентов с делирием алкогольного генеза, однако, на наш взгляд, с течением времени произошло ее некоторое устаревание, часть пунктов шкалы явно нуждаются в корректировке и адаптации для использования в современных условиях.

При анализе результатов тестовой методики DRS-R-98 мы получили следующие данные: для группы больных с легким АД получен результат $Me=20$ ($Q_1=17$; $Q_3=24$); для больных с типичным АД – $Me=32$ ($Q_1=26$; $Q_3=37$); для пациентов с тяжелым АД – $Me=34$ ($Q_1=27$; $Q_3=38$). Сравнение результатов групп показало, что значения групп типичного и тяжелого АД статистически значимо ($p<0,05$) отличались от значений группы легкого АД, но при этом они не отличались между собой. В результате корреляционного анализа обнаружена умеренная корреляционная взаимосвязь ($r=0,39$; $p<0,05$) между клинически определяемой тяжестью АД и показателями методики DRS-R-98. Возможно, данную методику удобнее применять в общесоматических стационарах, по нашему впечатлению, она в меньшей степени подходит для определения тяжести АД, особенно для дифференцировки между делириями средней и тяжелой степеней.

По итогам тестирования методикой DOS мы получили следующие данные: в группе больных с легким АД получен результат $Me=63$ ($Q_1=56$; $Q_3=71$); у больных с типичным АД – $Me=76$ ($Q_1=68$; $Q_3=84$); у пациентов с тяжелым АД – $Me=84$ ($Q_1=76$; $Q_3=92$). При этом выявлены статистически значимые ($p<0,05$) различия только между показателями больных с тяжелым и легким АД. Между результатами тестовой методики DOS и степенью тяжести АД, определенной клиническим методом, не было выявлено корреляционной взаимосвязи ($r=0,13$). По нашему мнению, шкалу DOS удобнее применять для определения самого факта делириозного расстройства сознания, для количественной оценки степени тяжести АД она оказалась недостаточно чувствительной. На наш взгляд, излишним в данной методике является применение формата выбора ответов «никогда, иногда, обычно, всегда», так как с учетом ургентности состояния АД, важнее оценить текущий статус больного в данное конкретное время, для чего больше подходит определение симптома по принципу «есть или нет».

По результатам тестовой методики MDAS мы получили следующие данные: для больных с легким АД получен результат $Me=19$ ($Q_1=16$; $Q_3=22$); для больных с типичным АД – $Me=23$ ($Q_1=20$; $Q_3=27$); для пациентов с тяжелым АД – $Me=26$ ($Q_1=23$; $Q_3=28$). Статистически значимые ($p<0,05$) различия были выявлены только между показателями групп пациентов с легким и тяжелым АД. По данным корреляционного анализа результаты тестовой методики MDAS не коррелировали со степенью тяжести АД, определенной клиническим методом ($r=0,21$). Вероятно, данную методику целесообразно применять для определения делириозного расстройства только у пациентов соматического профиля.

В процессе применения данных оценочных шкал мы пришли к выводу, что в том виде, в каком они существуют, эти инструменты недостаточно пригодны для необходимой в практике врача нарколога количественной оценки степени тяжести АД. Особенно проблематично их применение для оценки состояния в случаях тяжелопротекающих форм АД. Если пациенты с легкими абортивными формами АД набирали существенно меньшее количество баллов чем больные с классическим и с тяжелопротекающим АД, то по количеству набираемых баллов группы типичного и тяжелого делирия практически не отличались друг от друга по всем 4-м методикам. Некоторые вопросы в тестах, на наш взгляд, излишни для применения к наркологическим больным. В частности, вероятно, излишними являются вопросы на проверку кратковременной и долговременной памяти, такие как операции с числами и словами, так как АД - это обычно острое ургентное состояние, часто контакт с больным затруднен, выполнение им сложных инструкций из-за психического состояния бывает невозможным. В случаях с тяжелыми формами АД контакт с больным обычно существенно ограничен из-за угнетенного сознания, что делает невозможным применение некоторых пунктов данных методик в полной мере. Вероятно, не столь диагностически значимыми в оценке степени тяжести АД являются вопросы, оценивающие цикл сон-бодрствование, так как буквально у всех больных с АД разной степени тяжести практически всегда имеется бессонница, а нормализация сна, засыпание больного обычно является признаком начинающегося выхода из психоза. Наличие данных оценочных пунктов в рассмотренных методиках обусловлено их целевым

назначением и применением данных шкал именно в геронтологической и общесоматической практике.

Таким образом, в результате проведенного анализа литературных данных обнаружено достаточно большое количество тестовых методик для определения делириозного расстройства, однако, почти все из этих методик не предназначены для определения степени тяжести делирия алкогольного происхождения. В исследованиях представлены лишь единичные случаи применения данных шкал в оценке АД, в основном они применяются в геронтологической и общесоматической практике. Полученные корреляционные взаимосвязи между клинически определяемой степенью тяжести АД и результатами методик DRS-R-98 и DTRS, оказались умеренными. Методика DTRS, которая в свое время была применена для оценки АД [Athen D. et al., 1977; Athen D., Beckann H., 1981], на наш взгляд, нуждается в существенной корректировке и адаптации для использования в современных условиях.

3.4. Разработка, апробация и внедрение новой оригинальной психометрической методики оценки тяжести алкогольного делирия

По нашему мнению, в настоящее время, существует потребность в разработке современной, валидной и надежной психометрической шкалы для оценки тяжести АД. Актуальность разработки и внедрения в практику специальных оценочных психометрических шкал обусловлено еще и тем, что на современном этапе организации медицинской помощи активно развиваются такие формы, как электронная медицинская карта, в том числе, в наркологии [Наеждин А.В. и др., 2011]. Важной составляющей электронной истории болезни пациента с АД как раз и должна быть простая, понятная, и, в то же время, надежная и валидная психометрическая шкала, которая повысит степень объективности и доказательности диагностики.

На основании анализа литературных данных о многообразии тестовых методик для оценки делириозного расстройства, результатов настоящего исследования клинических особенностей пациентов с разной степенью тяжести

АД, а также собственного клинического опыта нами были выделены наиболее патогномичные для алкогольного делирия симптомы, которые легли в основу пунктов разработанной тестовой методики. В итоге мы получили психометрический инструмент, состоящий из 8 пунктов: «контакт с пациентом», «речь и мышление», «ориентировка в месте и времени», «эмоциональная сфера», «галлюцинации», «двигательное возбуждение», «соматовегетативные симптомы», «патологические неврологические симптомы»; каждый из представленных пунктов был разделен на 4 подпункта, которые по нарастающей характеризуют степень патологического изменения состояния пациента с АД. В результате мы получили оригинальную тестовую шкалу «Методика оценки тяжести алкогольного делирия», сокращенное название «МОТАД» (таблица 3.24).

Бланк-опросник Методики оценки тяжести алкогольного делирия.

Оценка	Симптомы
1. Контакт с пациентом	
0	без нарушений
1	растерян
2	отрешен
3	не доступен
2. Речь и мышление	
0	без нарушений
1	спутанность
2	образный бред
3	невнятное бормотание
3. Ориентировка в месте и времени	
0	без нарушений
1	преходящее расстройство
2	частичная дезориентировка
3	полная дезориентировка
4. Эмоциональная сфера	
0	без нарушений
1	настороженность, подозрительность, растерянность
2	тревога, страх
3	резкое угасание эмоций
5. Расстройство восприятия	
0	без нарушений
1	иллюзии, гипнагогические и функциональные галлюцинации
2	зрительные и/или слуховые галлюцинации
3	ротоглоточные галлюцинации
6. Двигательное возбуждение	
0	без нарушений
1	неусидчивость, суетливость
2	выраженное моторное возбуждение
3	двигательная заторможенность, симптомы «обирания»
7. Соматовегетативные симптомы	
0	без нарушений
1	тремор, субфебрильная температура, тахикардия
2	выраженный тремор, гипертензия, гипертермия, потливость
3	гипотония, тахипноэ, гипертермия
8. Неврологические симптомы	
0	без нарушений
1	легкие (атаксия, нистагм)
2	умеренные (мышечная дистония, повышение рефлексов)
3	тяжелые (оральные автоматизмы, патологические рефлексы, клонусы, синкинезии)
ОБЩИЙ БАЛЛ	

При заполнении тестовой методики в каждом пункте возможно отметить по одному подпункту, максимальное количество баллов которое возможно набрать в ходе выполнения МОТАД составляет 24 балла. Условная интерпретация

полученных данных производится следующим образом: 3-10 баллов соответствует легкому АД; 11-17 баллов – типичному АД, 18-24 баллов – тяжелому АД. Для удобства применения МОТАД разработана компьютерная версия данной тестовой методики. По итогам компьютерного тестирования программа представляет визуализированный результат в виде линейной шкалы с отмеченной на ней степенью тяжести АД (таблица 3.25).

Таблица 3.25

Линейная шкала тяжести АД, представляемая компьютерной версией МОТАД

Нет АД			Легкий АД							Типичный АД							Тяжелый АД						
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24

Визуализация результатов в компьютерной версии тестовой методики МОТАД удобна для практикующего врача при динамической оценке степени тяжести АД у пациентов, находящихся на стационарном лечении (рисунок 3.1).

МЕТОДИКА ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ АЛКОГОЛЬНОГО ДЕЛИРИЯ

Контакт с пациентом

без нарушений

растерян

отрешен

не доступен

Речь и мышление

без нарушений

спутанность

образный бред

невнятное бормотание

Ориентировка в месте и времени

без нарушений

переходящее расстройство

частичная дезориентировка

полная дезориентировка

Эмоциональная сфера

без нарушений

настороженность, подозрительность, растерянность

тревога, страх

резкое угасание эмоций

Расстройство восприятия

без нарушений

иллюзии, гипнагогические и функциональные галлюцинации

зрительные и/или слуховые галлюцинации

ротоглоточные галлюцинации

Двигательное возбуждение

без нарушений

неусидчивость, суетливость

выраженное моторное возбуждение

двигательная заторможенность, симптомы «обирания»

Соматовегетативные симптомы

без нарушений

тремор, субфебрильная температура, тахикардия

выраженный тремор, гипертензия, гипертермия, потливость

гипотония, тахипноэ, гипертермия

Неврологические симптомы

без нарушений

легкие (атаксия, нистагм)

умеренные (мышечная дистония, повышение рефлексов)

тяжелые (оральные автоматизмы, патологические рефлексы, клонусы, синкинезии)

РЕЗУЛЬТАТ

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24

Нет делирия Легкий делирий Типичный делирий Тяжелый делирий

Рисунок 3.1 Пример определения степени тяжести алкогольного делирия с помощью компьютерной версии МОТАД

Далее приведена характеристика каждого из пунктов оценочной шкалы МОТАД.

Контакт с пациентом. Нарушение продуктивного контакта с пациентом является неотъемлемым симптомом помрачения сознания. При утяжелении делириозного расстройства сознания контакт с пациентом становится значительно затруднен. В разработанной тестовой методике, оценивая сохранность вербального контакта с пациентом, мы применили следующие критерии: «растерян» - данный пункт отмечается, если пациент не может четко ответить на вопросы, видно, что он не полностью понимает происходящую вокруг ситуацию и особенности своего психического состояния; пункт «отрешен» отмечается, если обследуемый слабо реагирует на внешние, как вербальные, так и тактильные раздражители; под пунктом «недоступен» мы подразумеваем состояние глубокого сопора или кому.

Речь и мышление. При АД происходит изменение способности словесно общаться с окружающими, нарушаются процессы мышления: по мере нарастания степени тяжести делирия пациент вначале становится словоохотлив, многоречив, речь пациента местами бессвязная, при таком состоянии в тестовой методике отмечается пункт «спутанность»; по мере утяжеления состояния речь пациента становится непоследовательной, пациент описывает содержание своих иллюзорных и галлюцинаторных переживаний, интерпретируя и воспринимая их как реально происходящие события, при таком состоянии необходимо отметить пункт «образный бред»; в последующем речь полностью теряет смысловую нагрузку, слова становятся неразборчивыми, тихими, речевой контакт невозможен, в таком случае отмечается пункт «невнятное бормотание».

Ориентировка в месте и времени. При АД происходит нарушение ориентировки в месте и времени, при этом, в большинстве случаев, остается сохранной аутопсихическая ориентировка. В тестовой методике мы оцениваем параметры сохранности у пациентов ориентировки в месте и времени. Пункт «преходящее расстройство» отмечается когда у больного происходит смена состояния в течении короткого времени от верной ориентировки до дезориентировки, пункт «частичная дезориентировка» занимает промежуточное положение и отмечается при более устойчивой дезориентировке, часто если у

пациента нарушена ориентировка или в месте, или во времени; пункт «полная дезориентировка» отмечается при полной и стойкой утрате возможности правильно ориентироваться в месте нахождения и актуальном времени.

Эмоциональная сфера. При АД происходят существенные изменения в эмоциональной сфере пациентов: так при легких формах делирия эмоциональные реакции становятся неадекватно яркими и количественно большими по сравнению с обычным проявлением, однако по мере нарастания тяжести АД отмечается оскудение эмоциональных проявлений. При прохождении тестовой методики МОТАД пункт «настороженность, подозрительность, растерянность» отмечается, если пациент проявляет внешние признаки данных эмоциональных состояний, также он может быть эмоционально неустойчив, его реакции имеют часто гипертимный характер и выражаются или в повышенной и нецеленаправленной деятельности, или наоборот в замкнутости и чрезмерной настороженности; пункт «тревога, страх» отмечается, если больной испытывает сильное внутреннее беспокойство, обусловленное мнимыми негативными событиями; при регистрации у пациента резкого угасания и обеднения эмоциональных проявлений отмечается пункт «угасание эмоций».

Расстройство восприятия. В пункте 5 тестовой методики МОТАД рассматривается наличие или отсутствие галлюцинаторной симптоматики, которая является патогномоничной для АД, а также наличие иллюзорных обманов восприятия. Пункт «иллюзии, гипнагогические и функциональные галлюцинации» отмечается при выявлении соответствующих расстройств, которые, как правило, характерны для ранних признаков делирия и более легких вариантов течения АД. Под иллюзиями понимаются искажения реально существующих объектов, например, висящее в темном углу пальто может восприниматься пациентом как некий злоумышленник наблюдающий за ним, однако, если попросить его присмотреться или направить свет на темный угол комнаты, больной скажет, что ему «показалось». Галлюцинации при легких формах алкогольного делирия часто проявляются в виде гипнагогических галлюцинаций – разновидности расстройства восприятия, которое характеризуется возникновением мнимых образов при засыпании; также возможно возникновение функциональных галлюцинаций,

которые могут носить временный характер и возникать на фоне реальных раздражителей монотонного характера, например, шума воды, автомагистрали или музыки, и исчезать при прекращении воздействия раздражителя. При утяжелении делириозного расстройства галлюцинаторная симптоматика становится более яркой, пациент начинает отчетливо видеть несуществующие образы и предметы, отчетливо слышит разговоры вокруг себя. Сценарий галлюцинаторных переживаний разнообразен, нередко галлюцинации отражают то, что ранее пугало пациента (мыши, пауки, змеи, страшные животные, ломающиеся в окно бандиты), при наличии такой симптоматики необходимо отметить пункт «обильные зрительные и/или слуховые галлюцинации». Если галлюцинаторные расстройства у больного имеются, но не являются при этом яркими, явными, носят рудиментарный характер, а также если в процессе осмотра и наблюдения за больным выявляется, что он ощущает наличие мнимого предмета во рту, глотке, пытается вынуть изо рта мнимые нитки, проволоку, паутину или другие несуществующие предметы, то необходимо отметить пункт «рудиментарные галлюцинации, ротоглоточные галлюцинации», наличие подобных галлюцинаций в клинической картине, в большинстве случаев, говорит о тяжело протекающем АД.

Двигательное возбуждение. На фоне галлюцинаторной симптоматики, нарушений в эмоциональной сфере и дезориентировки у пациента развиваются соответствующие двигательные нарушения. В методике МОТАД пункт «неусидчивость, суетливость» отмечается, если больной неспособен длительное время находиться на одном месте и заниматься однотипной деятельностью, он начинает беспорядочно, бесцельно двигаться; на фоне усугубления психопатологической картины АД у пациента развивается двигательное возбуждение, больной совершает множество нецеленаправленных действий, которые могут быть опасны как для самого пациента, так и для окружающих его людей, при таком психическом состоянии отмечается пункт «выраженное моторное возбуждение»; по мере утяжеления течения делириозного расстройства происходит угнетение психического функционирования, в результате чего больной постепенно затихает и становится чрезмерно спокойным, его движения

ограничены пределами постели, пациенты могут совершать произвольные движения имитирующие удаление с себя или постели мелких предметов, при таком состоянии в методике отмечается пункт «двигательная заторможенность, симптомы «обирания»».

Соматовегетативные симптомы. АД практически всегда сопровождается симптомами расстройств вегетативной нервной системы. В начале развития АД у пациента регистрируется легкий тремор пальцев рук, возможно поднятие температуры тела до субфебрильных цифр, повышается частота сердечных сокращений, при такой клинической картине отмечается пункт «тремор, субфебрильная температура, тахикардия»; по мере утяжеления делириозного расстройства тремор приобретает генерализованный характер, отмечается значительное повышение артериального давления, температура тела становится выше 38 градусов по Цельсию, отмечается потливость, в таком случае необходимо отметить пункт «выраженный тремор, гипертензия, гипертермия, потливость»; при тяжело протекающем делирии обычно отмечается обратная картина – у пациента снижается давление, дыхание становится поверхностным, а частота дыхательных движений редким, однако, температура тела может быть высокой, при регистрации врачом такой симптоматики – отмечается пункт «гипотония, тахипноэ, гипертермия».

Неврологические симптомы. У пациентов с АД в подавляющем большинстве случаев регистрируется неврологическая симптоматика различной степени выраженности. В тестовой методике МОТАД пункт «легкие (атаксия, нистагм)» отмечается, если у пациента происходит нарушение координации произвольных мышечных движений, наблюдается шаткость походки, диагностируется неспособность выполнения координационных проб, отмечается нистагм; по мере утяжеления состояния у больного могут присоединяться симптомы мышечной дистонии, усиление рефлексов, в таких случаях отмечается соответствующий пункт шкалы – «умеренные (мышечная дистония, усиление рефлексов)»; пункт «тяжелые (пирамидная недостаточность: оральные автоматизмы, патологические рефлексy, клонусы, синкинезии)» отмечается при наличии у больного соответствующих неврологических расстройств. Здесь приведены не все

возможные неврологические симптомы, а только некоторые, наиболее известные в практике и часто встречающиеся у больных с АД. Помимо перечисленных, конечно же, могут быть и другие, более редкие, или менее используемые в неврологической практике симптомы, важным при этом является то, индикатором какой степени неврологического поражения являются те или иные симптомы, и в соответствии с этим отнесение их в подходящую категорию по степени тяжести. Важно при оценке неврологического статуса учитывать не отдельные симптомы, а их совокупность, а также выраженность и устойчивость наблюдаемых у больного неврологических нарушений.

Далее мы провели апробацию разработанной шкалы на группе пациентов с АД (n=180). Всех больных обследовали клиническим методом с оценкой психического, соматического, вегетативного и неврологического состояний и по степени тяжести разделили всю выборку на три группы: больные с легким (n=34), типичным (n=119) и тяжелым (n=27) АД. Оценивали состояние всех больных с помощью нашей шкалы МОТАД и существующей методики DTRS. Затем провели статистический анализ полученных результатов.

В таблице 3.26 представлены результаты тестирования с помощью шкал МОТАД и DTRS.

Таблица 3.26

Результаты тестирования в зависимости от клинической тяжести алкогольного делирия (n=180)

Шкалы, баллы	Легкий АД (n=34)	Типичный АД (n=119)	Тяжелый АД (n=27)
Me (Q ₁ ; Q ₃)			
МОТАД	8 (6; 10)	13 (11; 16)*	20 (18; 23)*#
DTRS	23 (18; 27)	32 (28; 44)*	40 (35; 54)*

Примечания: * – различия статистически значимы в сравнении с группой больных с легким АД (p<0,05 по U - критерию Манна-Уитни);

– различия статистически значимы в сравнении с группой больных с типичным АД (p<0,05 по U - критерию Манна-Уитни).

Результаты тестирования показали, что обе методики демонстрируют зависимость количества общих баллов от клинически определяемой степени тяжести АД, при нарастании степени тяжести психоза количество набираемых баллов закономерно увеличивается. При этом, если статистически значимые ($p < 0,05$) различия в показателях методики DTRS отмечены между группой тяжелого и легкого АД, а также между группой типичного и легкого АД, то в показателях шкалы МОТАД значимые ($p < 0,05$) различия обнаружены при попарном сравнении всех трех групп.

Корреляционный анализ выявил прямые сильные статистически значимые связи между показателями методик МОТАД и DTRS ($r = 0,78$; $p < 0,05$), а также между результатами МОТАД и клинически определяемой степенью тяжести психоза ($r = 0,90$; $p < 0,05$). Полученные взаимосвязи между показателями двух методик указывают на однонаправленность данных психометрических инструментов. Столь сильная корреляционная связь между клинически определяемой степенью тяжести АД и показателями МОТАД, вероятно, обусловлена тем, что в данную методику отобраны и ранжированы в соответствующих разделах теста, именно те клинические симптомы, которые на практике показали свою диагностическую ценность для определения степени тяжести алкогольного психоза (таблица 3.27).

Таблица 3.27

Коэффициенты корреляции между методами определения тяжести
алкогольного делирия (n=180)

Показатели	Тяжесть АД по клиническим методу	DTRS
МОТАД	0,90*	0,78*

Примечание: * – данные корреляционного анализа статистически значимы ($p < 0,05$)

Внутреннюю надежность, или однородность пунктов в шкале МОТАД оценивали с помощью коэффициента α -Кронбаха. Надежность проверялась для 8

факторов и 180 объектов. Полученное в ходе вычислений значение коэффициента α -Кронбаха оказалось равным 0,89, что свидетельствует о высокой внутренней надежности и согласованности пунктов в методике.

Для оценки содержательной валидности мы проанализировали согласованность мнений разных экспертов с привлечением трех специалистов (врач-психиатр-нарколог, кандидат медицинских наук, стаж работы по специальности 8 лет; врач-психиатр-нарколог, стаж работы по специальности 12 лет; врач-нарколог, стаж работы по специальности 4 года), которые независимо друг от друга, почти в один и тот же временной период использовали шкалу МОТАД для определения тяжести АД на одной выборке из 65 пациентов. Для каждого пункта шкалы МОТАД вычислялся показатель согласованности оценочного мнения специалистов с помощью коэффициента конкордации Кендалла (таблица 3.28).

Полученные результаты показали высокие статистически значимые коэффициенты конкордации Кендалла для всех пунктов шкалы МОТАД, которые находились в диапазоне от 0,65 до 0,81, что подтвердило хорошую согласованность при оценке тяжести АД разными специалистами с использованием данного психометрического инструмента. Данные коэффициенты свидетельствуют о том, что смысловое содержание каждого из пунктов шкалы МОТАД в достаточной мере отражает предметную область оцениваемой тяжести АД.

Значения коэффициентов конкордации Кендалла для пунктов шкалы
МОТАД (n=65)

Пункты шкалы	Kendall's W
1. Контакт с пациентом	0,67*
2. Речь и мышление	0,78*
3. Ориентировка в месте и времени	0,76*
4. Эмоциональная сфера	0,72*
5. Расстройство восприятия	0,81*
6. Двигательное возбуждение	0,79*
7. Соматовегетативные симптомы	0,65*
8. Неврологические симптомы	0,69*

Примечание: * – данные анализа статистически значимы ($p < 0,05$)

Для оценки диагностической эффективности шкалы МОТАД мы провели ROC-анализ (Receiver Operating Characteristics), в результате которого получили график, являющийся соотношением чувствительности и специфичности проверяемой шкалы. Для МОТАД мы получили высокие показатели чувствительности (90,6%) и специфичности (82,4%).

На рисунке 3.2 изображена ROC-кривая для методики МОТАД. Площадь под ROC-кривой на графике (AUC) показывает основной статистически оцениваемый параметр - диагностическую эффективность разработанного психометрического инструмента. Значение AUC для МОТАД составляет 0,853 и является статистически значимым ($p < 0,001$), что свидетельствует о высокой диагностической ценности разработанной методики для точного определения степени тяжести АД.

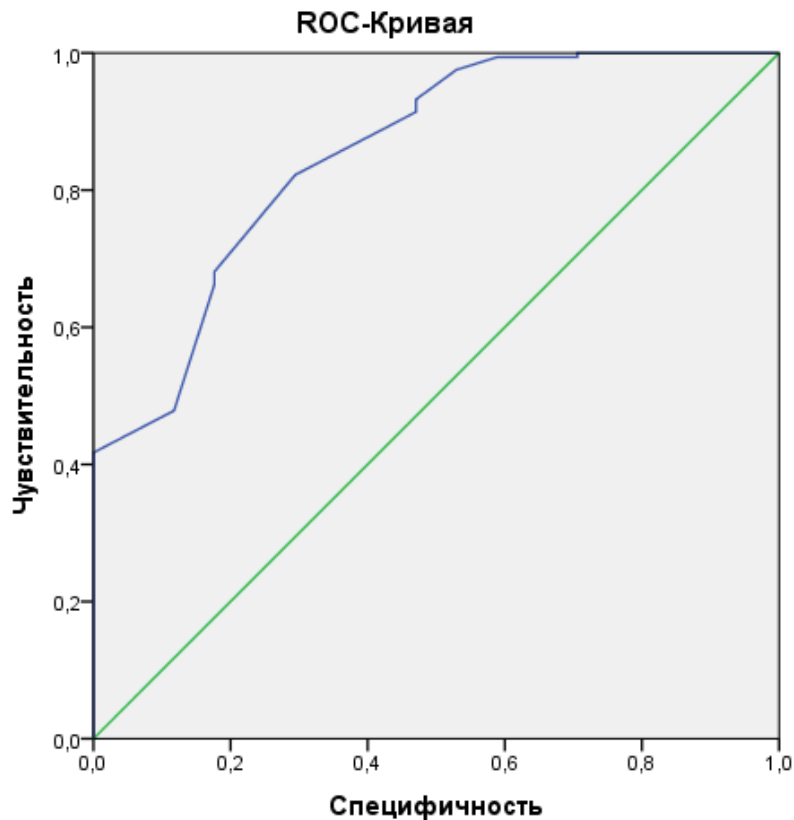


Рисунок 3.2. ROC-кривая для шкалы МОТАД

Примечание: AUC (площадь под кривой) = 0,853 (стандартная ошибка = 0,018; $p < 0,001$)

Таким образом, в результате настоящего исследования была разработана и апробирована новая оригинальная психометрическая «Методика определения тяжести алкогольного делирия». При оценке валидности разработанной методики выявлены сильные прямые корреляционные взаимосвязи между показателями новой шкалы МОТАД и существующей методикой DTRS, а также между показателями МОТАД и тяжестью АД, определяемой клиническим методом, что указывает в первом случае, на однонаправленность тестовых методик, а во втором случае, на схожесть параметров МОТАД с клинической интерпретацией тяжести состояния практикующими врачами, данные факты подтверждают достаточную валидность разработанной методики. Содержательная валидность шкалы МОТАД подтверждается также достаточными коэффициентами конкордации Кендалла для каждого из пунктов апробируемой шкалы. О достаточной надежности разработанной тестовой методики МОТАД свидетельствует высокий коэффициент

α -Кронбаха. ROC-анализ также подтвердил высокую диагностическую эффективность разработанной методики.

Таким образом, результаты, полученные в ходе настоящего исследования, позволяют утверждать, что разработанная психометрическая шкала методика МОТАД является валидным и надежным инструментом для определения степени тяжести АД. Применение МОТАД в клинической практике будет способствовать точному и объективному определению степени тяжести АД, назначению адекватного лечения и, как следствие, улучшению качества оказания врачебной помощи. Разработанная компьютерная версия методики МОТАД с визуализацией полученных результатов повысит удобство ее применения для динамического наблюдения пациентов с АД.

ГЛАВА 4. ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ НЕЙРОДЕСТРУКЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКОЙ ТЯЖЕСТИ АЛКОГОЛЬНОГО ДЕЛИРИЯ

4.1. Активность перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы у больных с алкогольным делирием

Для анализа состояния процессов ПОЛ у больных с АД мы исследовали концентрацию в их крови продуктов липопероксидации, а именно, малонового диальдегида (МДА) и оснований Шиффа (ОШ).

Для оценки состояния АОС организма измеряли активность ее ключевых ферментов: супероксиддисмутазы, глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы в мембранах эритроцитов исследованных групп.

Также оценивали активность ПОЛ и АОС с помощью хемилюминесцентного метода (h, t, H).

Исследование активности процессов ПОЛ показало их выраженную активацию у пациентов с АД.

Установлено, что уровень МДА был увеличен у всех обследуемых групп больных, среднее значение составило 2,10 (1,48; 2,42) мкмоль/мг липидов при типичном делирии, что было значимо ($p=0,018$) выше уровня в контрольной группе - 1,65 (0,85; 1,72) мкмоль/мг липидов (рисунок 4.1). При этом значения показателей у больных с легким и тяжелым АД также статистически значимо (соответственно $p=0,031$ и $p=0,009$) превышали уровень МДА у здоровых лиц контрольной группы, составив, соответственно 1,96 (1,22; 2,32) и 2,28 (1,43; 2,38) мкмоль/мг липидов. Несмотря на полученные разные значения показателей МДА в разных группах АД, достоверных отличий между группами в зависимости от тяжести делирия обнаружено не было.

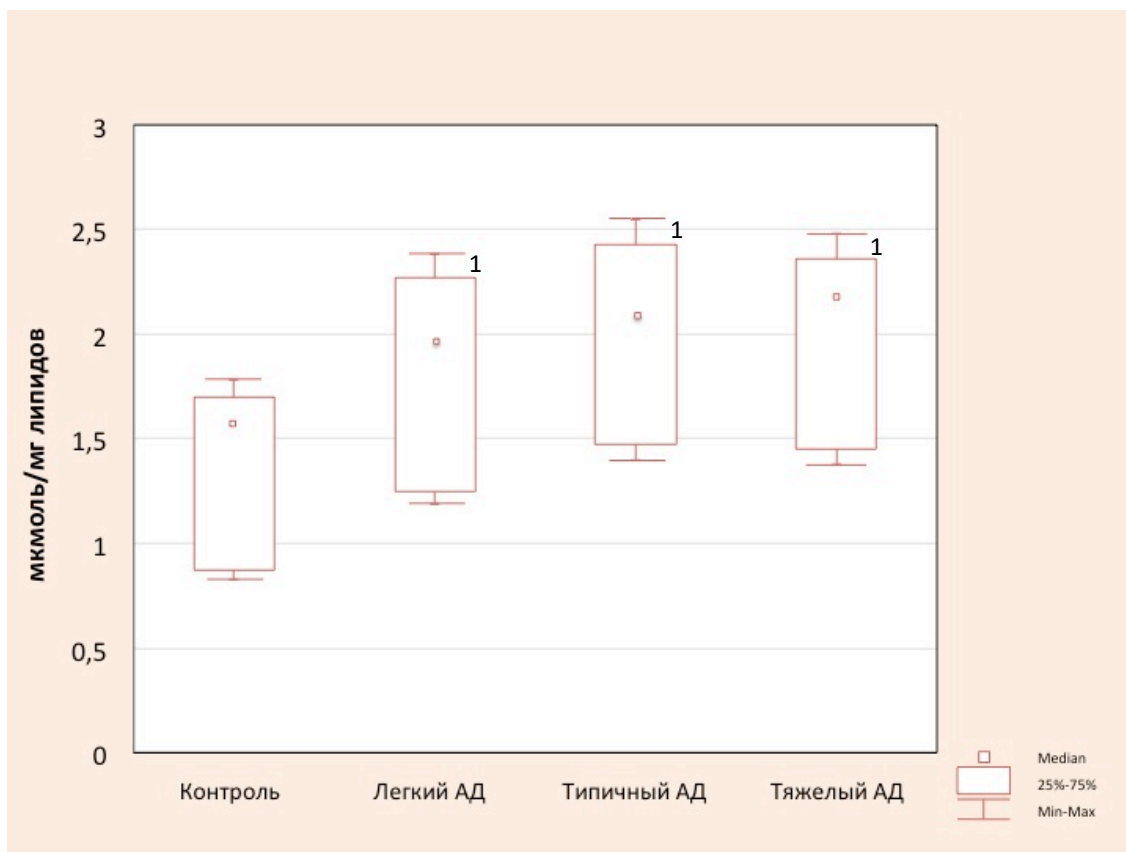


Рисунок 4.1. Концентрация малонового диальдегида при алкогольном делирии разной степени тяжести

Примечание: 1 – различия значимы ($p < 0,05$ по Манна-Уитни) в сравнении с группой контроля.

Основным источником токсичных для организма альдегидов является ПОЛ. Малоновый диальдегид образуется при свободнорадикальном окислении мембранных липидов и составляет около 70% от общего количества подобных альдегидов [Esterbauer H. et al., 1991]. МДА является продуктом перекисного окисления линоленовой и арахидоновой жирных кислот. Повышенная его концентрация свидетельствует об ускорении перекисного окисления мембранных липидов, с нарушением важнейших функций мембран, таких как ионный транспорт, ферментативная и рецепторная активности, агрегирующая способность детерминантов клеточной поверхности и другие [Узбеков М.Г., 2015].

МДА вступает во взаимодействие с аминокетонами фосфолипидов, что приводит к образованию конечных продуктов ПОЛ – Шиффовых оснований.

Концентрация шиффовых оснований у обследованных больных с АД также была повышенной, значение показателя ОШ у пациентов с легкой формой делирия

составило 2,20 (1,64; 2,91) УЕ/мг липидов и было статистически значимо ($p=0,014$) выше контрольного уровня - 1,62 (1,25; 1,98) УЕ/мг липидов (рисунок 4.2). Значения данного параметра у больных с типичным и тяжелым АД также были статистически значимо (соответственно $p=0,041$ и $p<0,001$) выше таковых в контрольной группе, составив соответственно 2,76 (1,63; 3,38) и 3,04 (1,52; 3,46) УЕ/мг липидов, при этом максимальный показатель был в группе тяжелопротекающего делирия, его уровень статистически значимо отличался от показателя группы пациентов с легкой формой делирия ($p=0,014$).

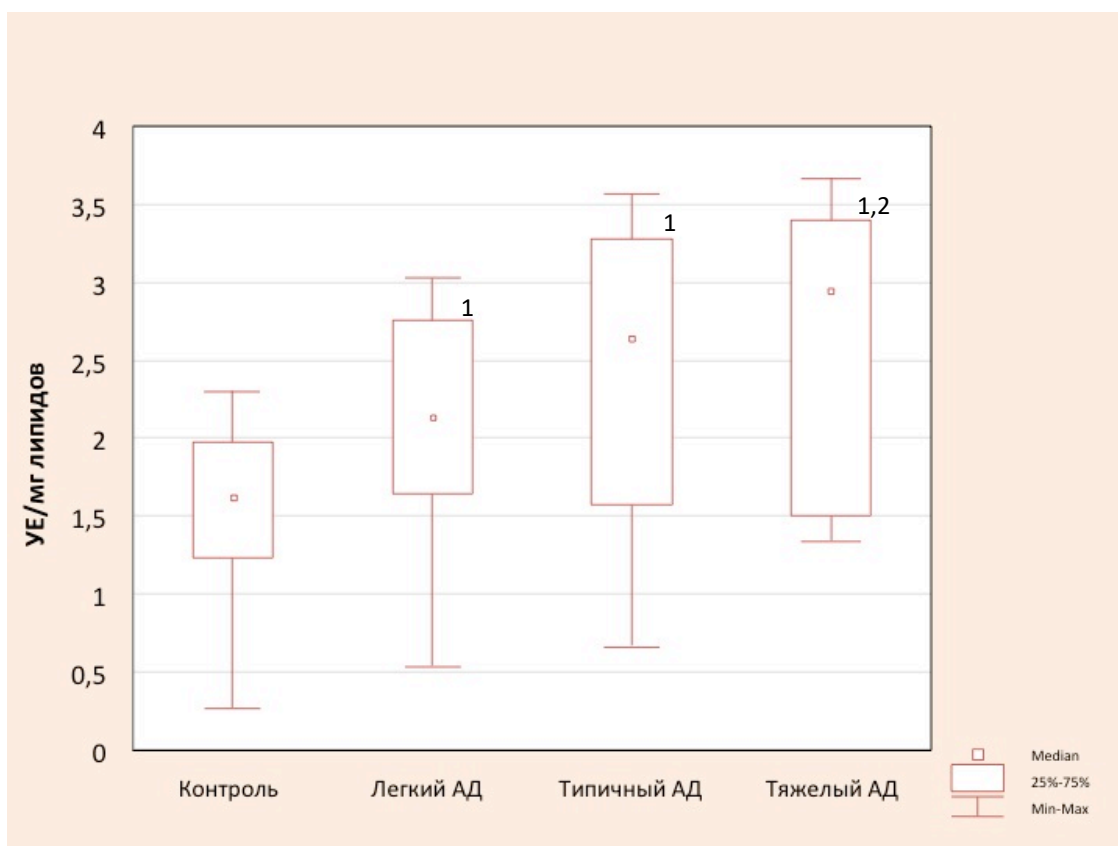


Рисунок 4.2. Уровни оснований Шиффа при алкогольном делирии разной степени тяжести

Примечания: 1 – различия значимы ($p<0,05$ по Манна-Уитни) в сравнении с группой контроля;
2 – различия значимы ($p<0,05$ по Манна-Уитни) в сравнении с группой легкого АД.

Наряду с этим нами были обнаружены значительные изменения активности ферментов супероксиддисмутазы, глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы у пациентов с АД.

Оценка состояния антиоксидантной системы у больных с АД показала снижение активности ферментов во всех группах больных с АД. Так, уровень активности СОД у обследуемых больных был снижен у пациентов с тяжелым АД до 9,8 (6,5; 17,2) %, что было статистически значимо ($p=0,015$) ниже, чем в контрольной группе - 22,3 (15,1; 23,8) % (рисунок 4.3). При легком и типичном делирии значение этого показателя было уменьшено примерно в одинаковой степени, соответственно до 13,6 (7,5; 19,0) и 13,2 (7,3; 18,6) %, оба значения были статистически значимо (соответственно $p=0,036$ и $p=0,029$) меньше контрольного уровня.

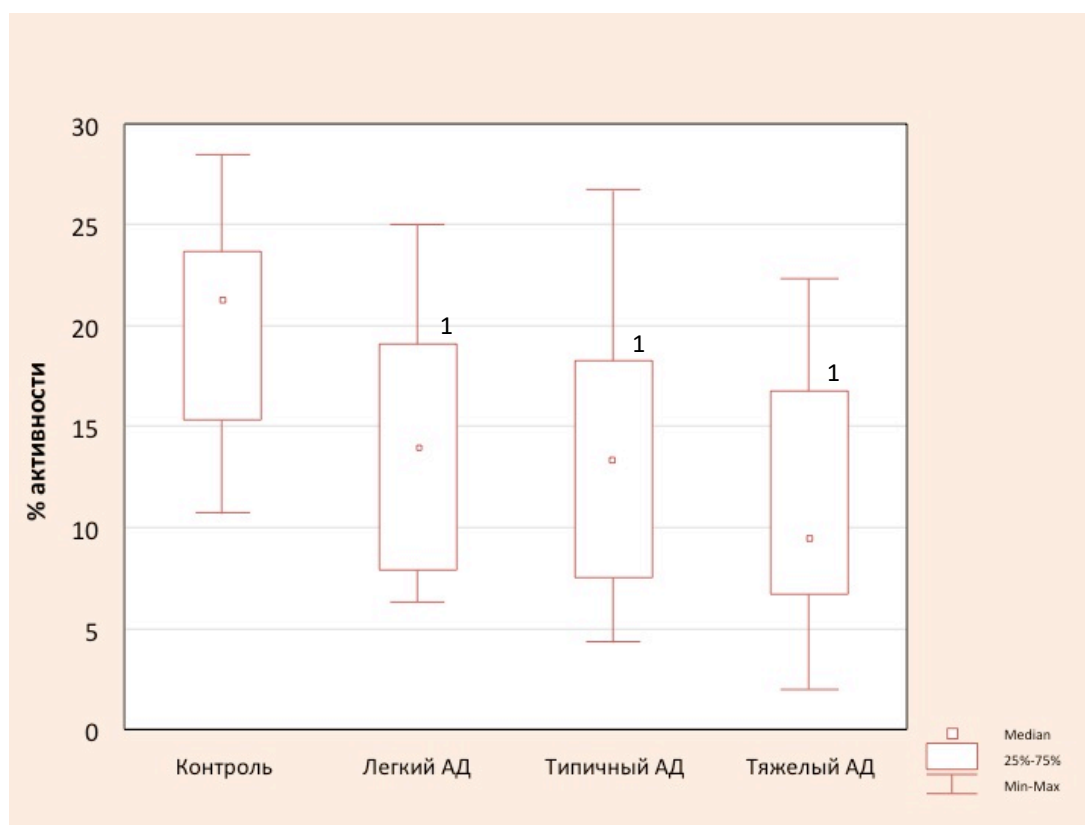


Рисунок 4.3. Уровень активности супероксиддисмутазы в эритроцитах больных с алкогольным делирием разной степени тяжести

Примечания: 1 – различия значимы ($p < 0,05$ по Манна-Уитни) в сравнении с группой контроля.

Изучение активности глутатионредуктазы у обследуемых больных с делирием выявило существенное снижение активности фермента относительно контрольного уровня. При этом менее выраженное уменьшение активности ГР было отмечено в группе больных с легким АД - до 19,0 (13,3; 26,9) мкмоль/с*мг

белка, в то время как уровень активности фермента в контрольной группе составил 32,4 (25,7; 37,6) мкмоль/с*мг белка, различия показателей были статистически значимы ($p < 0,001$) (рисунок 4.4).

У пациентов с типичным и тяжелым АД снижение активности этого фермента было еще более выраженным, значения показателя составили соответственно 16,8 (8,2; 22,1) и 14,2 (5,1; 14,8) мкмоль/с*мг белка и были статистически значимо ниже контрольного уровня ($p < 0,001$). Показатель группы тяжелопротекающего делирия статистически значимо отличался от аналогичного показателя группы легкого делирия ($p = 0,029$).

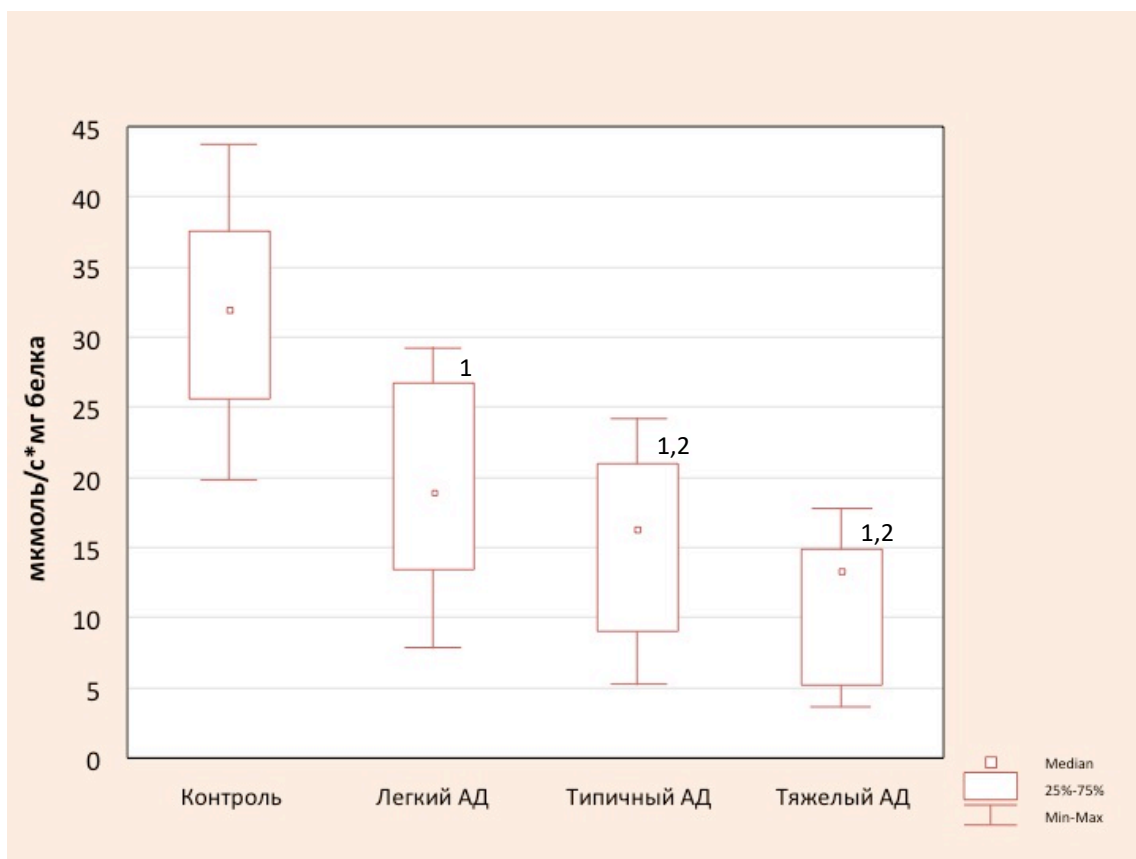


Рисунок 4.4. Уровень активности глутатионредуктазы в эритроцитах больных с алкогольным делирием разной степени тяжести

Примечания: 1 – различия значимы ($p < 0,05$ по Манна-Уитни) в сравнении с группой контроля;

2 – различия значимы ($p < 0,05$ по Манна-Уитни) в сравнении с группой легкого АД.

Анализ активности глутатионпероксидазы показал, что менее выраженным было уменьшение активности фермента в группе больных с легким АД, где

отмечалось статистически значимое ($p=0,005$) относительно контрольного уровня снижение значения данного показателя до 29,0 (16,8; 37,7) мкмоль/с*мг белка, в то время как уровень активности ГПО в контрольной группе составил 50,7 (33,5; 56,1) мкмоль/с*мг белка (рисунок 4.5). Однако у пациентов с типичным и тяжелым АД было выявлено еще более значительное уменьшение активности показателя соответственно до 23,8 (14,9; 33,5) и 19,8 (9,7; 21,8) мкмоль/с*мг белка, оба значения были статистически значимо меньше ($p<0,001$) контрольного уровня. При этом показатель группы тяжелого делирия статистически значимо отличался от показателя группы легкого АД ($p=0,036$).

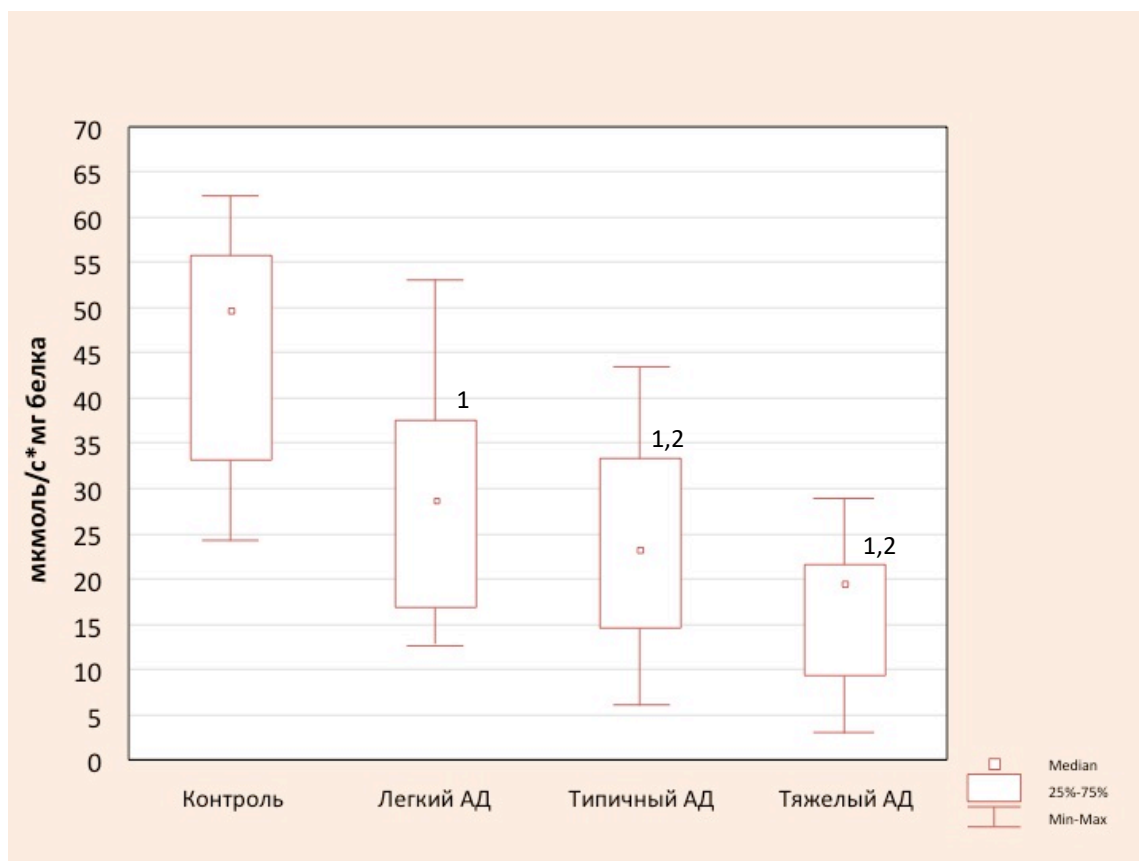


Рисунок 4.5. Уровень активности глутатионпероксидазы в эритроцитах больных с алкогольным делирием разной степени тяжести

Примечания: 1 – различия значимы ($p<0,05$ по Манна-Уитни) в сравнении с группой контроля;

2 – различия значимы ($p<0,05$ по Манна-Уитни) в сравнении с группой легкого АД.

Исследованные ферменты СОД, ГР и ГПО являются высокомолекулярными антиоксидантами, компонентами первичной защитной системы по классификации

Davies K (Узбеков М.Г., 2016, Davies K.J.A., 1988). Антиокислительные ферменты ГПО, ГР и СОД являются важными компонентами антиоксидантной защиты организма, при выявленной в настоящем исследовании недостаточности данных ферментов у больных с АД процессы ПОЛ оказывают деструктивное воздействие на мембраны клеток.

Оценка окислительной и антиокислительной активности путем регистрации хемилюминесценции, инициированной ионами двухвалентного железа, показала выраженные сдвиги исследуемых показателей при всех вариантах АД.

Быстрая вспышка хемилюминесценции (h) характеризует общий уровень предобразованных продуктов ПОЛ, которые у больных с АД оказались значительно повышенными.

Значение параметра h составило 63,8 (46,3; 70,1) и 64,8 (46,7; 68,0) мВ соответственно у больных с типичной и легкой формами АД, статистически значимо (соответственно $p < 0,001$ и $p = 0,002$) превышая соответствующий уровень в контроле - 48,2 (34,9; 55,1) мВ (рисунок 4.6). Максимально увеличен был уровень показателя h у пациентов с тяжелым АД, составивший 70,9 (65,2; 86,8) мВ, что было статистически значимо выше ($p < 0,001$) соответствующих значений в остальных группах пациентов и в контрольной группе.

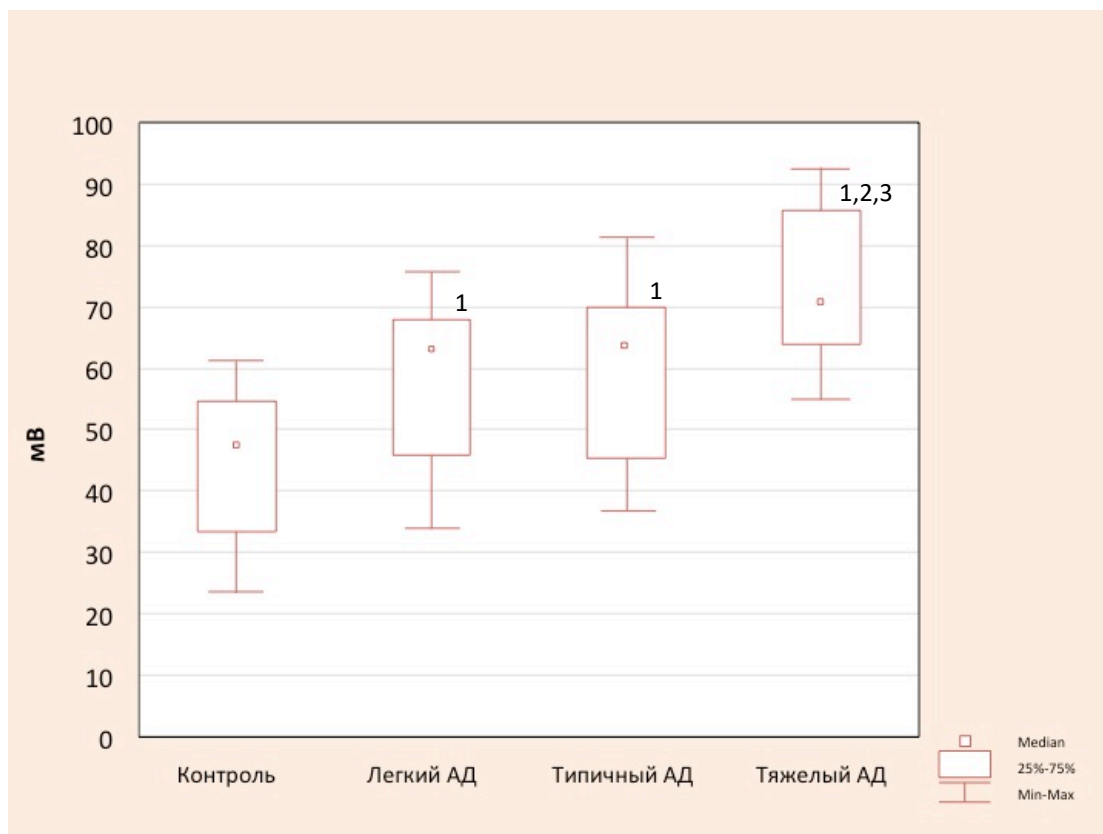


Рисунок 4.6. Показатель хемилуминесценции h при алкогольном делирии разной степени тяжести

Примечания: 1 – различия значимы ($p < 0,05$ по Манна-Уитни) в сравнении с группой контроля;

2 – различия значимы ($p < 0,05$ по Манна-Уитни) в сравнении с группой легкого АД;

3 – различия значимы ($p < 0,05$ по Манна-Уитни) в сравнении с группой типичного АД.

Сравнение уровней латентного периода хемилуминесценции t , продолжительность которого отражает интенсивность эндогенной антиоксидантной защиты, продемонстрировало снижение его значения у пациентов с АД.

Наиболее выраженным снижением было при тяжелой делирии – до 211,4 (152,6; 246,1) с, уровень данного показателя был в 1,8 раза ниже ($p < 0,001$) такового в контрольной группе - 376,5 (341,3; 449,5) с (рисунок 4.7).

У больных с легким и типичным значения данного параметра были значимо (соответственно $p = 0,019$ и $p = 0,026$) выше, чем у пациентов с тяжелой формой АД, составив соответственно 318,6 (247,4; 350,6) и 274,8 (209,7; 284,2) с. В то же время их уровни были статистически значимо ($p = 0,024$ и $p < 0,001$) ниже соответствующего контрольного значения – 376,5 (341,3; 449,5) с. Также были

отмечены статистически значимые ($p=0,042$) отличия между показателями групп легкого и типичного АД.

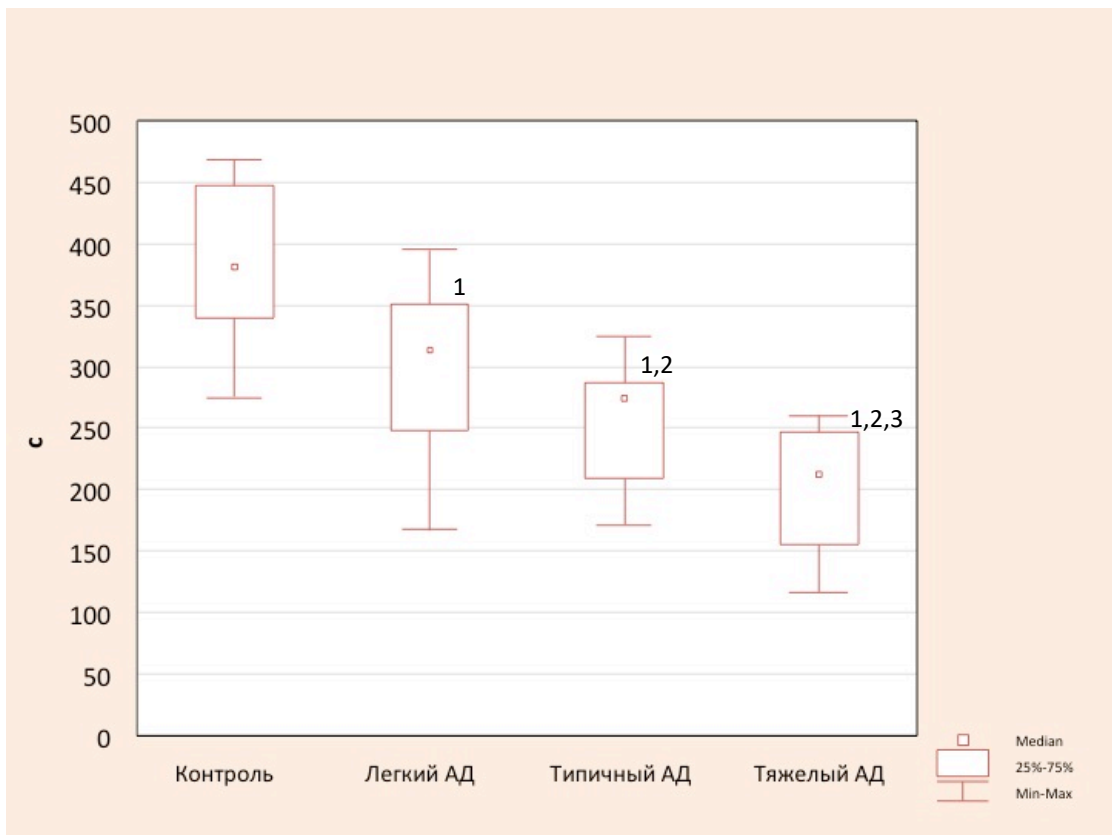


Рисунок 4.7. Показатель хемилюминесценции t при алкогольном делирии разной степени тяжести

Примечания: 1 – различия значимы ($p<0,05$ по Манна-Уитни) в сравнении с группой контроля;

2 – различия значимы ($p<0,05$ по Манна-Уитни) в сравнении с группой легкого АД;

3 – различия значимы ($p<0,05$ по Манна-Уитни) в сравнении с группой типичного АД.

Изменения параметра H (максимальная величина импульса) были аналогичными таковым для показателя хемилюминесценции h . Фаза медленного нарастания максимальной интенсивности ХЛ (H) отражает максимальную интенсивность процесса ПОЛ.

Оценка показателя хемилюминесценции H показала его выраженное увеличение у больных АД всех групп (рисунок 4.8). Установлено существенное увеличение этого показателя у пациентов с легким, типичным и тяжелым делирием, значения H в этих группах составили соответственно 411,5 (337,0; 467,8); 421,8 (340,6; 481,9) и 465,2 (441,0; 608,3) мВ, что было во всех случаях

статистически значимо (соответственно $p=0,024$; $p=0,010$; $p<0,001$) выше соответствующего уровня в группе контроля - 361,3 (277,1; 403,4) мВ. При этом в группе больных с тяжелым делирием значение этого показателя ХЛ статистически значимо превышало таковые во всех остальных группах обследуемых больных ($p=0,035$; $p=0,018$).

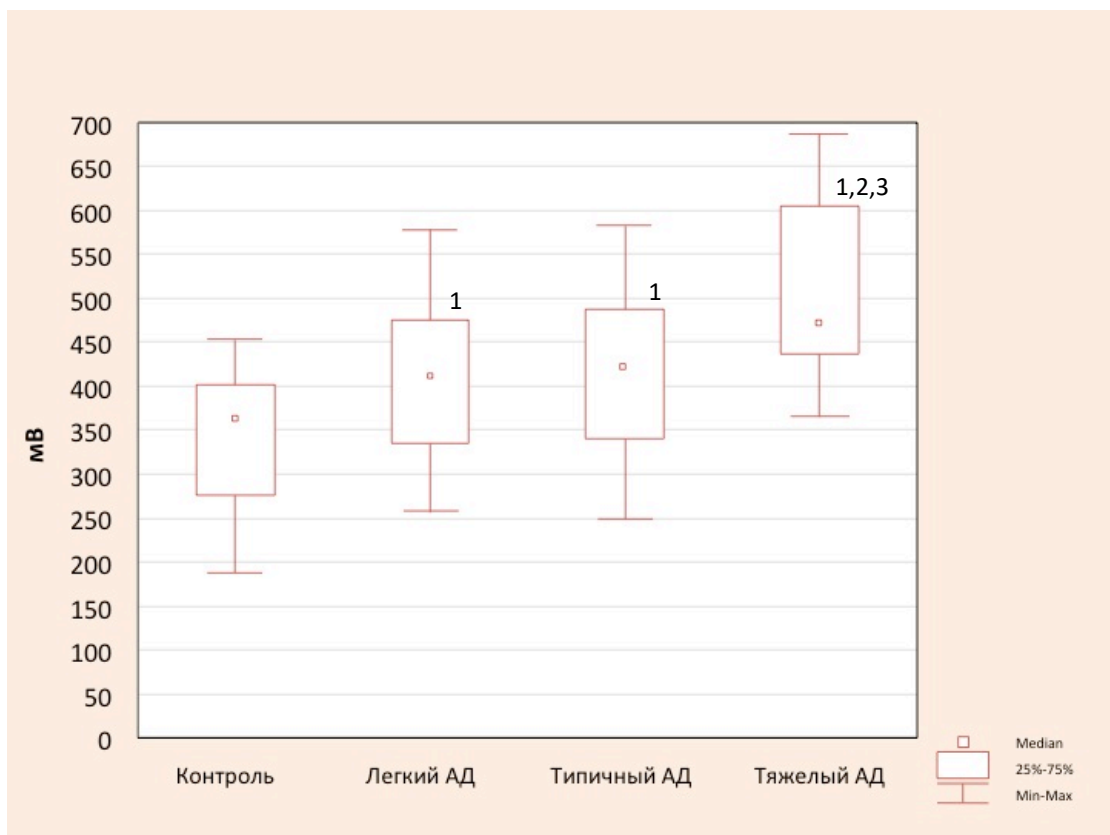


Рисунок 4.8. Уровень показателя Н у пациентов при алкогольном делирии разной степени тяжести

Примечания: 1 – различия значимы ($p<0,05$ по Манна-Уитни) в сравнении с группой контроля;

2 – различия значимы ($p<0,05$ по Манна-Уитни) в сравнении с группой легкого АД;

3 – различия значимы ($p<0,05$ по Манна-Уитни) в сравнении с группой типичного АД.

Таким образом, настоящее исследование показало, что у пациентов с АД наблюдается выраженная активация процессов ПОЛ, которая протекает на фоне недостаточной активности работы антиоксидантной системы. Полученные нами результаты также согласуются с данными других исследований, посвященных изучению роли процессов свободнорадикального окисления в патогенезе алкогольного психоза [Бойко Е.Р. и др., 2006; Паначев И.В., 2012; Бабин К.А., 2014;

Виноградов Д.Б., Бабин К.А., 2017], однако при этом на сегодня недостаточно данных об особенностях ПОЛ и антиоксидантной системы у больных с АД с учетом оценки тяжести психоза.

Проведенное исследование выявило существенные различия в параметрах ПОЛ-АОЗ у больных с АД в зависимости от степени тяжести алкогольного психоза. При этом наиболее показательными на предмет зависимости от степени тяжести делирия оказались индикаторы липопероксидации, регистрируемые хемилюминисцентным методом (h, t, H). Все параметры хемилюминисценции в группе тяжелопротекающего АД статистически значимо отличались от аналогичных показателей групп как легкого, так и типичного АД, а значения показателя антиоксидантной активности t (латентный период ХЛ) статистически значимо различались во всех трех группах при сравнении их между собой. Показатели ОШ, ГР и ГПО продемонстрировали значимые различия только между группами тяжелопротекающего и легкого АД. Несмотря на полученные разные средние значения в группах с различной степенью тяжести АД, по показателям МДА и СОД статистически значимых отличий между ними отмечено не было.

Полученные в исследовании данные свидетельствуют о наличии у больных с АД состояния выраженного оксидативного стресса. Одним из наиболее уязвимых органов-мишеней для деструктивного действия процессов СРО является головной мозг, так как для него характерно высокое потребление кислорода – источника активных форм кислорода (АФК), при этом мозговая ткань содержит много полиненасыщенных жирных кислот, которые являются субстратом для липопероксидации.

4.2. Уровень ферритина в крови больных с алкогольным делирием

Интерес исследователей привлекают внутриклеточные белки, называемые белками теплового шока (БТШ) или стрессовыми белками, которые играют важную роль во многих иммунобиохимических процессах и приобретают особое значение при адаптации организма в экстремальных условиях [Малышев И.Ю., 1992; Маргулис Б.А., 2001; Пономарев А.Д., 2005]. В исследовании Д.Б. Сумной

(2003) приводятся данные изучения структурного внутриплазматического белка – ферритина, который рассматривался в качестве белка теплового шока при черепно-мозговой травме (ЧМТ). Представленные в работе данные показали кратное увеличение этого белка в крови и ликворе больных и прямую зависимость нарастания его концентрации от тяжести травмы. В исследовании С.Г. Ивашкиной (1998) показана роль ферритина в развитии воспалительных процессов, предложено использование данного показателя в прогностических целях при мониторинге состояния больного. В части исследований повышение БТШ в биологических средах также коррелировало с клинической тяжестью заболевания, что позволило авторам рассматривать эти белки в качестве прогностического маркера тяжести процесса [Начаров П.В., 1996; Сумная Д.Б., 2003; Кучин Д.Г., 2005]. Общим для таких заболеваний является то, что все они являются тяжелыми, угрожающими жизни критическими состояниями, при которых происходит значительное стрессовое воздействие патологических факторов и включаются все адаптационные ресурсы организма. Делириозное расстройство можно также считать шоковым состоянием [Галанкин Л.Н. и др., 2004]. Определение ферритина в крови может стать объективным диагностическим и прогностическим показателем в оценке тяжести АД. По нашим сведениям, работ по изучению роли БТШ или белков острой фазы в развитии АД на сегодняшний день не проводилось.

Изучение в настоящем исследовании уровня в крови ферритина продемонстрировало статистически значимое - в 2,15 раза ($p < 0,001$) увеличение его концентрации у больных с типичным АД – до 358,2 (240,4; 406,7) нг/л по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе – 170,4 (103,1; 182,9) нг/л (рисунок 4.9). При этом наибольшим был уровень показателя у больных с тяжелым АД, у которых концентрация ферритина была увеличена до 385,8 (249,3; 458,9) нг/л, у пациентов с легкой формой делирия значение данного параметра было на уровне 259,7 (178,0; 377,6) нг/л. Оба последних значения были статистически значимо выше контрольного уровня ($p < 0,001$).

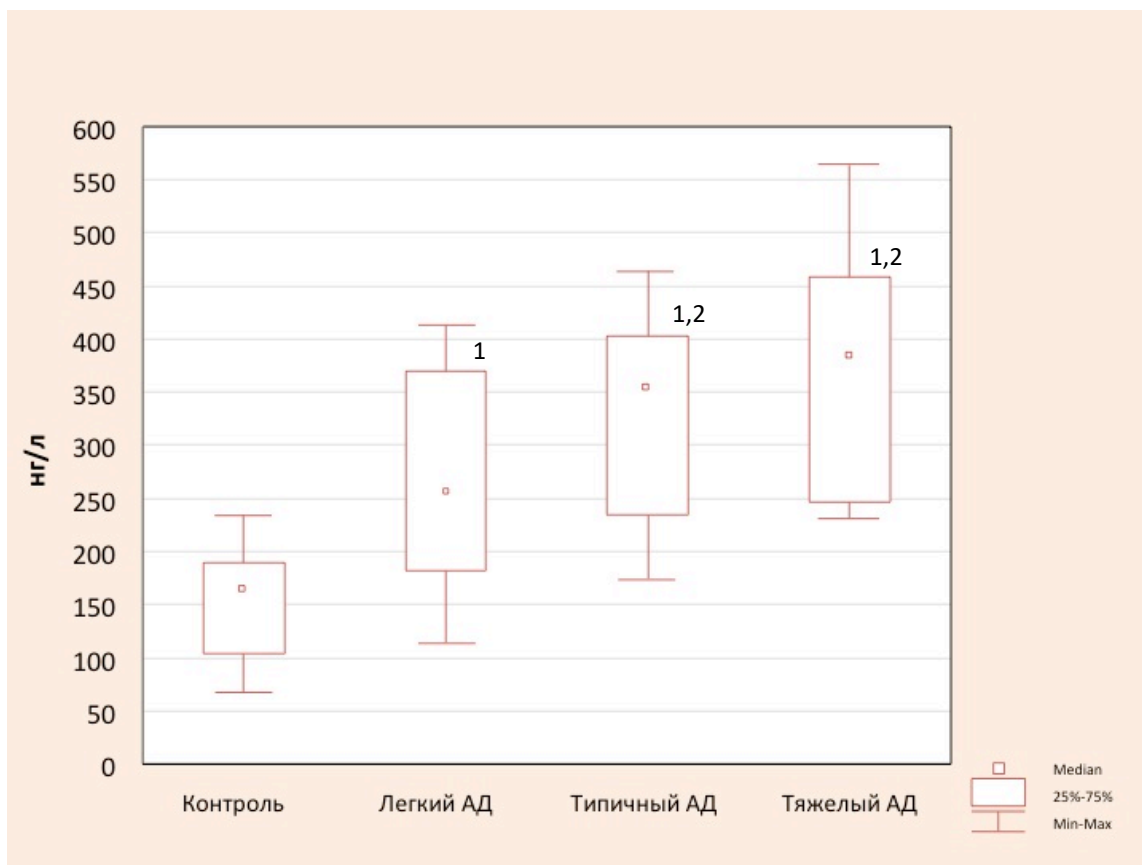


Рисунок 4.9. Уровни ферритина у больных алкогольным делирием разной степени тяжести

Примечания: 1 – различия значимы ($p < 0,05$ по Манна-Уитни) в сравнении с группой контроля;
2 – различия значимы ($p < 0,05$ по Манна-Уитни) в сравнении с группой легкого АД.

Ферритин обладает выраженным антирадикальным эффектом за счет связывания избыточного железа, присутствие которого в клетке инициирует и катализирует перекисное окисление липидов в биомембранах [Сумная Д.Б., 2003]. В исследовании Connor J.R. и Benkovic S.A. (1992) изучалось содержание ферритина в олигодендроцитах и микроглии, авторами было высказано предположение о ключевой роли ферритина в защите мозга от окислительного повреждения в виду высокой потребности мозговой ткани в железе в сочетании с ее высокой восприимчивостью к пероксидативным повреждениям, вызываемым тем же железом.

Выявленное в настоящем исследовании значительное повышение концентрации в крови ферритина у больных с АД, возможно, обусловлено шоковым состоянием организма во время развития алкогольного психоза,

повышение ферритина может быть реакцией на данное стрессовое состояние. Исследование показало, что уровень ферритина в крови больных зависел от тяжести психоза, определены статистически значимые отличия данного показателя группы легкого делирия от групп как тяжелого, так и типичного АД.

4.3. Нарушения нейромедиаторного обмена у больных с алкогольным делирием

К настоящему времени накоплен большой объем данных о ведущей роли в генезе алкогольного делирия нейровегетативных нарушений [Говорин Н.В., 1983; Коган Б.М., Анохина И.П., 1990; Коган Б.М. и др., 1998; Алиев З.Н., 2001; Анохина И.П. и др., 2014; Athen D. et al., 1977]. Уровни катехоламинов в плазме крови рассматривались в качестве биохимических маркеров алкогольного делирия [Галанкин Л.Н. и др., 2004]. В ряде исследований было установлено, что выявляемая при алкогольном делирии гиперпродукция катехоламинов является значимым фактором индукции окислительного стресса [Бабин К.А., 2014; Виноградов Д.Б., Изаровский Б.В., 2015].

В связи с этим на данном этапе исследования у обследуемых пациентов изучали уровни метаболитов адреналина, норадреналина, дофамина и серотонина при экскреции их с мочой. Методом жидкостной хроматографии определяли в моче концентрации следующих метаболитов:

- дигидроксифенилуксусной кислоты (DOPAC) – метаболита дофамина;
- гомованилиновой кислоты (HVA) – метаболита дофамина;
- ванилилминдальной кислоты (VMA) – метаболита адреналина и норадреналина;
- гидроксииндолуксусной кислоты (HIAA) – метаболита серотонина.

Концентрация уровня DOPAC у больных с легким, типичным и тяжелым АД составила соответственно 10,4 (5,8; 14,7) мг/сут, 12,9 (9,3; 17,5) и 13,4 (6,9; 17,7) мг/сут, контрольное значение было равно 8,8 (3,7; 12,5) мг/сут, при этом статистически значимо отличался от значения в контроле только уровень показателя группы пациентов с типичным АД ($p=0,044$) (рисунок 4.10).

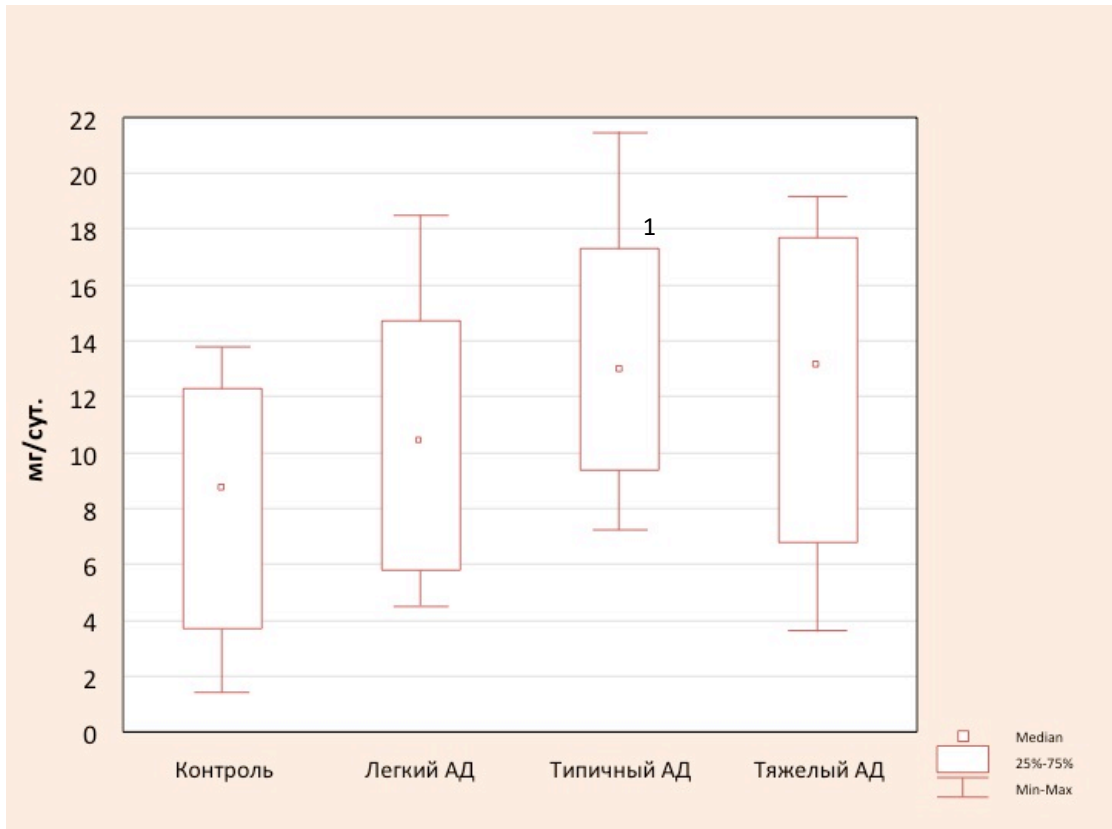


Рисунок 4.10. Уровни ДОРАС в моче больных с алкогольным делирием разной степени тяжести

Примечание: 1 – различия значимы ($p < 0,05$ по Манна-Уитни) в сравнении с группой контроля.

Оценка уровня HVA также показала значительное увеличение концентрации этого метаболита у обследуемых больных с АД по сравнению с ее уровнями в группе контроля (рисунок 4.11). У пациентов с легким делирием было выявлено повышение уровня HVA до 8,7 (6,5; 12,8) мг/сут, что было статистически значимо выше ($p = 0,019$) соответствующего значения у здоровых лиц - 5,7 (3,4; 7,1) мг/сут. Уровни показателя у больных с типичным и тяжелым делирием были статистически значимо ($p < 0,001$ в обоих случаях) выше, чем в контроле, составив 11,9 (7,3; 14,7) и 12,1 (7,9; 14,4) мг/сут соответственно. Значимых межгрупповых отличий данного параметра в зависимости от выраженности АД отмечено не было.

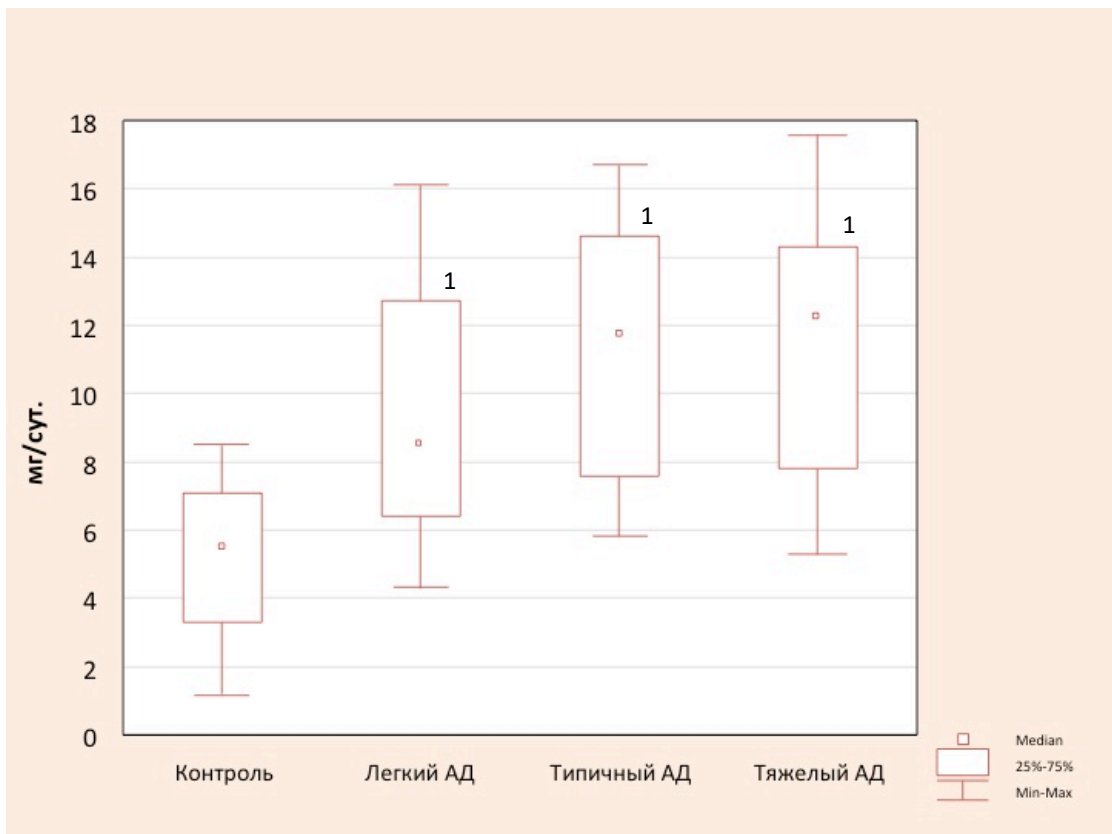


Рисунок 4.11. Уровни HVA в моче больных с алкогольным делирием разной степени тяжести

Примечание: 1 – различия значимы ($p < 0,05$ по Манна-Уитни) в сравнении с группой контроля.

Исследование концентрации VMA выявило существенное увеличение уровня этого метаболита у больных с АД по сравнению с соответствующим значением в контрольной группе (рисунок 4.12). Показатели VMA у больных с легким, типичным и тяжелым АД имели следующие значения: 9,5 (7,2; 11,7) мг/сут, 12,0 (8,3; 13,5) мг/сут и 11,5 (7,8; 14,4) мг/сут соответственно против контрольного значения 5,7 (3,8; 7,3) мг/сут. Данные значения статистически значимо отличались от контрольного во всех трех группах ($p < 0,001$). При этом значимых межгрупповых отличий в зависимости от выраженности делирия отмечено не было.

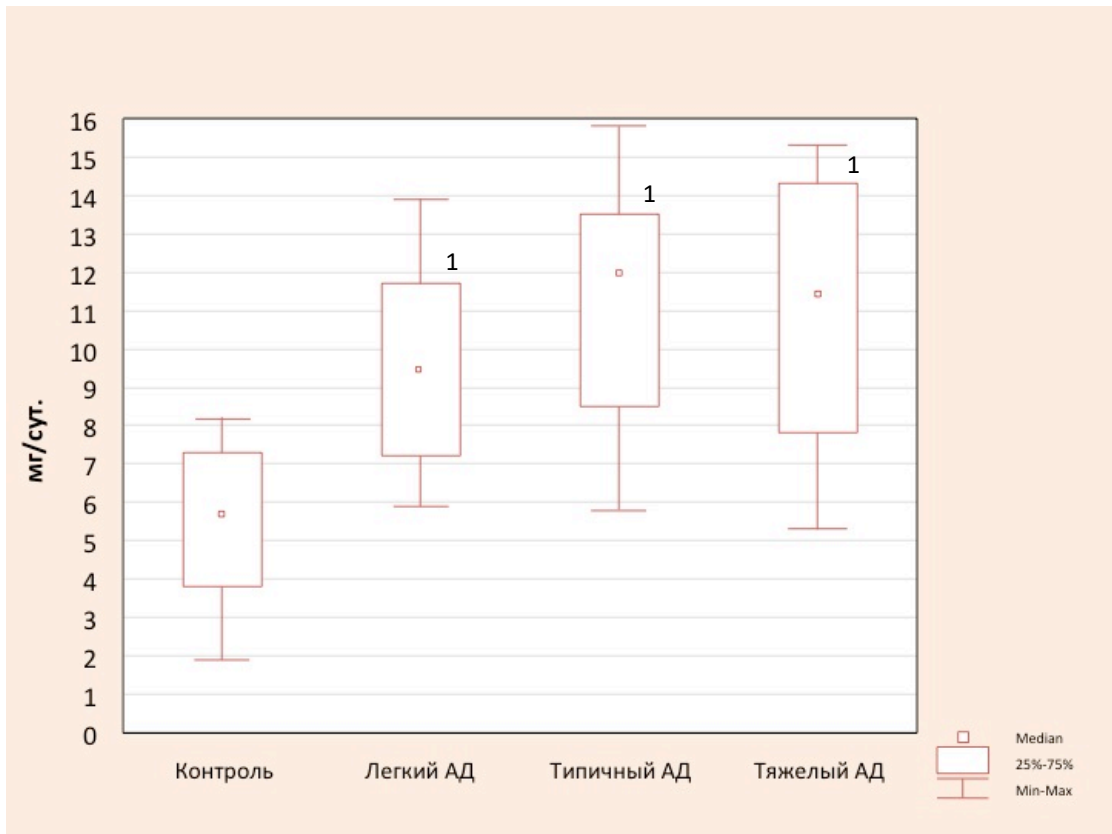


Рисунок 4.12. Уровни VMA в моче больных с алкогольным делирием разной степени тяжести

Примечание: 1 — различия значимы ($p < 0,05$ по Манна-Уитни) в сравнении с группой контроля.

Анализ уровней HAA в моче не выявил каких-либо отличий в показателях сравниваемых групп. Значения групп пациентов с легким, типичным и тяжелым АД составили 5,0 (2,9; 6,9) мг/сут, 5,0 (3,3; 7,2) и 5,2 (2,9; 7,4) мг/сут соответственно, и не отличались от контрольного значения 5,7 (3,7; 7,3) мг/сут.

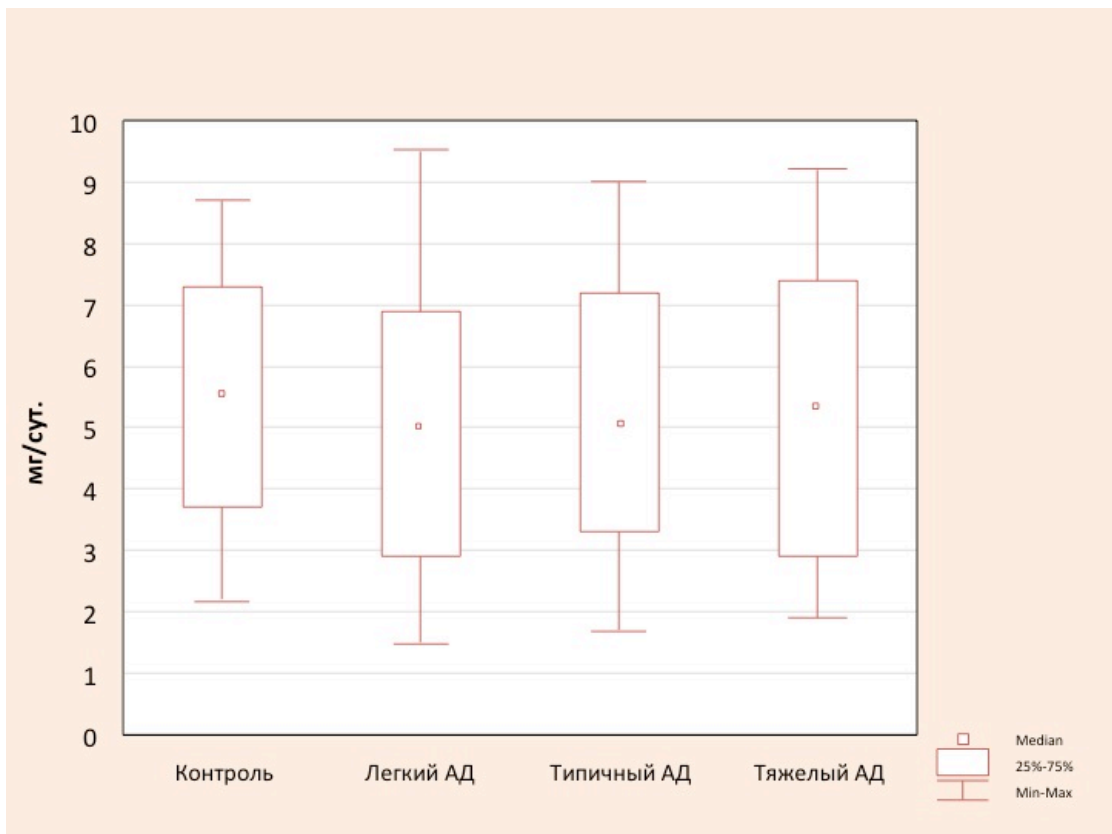


Рисунок 4.13. Уровни НИАА в моче больных с алкогольным делирием разной степени тяжести

Таким образом, результаты данного исследования свидетельствуют о выраженном дисбалансе нейромедиаторов в виде симпатикотонии, лежащей в основе клинических симптомов вегетативных нарушений, наблюдаемых при АД. Однако, настоящее исследование не выявило каких-либо существенно значимых закономерностей в нарушениях нейромедиаторного обмена у больных с АД в зависимости от степени тяжести психоза.

4.4. Иммунный статус больных с алкогольным делирием

Общепризнанным считается тесное взаимодействие между нервной и иммунной системами, результатом чего является обеспечение защитных и адаптивных механизмов [Кузник Б.И., 1989; Абрамов В.В. и др., 2006; Ringheim G.E. et al., 1995; Reyes T.M. et al., 1999; Frank M.G. et al., 2007; Ransohoff R.M., Brown M.A., 2012; O'Carroll S.J. et al., 2015]. Известно, что при алкоголизме возникает нарушение функций иммунокомпетентных клеток, нарушается

продукция иммуноглобулинов и медиаторов [Михайленко С.И., 1996; Бохан Н.А., 2004].

Анализ показателей иммунного статуса больных АД показал определенные закономерности его изменения в зависимости от тяжести АД (таблица 4.1). Показатели относительного и абсолютного содержания в периферической крови CD3⁺ лимфоцитов (Т-лимфоцитов общих) во всех трех группах больных с АД были значительно ниже контрольных значений (относительное - 74,0 (64,8; 78,3) %; абсолютное - 1,60 (1,44; 1,73) x 10³/мкл). Для показателя относительного содержания CD3⁺ лимфоцитов уровни статистической значимости составили для легкого, типичного и тяжелого АД соответственно p=0,016, p=0,007 и p=0,011, и для показателя абсолютного количества Т-лимфоцитов для данных групп соответственно p=0,036, p=0,013 и p=0,021. Существенных различий между группами обследованных больных по относительному и абсолютному содержанию в крови CD3⁺ лимфоцитов отмечено не было, их абсолютные значения у пациентов с легкой степенью АД составили 1,33 (1,12; 1,47) x 10³/мкл, у больных с типичным АД - 1,29 (1,11; 1,50) x 10³/мкл, и у больных с тяжелым АД - 1,3 (1,09; 1,55) x 10³/мкл.

По показателю относительного содержания в периферической крови CD4⁺ лимфоцитов (Т-хелперов) от контроля (46,0 (41,5; 50,7) %) статистически значимо отличались только значения групп типичного (p=0,038) и тяжелого АД (p=0,009). Измерение количества в крови CD4⁺ лимфоцитов обследуемых показало, что относительное содержание клеток этой субпопуляции в группах пациентов снижалось с увеличением тяжести делирия. Так, у больных с легкой формой АД величина показателя составила 37,8 (34,0; 43,9) %, у пациентов с типичным делирием его значение существенно не отличалось - 34,5 (30,7; 39,1) %. В то же время у больных с тяжелой формой психоза значение данного показателя было значимо ниже, чем в группах типичного АД, легкого АД и контроля (соответственно p=0,011, p=0,008 и p<0,001) составив 24,6 (20,8; 29,6) %.

Значения абсолютного содержания CD4⁺ Т-клеток в периферической крови пациентов с АД с различными формами психоза статистически значимо не различались между собой, но при этом во всех трех группах показатели были

значительно ниже контрольного значения (0,76 (0,59; 0,87) $\times 10^3$ /мкл). Уровни статистической значимости при этом составили для легкого, типичного и тяжелого АД соответственно $p=0,046$, $p=0,037$ и $p=0,031$.

У больных с тяжелым АД относительное содержание CD8⁺ (цитотоксических Т-лимфоцитов) в крови было статистически значимо выше, чем в группах типичного АД (21,0 (18,7; 24,9)) %, легкого АД (21,3 (17,6; 25,2)) % и контроля (24,0 (19,2; 29,1)) %, составив 35,0 (29,6; 39,2) %. При этом статистическая значимость (p) составила: при сравнении с типичным АД - 0,004, с легким АД - 0,006 и с контрольной группой - 0,011, что подтверждает значимость обнаруженных различий.

Аналогичная ситуация была отмечена и для абсолютного количества CD8⁺лимфоцитов – в группе пациентов с тяжелым делирием значение этого показателя было статистически значимо выше (соответственно $p=0,033$ и $p=0,037$) по сравнению с соответствующими значениями в группах больных с легкой и типичной степенью тяжести АД. Также обнаружены статистически значимые отличия от контрольного значения показателей абсолютного количества CD8⁺лимфоцитов групп тяжелого и типичного АД ($p=0,030$ и $p=0,047$ соответственно).

Вероятно, выявленное повышение уровня цитотоксических лимфоцитов при тяжелом АД свидетельствует о большей выраженности активности иммунных цитотоксических процессов при увеличении тяжести психоза.

Содержание иммунокомпетентных клеток в периферической крови больных с
алкогольным делирием разной степени тяжести, Me (Q₁; Q₃)

Показатели	Контроль (n=20)	Легкий АД (n=14)	Типичный АД (n=32)	Тяжелый АД (n=10)
CD3+, %	74,0 (64,8; 78,3)	59,2 ¹ (54,7; 63,0)	55,0 ¹ (49,8; 60,7)	53,8 ¹ (45,3; 59,2)
CD3+, абс. (x10 ³) /мкл	1,60 (1,44; 1,73)	1,33 ¹ (1,12; 1,47)	1,29 ¹ (1,11; 1,50)	1,30 ¹ (1,09; 1,55)
CD4+, %	46,0 (41,5; 50,7)	37,8 (34,0; 43,9)	34,5 ¹ (30,7; 39,1)	24,6 ^{1,2,3} (20,8; 29,6)
CD4+, абс. (x10 ³) /мкл	0,76 (0,59; 0,87)	0,64 ¹ (0,50; 0,74)	0,61 ¹ (0,52; 0,73)	0,57 ¹ (0,42; 0,71)
CD8 ⁺ цитотоксические Т- лимфоциты, %	24,0 (19,2; 29,1)	21,3 (17,6; 25,2)	21,0 (18,7; 24,9)	35,0 ^{1,2,3} (29,6; 39,2)
CD8 ⁺ цитотоксические Т-лимфоциты абс. (x10 ³) /мкл	0,41 (0,35; 0,47)	0,49 (0,40; 0,57)	0,51 ¹ (0,45; 0,58)	0,64 ^{1,2,3} (0,53; 0,72)
CD19+ В-лимфоциты, %	11,5 (10,2; 13,2)	11,1 (8,9; 14,3)	15,0 ¹ (13,2; 16,4)	17,2 ^{1,2} (14,8; 19,5)
CD19+, абс. В-лимфоциты (x10 ³) /мкл	0,21 (0,15; 0,27)	0,22 (0,14; 0,28)	0,27 (0,19; 0,35)	0,30 (0,21; 0,41)
CD16+CD56+ NK-клетки, %	11,7 (9,0; 14,4)	11,0 (9,5; 12,5)	8,0 ^{1,2} (5,9; 9,4)	7,5 ^{1,2} (6,1; 8,9)
CD16+CD56+, абс. NK-клетки (x10 ³) /мкл	0,17 (0,12; 0,21)	0,20 (0,15; 0,32)	0,16 (0,11; 0,25)	0,10 ² (0,05; 0,18)

Примечание:

¹ – различие статистически значимо (p<0,05 по U - критерию Манна-Уитни) по сравнению с соответствующим значением группы «Контроль»;

² – различие статистически значимо (p<0,05 по U - критерию Манна-Уитни) по сравнению с соответствующим значением группы «Легкий АД»;

³ – различие статистически значимо (p<0,05 по U - критерию Манна-Уитни) по сравнению с соответствующим значением группы «Типичный АД»

Оценка показателя относительного содержания В-лимфоцитов (CD19+) у

пациентов с АД показала, что значение данного параметра у обследуемых с легкой формой психоза было статистически значимо ($p=0,011$) ниже, чем у больных с тяжелым АД, соответственно 11,1 (8,9; 14,3) и 17,2 (14,8; 19,5) %, в группе с типичным АД значение также было несколько выше, чем при легком делирии, составив 15,0 (13,2; 16,4) %, хотя при этом не было выявлено статистически значимых отличий. Данный показатель у здоровых людей составил 11,5 (10,2; 13,2) % и статистически значимо отличался только от значений групп типичного и тяжелого АД ($p=0,024$ и $p=0,013$ соответственно).

По показателю абсолютного содержания в периферической крови В-лимфоцитов статистически значимых различий между группами выявлено не было.

Анализ уровня лимфоцитов с фенотипом $CD16^+CD56^+$ - NK-клеток показал, что их относительное содержание у больных с легкой формой АД составило 11,0 (9,5; 12,5) %, что было статистически значимо (соответственно $p<0,001$ и $p=0,005$) выше значений в группах больных с тяжелой и типичной формами делирия - 7,5 (6,1; 8,9) % и 8,0 (5,9; 9,4) %. Также данные показатели групп тяжелого и типичного АД статистически значимо (соответственно $p=0,008$ и $p=0,011$) отличались от контрольного значения, которое составило 11,7 (9,0; 14,4) %.

По показателям абсолютного количества NK-клеток статистически значимо отличались между собой только группы тяжелого АД и контроля ($p=0,019$).

Изучение состояния гуморального иммунитета показало наличие ряда сдвигов параметров у больных с АД по сравнению с соответствующими значениями у здоровых лиц, а также в зависимости от степени тяжести алкогольного психоза (таблица 4.2).

У пациентов с легкой и типичной формами АД уровни IgA существенно не различались между собой и составили 2,84 (2,50; 3,19) и 3,20 (2,68; 3,64) г/л соответственно, тогда как в группе с тяжелым АД уровень показателя был значимо выше ($p=0,009$), чем показатель группы легкого делирия и составил 3,90 (3,14; 4,68) г/л. Контрольное значение концентрации IgA составило 2,65 (2,12; 3,08) г/л и значимо отличалось только от показателей групп типичного и тяжелого АД ($p=0,043$ и $p=0,031$ соответственно).

Каких-либо статистически значимых различий по показателю концентрации IgM между группами обследованных выявлено не было.

Концентрация IgG у больных с типичной и тяжелой формами психоза составила 28,2 (21,3; 35,7) и 27,5 (23,5; 32,4) г/л соответственно, что было значимо (соответственно $p=0,014$ и $p=0,002$) выше по сравнению с уровнем этого параметра у больных с легким АД - 16,4 (13,6; 19,7) г/л. Уровень IgG у здоровых составил 13,8 (12,9; 14,8) г/л и статистически значимо отличался только от показателей групп типичного и тяжелого АД ($p<0,001$ для обеих групп).

Таблица 4.2

Показатели гуморального иммунитета периферической крови больных с алкогольным делирием разной степени тяжести, Me (Q₁; Q₁)

Показатели	Контроль (n=20)	Легкий АД (n=14)	Типичный АД (n=32)	Тяжелый АД (n=10)
Ig A, г/л	2,65 (2,12; 3,08)	2,84 (2,50; 3,19)	3,20 ¹ (2,68; 3,64)	3,90 ^{1,2} (3,14; 4,68)
Ig M, г/л	1,75 (1,49; 1,96)	1,80 (1,55; 2,08)	1,54 (1,33; 1,74)	1,45 (1,14; 1,71)
Ig G, г/л	13,8 (12,9; 14,8)	16,4 (13,6; 19,7)	28,2 ^{1,2} (21,3; 35,7)	27,5 ^{1,2} (23,5; 32,4)
ЦИК, усл. ед.	32 (18; 51)	81 ¹ (58; 111)	120 ^{1,2} (73; 154)	178 ^{1,2,3} (125; 218)

Примечание:

¹ – различие статистически значимо ($p<0,05$ по U - критерию Манна-Уитни) по сравнению с соответствующим значением группы «Контроль»;

² – различие статистически значимо ($p<0,05$ по U - критерию Манна-Уитни) по сравнению с соответствующим значением группы «Легкий АД»;

³ – различие статистически значимо ($p<0,05$ по U - критерию Манна-Уитни) по сравнению с соответствующим значением группы «Типичный АД»

Сравнение уровней ЦИК у больных с разной степенью тяжести делирия свидетельствовало, что их концентрация в группах больных с легким и типичным АД была значимо меньше, чем у пациентов с тяжелой формой делирия (таблица 4.2). Значения этого показателя в группах пациентов с типичной и легкой формами АД составили, соответственно 120 (73; 154) и 81 (58; 111) усл. ед., что было статистически значимо (соответственно $p=0,030$ и $p=0,041$) меньше значения группы больных с тяжелым АД – 178 (125; 218) усл. ед. При этом показатели всех

трех групп значительно ($p < 0,001$) превышали контрольное значение - 32 (19; 38) усл. ед.

Результаты измерения концентраций провоспалительных цитокинов у больных с АД приведены в таблице 4.3. Во всех группах больных с АД независимо от степени тяжести психоза уровень ИЛ-1 β значительно ($p < 0,001$) превышал контрольное значение, которое составило 3,4 (2,0; 5,2) пг/мл. Сравнение этих показателей в зависимости от особенностей проявлений делирия показало, что наиболее выраженным было увеличение уровня ИЛ-1 β у больных с тяжелым АД – до 32,4 (22,8; 37,3) пг/мл, это значение было статистически значимо выше (соответственно $p < 0,001$ и $p = 0,004$) соответствующих уровней в группах больных с легкой и типичной формами АД, где значения этого показателя составили соответственно 14,8 (10,3; 19,7) и 15,3 (12,0; 22,7) пг/мл.

Уровни ФНО- α были также значительно ($p < 0,001$) повышены во всех группах больных вне зависимости от степени тяжести АД по сравнению с показателем здоровых людей, который составил 6,6 (4,9; 11,9) пг/мл. При сравнении групп больных между собой статистически значимые различия по показателю уровня ФНО- α обнаружены только между группами типичного и легкого АД ($p = 0,043$).

Таблица 4.3

Уровни цитокинов в периферической крови больных с алкогольным делирием разной степени тяжести, Me (Q₁; Q₃)

Показатели	Контроль (n=20)	Легкий АД (n=14)	Типичный АД (n=32)	Тяжелый АД (n=10)
ИЛ-1 β , пг/мл	3,4 (2,0; 5,2)	14,8 ¹ (10,3; 19,7)	15,3 ¹ (12,0; 22,7)	32,4 ^{1,2,3} (22,8; 37,3)
ФНО- α , пг/мл	6,6 (4,9; 11,9)	15,8 ¹ (9,6; 22,8)	24,3 ^{1,2} (13,4; 31,7)	21,0 ¹ (12,9; 31,6)

Примечание:

¹ – различие статистически значимо ($p < 0,05$ по U - критерию Манна-Уитни) по сравнению с соответствующим значением группы «Контроль»;

² – различие статистически значимо ($p < 0,05$ по U - критерию Манна-Уитни) по сравнению с соответствующим значением группы «Легкий АД»;

³ – различие статистически значимо ($p < 0,05$ по U - критерию Манна-Уитни) по сравнению с соответствующим значением группы «Типичный АД»

Таким образом, изменения общего иммунного статуса у больных с АД характеризуются нарушениями в клеточном звене иммунитета, что проявляется снижением количества в периферической крови лимфоцитов с фенотипами CD3+, CD4+ и CD16+/CD56+ (NK-клетки). Наблюдаются также сдвиги значений показателей гуморального звена иммунитета: повышение концентраций в крови IgA и IgG, кратное увеличение уровня ЦИК в крови, наряду со значительным возрастанием концентраций провоспалительных цитокинов - ИЛ-1 β и ФНО- α .

Полученные данные подтверждаются и рядом других исследований, в которых было показано, что при алкогольной зависимости иммунный дефект приводит к развитию целого ряда нарушений в организме, при этом одной из основных мишеней для алкоголя и продуктов его метаболизма является центральная нервная система [Шаманская М.Г., 2009; Цыбикова Е.А., 2008].

Результаты изучения иммунного статуса больных с различной степенью тяжести АД свидетельствовали о наличии закономерности, проявляющейся увеличением степени иммунологических сдвигов с усилением выраженности клинических проявлений психоза. При этом изменения клеточного иммунитета при повышении тяжести АД характеризовались более выраженными сдвигами содержания в периферической крови ряда субпопуляций иммунокомпетентных клеток - снижением количества CD4+лимфоцитов и NK-клеток наряду с возрастанием уровней CD8⁺ цитотоксических-лимфоцитов и CD19⁺ В-лимфоцитов. Нарушения гуморального иммунитета при усилении тяжести клинических проявлений психоза проявлялись увеличением концентраций ЦИК и иммуноглобулинов А и G, а также повышением концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-1 β .

4.5. Нейроспецифические аутоиммунные нарушения при алкогольном делирии

В данной части исследования мы определяли ряд специфических нейроиммунных показателей мембранодеструкции, наблюдающейся в мозговой ткани у больных с алкогольным делирием. В качестве наиболее значимых из них

рассматривали: концентрации в крови уровня нейронспецифичной енолазы (NSE) и белка S-100B, а также антител к миелинассоциированному гликопротеину (anti-MAG) и к белку S-100B.

Известно, что при длительной алкоголизации формируется стойкий нейрогенный иммунодефицит, алкоголизм следует рассматривать как нейроиммунопатологический синдром [Бохан Н.А., 1997], при котором развивается аутоиммунное состояние, сопровождающееся выбросом антител в ответ на появление образовавшихся в результате тканевой деструкции аутоантигенов [Давыдова Т.В., 1994].

В качестве маркеров нейродеструкции могут быть приняты нейроспецифические белки [Семенова А.В., 2000]. Например, в исследовании Dauberschmidt R. et al. (1983) была изучена концентрация NSE в крови и ликворе при ЧМТ. На основании выявленной прямой зависимости концентрации NSE от тяжести ЧМТ авторы предложили использовать количественный анализ NSE для прогнозирования исходов заболевания. Изучена динамика концентрации NSE при ишемических инсультах [Barone F.C. et al., 1993; Schaarschmidt H., et al., 1994; Bharosay A. et al., 2012]. Авторы также обнаружили прямую корреляционную связь высокой концентрации в крови NSE с тяжестью патологического процесса. Bonhomme V. et al. (1993) в эксперименте по токсическому воздействию на головной мозг доказали, что NSE является надежным маркером степени нейронального повреждения и рекомендовали иммуноферментный анализ NSE для оценки состояния нейронов на разных стадиях патологического процесса. По нашим сведениям, роль NSE в церебральном поражении при АД не изучалась.

Исследование уровня активности нейронспецифической енолазы (NSE) у обследуемых больных показало значительное увеличение этого показателя у большинства пациентов, наиболее выраженное в группах с тяжелой и типичной формам АД, где его уровни составили соответственно 66,8 (54,1; 76,6) и 64,4 (49,2; 75,4) мкг/л, значимо превышая (соответственно $p < 0,001$ и $p = 0,002$) этот показатель в контрольной группе - 48,1 (28,0; 54,9) мкг/л (рисунок 4.14).

В группе пациентов с легким АД значение данного показателя было несколько ниже – 56,2 (42,2; 73,4) мкг/л, не отличалось от уровней при других

степенях тяжести АД, хотя статистически значимо ($p=0,009$) превышало соответствующее значение показателя в контрольной группе. Сравнение этого параметра в группе больных с различной степенью тяжести делирия не показало статистически значимых межгрупповых отличий.

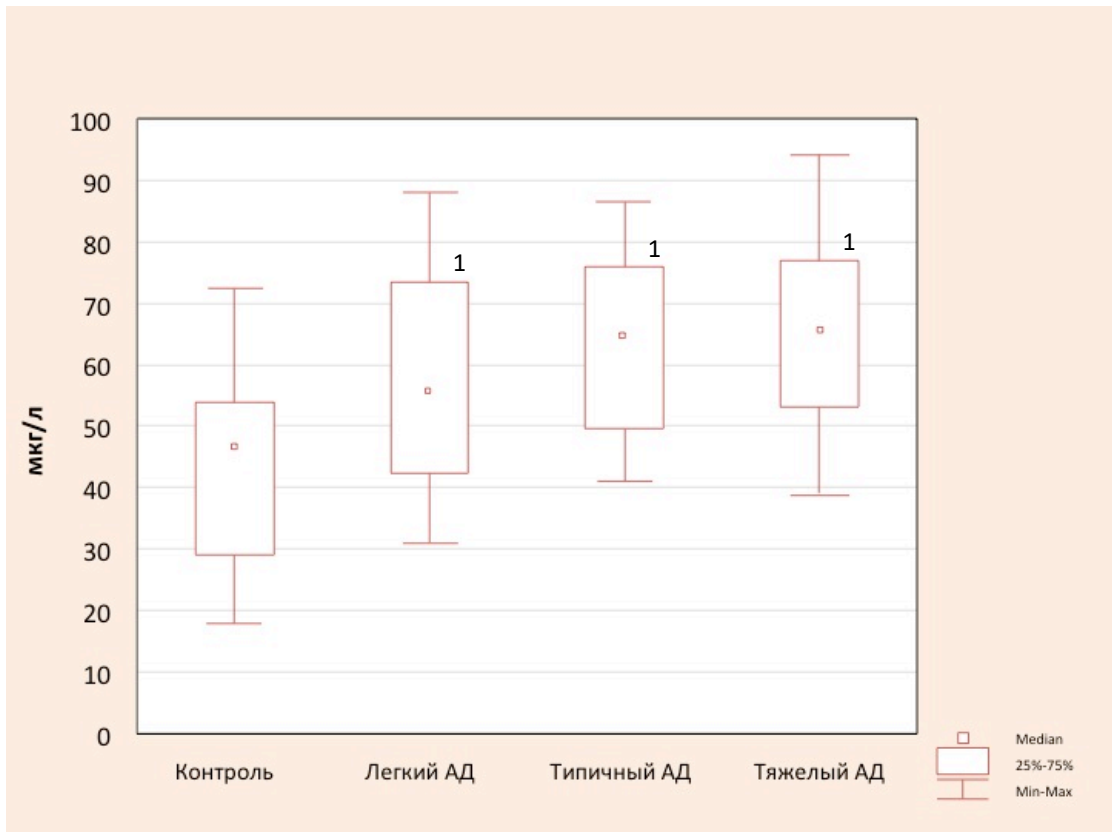


Рисунок 4.14. Уровень активности NSE при алкогольном делирии разной степени тяжести

Примечания: 1 – различия значимы ($p<0,05$ по Манна-Уитни) в сравнении с группой контроля.

Обнаруженное в исследовании увеличение концентрации в крови маркера NSE может свидетельствовать о повышенной проницаемости ГЭБ, что приводит к выходу в кровотоки большого количества нейроспецифического белка.

Известно поражение нервной ткани в виде демиелинизации при алкогольной болезни, которая клинически нередко проявляется у больных симптомами алкогольной полинейропатии [Vittadini G. et al., 2001], а морфологически в мозге обнаруживаются очаги деструкции миелина [Шорманов С.В., 2006]. Важную роль в процессе демиелинизации может играть аутоиммунный механизм, поэтому в

качестве маркера нейродеструкции мы исследовали уровень аутоантител к миелинассоциированному гликопротеину (anti-MAG) в крови пациентов с АД.

Сравнение уровней anti-MAG в крови больных с разной выраженностью психоза показало, что наиболее выраженные сдвиги этого показателя наблюдались в группе пациентов с тяжелым делирием - увеличение до 309,8 (225,1; 401,2) ВТУ, что было значимо выше ($p < 0,001$) соответствующего уровня у здоровых обследуемых контрольной группы - 178,3 (83,8; 229,5) ВТУ, а также значимо превышало ($p = 0,018$) показатель группы легкого делирия (рисунок 5.15). Также выраженным было увеличение уровня этих антител у пациентов при развитии типичного делирия – до 298,2 (248,6; 411,2) ВТУ, что статистически значимо превышало ($p = 0,034$) показатель в группе больных с легким АД - 237,6 (150,1; 287,1) ВТУ, а также в группе контроля ($p < 0,001$), при этом значимо не отличалось от такового при тяжелом АД. Изменение уровня anti-MAG у больных с легкой формой АД было статистически незначимо по отношению к контролю.

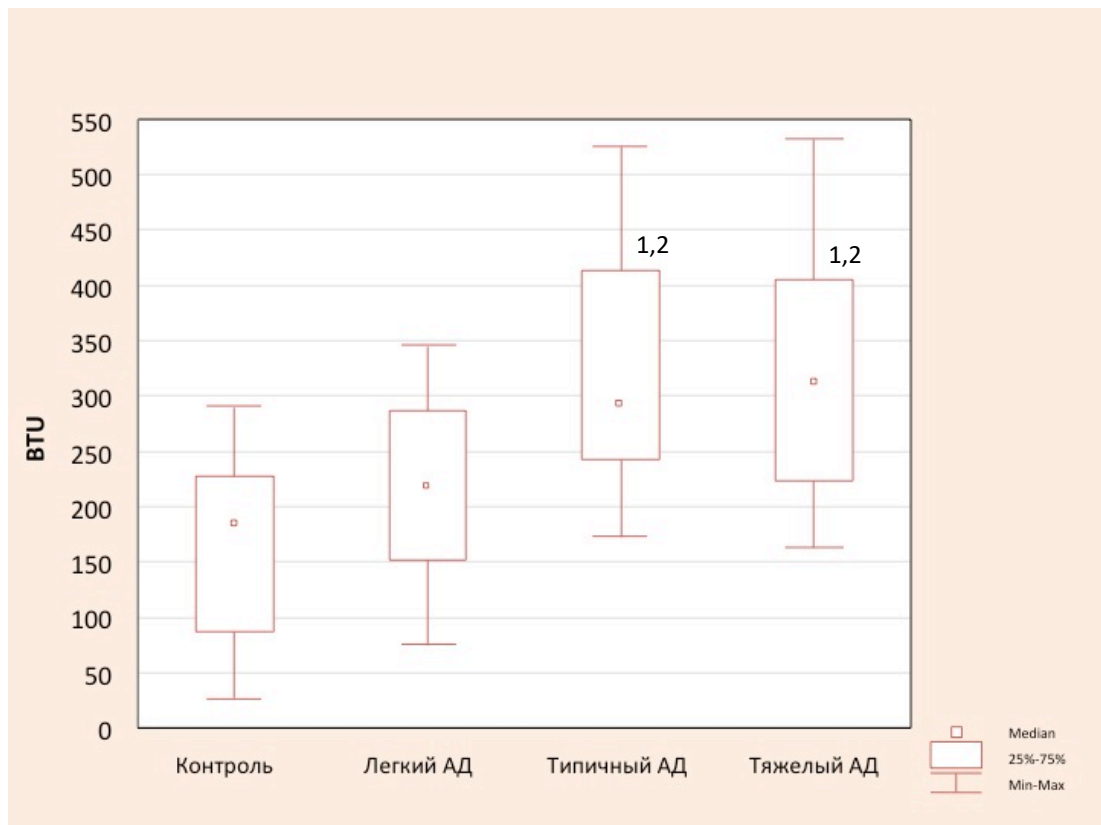


Рисунок 4.15. Уровни anti-MAG при алкогольном делирии разной степени тяжести

Примечания: 1 – различия значимы ($p < 0,05$ по Манна-Уитни) в сравнении с группой контроля;
2 – различия значимы ($p < 0,05$ по Манна-Уитни) в сравнении с группой легкого АД.

Обнаруженный в исследовании повышенный уровень антител к миелин-ассоциированному гликопротеину у больных с алкогольным делирием свидетельствует о протекании активного аутоиммунного процесса во время психоза.

По данным многих исследований белок S-100B принято считать биомаркером церебрального повреждения, имеются многочисленные работы по изучению уровня белка S-100B в крови и ликворе при таких критических состояниях, как ЧМТ и острое нарушение мозгового кровообращения [Aurell A. et al., 1991; Raabe A. et al., 1999; Dimopoulou I. et al., 2003; Reynolds M.A. et al., 2003; Egea-Guerrero J.J. et al., 2013]. У больных с алкогольным делирием белок S-100B и аутоантитела к нему изучены недостаточно.

Оценка уровня белка S-100В показала, что его значение во всех группах больных с АД было значительно ($p < 0,001$) выше контрольного уровня, который составил 53,8 (47,9; 62,7) (таблица 4.4). При этом при абортивном АД значение этого показателя было минимальным - 84,0 (68,3; 91,5) нг/л. При анализе показателей у пациентов с типичным алкогольным делирием было выявлено увеличение этого показателя до 97,4 (79,6; 110,3) нг/л, а у больных с тяжелой формой психоза уровень протеина S-100В составил 110,8 (90,4; 122,1) нг/л и статистически значимо отличался ($p = 0,016$) от показателя группы больных с легким АД.

Таблица 4.4

Уровни в крови белка S-100В в зависимости от тяжести алкогольного делирия,
Me (Q₁; Q₃)

Исследуемые группы	S-100В, нг/л
Контроль (n=22)	53,8 (47,9; 62,7)
Легкий АД (n=11)	84,0* (68,3; 91,5)
Типичный АД (n=22)	97,4* (79,6; 110,3)
Тяжелый АД (n=7)	110,8*# (90,4; 122,1)

Примечание:

* – различие статистически значимо ($p < 0,05$ по U - критерию Манна-Уитни) по сравнению с соответствующим значением группы «Контроль»;

– различие статистически значимо ($p < 0,05$ по U - критерию Манна-Уитни) по сравнению с соответствующим значением группы «Легкий АД».

Анализ уровней аутоантител класса IgG к белку S-100В выявил статистически значимые повышения этого показателя по сравнению с контролем (0,065 (0,054; 0,068)) в группах типичного и тяжелого АД ($p = 0,041$ и $p = 0,023$ соответственно) (таблица 4.5). При легком АД концентрация аутоантител к протеину S-100В класса IgG составила 0,070 (0,053; 0,084) ед. опт. пл., при типичном АД значение этого параметра было несколько выше - 0,075 (0,067; 0,083)

ед. опт. пл., хотя значимых отличий от показателя группы легкого АД при этом отмечено не было. Максимальным было содержание аутоантител к белку S-100В этого класса при тяжелом алкогольном делирии, значение показателя у больных этой группы составило 0,093 (0,079; 0,099) ед. опт. пл., и было статистически значимо ($p=0,027$) выше соответствующего уровня этого параметра в группе больных с легким АД.

Таблица 4.5

Уровень в крови аутоантител класса IgG к белку S-100В в зависимости от тяжести АД, Me (Q₁; Q₃)

Исследуемые группы	Ат IgG к S-100В, ед. опт. пл.
Контроль (n=22)	0,065 (0,054; 0,068)
Легкий АД (n=11)	0,070 (0,053; 0,084)
Типичный АД (n=22)	0,075* (0,067; 0,083)
Тяжелый АД (n=7)	0,093*# (0,079; 0,099)

Примечание:

* – различие статистически значимо ($p<0,05$ по U - критерию Манна-Уитни) по сравнению с соответствующим значением группы «Контроль»;

– различие статистически значимо ($p<0,05$ по U - критерию Манна-Уитни) по сравнению с соответствующим значением группы «Легкий АД».

При анализе уровней аутоантител класса IgM к белку S-100В в крови пациентов с алкогольным делирием были выявлены соотношения, представленные в таблице 4.6. У пациентов с легким АД в период проявления психотических расстройств количество аутоантител к протеину S-100В класса IgM составило 0,065 (0,051; 0,080) ед. опт. пл.; у группы больных с типичным АД - 0,071 (0,059; 0,087) ед. опт. пл.; у обследованных пациентов с тяжелой формой делирия - 0,077 (0,062; 0,094) ед. опт. пл.; контрольное значение составило 0,068 (0,049; 0,078) ед. опт. пл.

При этом каких-либо значимых межгрупповых различий концентраций аутоантител данного класса выявлено не было.

Таблица 4.6

Уровень в крови аутоантител класса IgM к белку S-100B в зависимости от тяжести АД, Me (Q₁; Q₃)

Исследуемые группы	Ат IgM к S-100B, ед. опт. пл.
Контроль (n=22)	0,068 (0,049-0,078)
Легкий АД (n=11)	0,065 (0,051; 0,080)
Типичный АД (n=22)	0,071 (0,059; 0,087)
Тяжелый АД (n=7)	0,077 (0,062; 0,094)

Полученные данные о повышении концентрации в крови белка S-100B и аутоантител к нему у больных с делирием свидетельствует о протекании у них активного аутоиммунного процесса нейродеструкции.

Также нами был оценен уровень белка S-100B и аутоантител IgM и IgG к нему в ликворе у 10 больных с АД. В качестве контроля использовали данные пациентов без признаков алкогольной зависимости, которым выполнялась спинномозговая пункция по поводу соматических заболеваний.

Как видно из таблицы 4.7, концентрация белка S-100B в ликворе у обследуемых контрольной группы составила от 0 до 0,5 нг/л, при этом аутоантител иммуноглобулинов M и G к нему обнаружено не было.

У пациентов с АД концентрация белка S-100B в ликворе была статистически значимо выше ($p < 0,001$) по сравнению с контролем, аналогичную картину наблюдали и в отношении аутоантител к белку S-100B, если у обследуемых контрольной группы в ликворе они не выявлялись, то у больных с алкогольным делирием, их количество было значительно увеличенным, значения показателей составили: для аутоантител к S-100B IgM – 0,054 (0,042; 0,069) ед. опт. пл. ($p < 0,001$); для аутоантител класса иммуноглобулина G к S-100B IgG – 0,050 (0,041; 0,060) ед. опт. пл. ($p < 0,001$).

Более высокая концентрация белка S-100В в спинномозговой жидкости по сравнению с содержанием его в сыворотке крови, вероятно, обусловлено его малой способностью проникать в кровоток через ГЭБ. В связи с относительно небольшой молекулярной массой (20 кД) исследуемый белок может проходить в кровь через ГЭБ, однако при этом равновесной концентрации не образуется. Полученные данные исследования ликвора в целом соотносятся с данными исследования крови пациентов, и точно также свидетельствуют об имеющемся у больных с АД активном аутоиммунном нейродеструктивном процессе.

Таблица 4.7

Концентрации белка S-100В и аутоантител к нему у пациентов с алкогольным делирием и здоровых людей в ликворе, Me (Q₁; Q₃)

Показатель	Контрольная группа (n=6)	Основная группа – алкогольный делирий (n=10)
S-100В, нг/л	0-0,5	522,8* (320,6; 804,3)
Аутоантитела к S-100В IgM, ед. опт. пл.	0	0,054* (0,042; 0,069)
Аутоантитела к S-100В IgG, ед. опт. пл.	0	0,050* (0,041; 0,060)

Примечание:

* – различие статистически значимо ($p < 0,05$ по U - критерию Манна-Уитни) по сравнению с соответствующим значением контрольной группы

Таким образом, результаты исследования свидетельствовали об увеличении содержания в крови и ликворе больных алкогольным делирием нейроспецифических белков (NSE, S-100В) и антител к ним (anti-MAG, ат к S-100В), что подтверждает роль аутоиммунных механизмов в патогенезе нейродеструктивных процессов при алкогольном делирии.

4.6. Нейротрофическая недостаточность у больных с алкогольным делирием

Для оценки имеющихся у больных защитных механизмов, направленных на сдерживание повреждающих головной мозг факторов, мы исследовали концентрацию в крови мозгового нейротрофического фактора (BDNF), играющего нейропластическую, нейрорепарационную роль.

Исследование концентрации мозгового нейротрофического фактора у больных с АД показало выраженное снижение уровня этого параметра у пациентов со всеми формами психоза по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе (рисунок 4.16). Сопоставление значений BDNF у больных с различными формами делирия выявило минимальный уровень показателя у больных с тяжелым АД – 449,4 (230,5; 595,0) пг/л, что было статистически значимо ($p < 0,001$) ниже, чем у обследуемых контрольной группы - 1480,0 (1082,6; 1720,8) пг/л. Несколько выше была концентрация BDNF у пациентов с типичным делирием - 503,2 (198,1; 634,7) пг/л, что было также значимо ниже контроля ($p < 0,001$). В группе больных с легкой формой АД уровень этого показателя составил 659,3 (488,6; 887,2) пг/л. Последнее значение было значимо ($p < 0,001$) ниже, чем в контрольной группе, и в то же время значимо выше соответствующих значений в группах пациентов с типичным и тяжелым АД ($p = 0,029$ и $p = 0,021$ соответственно).

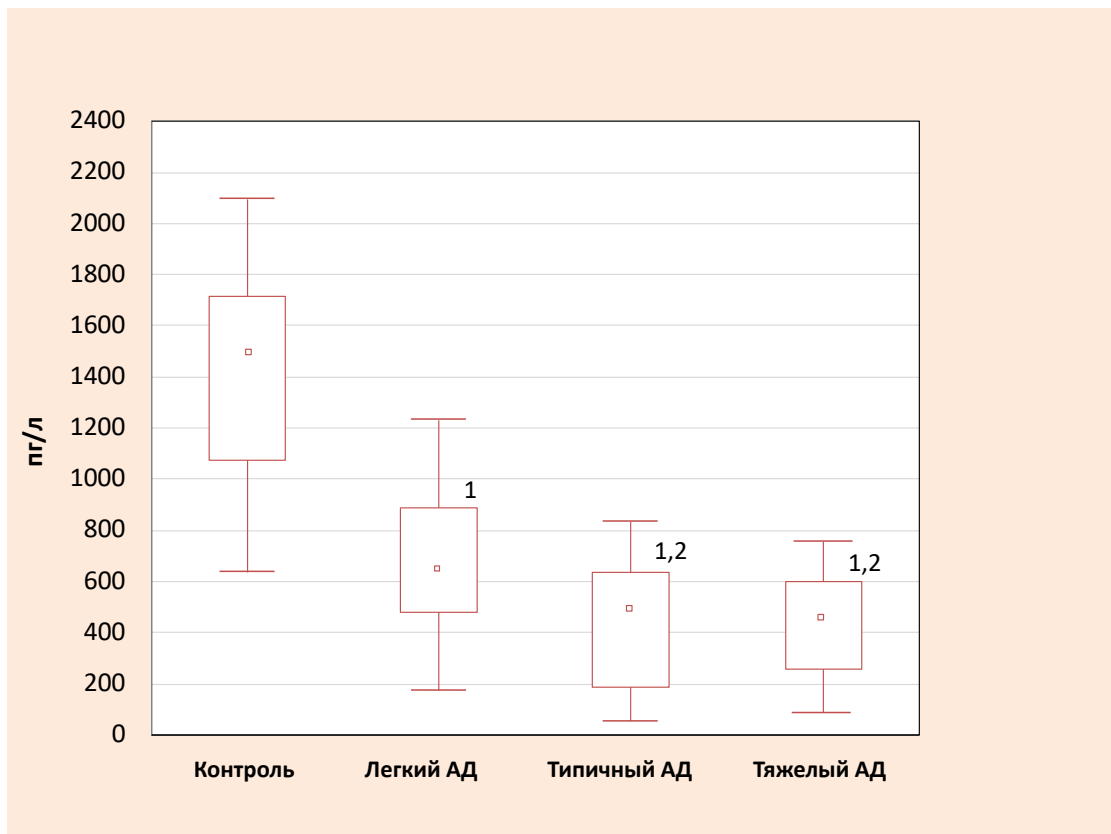


Рисунок 4.16. Уровни BDNF при алкогольном делирии разной степени тяжести

Примечания: 1 – различия значимы ($p < 0,05$ по Манна-Уитни) в сравнении с группой контроля;
2 – различия значимы ($p < 0,05$ по Манна-Уитни) в сравнении с группой легкого АД.

Выявленное существенное снижение концентрации BDNF у больных с АД свидетельствует о выраженном дефиците нейрорепарационных факторов, которые могли бы компенсировать процессы нейродеструкции, что в итоге приводит к клинически диагностируемой органической недостаточности головного мозга у больных, перенесших алкогольный психоз.

Выявлена прямая зависимость снижения уровня BDNF в крови больных с АД от степени тяжести алкогольного психоза, при утяжелении клинического состояния снижается уровень нейротрофического фактора, что является неблагоприятным признаком, свидетельствующим о недостаточной нейрорепарационной способности у больных с тяжелыми формами АД.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют говорить о выраженном дисбалансе в системе свободнорадикального окисления со смещением процессов в сторону интенсификации липопероксидации на фоне

недостаточной антирадикальной защиты у больных с алкогольным делирием. Нейроспецифичность указанных нарушений подтверждают выявляемые у этих пациентов значительные изменения характеристик процессов нейродеструкции и нейрорепарации. Нейродеструкцию при алкогольном делирии можно рассматривать с позиций аутоиммунных нарушений. Вероятно, активация процессов СРО способствует повышению проницаемости ГЭБ и образованию аутоантител к нейроспецифическим белкам.

Ситуацию осложняет имеющаяся у данных больных выраженная недостаточность нейрорепарационных и нейропластических процессов, что подтверждается сниженной концентрацией BDNF у обследуемого контингента больных.

Очевидно, что в основе выявленных нарушений лежат общие изменения иммунореактивности организма, характерные для данной категории больных. Результаты исследования показали, что у пациентов с АД наблюдаются сдвиги параметров как клеточного, так и гуморального иммунитета, в частности, увеличение продукции провоспалительных цитокинов - ИЛ-1 β и ФНО-альфа.

Полученные данные продемонстрировали также наличие выраженного дисбаланса в системе катехоламинового обмена, лежащего в основе клинических симптомов вегетативных нарушений при алкогольном делирии. Установлены выраженные изменения уровней экскреции с мочой метаболитов дофамина и норадреналина-адреналина.

Данные, полученные на данном этапе исследования, свидетельствуют о том, что выраженность наблюдаемого дисбаланса в системе перекисного окисления липидов и снижение активности антиоксидантной системы у больных АД возрастают при увеличении степени тяжести делирия. Выявляемые нарушения нейрорегуляции, процессов СРО и состояния антиоксидантной системы в организме пациентов при развитии АД не могут не отразиться на состоянии иммунной системы. Установлено, что повышение тяжести психоза сопровождается большей выраженностью иммунологических сдвигов у больных АД, которые проявляются разнонаправленным изменением количества иммунокомпетентных

клеток в периферической крови, концентраций иммуноглобулинов, иммунных комплексов и уровней важнейших провоспалительных цитокинов.

Результаты исследования свидетельствуют о наличии у обследуемых пациентов выраженных изменений активности процессов нейродеструкции и нейрорепарации, усиливающиеся при возрастании тяжести АД, что, по-видимому, поддерживается имеющимися у этих пациентов аутоиммунными нарушениями.

Полученные данные позволяют утверждать, что у пациентов с алкогольным делирием развивается деструктивное повреждение вещества головного мозга. Существенный вклад в патогенез нейродеструкции может вносить и прямое влияние этанола, продукты метаболизма которого воздействуют на нейроны и глиоциты. В частности, общепризнанным является деструктивное воздействие на головной мозг ацетальдегида и последующее образование аутоантител. Проведенное исследование показывает важную роль в этом механизме аутоиммунных процессов, что подтверждается увеличением уровней аутоантител к нейроспецифическим белкам.

Полученные результаты свидетельствуют, на наш взгляд, о прямой зависимости выраженности нейроиммунных нарушений от тяжести клинического состояния больного. Данные параметры в перспективе могут быть использованы в целях прогноза динамики развития АД для своевременной коррекции лечебной тактики.

4.7. Прогностические лабораторные маркеры тяжести алкогольного делирия

На данном этапе исследования проводили математико-статистическую оценку взаимосвязей клинико-лабораторных характеристик больных с АД для выявления прогностически значимых факторов тяжести алкогольного психоза.

Для количественной оценки силы и направления связей между лабораторными маркерами и степенью клинической тяжести, а также лабораторными маркерами и исходами АД применили корреляционный анализ Спирмена.

Для расчетов больные с АД были разделены на 3 группы по степени тяжести

психоза (1 – легкая, 2 – средняя, 3 – тяжелая). Результаты поиска корреляционных связей лабораторных параметров с клинически определяемой степенью тяжести АД представлены в таблице 4.8.

Таблица 4.8

Взаимосвязи между лабораторными показателями и клинической тяжестью
алкогольного делирия

Показатели	Степень тяжести делирия	
	Коэффициент корреляции Спирмена (R)	Уровень статистической значимости (p)
Основания Шиффа	0,56	<0,001
Параметр хемилюминесценции h	0,34	0,005
Параметр хемилюминесценции t	-0,32	0,027
Глутатионпероксидаза	-0,55	<0,001
Глутатионредуктаза	-0,36	0,027
Ферритин	0,62	<0,001
CD 8+ (%)	0,34	0,014
ЦИК	0,53	0,003
anti-MAG	0,39	0,026
BDNF	-0,58	<0,001

Примечание: представлены только статистически значимые ($p < 0,05$) коэффициенты корреляции $R > 0,30$ ($< - 0,30$).

Установлено, что уровень Шиффовых оснований был значимо положительно связан с клинической тяжестью психоза ($R=0,56$, $p < 0,001$) у больных с АД. Показатель хемилюминесценции h прямо коррелировал с тяжестью АД ($R=0,38$, $p=0,005$), а параметр t отрицательно коррелировал с тяжестью психоза ($R=-0,36$, $p=0,027$). Уровень активности ГПО был отрицательно связан с тяжестью психоза ($R=-0,55$, $p < 0,001$). Для активности ГР также была характерна обратная положительная корреляция с тяжестью делирия ($R=-0,46$, $p=0,027$). Установлено, что концентрация ферритина была положительно связана с тяжестью психоза ($R=0,62$, $p < 0,001$). Относительное количество CD8⁺-цитотоксических лимфоцитов

положительно коррелировало с тяжестью АД ($R=0,34$, $p=0,014$). Концентрация ЦИК имела прямую связь с тяжестью психоза ($R=0,53$, $p=0,003$). Концентрация anti-MAG прямо коррелировала с тяжестью психоза ($R=0,39$, $p=0,026$), а уровень BDNF был отрицательно связан с клинической тяжестью АД ($R=-0,58$, $p<0,001$) у обследуемых пациентов.

Для оценки связи лабораторных показателей и исходов АД анализировали группу больных с тяжелопротекающим АД ($n=40$), из которых 12 человек имели летальный исход. Для анализа данных больные были разделены на 2 группы в зависимости от соответствующего исхода (0 – выжил, 1 – умер). Выявленные корреляционные связи лабораторных параметров с наступлением летального исхода при АД представлены в таблице 4.9.

Таблица 4.9

Взаимосвязи между лабораторными показателями и летальным исходом при
алкогольном делирии

Показатели	Наступление летального исхода	
	Коэффициент корреляции Спирмена (R)	Уровень статистической значимости (p)
Параметр хемилюминесценции t	-0,35	0,015
Параметр хемилюминесценции H	0,33	0,035
СОД	-0,42	<0,001
Глутатионпероксидаза	-0,46	<0,001
Ферритин	0,43	0,002
CD 4+ (%)	-0,32	0,041
CD 8+ (%)	0,31	0,005
ЦИК	0,44	<0,001
ФНО- α	0,31	0,012
BDNF	-0,42	<0,001

Примечание: представлены только статистически значимые ($p<0,05$) коэффициенты корреляции $R > 0,30$ ($< - 0,30$).

Установлено, что с вероятностью летального исхода параметр хемилюминисценции t коррелировал отрицательно ($R=-0,35$, $p=0,015$), а показатель N имел положительную связь ($R=0,33$, $p=0,035$). Из антиоксидантных ферментов выявлены умеренные отрицательные корреляции с наступлением летального исхода у показателей активности СОД ($R=-0,42$, $p<0,001$) и ГПО ($R=-0,46$, $p<0,001$). Установлено, что концентрация ферритина положительно связана с вероятностью летального исхода ($R=0,43$, $p=0,002$). Процентное содержание $CD4^+$ клеток было отрицательно ($R=-0,32$, $p=0,041$) связано, а количество $CD8^+$ -цитотоксических лимфоцитов положительно с вероятностью летального исхода ($R=0,31$, $p=0,005$). Выявлены положительные корреляции с наступлением летального исхода у показателей ЦИК ($R=0,44$, $p<0,001$) и ФНО- α ($R=0,31$, $p=0,012$). Уровень BDNF у обследуемых пациентов был отрицательно связан с вероятностью летального исхода ($R=-0,42$, $p<0,001$).

Для построения прогностической модели оценки тяжести течения АД был проведен многофакторный логистический регрессионный анализ зависимости тяжести психоза от биохимических и иммунологических параметров, где в качестве бинарной переменной отклика использовали значение «типичный/тяжелый» в зависимости от соответствующей степени тяжести АД.

Результаты расчета статистических характеристик независимых переменных представлены в таблице 4.10.

Таблица 4.10

Статистическая характеристика независимых переменных, включенных в регрессионную модель, описывающую вероятность проявлений тяжелого делирия

Показатели	Значения показателей регрессионной модели			
	β	SE	OR [95% ДИ]	p
Свободный член	4,213	0,762		
Глутатионпероксидаза	-0,495	0,121	0,61 [0,13-0,97]	0,043
Ферритин	0,254	0,073	1,29 [1,07-4,54]	0,030
BDNF	-0,161	0,039	0,85 [0,42-0,93]	0,029

Уравнение регрессии выглядит следующим образом:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 * X_1 + \beta_2 * X_2 + \beta_3 * X_3, \text{ где}$$

Y – предсказываемое значение переменной отклика;

β_0 – свободный член, константа модели, точка пересечения линией регрессии оси Y ;

β_{1-3} – коэффициенты регрессии соответствующих предикторов, определяющие вес предикторной переменной в уравнении;

X_1 – предикторная переменная - уровень глутатионпероксидазы;

X_2 – предикторная переменная - уровень ферритина;

X_3 – предикторная переменная - уровень BDNF.

Подставив рассчитанные с помощью логистического регрессионного анализа β -коэффициенты, получаем следующую математическую модель:

$$Y = 4,213 - 0,495 * X_1 + 0,254 * X_2 - 0,161 * X_3$$

Используя формулу логистической функции, рассчитаем вероятность развития тяжелого делирия (P):

$$P = \frac{1}{1 + e^{-Y}}, \text{ где}$$

e – основание натурального логарифма, математическая константа, приблизительно равная 2,72;

Y – значение, полученное с помощью модели.

В результате получаем следующую прогностическую модель:

$$P = \frac{1}{1 + 2,72^{-(4,213 - 0,495 * X_1 + 0,254 * X_2 - 0,161 * X_3)}}, \text{ где}$$

P – вероятность развития тяжелого делирия;

X_1 – уровень глутатионпероксидазы;

X_2 – уровень ферритина;

X_3 – уровень BDNF.

Полученный результат расчета вероятности развития тяжелого делирия (P) у конкретного пациента будет находиться в диапазоне от 0 до 1. При этом результат, лежащий в интервале от 0 до 0,5 будет свидетельствовать о малой вероятности события, в то время как показатель от 0,5 до 1 определяет высокую вероятность развития тяжелого делирия.

Также была применена многофакторная логистическая регрессия для оценки связи определяемых лабораторных показателей с летальным исходом при АД. Анализировали данные группы больных с тяжелым АД ($n=40$), из которых 12 человек имели летальный исход. В качестве бинарной переменной отклика использовали значение «выжил/умер» в зависимости от соответствующего исхода делирия. В результате проведенного анализа не было выявлено каких-либо статистически значимых закономерностей для выделения предикторов, пригодных для определения вероятности развития летального исхода у больных с АД.

Таким образом, выявленные корреляционные связи умеренной силы у пациентов с АД подтверждают патогенетическую значимость нейроиммунных нарушений, что необходимо учитывать при обосновании и совершенствовании комплекса лечебно-диагностических мероприятий у больных АД. Результаты корреляционного и регрессионного анализа продемонстрировали наличие значимых ассоциаций уровней ряда показателей ПОЛ-АОС, иммунологических параметров, показателей нейродеструкции и нейропрепарации с клинической картиной, наблюдающейся у этих больных, что свидетельствует о возможности использования данных показателей в качестве биологических маркеров прогноза тяжести АД. Установлено, что в качестве прогностических лабораторных маркеров тяжести АД можно рассматривать концентрации в крови больных глутатионпероксидазы, ферритина, BDNF.

ГЛАВА 5. ДИНАМИКА ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НЕЙРОДЕСТРУКЦИИ У БОЛЬНЫХ С АЛКОГОЛЬНЫМ ДЕЛИРИЕМ

5.1. Динамика биохимических маркеров повреждения мозговой ткани в процессе терапии больных с алкогольным делирием

Оценка динамики концентрации малонового диальдегида показала, что при поступлении в стационар уровни этого показателя составили у пациентов с типичным АД - 2,10 (1,48; 2,42) мкмоль/мг липидов, у больных с тяжелым психозом - 2,28 (1,43; 2,38) мкмоль/мг липидов. На 3-и сутки после начала лечения уровень МДА у пациентов с типичным делирием снизился до 1,83 (1,36; 2,05) мкмоль/мг липидов, что было статистически значимо ($p=0,014$) ниже, чем аналогичный показатель в группе больных с тяжелым АД - 2,16 (1,20; 2,41) мкмоль/мг липидов, при этом статистически значимо не отличалось от соответствующего показателя в контрольной группе - 1,65 (0,85; 1,72) мкмоль/мг липидов (рисунок 5.1). Аналогичным было соотношение значений в группах пациентов и спустя 14 суток, при этом в обеих группах концентрация МДА незначительно снизилась, составив 2,12 (1,40; 2,26) и 1,78 (0,82; 2,16) мкмоль/мг соответственно у пациентов с тяжелым и типичным АД. Через 14 суток на фоне проводимой терапии у больных с тяжелым делирием уровень МДА существенно не снижался и был статистически значимо выше, чем показатель контрольной группы ($p<0,001$). Также несмотря на определенное снижение уровня МДА у больных с типичным АД, статистически значимых различий между исходным показателем и значениями, определяемыми через 3 и 14 суток обнаружено не было.

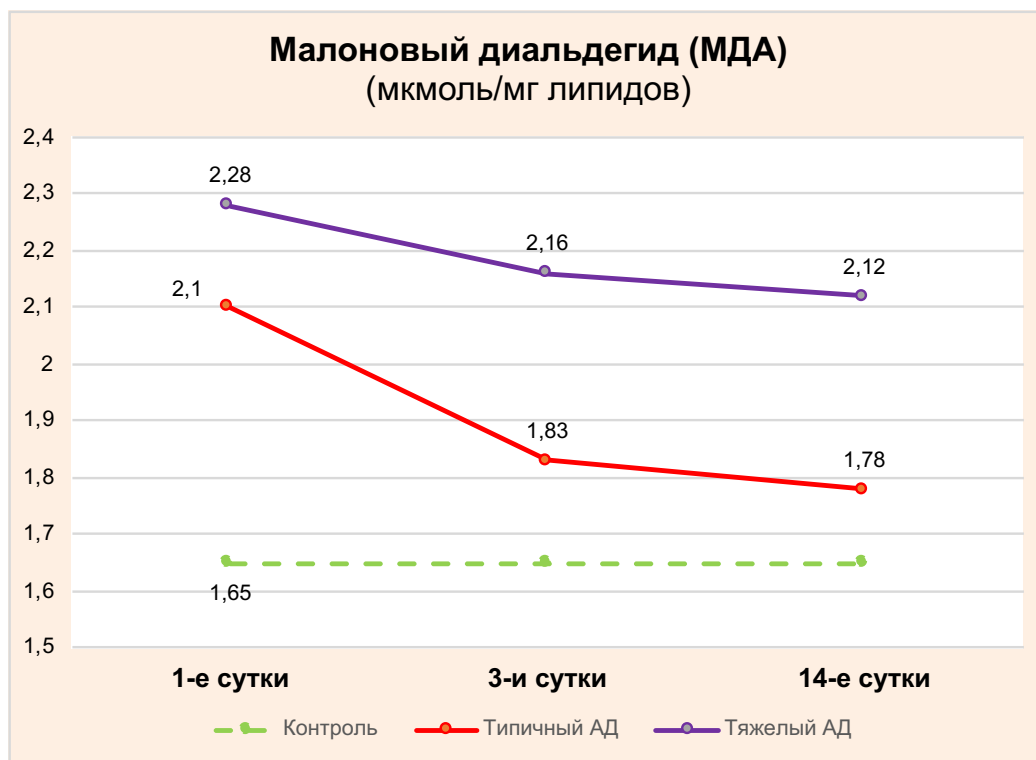


Рисунок 5.1. Динамика концентрации малонового диальдегида в плазме крови при типичном и тяжелом алкогольном делирии

Концентрация шиффовых оснований у больных с типичным и тяжелым АД при поступлении значительно превышала уровень контрольной группы - 1,62 (1,25; 1,98) УЕ/мг липидов, составив соответственно 2,76 (1,63; 3,38) и 3,04 (1,52; 3,46) УЕ/мг липидов (рисунок 5.2). Анализ изменений этого показателя свидетельствовал о том, что на 3 сутки после начала лечения его уровень снизился до 2,35 (1,17; 2,72) мкмоль/мг липидов у пациентов с типичной формой психоза. Значение этого показателя на 3 сутки в группе больных с тяжелым АД составило 2,61 (1,05; 3,09) мкмоль/мг липидов. При этом статистически значимых межгрупповых отличий и отличий от исходных уровней отмечено не было.

Такое соотношение значений в группах пациентов сохранялось и на 14 сутки, также отмечалось дальнейшее уменьшение уровня оснований Шиффа в обеих группах - до 2,03 (1,21; 2,42) и 2,30 (1,25; 2,58) мкмоль/мг соответственно у пациентов с типичным и тяжелым АД, эти параметры статистически значимо отличались в обеих группах от исходных значений, регистрируемых в 1 сутки (соответственно $p=0,012$ и $p=0,035$). При этом у больных с тяжелой формой делирия

значение этого параметра значительно превышало ($p=0,029$) соответствующий уровень контрольной группы, то есть так и не приходило в норму спустя 2 недели от момента поступления в стационар.

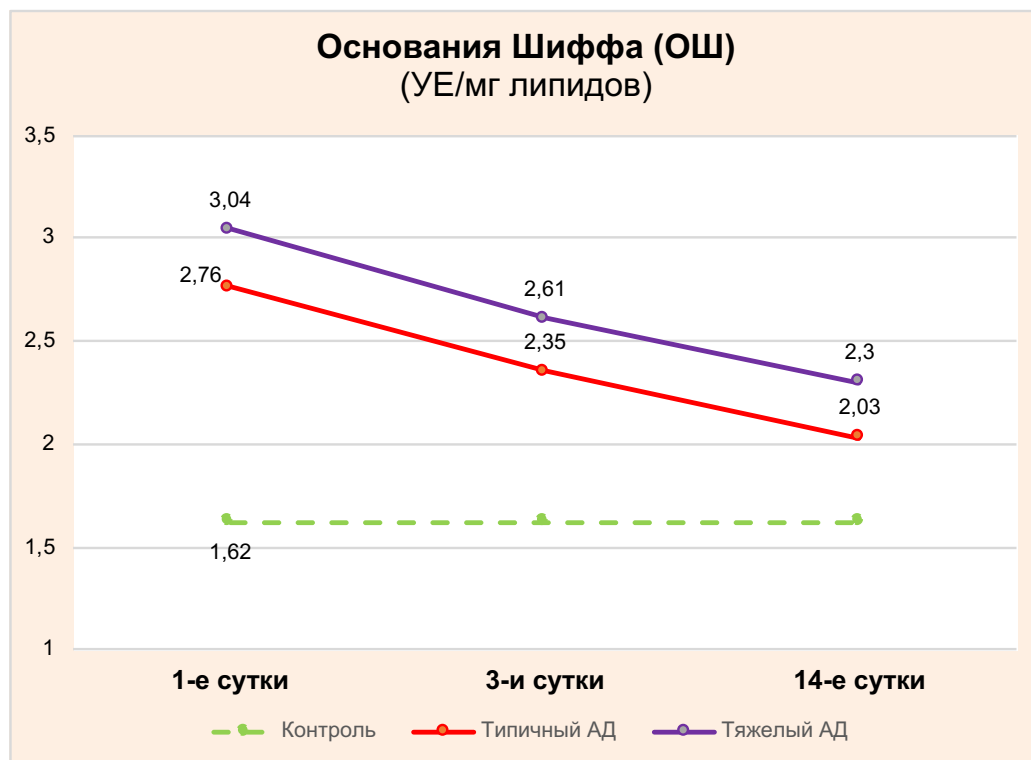


Рисунок 5.2. Динамика уровня оснований Шиффа при типичном и тяжелом алкогольном делирии

У больных с АД при поступлении в стационар наблюдались выраженные сдвиги активности ферментов антиоксидантной системы: значение показателя активности СОД составило у пациентов с тяжелым АД 9,8 (6,5; 17,2) %, у больных с типичной формой делирия - 13,2 (7,3; 18,6) % (рисунок 5.3).

Изучение динамики активности этого фермента продемонстрировало некоторое увеличение показателя на 3 сутки: в группе с типичным делирием активность СОД возросла до 15,0 (11,7; 19,3) %, у пациентов с тяжелым АД динамика была аналогичной - отмечалось повышение уровня активности фермента до 11,7 (7,0; 17,4) %.

Через 14 суток у пациентов обеих групп было выявлено дальнейшее увеличение активности фермента, при этом у больных с типичным делирием

уровень показателя достиг 19,0 (14,0; 23,5) %. В то же время у пациентов с тяжелым АД усиление активности СОД было менее выраженным – до 12,8 (9,2; 18,2) %. Несмотря на то, что в этот срок значения показателя в обеих группах больных статистически значимо превышали (соответственно $p=0,006$ и $p=0,011$) исходные значения, в группе тяжелого АД уровень активности СОД оставался статистически значимо ($p=0,025$) сниженным по сравнению с контрольным значением - 22,3 (15,1; 23,8) %.

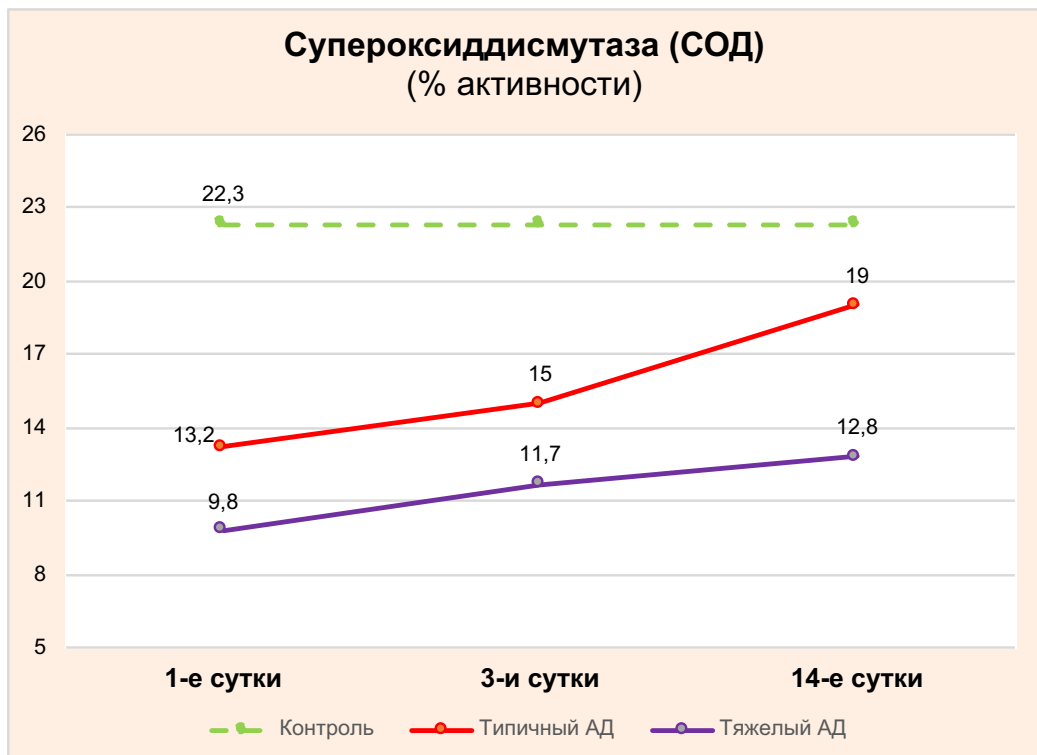


Рисунок 5.3. Динамика активности супероксиддисмутазы у больных при типичном и тяжелом алкогольном делирии

Оценка такого параметра, как активность глутатионредуктазы у обследуемых больных, свидетельствовала о выраженном ее уменьшении относительно контрольного уровня при поступлении в стационар: у пациентов с типичным АД до 16,8 (8,2; 22,1) мкмоль/с*мг белка, при тяжелой форме психоза значение показателя составило 14,2 (5,1; 14,8) мкмоль/с*мг белка (рисунок 5.4).

Исследование динамики активности фермента показало, что на 3 сутки наблюдалась тенденция к ее восстановлению: в группе пациентов с типичным делирием значение показателя составило 17,1 (14,6; 23,9) мкмоль/с*мг белка, тогда

как у больных с тяжелым делирием активность ГР в этот срок возросла незначительно, составив 14,8 (9,1; 17,7) мкмоль/с*мг белка. При этом статистически значимых межгрупповых отличий, а также отличий от исходных уровней выявлено не было.

Через 14 суток в последней группе было отмечено увеличение данного показателя до 16,1 (12,8; 21,6) мкмоль/с*мг белка, а у больных с типичным АД активность этого фермента возросла до 22,0 (15,9; 27,2) мкмоль/с*мг белка, таким образом, значение показателя в обеих группах пациентов было статистически значимо выше (соответственно $p=0,016$ и $p=0,042$) исходных величин показателей.

При этом уровень активности фермента в контрольной группе составлял 32,4 (25,7; 37,6) мкмоль/с*мг белка, статистически значимо превышая ($p<0,001$) соответствующие значения в обеих группах больных с АД во все сроки исследования.

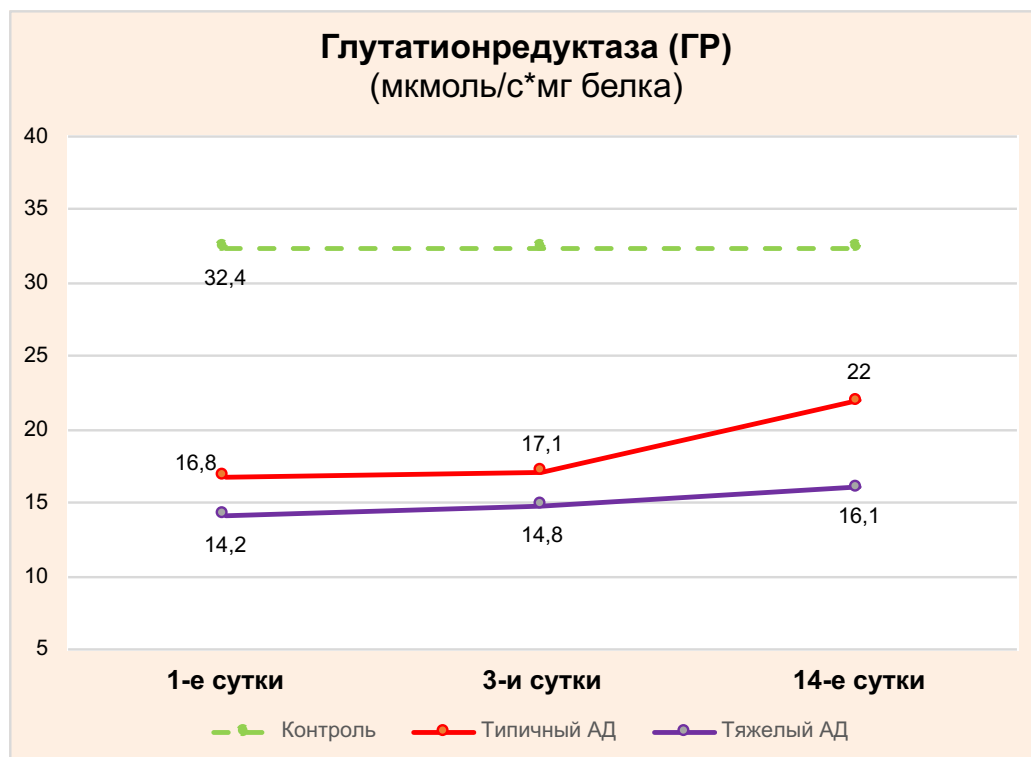


Рисунок 5.4. Динамика активности глутатионредуктазы при типичном и тяжелом алкогольном делирии

Анализ активности глутатионпероксидазы показал, что при поступлении больных в стационар уровни этого показателя были значительно снижены у пациентов с типичным и тяжелым АД соответственно до 23,8 (14,9; 33,5) и 19,8 (9,7; 21,8) мкмоль/с*мг белка, оба значения были статистически значимо ниже ($p < 0,001$) контрольного уровня - 50,7 (33,5; 56,1) мкмоль/с*мг белка (рисунок 5.5).

Оценка активности фермента в дальнейшем продемонстрировала отсутствие выраженной динамики данного показателя на 3 сутки, в этот срок наблюдалась лишь тенденция к повышению активности ГПО, значение которой составило в группе пациентов с типичным АД - 24,9 (16,2; 36,7) мкмоль/с*мг белка, а у больных с тяжелым психозом - 21,2 (12,1; 26,7) мкмоль/с*мг белка. При этом выявленные отличия не достигали статистической значимости относительно исходных уровней.

Спустя 14 суток выявленная тенденция продолжилась, уровни ГПО в больных с типичным и тяжелым АД составили соответственно 30,1 (22,4; 36,9) и 24,0 (16,8; 30,0) мкмоль/с*мг белка, при этом значимых межгрупповых отличий показателей отмечено не было. В то же время значения данного показателя были по-прежнему статистически значимо ниже контрольного уровня ($p < 0,001$).

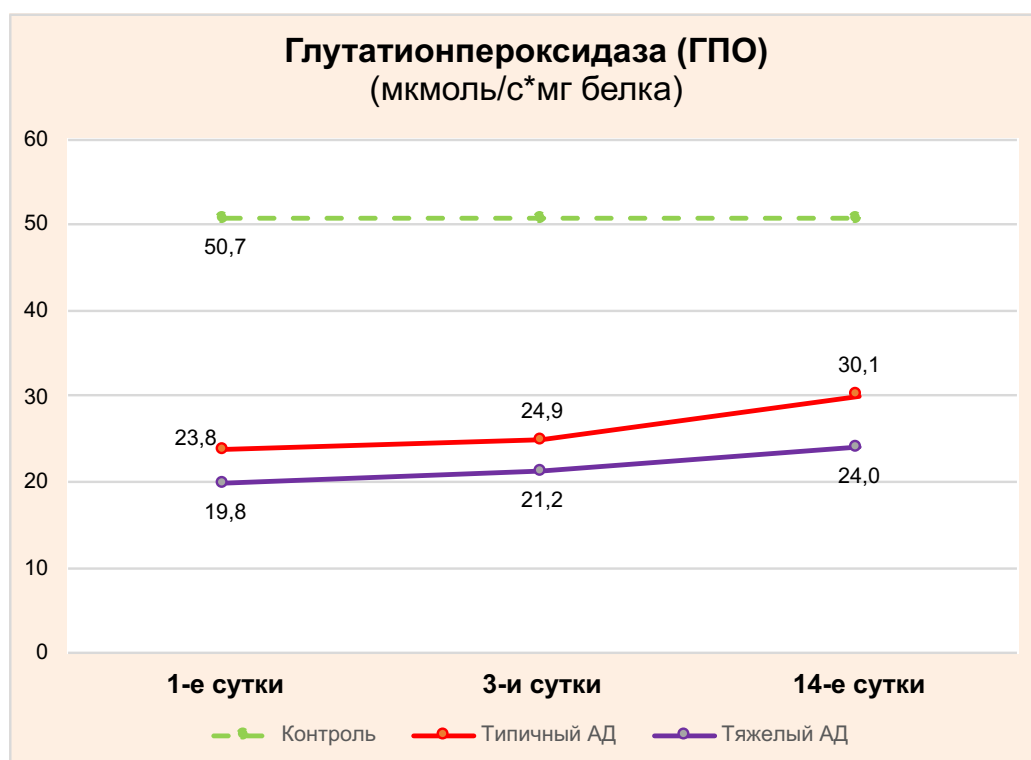


Рисунок 5.5. Динамика активности глутатионпероксидазы при типичном и тяжелом алкогольном делирии

Оценка интенсивности процессов ПОЛ хемилюминисцентным методом показала, что при поступлении в стационар значение параметра h составило 63,8 (46,3; 70,1) и 70,9 (65,2; 86,8) мВ соответственно у больных с типичной и тяжелой формами АД, что в обоих случаях статистически значимо ($p < 0,001$) превышало уровень в контроле - 48,2 (34,9; 55,1) мВ (рисунок 5.6). Анализ динамики параметров ХЛ свидетельствовал о снижении интенсивности СРО у больных к 3 суткам: уровень показателя h у пациентов с типичным АД снизился до 57,8 (42,3; 64,1) мВ, у больных с тяжелым АД - до 60,0 (49,8; 74,3) мВ. Если в первом случае не было отмечено значимых отличий показателя от исходного уровня, то в группе с тяжелым АД изменение значения h было статистически значимым ($p = 0,024$).

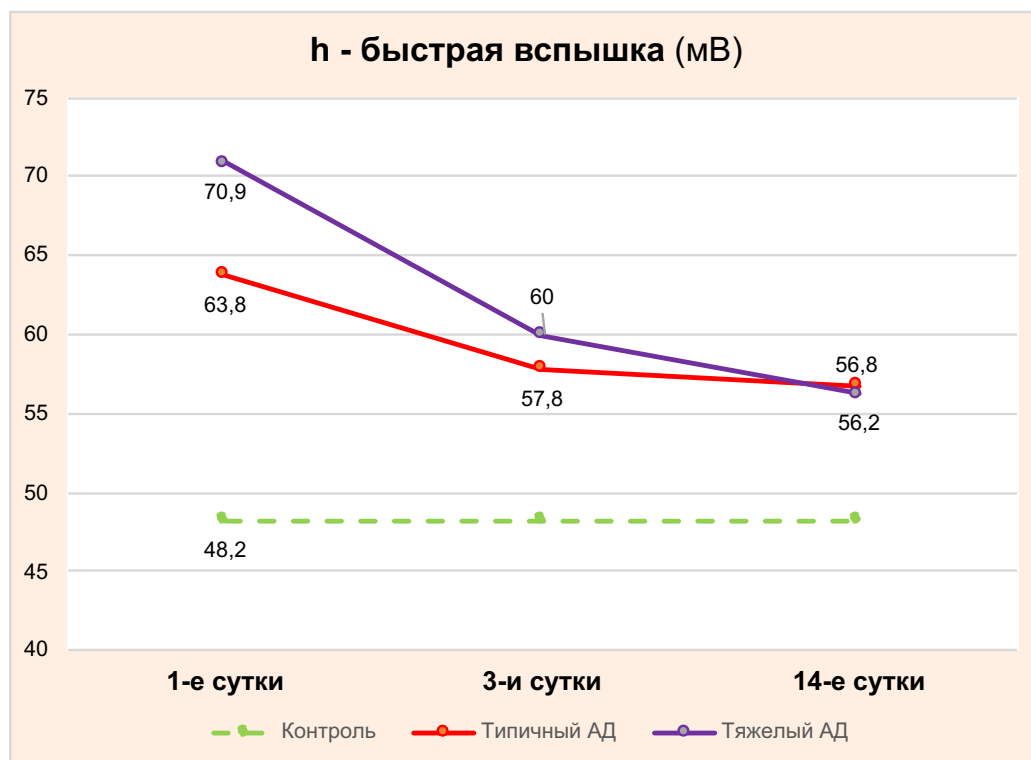


Рисунок 5.6. Динамика показателя h при типичном и тяжелом алкогольном делирии

Через 14 суток от начала лечения значения данного параметра незначительно снизились по сравнению с предыдущими уровнями, составив 56,8 (39,2; 63,8) и 56,2 (45,0; 67,4) мВ соответственно в группах больных с типичным и тяжелым АД, при этом значимых межгрупповых отличий отмечено не было, кроме того, в этот срок значения показателя h значимо не отличались от уровня в контроле.

Анализ уровней другого показателя хемилюминесценции t показал, что при поступлении у пациентов с АД наблюдалось его выраженное снижение - при тяжелом делирии до 211,4 (152,6; 246,1) с, у больных с типичной формой психоза - до 274,8 (209,7; 284,2) с, значения данного показателя были статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем в контрольной группе - 376,5 (341,3; 449,5) с (рисунок 5.7).

Через 3 суток в обеих группах больных была отмечена тенденция к увеличению этого параметра, уровни t составили 281,4 (228,2; 306,7) с в группе больных с типичным АД и до 226,4 (184,3; 278,2) с у пациентов с тяжелым психозом. К 14 суткам от начала лечения значения этого показателя ХЛ еще несколько возросли, при этом в группе с типичным АД его уровень составил 308,2 (252,7; 332,8) с и статистически значимо превышал ($p = 0,021$) таковой у больных с тяжелым делирием - 246,2 (202,5; 296,7) с. В то же время в этот срок исследования значения t обеих групп больных по-прежнему были статистически значимо ($p < 0,001$) меньше соответствующего уровня показателя в контрольной группе.

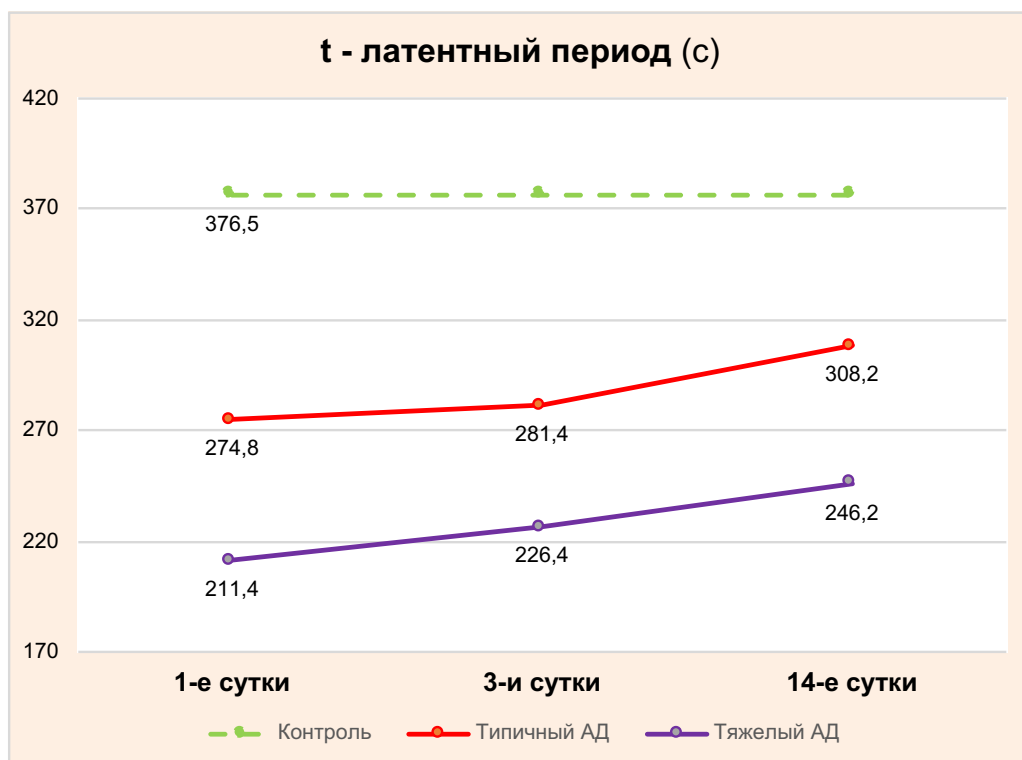


Рисунок 5.7. Динамика показателя t при типичном и тяжелом алкогольном делирии

Оценка показателя хемилюминесценции Н свидетельствовала о его повышении у больных с АД всех групп в момент поступления в стационар (рисунок 5.8). Значения Н в группах типичного и тяжелого АД составили соответственно 421,8 (340,6; 481,9) и 465,2 (441,0; 608,3) мВ, что было значимо (соответственно $p=0,010$ и $p<0,001$) выше контрольного уровня - 361,3 (277,1; 403,4) мВ.

Анализ динамики этого параметра ХЛ показал отсутствие выраженных сдвигов значений на 3 сутки лечения, его уровни были близки к исходным, составив 420,8 (350,6; 497,2) мВ в группе пациентов с типичным АД и 466,2 (438,0; 619,5) мВ у больных с тяжелой формой АД.

К 14 суткам в обеих группах отмечалась тенденция к снижению данного показателя - у пациентов с тяжелым АД до 449,2 (382,3; 570,6) мВ, в группе с типичной формой психоза - до 399,5 (329,6; 450,8) мВ. При этом значения показателя Н по-прежнему статистически значимо превышали (соответственно $p=0,014$ и $p=0,003$) соответствующий уровень в контрольной группе, что свидетельствовало об отсутствии нормализации баланса в системе ПОЛ-АОС.

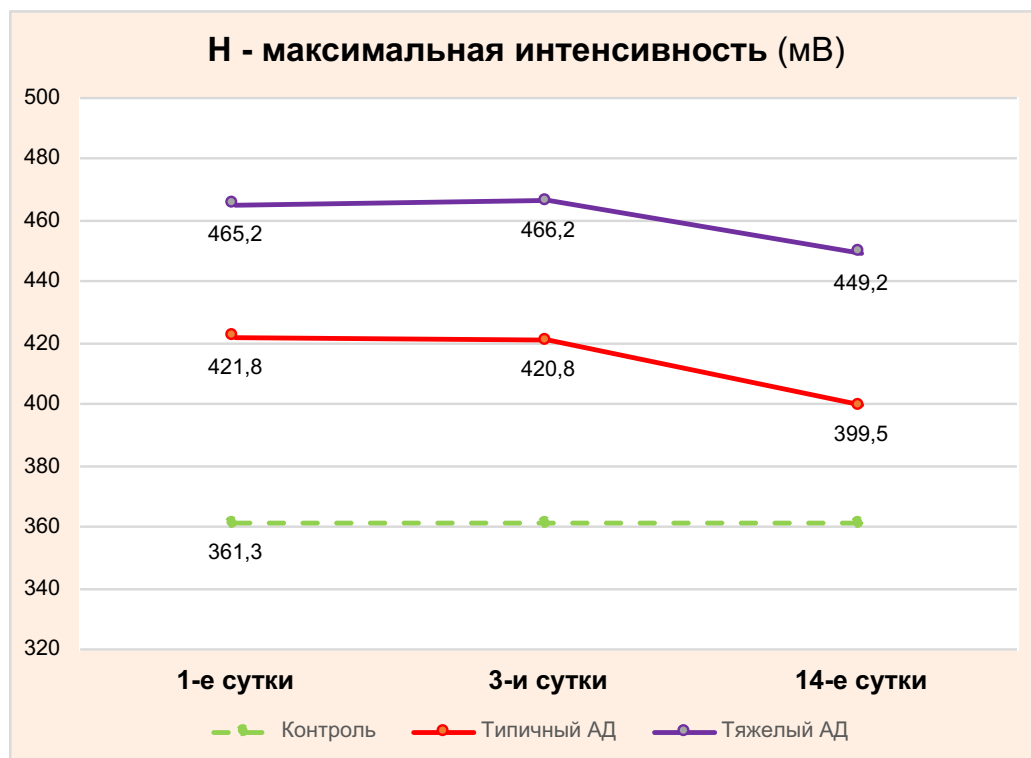


Рисунок 5.8. Динамика показателя Н при типичном и тяжелом алкогольном делирии

Таким образом, установлено, что наблюдаемые при поступлении в стационар выраженные изменения активности свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы у больных с АД на фоне лечения к 3 суткам проявляли тенденцию к снижению их выраженности, однако, для большинства показателей изменения не достигали статистической значимости по сравнению с исходными уровнями. К 14 суткам выявленные тенденции продолжались, что свидетельствовало о некотором уменьшении концентрации конечных продуктов ПОЛ и повышении активности ферментов антиоксидантной системы, однако, полной нормализации баланса в системе ПОЛ-АОС у больных с АД, в особенности, с тяжелопротекающими его формами, не происходило даже через 2 недели лечения.

5.2. Динамика уровня ферритина у больных с алкогольным делирием в процессе терапии

Изучение уровней ферритина показало наличие статистически значимого увеличения ($p < 0,001$) исходных значений показателя относительно контрольного уровня (170,4 (103,1; 182,9) нг/л), у больных как с типичным АД - до 358,2 (240,4; 406,7) нг/л, так и с тяжелым АД - до 385,8 (249,3; 458,9) нг/л (рисунок 6.9).

Анализ динамики концентраций ферритина показал, что в группе пациентов с типичным АД на 3 сут после начала лечения значение показателя снизилось до 306,2 (208,4; 349,2) нг/л, в то время как у пациентов с тяжелой формой психоза наблюдалось более выраженное уменьшение данного показателя - до 259,4 (172,8; 342,4) нг/л, этот уровень статистически значимо отличался ($p = 0,036$) от исходного значения.

К 14 сут выявленная тенденция продолжилась - значение показателя статистически значимо снизилось (соответственно $p = 0,018$ и $p = 0,007$) в обеих группах по сравнению с исходными данными - до 204,7 (146,8; 282,0) нг/л у больных с типичным делирием, и до 196,4 (127,3; 292,5) нг/л у пациентов с тяжелым АД. При этом значения в обеих группах больных с АД спустя 2 недели от

начала терапии по-прежнему статистически значимо превышали (соответственно $p=0,034$ и $p=0,041$) контрольное значение. Значимых межгрупповых различий у пациентов с различными формами психоза по этому показателю выявлено не было.

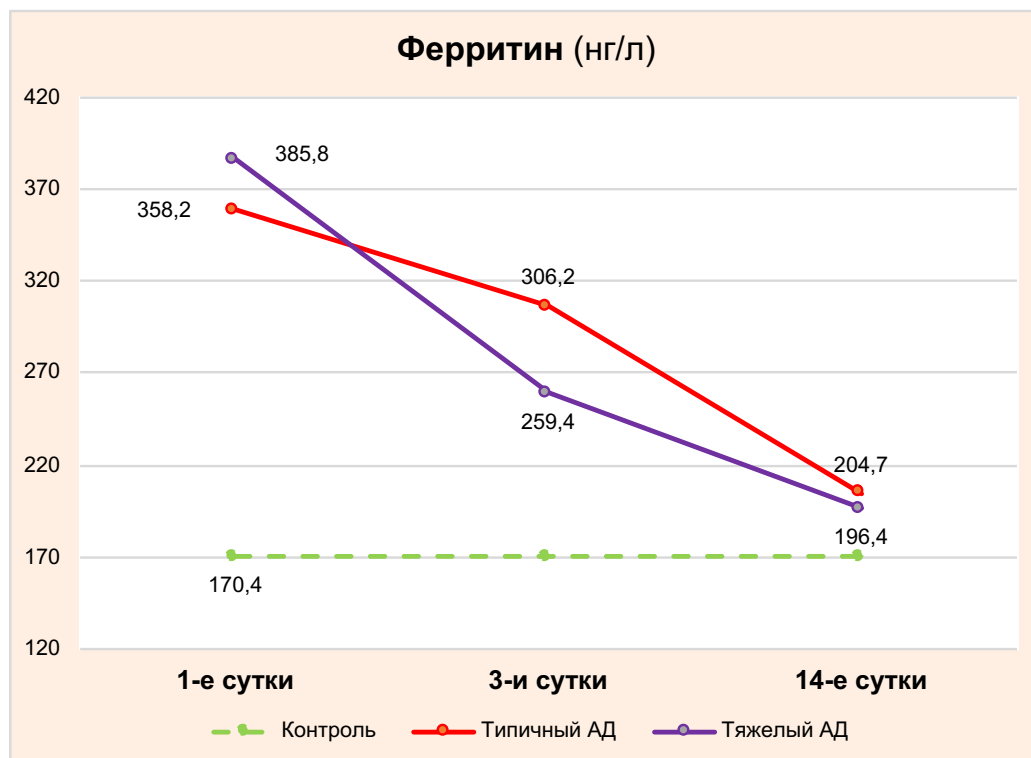


Рисунок 5.9. Динамика уровня ферритина при типичном и тяжелом алкогольном делирии

5.3. Динамика параметров нейромедиаторного обмена у больных с алкогольным делирием

Анализ динамики уровня дигидроксифенилуксусной кислоты (DOPAC) у больных с АД показал, что при поступлении в стационар значения данного параметра у больных были выше соответствующего уровня в контрольной группе - 8,8 (3,7; 12,5) мг/сут, составив 12,9 (9,3; 17,5) мг/сут у пациентов с типичным АД и 13,4 (6,9; 17,7) мг/сут у больных с тяжелым АД (рисунок 5.10). При этом только в группе больных с типичной формой психоза уровень этого показателя статистически значимо ($p=0,044$) превышал контрольное значение. Через 3 суток наблюдалась тенденция к снижению уровня этого метаболита в обеих группах, у

пациентов с типичным и тяжелым АД значения показателя составили соответственно 9,2 (7,3; 12,4) и 11,7 (5,6; 14,8) мг/сут. При этом в группе типичного АД было отмечено статистически значимое ($p=0,022$) отличие показателя в сравнении с исходным уровнем концентрации метаболита до лечения.

Спустя 14 суток у больных с типичным и тяжелым делирием было установлено снижение концентрации DOPAC до уровней 9,1 (6,7; 11,5) и 10,1 (4,8; 13,2) мг/сут соответственно. В этот срок наблюдения значение данного показателя в группе больных с тяжелым АД также было статистически значимо ($p=0,045$) ниже исходного уровня. Показатели в обеих группах на 14 сутки уже значимо не отличались от соответствующего значения в контрольной группе.

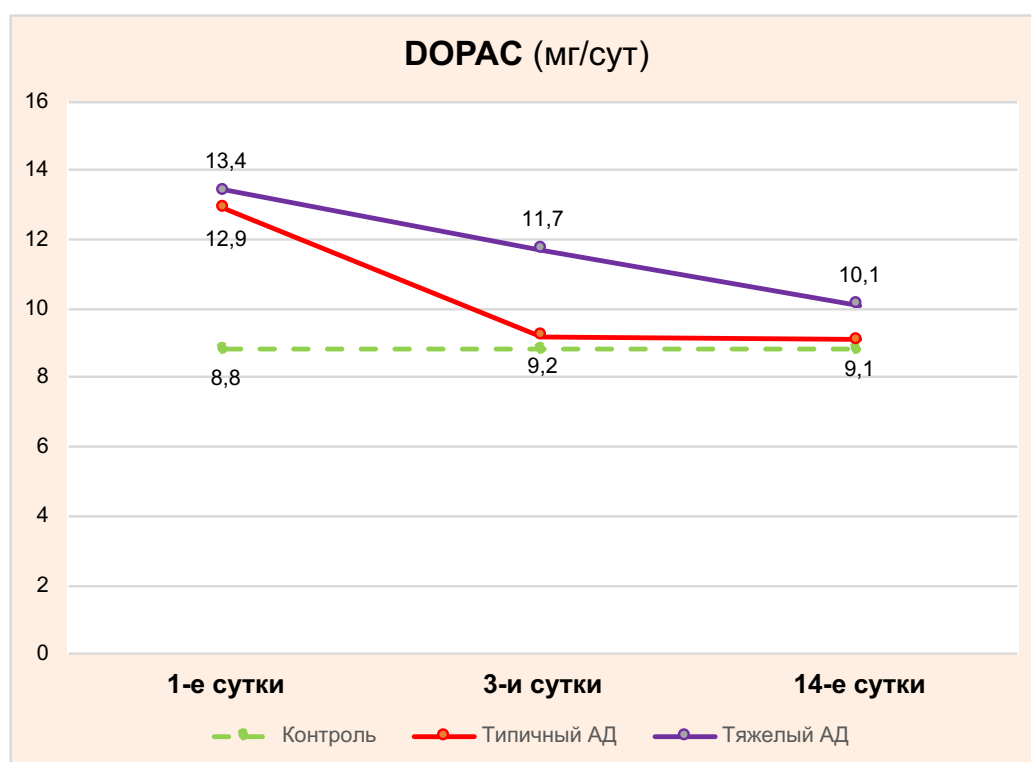


Рисунок 5.10. Динамика уровня DOPAC в моче при типичном и тяжелом алкогольном делирии

Изучение динамики концентрации HVA показало, что если до начала лечения уровни этого метаболита у больных с типичным и тяжелым делирием были значительно выше ($p<0,001$ в обоих случаях), чем в контроле (5,7 (3,4; 7,1) мг/сут), составив соответственно 11,9 (7,3; 14,7) и 12,1 (7,9; 14,4) мг/сут, то в дальнейшем наблюдалась тенденция к их снижению. Как видно из рисунка 5.11, к 3 суткам

уровень экскреции HVA с мочой снизились у больных с типичным делирием до 10,6 (7,1; 13,2) мг/сут, а в группе с тяжелой формой психоза фактически не изменился, составив 12,0 (6,9; 13,9) мг/сут. При этом значимых межгрупповых отличий и отличий от исходных уровней показателей в обеих группах отмечено не было.

На 14 сутки у обследуемых пациентов наблюдалось снижение уровней HVA до 8,1 (5,3; 11,2) и 9,7 (5,6; 12,2) мг/сут соответственно в группах с типичным и тяжелым АД, но значения данного показателя статистически значимо не отличались от соответствующих исходных уровней в обеих группах больных. При этом показатель группы больных с тяжелым АД на 14 сутки статистически значимо ($p=0,028$) превышал контрольный уровень.

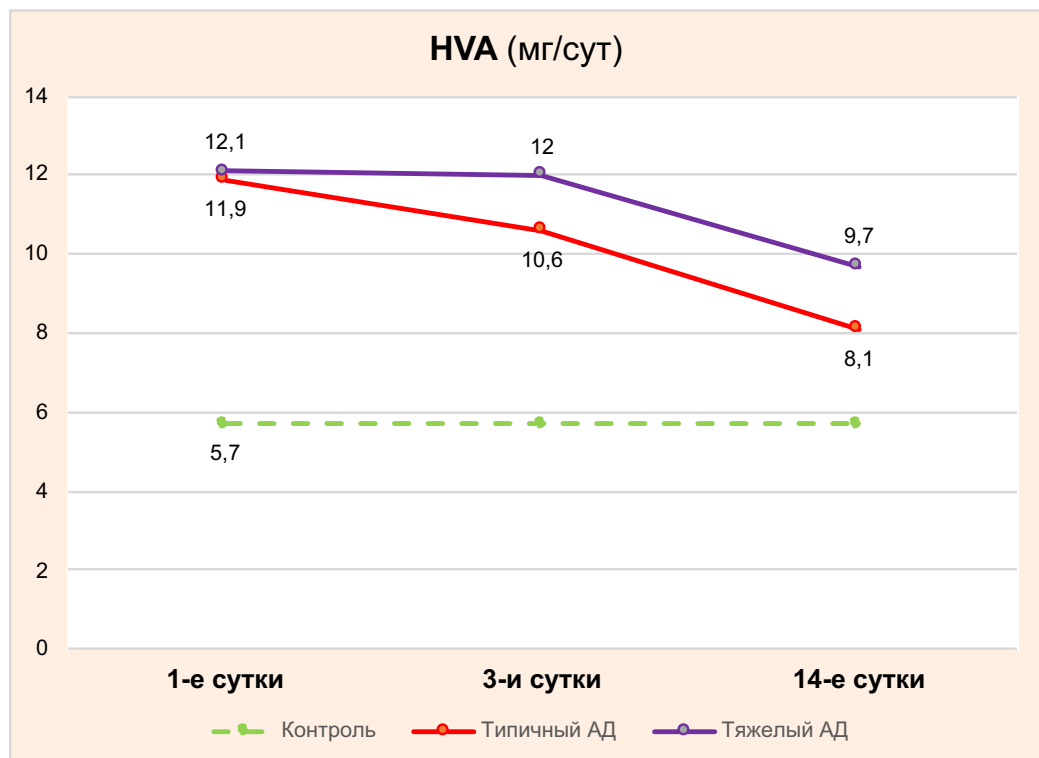


Рисунок 5.11. Динамика уровня HVA в моче при типичном и тяжелом алкогольном делирии

Исследование концентрации VMA показало, что до лечения уровни экскреции этого метаболита были существенно повышены как у больных с типичным, так и с тяжелым АД, составив соответственно 12,0 (8,3; 13,5) мг/сут и

11,5 (7,8; 14,4) мг/сут. Данные значения обеих групп значительно отличались ($p < 0,001$) от уровня в контрольной группе – 5,7 (3,8; 7,3) мг/сут (рисунок 5.12).

Через 3 суток значения данного параметра практически не изменились, составив соответственно 11,7 (7,9; 12,9) и 10,4 (6,9; 13,2) мг/сут у пациентов с типичным и тяжелым АД. Спустя 14 суток у пациентов с типичным АД значение концентрации VMA значительно снизилось ($p = 0,014$) до 7,5 (5,2; 10,3) мг/сут, тогда как у больных с тяжелым АД значимых отличий уровня от предыдущего срока отмечено не было, значение показателя составило 10,1 (6,5; 12,5) мг/сут.

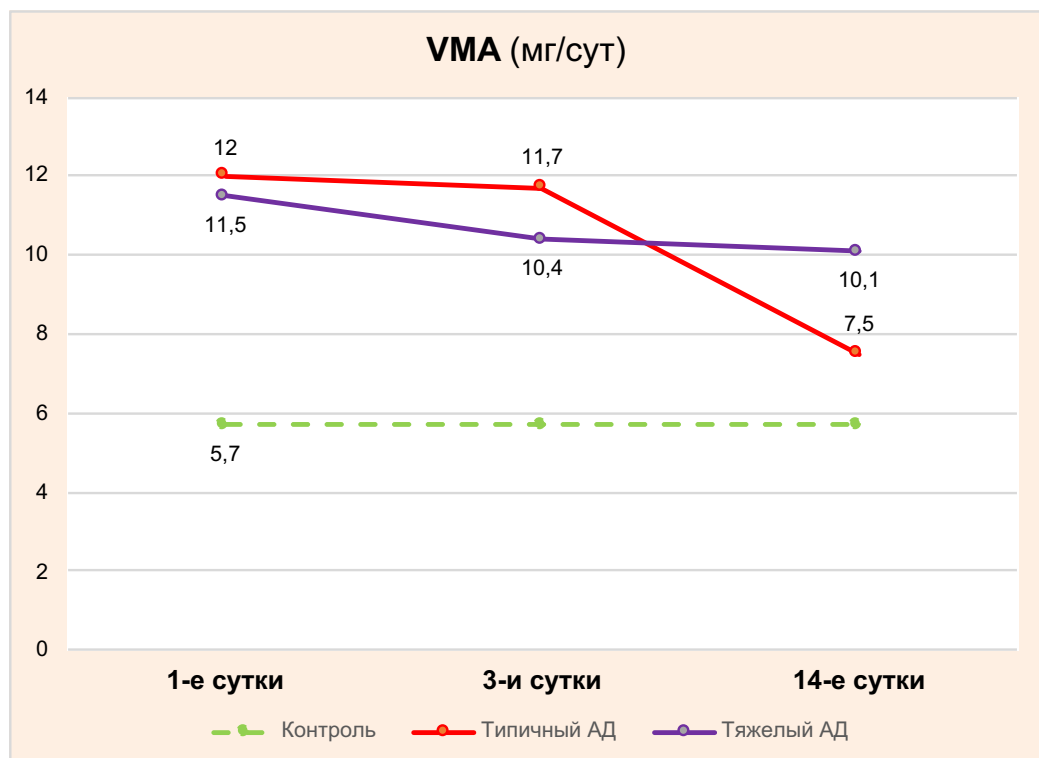


Рисунок 5.12. Динамика уровня VMA в моче при типичном и тяжелом алкогольном делирии

Оценка динамики уровня гидроксииндолуксусной кислоты (HIAA) показала, что при поступлении в стационар значения данного показателя у больных с типичным и тяжелым делирием значительно не отличались от контроля, составив 5,0 (3,3; 7,2) и 5,2 (2,9; 7,4) мг/сут соответственно (рисунок 5.13).

В течение периода наблюдения не было выявлено существенных колебаний этого метаболита. Так, через 3 суток в группе больных с типичным АД отмечалось незначительное повышение показателя до 5,4 (3,3; 7,5) мг/сут, у пациентов с

тяжелой формой психоза - до 5,3 (3,3; 7,7) мг/сут. При этом статистически значимых отличий показателей относительно исходных уровней выявлено не было.

Спустя 14 суток концентрации НИАА в группах больных практически не изменилась, значение показателя у пациентов с типичным АД составило 5,5 (3,0; 7,6) мг/сут, в группе с тяжелым делирием - 5,4 (2,7; 6,9) мг/сут на 1 сутки.

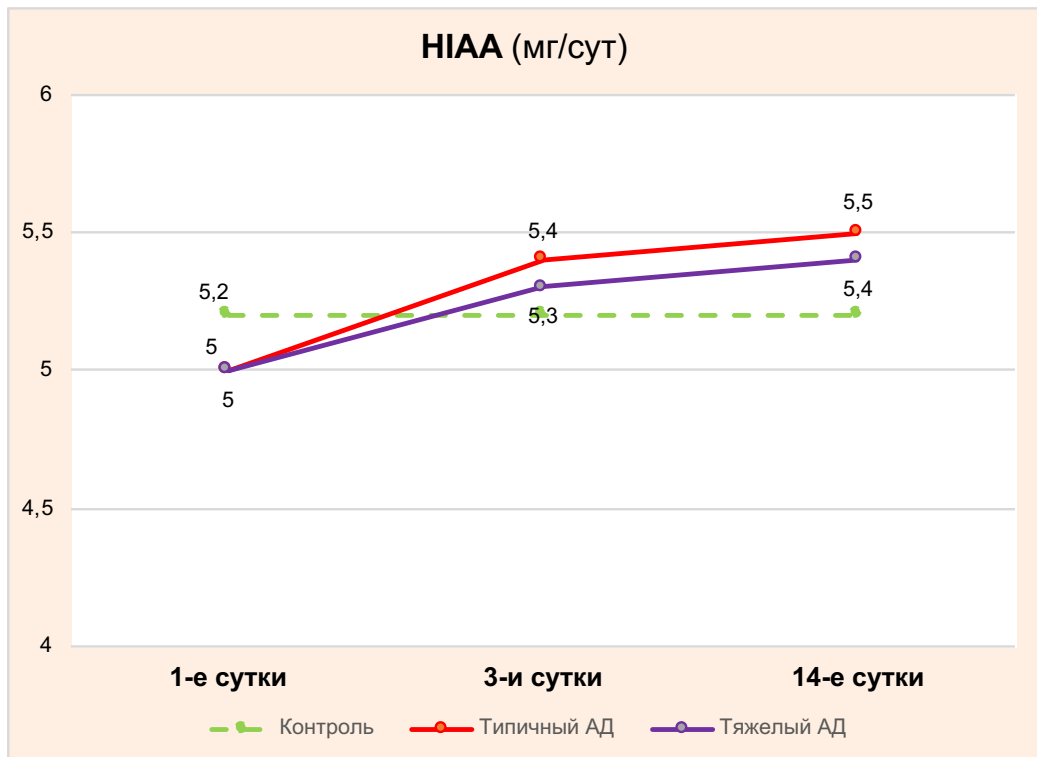


Рисунок 5.13. Динамика уровня НИАА в моче при типичном и тяжелом алкогольном делирии

Полученные данные свидетельствуют о том, что выраженный дисбаланс в системе нейромедиаторного обмена, наблюдаемый в первые дни психоза, в дальнейшем имеет тенденцию к постепенной нормализации на фоне проводимого лечения. Наблюдаемое в начальный период психоза повышение уровней экскреции с мочой метаболитов дофамина (DOPAC, HVA) и норадреналина-адреналина (VMA) впоследствии постепенно снижается, при этом уровни метаболита серотонина (НИАА), которые первоначально не были существенно нарушенными, фактически не изменяются в течение периода наблюдения. Таким образом, с нормализацией клинического состояния больного происходит нивелирование наблюдаемых при алкогольном психозе нейровегетативных нарушений.

5.4. Динамика иммунологических показателей у больных с алкогольным делирием в процессе терапии

Оценка процентного содержания Т-лимфоцитов-общих (CD3+) в периферической крови больных АД показала, что при поступлении в стационар их уровень у пациентов с типичным делирием составил 55,0 (49,8; 60,7) %, через 2 недели была отмечена тенденция к увеличению этого показателя до 64,2 (57,8; 69,5) % (таблица 5.1).

Относительное количество CD4+ лимфоцитов несколько снизилось - с 34,5 (30,7; 39,1) % при поступлении до 31,2 (24,5; 40,8) % через 14 суток, при этом значимых различий по сравнению с исходным уровнем отмечено не было.

Оценка процентного содержания CD8+ - цитотоксических лимфоцитов в периферической крови больных с типичным АД показала, что до лечения данный показатель был на уровне 21,0 (18,7; 24,9) % и через 14 суток существенно не изменился, составив 20,0 (16,5; 24,7) %.

Было выявлено статистически значимое увеличение ($p=0,019$) уровня CD19 - В-лимфоцитов: если при поступлении уровень данного показателя составил 15,0 (13,2; 16,4) %, то через 14 сут наблюдалось возрастание относительного количества клеток с данным фенотипом до 19,2 (16,9; 22,6) %.

Отмечалось и некоторое увеличение количества CD16+CD56+ -лимфоцитов у больных с типичной формой делирия - исходное значение показателя составило 8,0 (5,9; 9,4) %, спустя 2 недели было отмечено возрастание процентного содержания НК-клеток в периферической крови пациентов до уровня 10,2 (7,8; 13,8) %, однако статистически значимых отличий по сравнению с исходным уровнем при этом выявлено не было.

Динамика показателей относительного количества (%) иммунокомпетентных клеток в крови больных при типичном АД, Ме (Q₁; Q₃)

Показатели	До лечения	Через 14 сут
CD3+, %	55,0 (49,8; 60,7)	64,2 (57,8; 69,5)
CD4+, %	34,5 (30,7; 39,1)	31,2 (24,8; 40,8)
CD8+, %	21,0 (18,7; 24,9)	20,0 (16,5; 24,7)
CD19+, %	15,0 (13,2; 16,4)	19,2* (16,9; 22,6)
CD16+CD56+, % NK-клетки	8,0 (5,9; 9,4)	10,2 (7,8; 13,8)

Примечание:

* – различия статистически значимы ($p < 0,05$ по критерию Вилкоксона) относительно исходного уровня.

Как видно из таблицы 5.2, выраженной динамики показателей клеточного иммунитета у больных с тяжелой формой АД в течение периода наблюдения не отмечено. Относительное количество CD3⁺ лимфоцитов несколько уменьшилось - с 53,8 (45,3; 59,2) % при поступлении до 51,6 (41,8; 60,3) % через 14 суток, однако статистически значимых отличий от исходного уровня выявлено не было.

Количество Т-лимфоцитов-хелперов (CD4⁺) у больных с тяжелым АД составило 24,6 (20,8; 29,6) %, а через 14 суток фактически не изменилось, составив 23,8 (18,7; 29,4) %.

Наблюдалось статистически значимое снижение ($p < 0,022$) относительного содержания CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов в периферической крови обследуемых пациентов. До лечения значение данного показателя составляло 35,0 (29,6; 39,2) %, спустя 14 суток его уровень уменьшился до 28,0 (25,2; 32,3) %.

Уровень CD19⁺ - лимфоцитов существенно не изменился: при поступлении пациентов на лечение составил 17,2 (14,8; 19,5) %, через 14 суток количество В-лимфоцитов было 18,2 (14,4; 22,6) %.

Значения процентного содержания CD16+CD56⁺ - лимфоцитов в периферической крови больных с тяжелой формой делирия составили: исходное - 7,5 (6,1; 8,9) %, через 14 дней - 8,2 (6,9; 9,7) %, при этом выявленные различия не достигали статистической значимости.

Таблица 5.2

Динамика показателей относительного количества (%) иммунокомпетентных клеток в крови больных при тяжелом АД, Ме (Q₁; Q₃)

Показатели	До лечения	Через 14 сут
CD3+, %	53,8 (45,3; 59,2)	51,6 (41,8; 60,3)
CD4+, %	24,6 (20,8; 29,6)	23,8 (18,7; 29,4)
CD8+, %	35,0 (29,6; 39,2)	28,0* (25,2; 32,3)
CD19+, %	17,2 (14,8; 19,5)	18,2 (14,4; 22,6)
CD16+CD56+, % NK-клетки	7,5 (6,1; 8,9)	8,2 (6,9; 9,7)

Примечание:

* – различия статистически значимы ($p < 0,05$ по критерию Вилкоксона) относительно исходного уровня.

Анализ динамики показателей гуморального иммунитета у больных с АД показал наличие ряда их сдвигов в процессе лечения. Концентрации IgA у больных с АД в группе с тяжелым АД до начала лечения составляла 3,90 (3,14; 4,68) г/л, в группе пациентов с типичной формой психоза - 3,20 (2,68; 3,64) г/л (таблица 5.3).

Через 14 суток была выявлена тенденция к снижению уровня этого иммуноглобулина у пациентов обеих групп: с типичной формой делирия - до 2,46 (2,18; 2,88) г/л, с тяжелым АД - до 3,70 (3,34; 4,15) г/л, хотя выявленные различия не достигали статистической значимости. При этом концентрация IgA у больных с

тяжелой формой психоза в данный срок наблюдения была статистически значимо ($p=0,034$) выше соответствующего уровня при типичном АД.

Таблица 5.3

Динамика концентрации в крови IgA (г/л) при типичном и тяжелом АД, Me (Q₁; Q₃)

Период обследования	Типичный АД (n=32)	Тяжелый АД (n=10)
До лечения	3,20 (2,68; 3,64)	3,90 (3,14; 4,68)
14 сутки	2,46 (2,18; 2,88)	3,70* (3,34; 4,15)

Примечание:

* – различия достоверны ($p<0,05$ по критерию Манна-Уитни) относительно соответствующих значений в группе «Типичный АД»

Исследование концентрации IgM у пациентов с АД показало, что до начала лечения значения данного показателя не различались в зависимости от тяжести состояния больных, составив 1,54 (1,33; 1,74) г/л при типичном делирии и 1,45 (1,14; 1,71) г/л у больных с АД тяжелой степени (таблица 5.4).

На 14 сутки была отмечена тенденция к снижению значения показателя до 1,24 (0,92; 1,64) и 1,20 (1,01; 1,40) г/л соответственно у пациентов с типичной и тяжелой формами психоза, при этом значимых межгрупповых различий показателей выявлено не было.

Таблица 5.4

Динамика концентрации в крови IgM (г/л) при типичном и тяжелом АД, Me (Q₁; Q₃)

Период обследования	Типичный АД (n=32)	Тяжелый АД (n=10)
До лечения	1,54 (1,33; 1,74)	1,45 (1,14; 1,71)
14 сутки	1,24 (0,92; 1,64)	1,20 (1,01; 1,40)

Уровни иммуноглобулина G до лечения были повышены по сравнению с контролем и составили 28,20 (21,34; 35,70) г/л и 27,50 (23,50; 32,40) г/л соответственно в группах больных с типичной и тяжелой формами психоза (таблица 5.5).

На 14 сутки после поступления было отмечено статистически значимое по сравнению с исходным уровнем (соответственно $p=0,018$ и $p<0,001$) снижение концентраций этого иммуноглобулина в обеих группах: у больных с типичным АД до 16,16 (12,82; 18,44), у пациентов с тяжелым делирием - до 18,25 (14,05; 23,44) г/л.

Таблица 5.5

Динамика концентрации в крови IgG (г/л) при типичном и тяжелом АД, Me (Q₁; Q₃)

Период обследования	Типичный АД (n=32)	Тяжелый АД (n=10)
До лечения	28,20 (21,34; 35,70)	27,50 (23,50; 32,40)
14 сутки	16,16* (12,82; 18,44)	18,25* (14,05; 23,44)

Примечание:

* – различия достоверны ($p<0,05$ по критерию Вилкоксона) относительно исходного уровня.

Сравнение уровней ЦИК показало, что до лечения значения показателя у пациентов с типичной и тяжелой формами АД составили, соответственно 120 (73; 154) и 178 (125; 218) усл. ед., что было статистически значимо (соответственно $p=0,030$ и $p=0,041$) выше соответствующего значения в контрольной группе - 32 (18; 51) (рисунок 5.14).

После лечения была отмечена тенденция к снижению концентрации ЦИК в крови больных с типичной и тяжелой формами психоза соответственно до 94 (48; 128) и 153 (95; 186) усл. ед. При этом значимых отличий относительно исходных уровней в обеих группах отмечено не было.

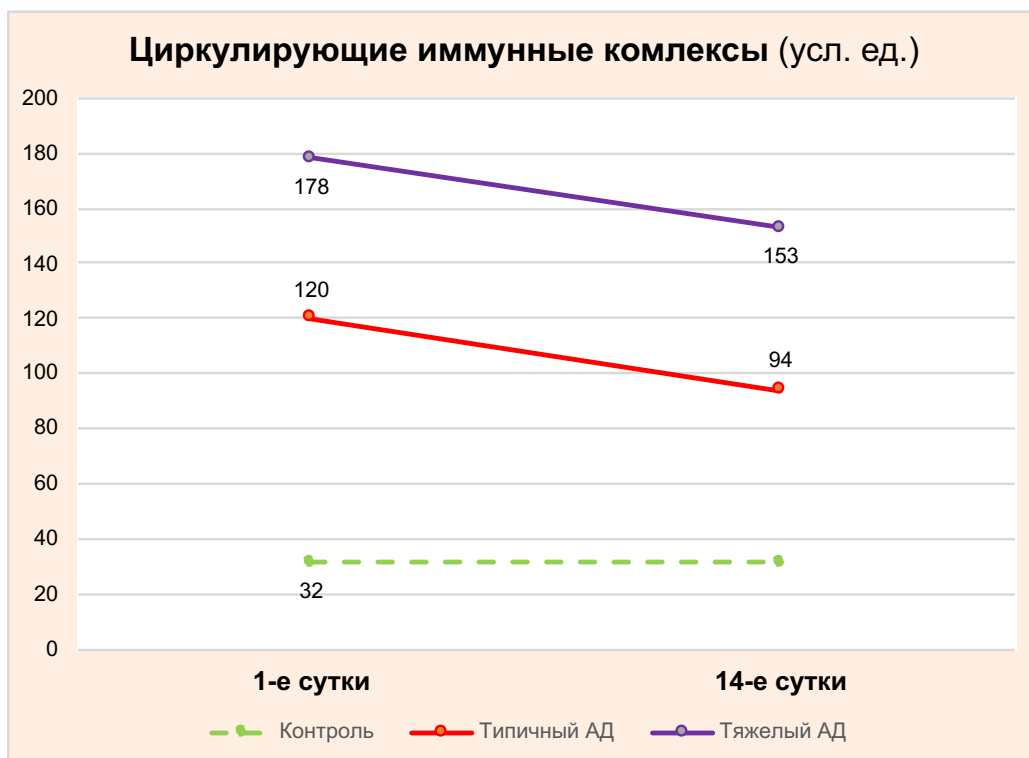


Рисунок 5.14. Динамика концентрации циркулирующих иммунных комплексов в плазме крови при типичном и тяжелом алкогольном делирии

Динамика уровней провоспалительных цитокинов у больных с различными формами АД представлена на рисунках 5.15 и 5.16.

Оценка концентраций ИЛ-1 β показала, что при поступлении в стационар у больных с типичным АД его уровень составил 15,3 (12,0; 22,7) пг/мл, у пациентов с тяжелой формой делирия - 32,4 (22,8; 37,3) пг/мл. Через 14 суток уровни ИЛ-1 β снизились в обеих группах пациентов, при этом у больных с типичным АД наблюдалась лишь тенденция к уменьшению концентрации данного цитокина - до 12,6 (7,8; 17,3) пг/мл, а у пациентов с тяжелым делирием было выявлено статистически значимое ($p=0,012$) снижение значения показателя до 18,8 (13,5; 24,1) пг/мл. При этом показатель в обеих группах не достигал контрольного уровня, продолжая значимо отличаться от него (соответственно $p=0,012$ и $p=0,009$).

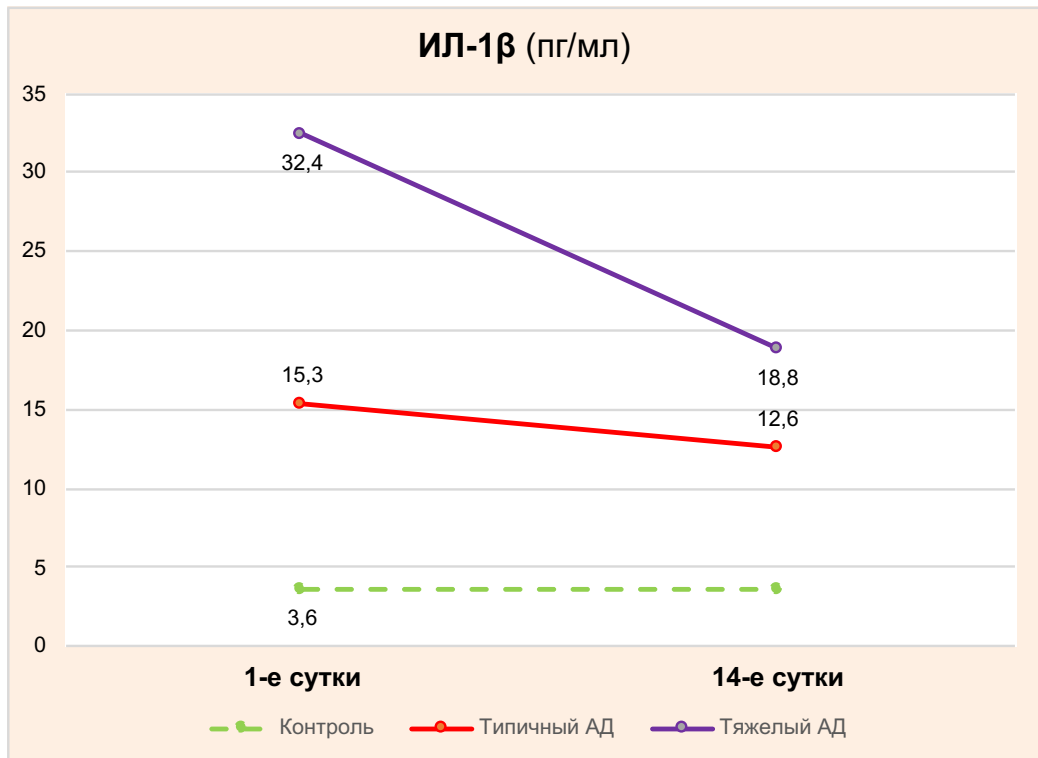


Рисунок 5.15. Динамика концентрации интерлейкина-1 β в крови больных с типичным и тяжелым алкогольным делирием

До начала лечения концентрация цитокина ФНО- α была статистически значимо увеличена ($p < 0,001$ в обоих случаях) по сравнению с контролем, составив у больных с тяжелой формой делирия 21,0 (12,9; 31,6) пг/мл, у пациентов с типичным АД - 24,3 (13,4; 31,7) пг/мл (рисунок 5.16).

Спустя 14 суток уровни ФНО- α уменьшились в обеих группах пациентов, при этом у больных с типичным АД была отмечена тенденция к снижению значения данного параметра до 16,6 (10,5; 23,3) пг/мл. У больных с тяжелым делирием было выявлено статистически значимое уменьшение ($p = 0,032$) концентрации этого цитокина по сравнению с исходным уровнем до 12,7 (7,1; 18,1) пг/мл.

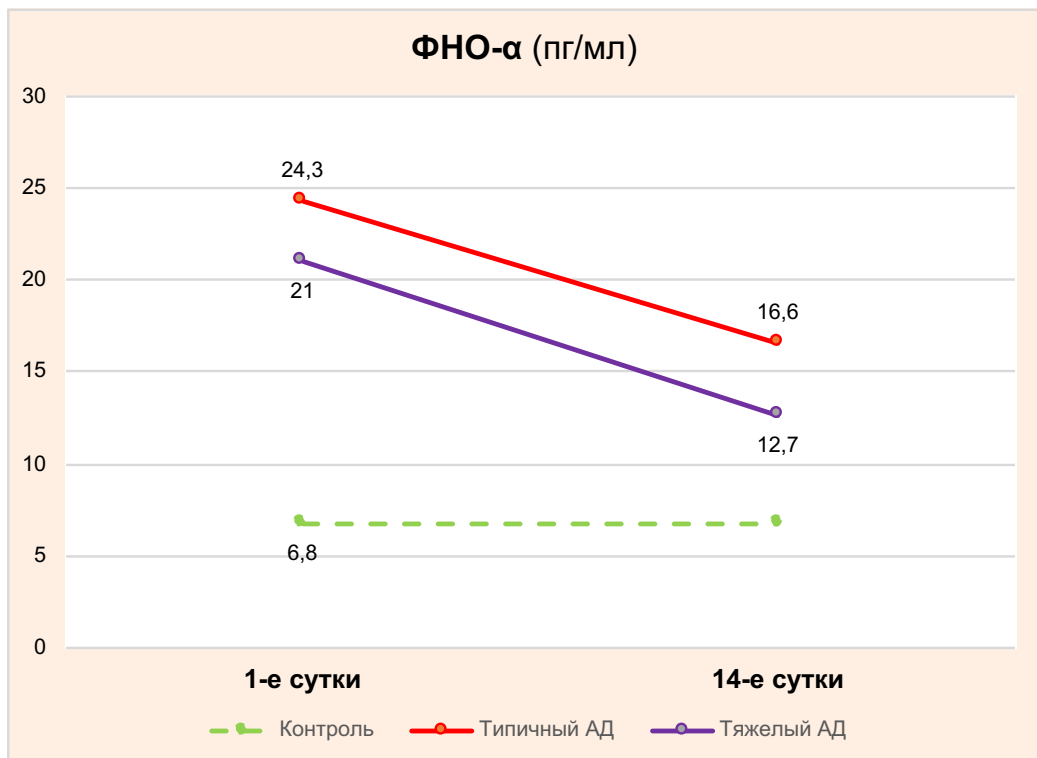


Рисунок 5.16. Динамика уровня ФНО-α в крови больных с типичным и тяжелым алкогольным делирием

Выявленная динамика показателей иммунного статуса в процессе лечения больных АД свидетельствует о тенденции к восстановлению вышеописанных нарушений функции иммунной системы у этих пациентов, которая проявляется через 14 суток от начала лечения: нормализацией баланса клеточных субпопуляций лимфоцитов, снижением ранее повышенных уровней циркулирующих иммунных комплексов, иммуноглобулина G и концентраций основных провоспалительных цитокинов - ИЛ-1β и ФНО-α. При этом полной нормализации всех показателей спустя 2 недели от начала лечения у больных с делирием не происходило.

5.5. Динамика показателей нейроспецифических аутоиммунных нарушений у больных с алкогольным делирием

Следующий этап исследования был посвящен оценке динамики характеристик аутоиммунной церебральной мембранодеструкции у больных с алкогольным делирием. Анализ активности нейронспецифической енолазы у обследуемых больных показал, что исходные уровни активности фермента в

группах с тяжелой и типичной формами АД составили соответственно 66,8 (54,1; 76,6) и 64,4 (49,2; 75,4) мкг/л, что статистически значимо превышало (соответственно $p < 0,001$ и $p = 0,002$) контрольное значение - 48,1 (28,0; 54,9) мкг/л (рисунок 5.17).

На 3 сутки после начала лечения значение этого показателя у больных с типичным АД практически не изменилось (64,1 (48,2; 71,2) мкг/л). У пациентов с тяжелой формой психоза уровень активности NSE уменьшился до 59,2 (45,5; 69,1) мкг/л, при этом статистически значимых межгрупповых отличий выявлено не было.

К 14 суткам концентрация NSE у больных с типичным АД снизилась до 58,1 (43,2; 67,2) мкг/л, у больных с тяжелым делирием - до 55,3 (41,2; 66,7) мкг/л, однако значимых отличий от исходных уровней в обеих группах отмечено не было.

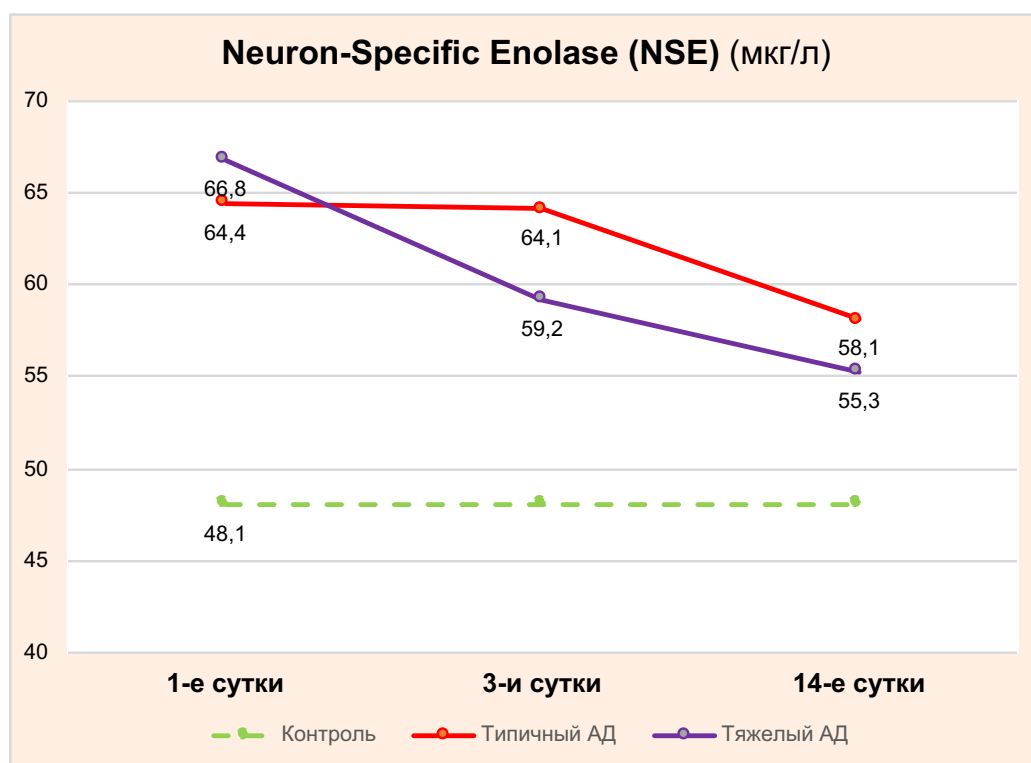


Рисунок 5.17. Динамика активности NSE при типичном и тяжелом алкогольном делирии

При поступлении пациентов на лечение уровень anti-MAG в группе больных с АД тяжелой степени был существенно повышен, значение показателя составило 309,8 (225,1; 401,2) ВТУ, у пациентов с типичным делирием - 298,2 (248,6; 411,2)

ВТУ, оба значения были статистически значимо ($p < 0,001$ в обоих случаях) выше, чем у здоровых обследуемых контрольной группы (178,3 (83,8; 229,5) ВТУ) (рисунок 5.18).

К 3 суткам после начала лечения у пациентов с тяжелой формой психоза уровень данного показателя практически не изменился, составив 302,5 (205,7; 368,3) ВТУ, тогда как у пациентов с типичным АД снижение уровня anti-MAG было более выраженным - до 265,3 (192,1; 360,2) ВТУ, при этом значимых межгрупповых отличий выявлено не было.

На 14 сутки наблюдалось значимое по отношению к исходным значениям снижение (соответственно $p = 0,043$ и $p = 0,034$) показателя у пациентов обеих групп: у больных с тяжелым АД уровень anti-MAG составил 244,2 (158,4; 316,8) ВТУ, у пациентов с типичным АД - 182,7 (110,2; 272,5) ВТУ. При этом значение показателя в последней группе уже не отличалось от контрольного уровня.

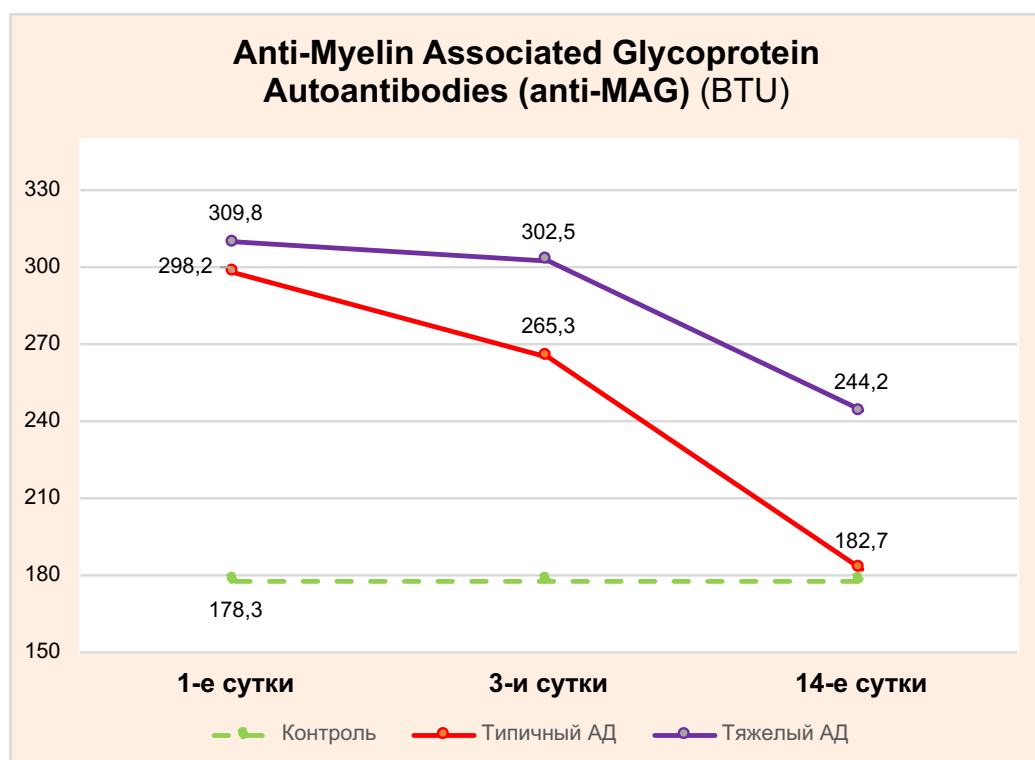


Рисунок 5.18. Динамика уровня anti-MAG при типичном и тяжелом алкогольном делирии

Данные о динамическом изменении концентрации белка S-100В в сыворотке крови во время алкогольного психоза и по выходу из него представлены в таблице

5.6. Оценка уровней белка S-100В у пациентов со средней степенью тяжести алкогольного делирия показала, что при поступлении больных в стационар значение данного параметра составило – 97,4 (79,6; 110,3) нг/л, а через 14 суток лечения – 125,4 (87,5; 162,1) нг/л, при этом отличия не были статистически значимыми.

При тяжелом алкогольном делирии уровень протеина S-100В в 1 сутки составил 110,8 (90,4; 122,1) нг/л, через 14 суток – 106,2 (84,3; 129,7) нг/л, при этом значимых изменений данного показателя по сравнению с исходным уровнем также отмечено не было.

Таблица 5.6

Динамика уровня протеина S-100В в крови больных с АД, Ме (Q₁; Q₃)

Группы больных	Период обследования	S-100В, нг/л
Типичный АД (n=22)	1 сут	97,4 (79,6; 110,3)
	14 сут	125,4 (87,5; 162,1)
Тяжелый АД (n=7)	1 сут	110,8 (90,4; 122,1)
	14 сут	106,2 (84,3; 129,7)

Оценка динамики уровня аутоантител класса IgG показала, что у пациентов с типичным АД до начала лечения делириозного расстройства концентрация аутоантител к белку S-100В класса IgG составляла 0,075 (0,067; 0,083) ед. опт. пл., а через 14 сут имела тенденцию к увеличению до 0,145 (0,082; 0,211) ед. опт. пл. (таблица 5.7). Однако при этом различия не достигали статистической значимости.

При оценке изменений концентрации иммуноглобулина G к белку S-100В у больных с тяжелым АД какой-либо выраженной динамики показателя отмечено не было. Исходный уровень IgG составил 0,093 (0,079; 0,099) ед. опт. пл, через 14 сут – 0,085 (0,071; 0,098) ед. опт. пл., выявленное снижение концентрации иммуноглобулина G было статистически незначимым.

Динамика уровня аутоантител класса IgG к белку S-100В в крови больных с АД,
Me (Q₁; Q₃)

Группы больных	Период обследования	Ат IgG к S-100В, ед. опт. пл.
Типичный АД (n=22)	1 сут	0,075 (0,067; 0,083)
	14 сут	0,145 (0,082; 0,211)
Тяжелый АД (n=7)	1 сут	0,093 (0,079; 0,099)
	14 сут	0,085 (0,071; 0,098)

Аналогичная закономерность была отмечена при анализе уровня аутоантител класса IgM к белку S-100В в крови больных с АД в динамике (таблица 5.8).

Динамика уровня аутоантител класса IgM к белку S-100В в крови больных с АД,
Me (Q₁; Q₃)

Группы больных	Период обследования	Ат IgM к S-100В, ед. опт. пл.
Типичный АД (n=22)	1 сут	0,071 (0,059; 0,087)
	14 сут	0,135 (0,080; 0,194)
Тяжелый АД (n=7)	1 сут	0,077 (0,062; 0,094)
	14 сут	0,085 (0,071; 0,098)

У пациентов с типичным делирием через 14 суток наблюдалась тенденция к увеличению концентрации аутоантител к белку S-100В класса IgM, значения которой составили на 1 сутки - 0,071 (0,059; 0,087) ед. опт. пл. и на 14 сутки - 0,135 (0,080; 0,194) ед. опт. пл.

У пациентов с тяжелой формой психоза существенной динамики изменения концентрации иммуноглобулина М к белку S-100В в сыворотке крови не наблюдалось: при поступлении в стационар значение данного показателя было равно 0,077 (0,062; 0,094) ед. опт. пл, а на 14 сутки составило 0,085 (0,071; 0,098) ед. опт. пл.

Статистически значимых различий в вышеприведенных показателях разных групп отмечено не было.

5.6. Динамика уровня мозгового нейротрофического фактора у больных с алкогольным делирием

Оценка концентраций BDNF у больных с АД при поступлении на лечение выявила выраженное снижение уровней этого показателя, при этом у пациентов с типичной формой АД значение данного фактора составило 503,2 (198,1; 634,7) пг/л, при тяжелом делирии уровень BDNF был равен 449,4 (230,5; 595,0) пг/л. В обоих случаях значения данного показателя были статистически значимо ($p < 0,001$) ниже, чем в контрольной группе - 1480,0 (1082,6; 1720,8) пг/л (рисунок 5.19).

На 3 сутки после начала лечения концентрация BDNF увеличилась незначительно: у пациентов с типичным делирием до 555,7 (365,3; 775,8) пг/л, у больных с тяжелой формой психоза – до 472,2 (331,2; 637,0) пг/л.

На 14 сутки от начала лечения у больных с тяжелой формой АД уровень BDNF фактически не изменился и составлял 491,8 (372,6; 684,7) пг/л, что было ниже контрольного значения в 3 раза. У пациентов с типичным АД было выявлено значимое ($p < 0,041$) относительно исходного значения повышение этого показателя до 739,3 (531,2; 974,3) пг/л. При этом уровень BDNF у больных с типичным АД в этот период наблюдения был значимо выше ($p = 0,032$), чем в группе больных с тяжелым АД. Тем не менее, концентрация BDNF у больных с типичным АД оставалась явно недостаточной и была в 2 раза ниже контрольного уровня.

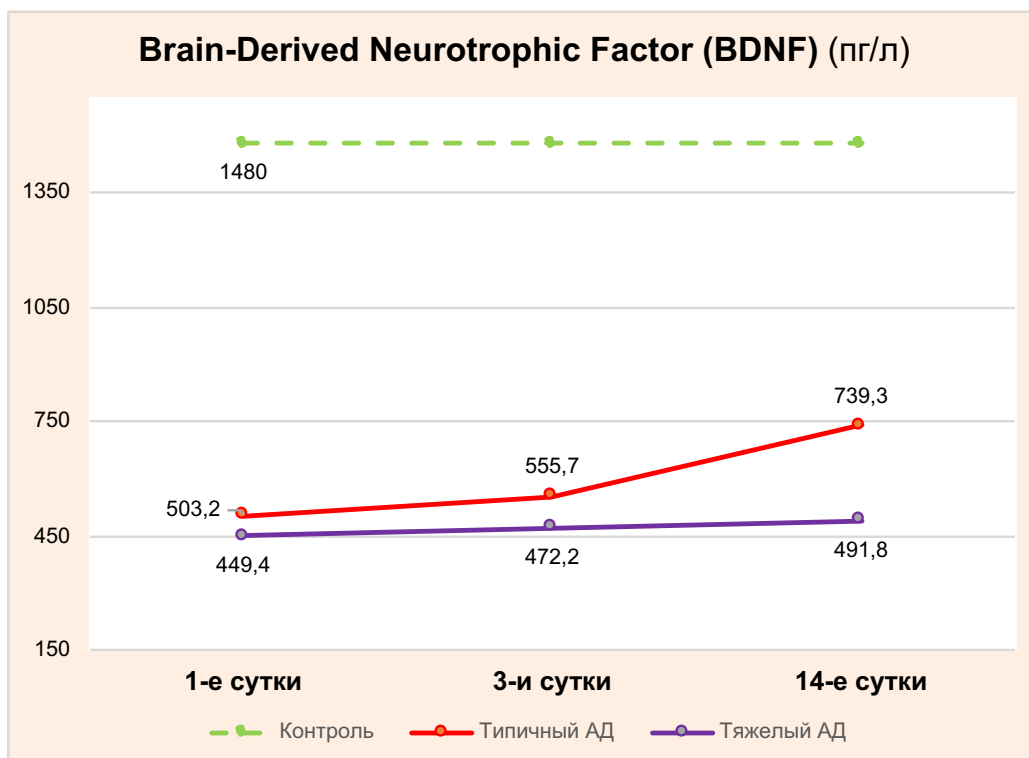


Рисунок 5.19. Динамика уровня BDNF при типичном и тяжелом алкогольном делирии

В целом выявленная динамика нейроиммунных показателей в процессе лечения больных с тяжелым и типичным АД свидетельствует о постепенном снижении интенсивности острого процесса мембранодеструкции в мозговой ткани у данной категории больных, о чем свидетельствует уменьшение концентраций anti-MAG, ферритина, части показателей липопероксидации на фоне терапии. В то же время, несмотря на проводимое лечение, у больных, перенесших АД, сохраняется высокая проницаемость ГЭБ, выраженная недостаточность процессов нейрорепарации, не происходит полной нормализации иммунологических показателей, сохраняется дисбаланс в системе ПОЛ-АОС, что вероятно, требует дополнительных, более продолжительных терапевтических воздействий на выявленные нарушения.

ГЛАВА 6. ОРГАНИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ ДЕЛИРИИ

6.1. Когнитивные нарушения у больных, перенесших алкогольный делирий

Как было показано в предыдущих разделах, мозговая ткань подвержена серьезным деструктивным воздействиям во время алкогольного делирия. Более того, выявленные лабораторные характеристики нейродеструкции имели устойчивый характер и в большой степени сохранялись даже через 2 недели терапии.

Известно, что длительная алкоголизация и развитие на ее фоне алкогольных психозов приводит к органическому повреждению головного мозга и, как следствие, нарушению высших психических функций. В ряде исследований было показано наличие у больных алкогольной зависимостью расстройств памяти, мышления, внимания [Абрамова Т.А., 2006; Андрианова Е.Д. и др., 2013; Сахаров А.В. и др., 2014]. На практике мы часто наблюдаем у больных алкогольной зависимостью признаки органической недостатости головного мозга в виде алкогольной энцефалопатии, легко узнаваемой при неблагоприятном течении алкоголизма и после перенесенных тяжелых форм алкогольных психозов.

Оценка степени выраженности когнитивных нарушений у больных, перенесших АД, является важной диагностической составляющей, необходимой для своевременной и адекватной терапии выявленных расстройств в постпсихотическом периоде [Погосов А.В., Лесников О.И., 2018], поэтому на данном этапе исследования мы оценивали выраженность и характер когнитивных нарушений у больных, перенесших АД.

Для клинической верификации выявленных на предыдущих этапах исследования лабораторных признаков органического поражения головного мозга, мы провели психометрическую оценку когнитивных способностей больных после выхода их из психоза. В исследование вошли 122 пациента, перенесших АД, из них 48 больных перенесли легкопротекающие формы делирия и 74 пациента – типичный (среднетяжелый) вариант алкогольного психоза. Ввиду очевидности

наличия когнитивных нарушений у больных после тяжелых форм делирия, мы не проводили психометрическую оценку в этой группе больных.

В качестве группы сравнения взято 25 больных, перенесших неосложненный вариант алкогольного абстинентного синдрома (ААС). Группу контроля составили 30 здоровых респондентов, не имеющих признаков алкогольной зависимости.

Первое тестирование на предмет когнитивных способностей проводилось через 14 дней после выхода пациента из психоза и купирования острых симптомов алкогольной абстиненции.

Для определения высших когнитивных функций у обследуемых были использованы следующие психометрические методики.

Методика последовательных соединений (Trail-Making Test) оценивает концентрацию и переключаемость внимания, а также скорость сенсомоторных реакций [Reitan R.M., 1958; Reitan R.M., Wolfson D., 1993]. В данном методе использовалось два субтеста – «А» и «Б». В субтесте «А» обследуемому предлагалось соединить карандашом в порядке возрастания цифры от 1 до 25, разбросанные на листе в случайном порядке. В субтесте «Б» нужно было провести соединения по возрастанию, чередуя цифры и буквы. Регистрировалось время в секундах, затраченное испытуемым на выполнение каждого субтеста по отдельности.

Тест беглости речевых ответов (Verbal fluency test) позволяет оценить вербальную ассоциативную продуктивность, состояние лексической системы, запас семантической памяти и управляющие функции [Мосолов С.Н., 2001; Lezak M.D., 1995]. Данный тест состоит из двух частей – буквенной и категориальной. В буквенной части теста испытуемому предлагалось назвать как можно больше слов, начинающихся с букв А, С и Ф поочередно в течение одной минуты для каждой буквы (всего 3 минуты), исключая при этом имена собственные, числа и однокоренные слова. В категориальной части было необходимо назвать как можно больше животных, фруктов и овощей в течение одной минуты для каждой категории (всего 3 мин). Регистрировалось суммарное количество правильно названных слов отдельно для каждой части (буквенной и категориальной).

Тест зрительной ретенции Бентона (Benton Visual Retention Test) характеризует зрительную кратковременную память и может выявлять признаки органической церебральной недостаточности [Блейхер В.М. и др., 2002; Benton A.L., 1952]. Данный тест заключался в последовательном предъявлении испытуемому для запоминания десяти карточек с изображением геометрических фигур и их групп. Через 10 с тестирующий убирал карточку и предлагал нарисовать изображение фигур по памяти. Успешность теста оценивалась по числу правильно воспроизведенных изображений, за каждую безошибочно воспроизведенную карточку начислялся 1 балл, в итоге все баллы суммировались. Также оценивали количество, так называемых, «органических» ошибок, таких как фрагментация фигур, повторение, изображение всех фигур в одном размере, значительное искажение фигур и другие.

Субтест «Шифровка» из шкалы интеллекта Д. Векслера (Wechsler Adult Intelligence Scale) позволяет оценить зрительно-моторную координацию и психомоторную скорость [Филимоненко Ю.И., Тимофеев В.И., 2004]. Тест выполнялся на специальном бланке. Испытуемому после объяснения и пробы предлагалось заполнить за 90 секунд таблицу, в которой было необходимо напротив случайно распределенных цифр от 1 до 9 проставить соответствующие графические символы из имеющегося перед глазами ключа, где каждой цифре соответствовал определенный символ. Результат оценивался по количеству правильно закодированных цифр за отведенное время и переводился в шкальную оценку в соответствии с методическим руководством к тесту [Филимоненко Ю.И., Тимофеев В.И., 2004].

Результаты тестирования обследуемых с помощью методики последовательных соединений представлены в таблице 6.1.

Результаты исследования продолжительности времени выполнения заданий по тесту последовательных соединений, Me (Q₁; Q₃)

Время выполнения заданий, с	Контроль (n=30)	ААС (n=25)	Легкий АД (n=48)	Типичный АД (n=74)
Субтест А	27 (23; 33)	31 (25; 38)	56 (43; 65)*#	60 (45; 78)*#
Субтест Б	75 (68; 87)	84 (72; 112)	159 (132; 181)*#	186 (141; 198)*#

Примечания: * – статистически значимые различия при сравнении с группой «Контроль» ($p < 0,05$ по U-критерию Манна-Уитни); # – статистически значимые различия при сравнении с группой «ААС» ($p < 0,05$ по U-критерию Манна-Уитни).

Показатели времени на выполнения заданий в обеих группах больных, перенесших АД были значительно большими по сравнению как с данными больных с неосложненной абстиненцией так и с контрольными значениями. При этом не выявлено статистически значимых различий между показателями групп легкого и типичного АД, а также между показателями здоровых респондентов и больных с ААС. Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов после перенесенного психоза имеется недостаточность концентрации внимания, затруднение переключаемости когнитивной деятельности, а также низкая скорость сенсомоторной реакции.

По тесту беглости речевых ответов установлена статистически значимая разница в показателях и буквенной и категориальной частей теста обеих групп больных, перенесших АД в сравнении с показателями как группы больных, перенесших ААС, так и контрольной группы ($p < 0,05$) – показатели больных, перенесших АД были значительно ниже, чем в группах сравнения. Результат данного теста отражал сниженный уровень семантической памяти и вербальной ассоциативной продуктивности у пациентов в постпсихотическом периоде (табл. 6.2).

Результаты теста беглости речевых ответов, Me (Q₁; Q₃)

Сумма слов	Контроль (n=30)	ААС (n=25)	Легкий АД (n=48)	Типичный АД (n=74)
Буквенная часть	40 (36; 44)	29 (23; 38)	17 (13; 19)*#	16 (11; 19)*#
Категориальная часть	41 (36; 43)	32 (28; 37)	24 (19; 27)*#	23 (16; 26)*#

Примечания: * – статистически значимые различия при сравнении с группой «Контроль» ($p < 0,05$ по U-критерию Манна-Уитни); # – статистически значимые различия при сравнении с группой «ААС» ($p < 0,05$ по U-критерию Манна-Уитни).

Результаты теста зрительной ретенции Бентона (табл. 6.3) определили статистически значимые различия только между показателями групп типичного АД и контроля. Вместе с тем, среди больных, перенесших АД было отмечено существенное увеличение количества, так называемых, органических ошибок при выполнении теста в сравнении с числом подобных ошибок среди обследованных из групп сравнения. Это свидетельствовало о наличии органической церебральной недостаточности у больных, перенесших алкогольный психоз.

Результаты теста Бентона, Me (Q₁; Q₃)

Показатели	Контроль (n=30)	ААС (n=25)	Легкий АД (n=48)	Типичный АД (n=74)
Баллы	8 (7; 9)	7 (5; 8)	5 (4; 7)	4 (3; 5)*
Ошибки	1 (0; 1)	1 (0; 1)	2 (0; 3)*#	3 (0; 4)*#

Примечания: * – статистически значимые различия при сравнении с группой «Контроль» ($p < 0,05$ по U-критерию Манна-Уитни); # – статистически значимые различия при сравнении с группой «ААС» ($p < 0,05$ по U-критерию Манна-Уитни).

В результате проведения теста «Шифровка» (табл. 6.4) было отмечено, что средняя шкальная оценка в группе легкого АД статистически значимо отличалась от средней оценки как группы контроля, так и группы больных с ААС; оценка группы типичного АД была значительно ниже только относительно показателя контрольной группы. Полученные данные теста свидетельствовали о недостаточной зрительно-моторной координации и психомоторной скорости у больных после перенесенного АД.

Таблица 6.4

Результаты теста «Шифровка», Me (Q₁; Q₃)

Показатель	Контроль (n=30)	ААС (n=25)	Легкий АД (n=48)	Типичный АД (n=74)
Шкальная оценка	13 (11; 14)	11 (8; 12)	5 (4; 7)*#	7 (5; 8)*

Примечания: * – статистически значимые различия при сравнении с группой «Контроль» ($p < 0,05$ по U-критерию Манна-Уитни); # – статистически значимые различия при сравнении с группой «ААС» ($p < 0,05$ по U-критерию Манна-Уитни).

Далее мы провели повторную оценку когнитивных способностей теми же методиками спустя еще 14 дней от первого тестирования у части больных из группы типичного АД в количестве 36 человек. При этом не было выявлено каких-либо статистически значимых различий между показателями групп первого и повторного тестирования, то есть уровень когнитивных способностей у больных, перенесших типичный АД был практически одинаков при его оценке через 2 недели и через 4 недели от момента выхода из психоза.

Таким образом, при обследовании больных, перенесших АД, через 14 дней после выхода из психоза выявлено, что вне зависимости от формы перенесенного психоза, у них имелся выраженный дефицит когнитивных способностей. Снижение когнитивного потенциала у больных, перенесших АД проявлялось в

недостаточности кратковременной и долговременной слухоречевой памяти, нарушении внимания, зрительно-моторных координаций, пространственного гнозиса, исполнительских функций восприятия. При сравнении показателей когнитивных функций в зависимости от формы алкогольного психоза (легкий и типичный АД) статистически значимых различий выявлено не было.

Когнитивная недостаточность отмечается у больных, перенесших типичный АД, спустя месяц от момента выхода из острого психотического состояния и купирования постпсихотической астении, что вероятно, указывает на стойкий характер выявленных нарушений и может свидетельствовать об органическом генезе данных расстройств. Тестовые методики, примененные в исследовании, оказались достаточно чувствительными для диагностики когнитивных нарушений у больных с алкоголизмом, на основании чего можно рекомендовать использовать их в клинической практике для оценки степени выраженности когнитивных нарушений у больных, перенесших АД, в целях своевременного назначения соответствующей терапии в раннем постпсихотическом периоде.

6.2. Возможные патогенетические механизмы органического церебрального поражения при алкогольном делирии

Определенные схемы развития делириозного синдрома предлагались рядом исследователей [Connor D., English W., 2011; Figueroa-Ramos M.I., 2009; Girard T.D., 2008]. Bates A., Alici Y. (2014) систематизировали гипотезы патогенеза делириозного синдрома, которые представлены следующими основными положениями:

- нейровоспалительная гипотеза - предполагается, что системные воспалительные процессы, вызванные инфекцией или хирургическим вмешательством, вызывают воспалительный ответ в тканях головного мозга;

- гипотеза оксидантного стресса рассматривает делирий как следствие фундаментального повреждения мозгового метаболизма с дефицитом оксигенации, приводящее к развитию делириозного синдрома;

- гипотеза дефицита нейромедиаторов - наиболее распространенная гипотеза, где делирий рассматривается как расстройство, связанное с дефицитом ацетилхолина и избытком дофамина;

- нейроэндокринная гипотеза - фокус гипотезы сконцентрирован на эффектах, сопровождающих повышенный уровень глюкокортикоидов, наблюдаемый во время физиологического стресса;

- теория дисрегуляции суточных ритмов - доказывает, что недостаточный сон обычно предшествует развитию делирия;

- гипотеза «разъединения сети» - рассматриваются доказательства нарушения координации между различными отделами головного мозга, полученные с помощью современных методов визуализации;

- гипотеза нейронального старения - приводятся патофизиологические обоснования факта, что пожилые пациенты более чувствительны к делирию.

Полученные в нашем исследовании данные о когнитивном дефекте у больных, перенесших алкогольный делирий, в целом, согласуются с данными других исследований [Абрамова Т.А., 2006; Сахаров А.В. и др., 2014; Погосов А.В., Лесников О.И., 2018]. Результаты проведенных нами психометрических

измерений, свидетельствуют о наличии выраженного когнитивного дефицита у больных, перенесших АД и подтверждают полученные в настоящем исследовании данные о массивной нейродеструкции во время психоза, определяемой лабораторными методами.

Причиной диагностируемого у больных после АД интеллектуально-мнестического снижения могут быть, обнаруженные в настоящем исследовании, биохимические и нейроиммунные нарушения, приводящие к органическому повреждению мозговой ткани. Выявляемые у больных с АД неспецифические изменения метаболизма, в частности, усиление процессов СРО на фоне недостаточной АОЗ, увеличение в крови уровня ферритина, нейровегетативные нарушения, иммунологические сдвиги, свидетельствуют о протекании в организме активного воспалительного процесса. Вероятно, алкогольному поражению подвержены многие органы и системы организма, при этом, очевидно, что мозговая ткань также является одной из наиболее уязвимых мишеней. Анализ нейроспецифических маркеров у больных с АД указывает на противомозговую направленность выявляемого воспалительного процесса, который, по существу, является аутоиммунным. Ситуация осложняется еще и тем, что данные нейродеструктивные процессы протекают на фоне явной недостаточности нейропластических ресурсов, что существенно утяжеляет течение заболевания. В результате таких взаимоотношений, если не провести своевременного терапевтического вмешательства, может сформироваться, так называемый, патологический «порочный круг», когда негативные процессы поддерживают и усиливают друг друга, утяжеляя состояние больного, что закономерно ухудшает прогноз. Предлагаемая нами гипотеза патогенеза органического церебрального поражения при АД представлена на рисунке 6.1.

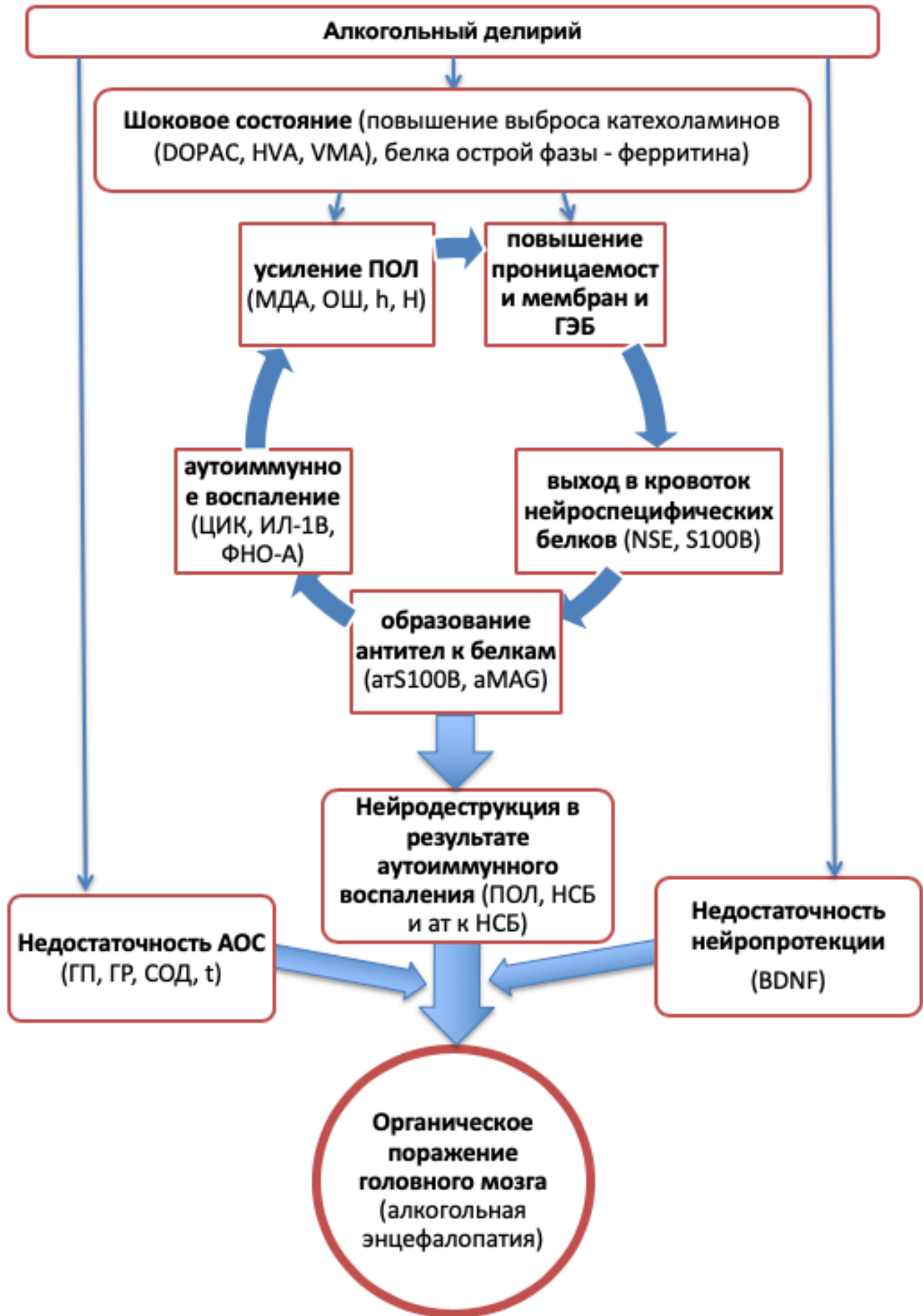


Рисунок 6.1. Патогенез органического церебрального поражения при алкогольном делирии

ЗАКЛЮЧЕНИЕ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ)

Алкогольный делирий (АД) является самым распространенным психотическим расстройством в наркологической практике. Прогноз развития и исход АД значительно зависят от степени тяжести его течения. На практике мы наблюдаем, что у большинства пациентов психоз протекает в виде классического АД с достаточно явной симптоматикой, которая при стандартном лечении купируется уже через 1-3 суток. В то же время у значительной части пациентов мы наблюдаем как легкие формы психоза в виде abortивного, или гипнагогического делирия, так и тяжело протекающие варианты в виде мусситирующего, «бормочущего» делирия, с развитием острой энцефалопатии и последующим формированием грубого органического дефекта или заканчивающегося летально.

На современном этапе недостаточно изученным является патогенез алкогольного делирия, отсутствуют как общепринятый инструментарий для оценки психопатологических клинических проявлений рассматриваемой патологии, так и биологические маркеры, которые можно было бы определять с помощью лабораторных методов исследования. К настоящему времени в качестве наиболее информативных и легкодоступных лабораторных критериев тяжести алкогольного абстинентного синдрома рассматриваются уровень тромбоцитопении и гипокалиемии. В качестве возможных предикторов тяжести АД также рассматриваются показатели обмена биогенных аминов, поскольку развитие алкогольных психозов во многом определяется нарушениями их обмена [Goodson С.М. et al., 2014]. В ряде работ сообщалось об изменениях уровня серотонина, гистамина, а также активности тромбоцитарной моноаминоксидазы (МАО) при АД [Llinás S.G. et al., 2014]. Однако имеющиеся сведения достаточно противоречивы, что требует проведения дальнейших исследований в этом направлении. Расширение представлений о патогенетических механизмах развития АД, безусловно, будет способствовать повышению клинической эффективности диагностики и прогноза алкогольного делирия.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось определение клинических и лабораторных прогностически значимых маркеров тяжести алкогольного делирия.

Было обследовано 252 пациента с алкогольным делирием, находившихся на лечении в Краевом наркологическом диспансере г. Читы и в Психиатрической клинической больнице №1 им. Н.А. Алексеева г. Москвы. Пациенты, включенные в исследование, были разделены на 3 группы в зависимости от степени тяжести состояния: больные с АД легкой степени тяжести (n=46); больные с АД средней степени тяжести (n=166); больные с тяжелопротекающим АД (n=40).

В ходе изучения клинико-динамических характеристик алкогольного делирия мы пришли к выводу о том, что АД целесообразно рассматривать в виде динамически развивающегося патологического процесса с нарастающей степенью тяжести. Подобное мнение выражают также и другие авторы [Альтшулер В.Б., 2010; Слуцкий Э.В., 2005]. Действительно, в большинстве случаев мы наблюдали, что развитию делирия предшествовал, так называемый, психопатологический вариант абстинентного синдрома, в клинической картине которого уже изначально преобладали психические нарушения в виде бессонницы, тревоги, раздражительности, суетливости. Затем появлялись такие психические расстройства, как растерянность, страх, иллюзии, отрывочные галлюцинации, гипнагогические галлюцинации. При этом больной не терял в полной мере способности ориентироваться в месте и времени, к галлюцинаторным и иллюзорным расстройствам сохранялась частичная критичность, расстройства имели отрывочный характер. На этом этапе в ряде случаев могло все и закончиться, и тогда мы констатировали, что больной перенес предделирий, или abortивный делирий. В ряде случаев развитие процесса развивалось дальше до клиники развернутого психоза с общеизвестной симптоматикой в виде дезориентировки в месте и времени, обильных галлюцинаций, вторичного образного бреда, соответствующих эмоциональных нарушений, выраженного психомоторного возбуждения, вегетативных и неврологических симптомов. В таких случаях мы диагностировали «типичный» или «классический» АД. В рамках этой же стадии процесса нередко также встречались и разнообразные варианты атипичных форм

АД, когда в клинической картине отмечались или преобладали такие симптомы как вербальный галлюциноз, психические автоматизмы, онейроидные расстройства. По своей природе это, вероятно, эндоморфные включения, обычно они не утяжеляли течение, но могли пролонгировать длительность психоза. Следующая стадия патологического процесса обусловлена нарастающим отеком головного мозга на фоне адренергического истощения и здесь появлялись следующие крайне неблагоприятные симптомы. Больной затихал. Помрачение сознания переходило в угнетение сознания, что свидетельствовало об утяжелении процесса. Психомоторное возбуждение становилось тихим, невыразительным, смазанным, в пределах постели, ограничивалось обиранием, собиранием с себя чего-то, перебиранием одежды или простыни, жеванием чего-то (ротоглоточные галлюцинации), невнятным бормотанием. Контакт с больным был затруднен, его речь была тихой, невнятной, смазанной, он быстро истощался. Нарастала неврологическая симптоматика: фибриллярные подергивания мимических мышц, хореоформные, атетоидные движения, приступы торсионного спазма, децеребрационная ригидность, оппозиционная гипертония, симптомы орального автоматизма, ригидность мышц затылка. Снижалось артериальное давление, иногда отмечались коллаптоидные состояния. На этой стадии мы констатировали наличие мусситирующего, или «бормочущего» делирия. Фактически у таких больных развивалась клиника острой энцефалопатии.

В зависимости от степени тяжести АД, наблюдались разные исходы заболевания:

- выздоровление через астению с формированием органического дефекта разной степени выраженности - от едва заметного легкого психоорганического синдрома до выраженного интеллектуально-мнестического снижения;
- переход в Корсаковский психоз разной длительности с последующим выздоровлением с обязательным формированием глубокого органического дефекта вплоть до слабоумия;
- смерть от присоединившейся пневмонии, отека мозга или других гораздо более редких причин.

Указанные стадии патологического процесса могли иметь разную длительность у разных больных, переход между стадиями также часто бывал неявным или быстрым, особенно это относилось к тяжелопротекающему АД. Больной мог поступить в стационар уже в тяжелом состоянии или с первого дня пребывания больного в стационаре процесс сразу мог приобрести характер тяжелопротекающего. По всей вероятности, это зависит от многих факторов, в том числе от стажа злоупотребления алкоголем, длительности предшествующей алкоголизации, алиментарного фактора, употребления суррогатов алкоголя, имеющейся соматической патологии и других. Но, в любом случае, мы считаем, что с практической точки зрения, полезно рассматривать АД как единый патологический процесс, который проходит этапы своего развития. Такой подход позволяет оценивать АД с определением степени тяжести этого процесса, судить о том, как далеко он зашел и насколько глубоко выражено расстройство, а это, в свою очередь, позволяет обоснованно подбирать соответствующую терапию и оценивать состояние больного в динамике.

Исследование показало, что по мере нарастания степени тяжести АД происходит изменение соотношения выраженности психопатологических расстройств к соматическим и неврологическим нарушениям в клинической структуре болезни: при более легких формах АД в клинической картине преобладают психопатологические нарушения, а соматические и неврологические расстройства имеют легкую степень выраженности. По мере нарастания тяжести АД происходит постепенное сужение спектра психопатологических расстройств и обеднение проявлений психического функционирования, происходит значительное утяжеление соматического и неврологического статуса.

Традиционно в отечественной наркологии принято проводить диагностику и оценивать степень тяжести АД основываясь лишь на клиническом методе. В то же время в современной наркологии намечается тенденция к внедрению в практику определенных психометрических инструментов для более точной и объективной диагностики наркологических расстройств. Так, в проекте Клинических рекомендаций по диагностике и лечению абстинентного состояния с делирием Министерства здравоохранения РФ для оценки риска развития делирия на фоне

алкогольной абстиненции предлагается оценивать тяжесть абстинентного синдрома по шкале CIWA-Ar (Clinical Institute Withdrawal Assessment-Alcohol, revised scale - шкала оценки состояния отмены алкоголя) [Брюн Е.А. и др., 2018; Sullivan J.T. et al., 1989]. Данная шкала позволяет оценить риск развития делирия как осложнения алкогольной абстиненции, но не предназначена для оценки степени тяжести уже развившегося психоза. Также в проекте Клинических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ для оценки степени психомоторного возбуждения или глубины седации больного предлагается использовать шкалу RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale - шкала возбуждения-седации Ричмонда) [Брюн Е.А. и др., 2018; Sessler C.N. et al., 2002]. Данная шкала в основном используется в анестезиологической практике и позволяет оценить лишь один аспект состояния пациента – степень возбуждения или седации больного. Однако, при оценке тяжести АД необходимо учитывать глубину помрачнения сознания, характер психопатологических расстройств, выраженность вегетативных дисфункций, тяжесть неврологической симптоматики, а также соматическую патологию.

Проведя детальный анализ зарубежных источников мы обнаружили, что есть достаточно большое количество тестовых методик для определения и оценки делириозного расстройства, и даже проведены систематизированные обзоры таких методик [Adamis D., et al., 2010; Grover S., Kate N., 2012]. Однако практически все эти шкалы не специализированы для применения к пациентам с делирием алкогольного генеза. Подавляющее большинство методик применяется в геронтологической и общесоматической практике для диагностики спутанности (confusion). Внедрение таких инструментов в геронтологическую практику позволило повысить качество диагностики делириозных расстройств у пожилых [Rockwood K. et al., 1994]. В то же время встречаются лишь единичные работы, посвященные применению специальных психометрических шкал в диагностике делирия алкогольного происхождения. Оценочная шкала Delirium tremens rating scale (DTRS) разрабатывалась и применялась в исследовании пациентов именно с АД [Athen D. et al., 1977; Athen D., Beckann H., 1981], однако с течением времени

произошло ее устаревание, некоторые пункты нуждаются в корректировке и адаптации для использования в современных условиях.

Проведенное нами исследование на предмет применимости имеющихся методик для оценки тяжести делирия алкогольного происхождения в практике врача показало недостаточную их пригодность для этих целей. В связи с чем, нами была разработана и апробирована новая оригинальная психометрическая «Методика оценки тяжести алкогольного делирия» (МОТАД), которая в итоге подтвердила свою достаточную диагностическую эффективность, надежность и валидность.

По нашему мнению, представленная психометрическая методика может применяться в повседневной наркологической практике, дополняя клинический метод, в частности, для скрининговой диагностики степени тяжести делирия при динамическом наблюдении за пациентом. Применение формализованной шкалы делает процедуру оценки стандартизированной, значительно повышая ее точность, объективность и доказательность.

Следующий раздел исследования был посвящен оценке некоторых лабораторных параметров у больных с алкогольным делирием. Исследование активности процессов свободнорадикального окисления показало их выраженную активацию у данной категории пациентов. Было установлено, что у больных с алкогольным делирием определяется усиление процессов свободнорадикального окисления на фоне снижения активности антиоксидантной системы. Данный факт подтверждается измененными параметрами хемилюминисцентного метода, а также повышением уровней в крови больных продуктов липопероксидации - малонового диальдегида, оснований Шиффа и, в то же время, значительным снижением активности ключевых антиоксидантных ферментов - супероксиддисмутазы, глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы. Следствием нарушения баланса между окислительными и антиокислительными процессами является повышенная пероксидация липидов в биологических мембранах, что приводит к нарушению ионного транспорта, рецепторной и ферментативной активности и других жизненно важных функций клеточных мембран [Узбеков М.Г., 2015].

Оценка концентрации в крови больных с алкогольным делирием ферритина, который рассматривается как белок острой фазы, продемонстрировала возможность использования этого показателя в качестве объективного диагностического и прогностического критерия оценки тяжести АД. Было выявлено двукратное превышение его концентрации у больных с АД, по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе, что, возможно, обусловлено шоковым состоянием организма во время развития психоза. Увеличение уровня этого белка в крови может являться реакцией на стрессовое состояние, так как ферритин сам по себе способен проявлять антиоксидантные свойства, связывая избыточное железо, которое является катализатором процессов ПОЛ в клетке [Сумная Д.Б., 2003].

Анализ показателей нейромедиаторного обмена у больных с алкогольным делирием показал наличие сдвигов в уровнях метаболитов дофамина и норадреналина. Полученные данные свидетельствовали о выраженном дисбалансе нейромедиаторов в виде симпатикотонии, лежащей в основе клинических симптомов вегетативных нарушений, наблюдаемых при АД. Нарушение баланса вегетативной нервной системы подтверждалось регистрацией повышенной экскреции с мочой метаболитов дофамина (DOPAC, HVA) и норадреналина (VMA) у пациентов в состоянии психоза.

Полученные нами данные согласуются с результатами, представленными в сообщениях других авторов. Действительно, развитие алкогольных психозов во многом определяется нарушениями обмена аминокислот и биогенных аминов. АД развивается при выраженной активации гормонального и медиаторного звена симпатoadреналовой системы. При этом важнейшую роль в патогенезе АД отводят изменению обмена катехоламинов, в первую очередь дофамина и норадреналина: наблюдается их гиперпродукция, ускоренный метаболизм, увеличивается концентрация катехоламинов в биологических жидкостях [Шабанов П.Д., Калишевич С.Ю., 1998; Таганович А.Д. и др., 2013]. Считается, что нарушения обмена катехоламинов при АД обусловлены активацией дофаминергических, норадренергических нейронов, дефицитом витаминов группы В и сопряженным с ним нарушением функции тиамин и пиридоксин-зависимых ферментов,

вовлеченных в метаболизм биогенных аминов [Богданова И.В., 2011; Dina O.A. et al., 2008].

Показано, что катехоламины оказывают модулирующее влияние на процессы СРО при различных патологических состояниях [Dina O.A. et al., 2008; Duncan J. et al., 2012]. Высокорепактивными продуктами окисления при этом являются семихиноны, хиноны, адренохромы, адренолютины и меланин. В структуру образующихся соединений могут вовлекаться ионы металлов. Окисленные катехоламины взаимодействуют с нуклеофильными группами аминокислотных остатков, истощают запасы аскорбиновой кислоты, а адреналин в высоких концентрациях способен напрямую инактивировать глутатион [Шабанов П.Д., Калишевич С.Ю., 1998; Таганович А.Д. и др., 2013]. Таким образом, АД сопровождается выраженным окислительным стрессом, что подтверждают и наши данные.

Комплекс нарушений, проявляющихся изменениями активности процессов липопероксидации и нарушениями баланса нейромедиаторов, продемонстрирован и в работах других авторов. Так, Д.Б. Виноградовым, Б.В. Изаровским (2015) было проведено обследование пациентов с алкогольным делирием, у которых определяли содержание продуктов свободнорадикального окисления, катехоламинов, гистамина и серотонина в крови. Результаты проведенного исследования позволило авторам сделать вывод о том, что гиперпродукция катехоламинов является значимым фактором индукции окислительного стресса при АД.

В настоящее время известным фактом является тесное взаимодействие между нервной и иммунной системами, обеспечивающее реализацию адаптивных механизмов при различного рода неблагоприятных влияниях на организм факторов внешней среды [Кузник Б.И., 1989; Абрамов В.В. и др., 2006; Ringheim G.E. et al., 1995; Reyes T.M. et al., 1999; Frank M.G. et al., 2007; Ransohoff R.M., Brown M.A., 2012; O'Carroll S.J. et al., 2015]. При обследовании пациентов с АД было выявлено, что изменения общего иммунного статуса у больных с АД характеризуются нарушениями клеточного звена иммунитета, что проявляется снижением количества в периферической крови лимфоцитов с фенотипами CD4⁺ (Т-хелперы)

и CD16+/CD56+ (NK-клетки) и увеличением количества CD8+ (цитотоксические лимфоциты) и CD19+ (B-лимфоциты). Отмечены сдвиги значений показателей гуморального звена иммунитета: повышение уровней в крови IgA, IgG, циркулирующих иммунных комплексов и провоспалительных цитокинов - ИЛ-1 β и ФНО- α .

Выявленные нарушения иммунного статуса у больных с АД свидетельствовали о протекании иммуновоспалительного процесса в организме. Чтобы убедиться в противомозговой направленности данного иммуновоспаления, мы исследовали ряд нейроспецифических показателей у больных с АД: нейронспецифичную енолазу (NSE), белок S100B, антитела к белку S100B и антитела к миелинассоциированному гликопротеину (anti-MAG). Обнаруженное в исследовании увеличение концентраций в крови NSE и S100B позволяет предположить повышение проницаемости ГЭБ у больных с АД, что приводит к выходу в кровоток большого количества нейроспецифических белков. Важную роль в процессе демиелинизации может играть аутоиммунный механизм, в связи с чем в качестве маркера нейродеструкции был оценен уровень anti-MAG в крови пациентов с АД. Обнаруженный в исследовании повышенный уровень антител к миелин-ассоциированному гликопротеину у больных с алкогольным делирием свидетельствует о протекании активного аутоиммунного процесса во время психоза. Полученные результаты подтверждают роль иммунной системы в активации процессов деструкции мозговой ткани у больных с АД, что необходимо учитывать при обосновании и совершенствовании комплекса лечебно-диагностических мероприятий для таких пациентов.

Для оценки состояния нейропротективных механизмов у обследуемых больных была оценена концентрация в крови мозгового нейротрофического фактора (BDNF), роль которого в настоящее время рассматривается как нейропластическая и нейрорепарационная. Было выявлено выраженное, почти трехкратное снижение уровня этого фактора у пациентов с АД по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе, что свидетельствует о выраженном дефиците нейрорепарационных ресурсов, которые могли бы компенсировать процессы нейродеструкции, что в итоге приводит к клинически

диагностируемой органической недостаточности головного мозга у больных, перенесших алкогольный психоз.

Мы оценивали показатели нейродеструкции, нейрореперации и параметры иммунной системы у больных в зависимости от степени тяжести делирия. Выявлены существенные различия в показателях ПОЛ-АОЗ у больных с АД в зависимости от степени тяжести алкогольного психоза. При этом наиболее показательными на предмет зависимости от степени тяжести делирия явились показатели СРО, регистрируемые хемилюминисцентным методом (h, t, H). Для показателей уровня ОШ, ГР и ГПО были продемонстрированы значимые различия между группами тяжелопротекающего и легкого АД. Практически не было выявлено значимых различий по показателям МДА и СОД.

В то же время исследование показало, что уровень ферритина в крови больных прямо зависел от тяжести психоза, определены статистически значимые отличия данного показателя группы легкого делирия от групп как тяжелого, так и типичного АД.

В ходе изучения лабораторных характеристик нейровегетативного статуса больных с АД, каких-либо существенно значимых закономерностей в нарушениях нейромедиаторного обмена в зависимости от степени тяжести психоза выявлено не было.

Анализ показателей иммунного статуса больных с АД показал усиление наблюдаемых иммунологических сдвигов с повышением выраженности клинических проявлений психоза: изменения клеточного иммунитета при повышении тяжести АД характеризовались более выраженными сдвигами содержания в периферической крови ряда субпопуляций иммунокомпетентных клеток - снижением абсолютного и относительного количества CD4⁺лимфоцитов и NK-клеток наряду с возрастанием уровней CD8⁺цитотоксических-лимфоцитов и CD19⁺В-лимфоцитов. Для гуморального иммунитета при усилении тяжести клинических проявлений психоза было характерно увеличение концентраций ЦИК и иммуноглобулинов А и G, а также повышение концентрации провоспалительного цитокина интерлейкина-1-бета.

Изучение выраженности мембранодеструкции в мозговой ткани при различных формах АД показало, значительное увеличение уровня нейронспецифической енолазы у большинства пациентов вне зависимости от степени тяжести психоза.

Сравнение уровней антител к миелинассоциированному гликопротеину (anti-MAG) в плазме крови больных с разной выраженностью психоза показало, что наиболее выраженные сдвиги этого показателя наблюдались в группе пациентов с тяжелым делирием. В целом не было выявлено отчетливой статистически значимой зависимости уровня в крови белка S-100B и аутоантител к нему от степени тяжести алкогольного психоза.

Исследование концентрации мозгового нейротрофического фактора у больных с АД показало выраженное снижение уровня этого параметра у пациентов со всеми формами психоза по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе. Была выявлена прямая зависимость снижения уровня BDNF в крови больных с АД от степени тяжести алкогольного психоза: при утяжелении клинического состояния уровень нейротрофического фактора снижался.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что выраженность наблюдаемого дисбаланса в системе ПОЛ-АОС у больных с АД возрастают при увеличении степени тяжести психоза. Повышение тяжести психоза сопровождается большей выраженностью иммунологических сдвигов у больных с АД, которые проявляются разнонаправленным изменением количества иммунокомпетентных клеток в периферической крови, повышением концентраций иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов и уровней основных провоспалительных цитокинов в зависимости от степени тяжести психоза. Также с тяжестью связан и аутоиммунный компонент выявленных нарушений (anti-MAG). Существенно зависел от степени тяжести делирия и уровень нейротрофина BDNF.

Полученные данные свидетельствуют о наличии у обследуемых пациентов выраженных изменений баланса между процессами нейродеструкции и нейрорепарации, усиливающиеся при возрастании тяжести АД.

На современном этапе перспективным является поиск генетических, биохимических, иммунологических, эндокринных и нейроэндокринных биологических маркеров делириозного синдрома [Deksnyte A. et al., 2012].

Результаты проведенного нами исследования и предложения по спектру биомаркеров при АД в определенной степени согласуются с мнением других авторов. В частности, Marcantonio E.R. (2006) были предложены следующие биологические маркеры риска развития делириозного синдрома неалкогольного генеза:

- антихолинергическая активность сыворотки крови;
- аминокислоты сыворотки крови (триптофан), гормоны (мелатонин);
- провоспалительные цитокины: интерлейкины - 1, 2, 6, 8, ФНО- α ;
- гиперкортицизм;
- нейроспецифическая енолаза (NSE), S-100 β , τ -белок.

В рамках нашего исследования был проведен корреляционный и регрессионный анализ, результаты которого продемонстрировали наличие значимых ассоциаций уровней ряда показателей ПОЛ-АОС, иммунологических параметров, показателей нейродеструкции и нейропрепарации с клинической картиной, наблюдающейся у этих больных. Целесообразным может быть применение такого рода показателей в качестве биологических маркеров прогноза тяжести АД. Найденные наиболее прогностически значимые лабораторные маркеры, определяющие тяжесть течения алкогольного делирия легли в основу математической модели индивидуального прогноза, которая позволяет оценить вероятность неблагоприятного течения делирия у конкретного пациента по уровням в его крови глутатионпероксидазы, ферритина и мозгового нейротрофического фактора (BDNF).

На следующем этапе нашей работы проводилось изучение динамики биохимических маркеров повреждения мозговой ткани в процессе терапии больных с алкогольным делирием. Было установлено, что наблюдаемые при поступлении в стационар выраженные изменения активности свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы у больных с АД на фоне лечения к 3 суткам проявляли тенденцию к снижению их выраженности,

однако для большинства показателей изменения не достигали статистической значимости по сравнению с исходными уровнями. К 14 суткам выявленные тенденции продолжались, что свидетельствовало о некотором уменьшении концентрации конечных продуктов ПОЛ и повышении активности ферментов антиоксидантной системы, однако, полной нормализации баланса в системе ПОЛ-АОС у больных с АД, в особенности, с тяжелопротекающими его формами, не происходило даже через 2 недели лечения.

Уровень ферритина значительно снижался у больных на фоне проведенного лечения, но спустя две недели по-прежнему не достигал контрольных значений у больных как с типичным так и с тяжелым АД.

Оценка динамики параметров нейромедиаторного обмена у больных с алкогольным делирием показала, что значительный дисбаланс в системе нейромедиаторного обмена, наблюдаемый в первые дни психоза, в дальнейшем имеет тенденцию к постепенной нормализации на фоне проводимого лечения. Наблюдаемое в начальный период психоза повышение уровней экскреции с мочой метаболитов дофамина (DOPAC, HVA) и норадреналина-адреналина (VMA) в дальнейшем постепенно снижается, при этом уровни метаболита серотонина (HIAA), которые первоначально не были нарушенными, фактически не изменяются в течение периода наблюдения. В целом нормализация клинического состояния больного сопровождалась снижением выраженности наблюдаемых при алкогольном психозе нейровегетативных нарушений.

Выявленная динамика показателей иммунного статуса в процессе лечения больных с АД свидетельствовала о тенденции к восстановлению нарушений функции иммунной системы у этих пациентов, которая проявляется через 14 суток от начала лечения нормализацией баланса клеточных субпопуляций лимфоцитов, снижением ранее повышенных уровней циркулирующих иммунных комплексов, иммуноглобулина G и концентраций основных провоспалительных цитокинов - ИЛ-1 β и ФНО- α .

Изучение динамики характеристик аутоиммунной церебральной мембранодеструкции у больных с АД показало, что динамика нейроиммунных показателей в процессе лечения больных с типичным и тяжелым АД

свидетельствует о постепенном снижении интенсивности острого процесса мембранодеструкции в мозговой ткани у данной категории больных, что отмечено по уменьшению концентраций anti-MAG, ферритина, части показателей липопероксидации на фоне терапии. В то же время, несмотря на проводимое лечение, у больных, перенесших АД, сохраняется высокая проницаемость ГЭБ, выраженная недостаточность процессов нейрорепарации, не происходит полной нормализации баланса в системе ПОЛ-АОС, что, вероятно, требует дополнительных, более продолжительных терапевтических воздействий на выявленные нарушения.

Обнаруженные в настоящем исследовании, биохимические и нейроиммунные нарушения, вероятно, являются причиной органического повреждения мозговой ткани. Предлагаемая нами гипотеза патогенеза органического церебрального поражения при АД представлена в виде наглядной схемы (рис. 6.1). Неспецифические изменения метаболизма, выявляемые у больных с АД, такие как, усиление процессов СРО на фоне недостаточной АОЗ, увеличение концентрации в крови острофазного белка ферритина, нейровегетативные нарушения, иммунологические сдвиги, свидетельствуют о протекании в организме активного воспалительного процесса. Мозговая ткань является одной из наиболее уязвимых мишеней для поражения. Анализ нейроспецифических маркеров у больных с АД указывает на противомозговую направленность выявляемого аутоиммунного воспаления. Ситуация осложняется еще и тем, что данные нейродеструктивные процессы протекают на фоне выраженной недостаточности нейропластических ресурсов, что существенно утяжеляет течение заболевания. Если не провести своевременного адекватного терапевтического вмешательства, может сформироваться патологический «порочный круг», когда патологические процессы поддерживают и усиливают друг друга, утяжеляя состояние больного, что закономерно ухудшает прогноз.

Клинически данное органическое повреждение головного мозга выражается в интеллектуально-мнестическом снижении у больных после перенесенного алкогольного психоза. Чтобы убедиться в этом, мы провели оценку выраженности дефицита высших когнитивных функций с использованием специальных

психометрических шкал. Было установлено, что при обследовании больных через 14 дней после выхода из психоза вне зависимости от формы перенесенного делирия (легкий и типичный АД) у них имелся выраженный дефицит когнитивных способностей. У больных, перенесших АД, отмечалось значительное снижение показателей кратковременной и долговременной слухоречевой памяти, нарушение внимания, зрительно-моторных координаций, пространственного гнозиса, исполнительских функций восприятия. Когнитивная недостаточность отмечалась у больных, перенесших типичный АД спустя месяц от момента выхода из острого психотического состояния и купирования постпсихотической астении, что вероятно, указывает на стойкий характер выявленных нарушений и может свидетельствовать об органическом генезе данных расстройств. Данный факт подтверждает необходимость назначения соответствующей терапии в раннем постпсихотическом периоде.

ВЫВОДЫ

1. Психометрическая оценка комплекса психопатологических, соматовегетативных и неврологических симптомов при алкогольном делирии значительно повышает точность диагностики степени тяжести психоза. Разработанная новая оригинальная психометрическая шкала «Методика оценки тяжести алкогольного делирия» по результатам апробирования имеет высокие показатели валидности, надежности и диагностической эффективности. Применение в наркологической практике данной специализированной шкалы для оценки тяжести состояния пациента делает диагностическую процедуру стандартизированной, значительно повышая ее объективность и доказательность.
2. Выявлены следующие патогенетические механизмы, которые могут обуславливать тяжесть течения алкогольного делирия:
 - 2.1. Алкогольный делирий сопровождается окислительным стрессом, что подтверждается соответствующими показателями хемилюминисценции (h, t, H), а также повышением в крови концентраций продуктов липопероксидации (малоновый диальдегид, основания Шиффа) и снижением активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы). При этом параметры хемилюминисценции, показатели оснований Шиффа, глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы показывают наибольшую выраженность нарушений при тяжелом психозе. Об остром шоковом состоянии при алкогольном делирии свидетельствует увеличение уровня в крови белка острой фазы – ферритина, наиболее высокие уровни которого регистрируются при типичном и тяжелом психозах. Фактором индукции окислительного стресса может являться выраженная симпатикотония, которая определяется вне зависимости от степени тяжести психоза по показателям повышенной экскреции с мочой метаболитов дофамина (DOPAC, HVA) и норадреналина (VMA).

- 2.2. Во время алкогольного делирия отмечаются признаки протекания активного иммуновоспалительного процесса, что выражается в виде увеличения количества CD8⁺ (цитотоксических лимфоцитов) и CD19⁺ (В-лимфоцитов), снижения количества CD4⁺ лимфоцитов (Т-хелперов) и NK-клеток, значительного увеличения концентраций циркулирующих иммунных комплексов, IgA, IgG и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ФНО- α). При этом наиболее выражены данные нарушения клеточного и гуморального иммунитета при тяжелопротекающем психозе.
- 2.3. При алкогольном делирии повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера и развивается нейроспецифическое аутоиммунное воспаление, что подтверждается увеличением концентраций в кровотоке нейроспецифических белков (NSE и S100B), а также увеличением концентраций антител к белку S100B в крови и ликворе и антител к миелинассоциированному гликопротеину (anti-MAG) в крови больных. При этом уровень в крови белка S100B наиболее повышен при тяжелом психозе, а уровень антител к нейроспецифическим белкам превышен только у больных с типичным и тяжелым делирием.
- 2.4. У больных с алкогольным делирием имеется выраженный дефицит нейрорепарационных ресурсов, который подтверждается значительной недостаточностью мозгового нейротрофического фактора BDNF, наиболее существенной при типичной и тяжелой формах психоза.
3. На фоне традиционного лечения у больных с алкогольным делирием через 14 дней происходит снижение интенсивности острого процесса мембранодеструкции в мозговой ткани, о чем свидетельствует уменьшение концентраций anti-MAG, ферритина и части показателей липопероксидации. В то же время, несмотря на проводимое лечение, у пациентов, перенесших психоз, сохраняется высокая проницаемость гематоэнцефалического барьера, выраженный дефицит нейротрофического фактора BDNF, не происходит полной нормализации баланса в системе ПОЛ-АОС, что, вероятно, требует дополнительных, более продолжительных терапевтических воздействий на выявленные нарушения.

4. С тяжестью течения алкогольного делирия по данным корреляционного анализа связаны показатели уровней в крови оснований Шиффа ($R=0,56$), ферритина ($R=0,62$), циркулирующих иммунных комплексов ($R=0,53$), глутатионпероксидазы ($R=-0,55$), BDNF ($R=-0,58$). Наиболее прогностически значимыми лабораторными маркерами тяжести течения алкогольного делирия по данным регрессионного анализа являются показатели уровней в крови глутатионпероксидазы, ферритина и BDNF, которые составили основу математической модели индивидуального прогноза вероятности неблагоприятного течения психоза.
5. Алкогольный делирий сопровождается значительным органическим повреждением головного мозга, что подтверждено лабораторными методами и психометрической диагностикой, которая выявляет стойкий выраженный когнитивный дефицит в постпсихотическом периоде.
6. В патогенезе алкогольного делирия и последующего органического поражения головного мозга существенную роль могут играть нейроиммунное воспаление, окислительный стресс, эндогенная интоксикация и недостаточность нейропластических ресурсов. При алкогольном делирии, вероятно, имеется каскад патологических реакций, которые взаимно усиливают и усугубляют друг друга. Одним из ключевых патогенетических звеньев может быть аутоиммунное воспаление, имеющее, в том числе, противомозговую направленность. В условиях выраженного дефицита защитных нейрорепарационных ресурсов развивается массивная нейродеструкция, что приводит к утяжелению психоза и неблагоприятному исходу.
7. При оказании лечебно-диагностической помощи больным с алкогольным делирием целесообразно проводить следующий комплекс мероприятий:
 - 7.1. Своевременно определять точную степень тяжести психоза с помощью психометрического инструмента «Методика оценки тяжести алкогольного делирия»;
 - 7.2. С помощью предложенной прогностической модели оценивать вероятность неблагоприятного течения делирия у пациента по уровням в его крови

глутатионпероксидазы, ферритина и мозгового нейротрофического фактора (BDNF);

- 7.3. Проводить лабораторную диагностику на предмет иммунологических, аутоиммунных, нейровегетативных нарушений, интенсивности процессов свободнорадикального окисления и состояния антиоксидантной системы, анализа показателей нейропластичности у больных с алкогольным делирием, и проводить своевременную терапевтическую коррекцию выявленных нарушений;
- 7.4. Больным, перенесшим алкогольный делирий проводить соответствующую терапию органической церебральной недостаточности в раннем постпсихотическом периоде.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для точного и объективного определения степени тяжести алкогольного делирия рекомендуется использовать разработанную и апробированную в настоящей работе психометрическую шкалу «Методика оценки тяжести алкогольного делирия», в частности, ее компьютерную версию с возможностью наглядной визуализации полученных результатов. Также целесообразно применение данной методики для динамического наблюдения за больным.

2. В качестве лабораторных маркеров прогноза течения алкогольного делирия рекомендуется определять в крови больных уровни глутатионпероксидазы, ферритина, мозгового нейротрофического фактора (BDNF), и с помощью разработанной прогностической модели определять вероятность неблагоприятного течения делирия у конкретного больного в целях дифференциации терапевтических подходов.

3. Больных с алкогольным делирием при поступлении в стационар необходимо обследовать лабораторным методом на предмет наличия иммунологических, аутоиммунных, нейровегетативных нарушений, интенсивности процессов свободнорадикального окисления и состояния антиоксидантной системы, анализа показателей нейропластичности и проводить своевременную коррекцию выявляемых нарушений.

4. В раннем постпсихотическом периоде больным, перенесшим алкогольный делирий необходимо проводить интенсивную терапию органической церебральной недостаточности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамов В.В., Абрамова Т.Я., Козлов В.А. Принципы вегетативной регуляции функций иммунокомпетентных клеток: фундаментальное и прикладное значение // Успехи современной биологии. - 2006. - Т. 126, №4. - С. 379-387.
2. Абрамова Т.А. Динамика интеллектуально-мнестических, эмоциональных нарушений и астенических расстройств у больных, перенесших алкогольный делирий: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 2006. - 46 с.
3. Алексеева Д.Н. Иммунологические расстройства и их коррекция у больных хроническим алкоголизмом : дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005. – 150 с.
4. Алиев З.Н. Современные клинические особенности алкогольного делирия и роль нейромедиаторных аминокислот в его патогенезе : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001. – 25 с.
5. Алкоголизм: Руководство для врачей / Под ред. Г.В. Морозова, В.Е. Рожнова, Э.А. Бабаяна - М.: Медицина, 1983. - 432 с.
6. Альтшулер В.Б. Алкоголизм. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 264 с.
7. Альтшулер В.Б., Серова Л.А., Кравченко С.Л. и др. Церебральная атрофия у больных алкоголизмом в аспекте типологии заболевания // Наркология. - 2014. - № 9 (153). - С. 17-27.
8. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лабораторное дело. – 1988. - №11. – 41-43.
9. Андрианова Е.Д., Дамулин И.В., Сиволап Ю.П. Когнитивные расстройства при алкоголизме // Наркология. - 2013. - № 6 (138). - С. 79-85.
10. Анохина И.П., Веретинская А.Г., Кузнецова М.Н. и др. Дофамин, кортизол и адренкортикотропный гормон в крови и спинномозговой жидкости больных с алкогольным абстинентным синдромом и алкогольным делирием // Вопросы наркологии. – 2014. – № 3. – С. 73-81.

11. Анохина И.П., Коган Б.М. Нарушения различных звеньев регуляции катехоламиновой нейромедиации при алкоголизме // Вопросы наркологии. – 1988. – №3. – С. 3-6.
12. Антипова Л.А. Клиника алкоголизма, осложненного делириями. (Сравнительное исследование) : дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 161 с.
13. Антипова Л.А. Факторы, влияющие на развитие алкогольного делирия / Вопросы наркологии. - 2008. - №5.- С. 20-26.
14. Антонова О.М. Нейроспецифическая енолаза и ее роль в механизмах антительной агрессии в мозг : дис. ... канд. мед. наук. - М, 1997. – 127 с.
15. Афанасьев В.В. Алкогольный абстинентный синдром. – СПб. : Интермедика, 2002. – 336 с.
16. Бабин К.А. Особенности обмена биогенных аминов и свободнорадикального окисления при алкогольном делирии с сопутствующим вирусным гепатитом С : дис. ... канд. мед. наук. - Челябинск, 2014. - 135 с.
17. Бабин К.А., Виноградов Д.Б., Изаровский Б.В. Соотношение между обменом биогенных аминов и окислительным стрессом при алкогольном делирии, отягощенном полинейропатией // Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева. – 2014. – Т. XLVI. – № 1. – С. 8-11.
18. Бишева И.В., Гамалея Н.Б., Дмитриева И.Г. и др. Динамика показателей оксидантного стресса, системы антиоксидантной защиты, эндогенной интоксикации и биохимических маркеров поражения печени у больных алкоголизмом при лечении иммуномодулятором полиоксидонием // Наркология. - 2007. - Т. 6, №7 (67). – С. 40-45.
19. Блейхер В.М., Крук И.В., Боков С.Н. Клиническая патопсихология. Руководство для врачей и клинических психологов. М., Воронеж. - 2002. - 512 с.
20. Богданова И.В. Роль дофамина в механизмах формирования некоторых расстройств ЦНС и состояний зависимости: обзор литературы // Украинский вестник психоневрологии. - 2011. - № 19. - Вып. 2 (67). - С. 5-8.

21. Бойко Е.Р., Колесников М.А., Вахнина Н.А. и др., Молекулярные механизмы процессов свободнорадикального окисления в динамике острых алкогольных психозов у жителей Крайнего Севера // Наркология. – 2006. – Т.5, №11 (59). – С. 40-44.
22. Бохан Н.А. Иммунологические аспекты алкоголизма. Медико-биологические и социальные аспекты наркологии. – М., 1997. – С. 15-17.
23. Бохан Н.А., Иванова С.А. Окислительный стресс при алкоголизме: возможности метаболической коррекции на этапе формирования ремиссии // Наркология. – 2010. – №10. – С. 45-49.
24. Бохан Н.А., Лесников О.И., Погосов А.В. Алкогольный делирий у больных, проживающих в экологически неблагоприятном регионе (клиника, терапия) // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2016. – № 1 (90). – С. 19-25.
25. Бохан Н.А., Прокопьева В.Д. Молекулярные механизмы влияния этанола и его метаболитов на эритроциты *in vitro* и *in vivo*. – Томск : Изд-во Том. ун-та, 2004. – 166 с.
26. Бохан Н.А., Прокопьева В.Д., Иванова С.А. и др., Окислительный стресс и его коррекция у больных алкогольной зависимостью (итоги исследований в НИИ психического здоровья Томского НИМЦ) // Вопросы наркологии. - 2018. - №3. - С. 27-59.
27. Брейдо Е.В. Изменения функции и структуры печени при алкогольном делирии // Вопросы клинической гепатологии. - 1991. - С. 23-30.
28. Брюн Е.А., Агибалова Т.В., Бедина И.А. и др. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ. Абстинентное состояние (синдром отмены) с делирием. Клинические рекомендации. Проект. // Наркология. – 2018. – Т.17, №11. – С. 3-27.
29. Буторина Н.Е., Буторин Г.Г. Ранний алкоголизм и коморбидная соматическая патология в подростковом возрасте // Тюменский медицинский журнал. – №1. – 2011. – С. 27-28.
30. Ветлугина Т.П., Черенько В.Б., Бохан Н.А. и др. Система иммунитета при алкоголизме (состояние отмены с делирием) // Актуальные

вопросы психиатрии: Мат-лы VIII науч. отчет. сессии НИИ ПЗ ТНЦ СО РАМН / Под ред. акад. РАМН В.Я. Семке. Томск. 1997. Вып. 8. С. 93-94.

31. Виноградов Д.Б. Соотношение между свободно-радикальным окислением и уровнем антиоксидантной защиты при алкогольном делирии и его немедикаментозной коррекции : дис. ... канд. мед. наук. – Челябинск, 2011. – 119 с.

32. Виноградов Д.Б., Бабин К.А. Продукция катехоламинов и окислительный стресс при алкогольном делирии // Непрерывное медицинское образование и наука. - Том 12. - №4. - 2017. - С. 20-23.

33. Виноградов Д.Б., Бабин К.А., Изаровский Б.В. и др. Соотношение между уровнем биогенных аминов, активностью тромбоцитарной MAO-B и свободнорадикальным окислением в условиях алкогольного делирия // Наркология. – 2013. – Т. 12, № 3 (135). – С. 49-52.

34. Виноградов Д.Б., Изаровский Б.В. Гиперпродукция катехоламинов как фактор индукции окислительного стресса при алкогольном делирии // Практическая медицина. – 2015. – № 5 (90). – С. 16-19.

35. Виноградов Д.Б., Синицкий А.И. Лабораторные предикторы тяжести алкогольного делирия // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 4-2. – С. 9-13.

36. Галанкин Л.Н., Ливанов Г.А., Буров В.В. Алкогольный делириозный шок. – СПб., 2004. – 215 с.

37. Говорин Н.В. Психопатологические и нейровегетативные взаимоотношения в клинике алкогольного делирия : автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 1983. – 25 с.

38. Говорин Н.В., Сахаров А.В. Алкогольная смертность. – Томск : Иван Федоров, 2012. – 164 с.

39. Говорин Н.В., Сахаров А.В. Алкогольное бремя соматического стационара. – Томск : Изд-во «Иван Федоров», 2010. – 160 с.

40. Гомазков О.А. Нейротрофические факторы мозга. Справочно-информационное издание. Электронная версия. – М., 2004. – 311 с.

41. Гофман А.Г. Алкогольный делирий: клиника // Вопросы наркологии. – 2013. – № 5. – С. 113-122.
42. Гофман А.Г. Алкогольный делирий: формы делирия и терапия // Вопросы наркологии. – 2013. – № 5. – С. 123-134.
43. Гофман А.Г. Клиническая наркология. – М.: Медицинское информационное агентство. – 2017. – 376 с.
44. Гофман А.Г., Бегунов В.И. Проблема лечения больных алкогольными психозами / В сборнике: Вопросы профилактики, клиники и лечения алкоголизма и неалкогольных наркоманий. Материалы научно-практической конференции для республиканских, краевых и областных наркологов РСФСР. – Москва. – 1975. – С. 175-185.
45. Гофман А.Г., Бегунов В.И. Роль различных факторов в возникновении и течении белой горячки / В сборнике: Вопросы клиники, патогенеза и лечения алкоголизма. Труды Московского научно-исследовательского института психиатрии. – Москва. – 1980. – С. 61-71.
46. Гофман А.Г., Кожинова Т.А., Орлова М.А. Алкогольные психозы и их классификация в МКБ-10 // Социальная и клиническая психиатрия. – 2014. – Т. 24, № 3. – С. 37-41.
47. Гофман А.Г., Кожинова Т.А., Яшкина И.В. К вопросу о классификации и неточностях обозначения психических расстройств при болезнях зависимости // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – №2. – С. 91-95.
48. Губский Л.В. Диагностика, прогностическое значение и лечение вторичных метаболических энцефалопатий у больных с алкогольным делирием // Вестн. практ. неврологии. – 1997. - №3. - С. 60-63.
49. Давыдова Т.В. Нейроиммунные механизмы в развитии алкоголизма: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1994. – 42 с.
50. Дутов А.А. ВЭЖХ-анализ метаболитов катехоламинов и серотонина в моче для рутинной лабораторной практики // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. - №2. - С. 18-21.

51. Евсеев В.А. Антитела к нейромедиаторам в механизмах нейроиммунопатологии. – М. : Изд-во РАМН, 2007. - 145 с.
52. Евсеев В.А. Иммунологические парадоксы алкоголизма - перспективы иммунотерапии // Иммунология. – 1990. – №2. – С. 4-8.
53. Ерохин Ю.А. Патологическая анатомия алкогольной болезни : дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2009. – 270 с.
54. Забродина Е.С. Клинико-биохимические соотношения при алкогольном абстинентном синдроме, острых алкогольных психозах и на этапе формирования терапевтической ремиссии : дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 189 с.
55. Зайковский В.В. Детоксикация при острых отравлениях этанолом, осложненных алкогольным абстинентным синдромом или алкогольным делирием : дис. ... канд. мед. наук. - М., 2011. – 152 с.
56. Здоровоохранение в России. 2017 : Стат. сб. / Росстат. - М., 2017. – 170 с.
57. Земсков А.М., Алексеева Д.Н. Иммунологические расстройства и их коррекция у больных алкоголизмом в абстинентном состоянии // Журнал теоретической и практической медицины. – 2004. – Т.2, №1. – С. 19-22.
58. Ивашкина С.Г. Иммунохимическое определение ферритина и его клинико-лабораторное значение при ряде патологических состояний: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - М., 1998. - 30 с.
59. Изюмина Т.А., Иванец Н.Н. Клинические предикторы развития делирия у женщин, больных алкоголизмом // Вопросы наркологии. – 2010. – № 2. – С. 42-46.
60. Имамов Ш.А. Прогностическое значение факторов риска для клиники и течения алкогольного делирия // Рос. психиатр. журн. - 2000. - № 6. - С. 19-20.
61. Иутин В.Г., Харьковской О.А., Рыхлецкий П.З. Анализ факторов, предрасполагающих к развитию делирия у больных алкоголизмом в условиях стационара // Наркология. - 2006. - № 6. - С. 8-10.

62. Калина О.М. Психоорганические нарушения при алкоголизме: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Л., 1982. – 24 с.
63. Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии и диагностика: Справочник. Медицинские лабораторные технологии / Под редакцией проф. А.И. Карпищенко. Санкт-Петербург: Интермедика. - 1999. - 656 с.
64. Кекелидзе З.И., Земсков А.П., Филимонов Б.А. Тяжелый алкогольный делирий // Русский мед. журн. – 1998. – №2. – С. 103-108.
65. Кибитов А.О., Шувалов С.А. Генетические факторы риска развития острых алкогольных психозов и судорожных припадков // Вопросы наркологии. – 2012. – № 2. – С. 97-129.
66. Киржанова В.В., Григорова Н.И., Киржанов В.Н. и др. Основные показатели деятельности наркологической службы в Российской Федерации в 2015-2016 годах: Статистический сборник. – М.: ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, 2017. – 183 с.
67. Киселев А.С., Шестаков М.Г., Назаров В.И. Взаимосвязь алкогольных психозов и смертельных отравлений алкоголем с денежными доходами населения // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2009. – №1. С. 13-18.
68. Китаев Р.Б., Куташов В.А., Шульга А.С. Абстинентное состояние с делирием, вызванное употреблением алкоголя. клиника. диагностика. лечение // Центральный научный вестник. – 2017. – Т. 2, № 3 (20). – С. 21-23.
69. Коган Б.М., Анохина И.П. Диагностическое и прогностическое значение исследования механизмов катехоламиновой нейромедиации при алкоголизме // Вопр. наркологии. - 1990. - №4. - С. 3-5.
70. Коган Б.М., Дроздов А.З., Кекелидзе З.И. и др. Экскреция свободных, связанных форм катехоламинов, их метоксипроизводных и 3, 4-диоксифенилуксусной кислоты при алкогольном делирии // Рос. психиатрический журн. – 1998. – №4. – С. 30-34.

71. Коган В.Е., Орлов О.Н., Прилипко Л.Л. Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов // Биофизика: итоги науки и техники. М., 1986. - Т. 18. - С. 195.

72. Кошкина Е.А. Мониторинг наркологической ситуации в России по итогам модернизации // Сборник трудов научно-практической конференции «Психическое здоровье: социальные, клиничко-организационные и научные аспекты». Под редакцией Г.П. Костюка. М.: Издательство: ООО «Издательский дом КДУ». - 2017. - С. 456-463.

73. Кошкина Е.А., Валькова У.В., Смирновская М.С. Современные тренды развития наркологической ситуации // Сборник трудов научно-практической конференции «Психическое здоровье человека и общества. Актуальные междисциплинарные проблемы». Под редакцией Г.П. Костюка. М.: Издательство: ООО «Издательский дом КДУ». - 2018. - С. 232-235.

74. Кошкина Е.А., Павловская Н.И., Ягудина Р.И. и др. Медико-социальные и экономические последствия злоупотребления алкоголем в Российской Федерации // Социальные аспекты здоровья населения: электронный научный журнал. [Электронный ресурс]. - 2010. № 2 (14). <http://vestnik.mednet.ru/content/view/189/30/lang,ru/>

75. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В. и др. Нейроиммунопатология: Руководство. – М.: Изд-во НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, 2003. – 438 с.

76. Кузнецова Ц.В. Клиника алкогольных энцефалопатий с грубыми интеллектуально-мнестическими нарушениями: дис. ... канд. мед. наук. - М., 2003. - 164 с.

77. Кузник Б.И., Васильев Н.В., Цыбиков Н.Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. - М: Медицина, 1989. – 320 с.

78. Кузьминов В.Н. Некоторые аспекты патогенеза, клиники и лечения алкогольного делирия // Международный мед. журн. – 2002. – Т.8, №1-2. – С. 75-78.

79. Кузьминов В.Н., Юрченко Н.П., Юрченко А.Н. Диагностические и терапевтические проблемы при острых психозах у лиц с алкогольной зависимостью // Международный медицинский журнал. – 2003. – Т.9, №3. – С. 31-33.
80. Кучин Д.Г. Патолофизиологическая роль (прогностическое значение) металлопротеидов (ферритина и церулоплазмينا) в остром периоде черепно-мозговой и черепно-лицевой травмы : дис. ... канд. мед. наук. - М., 2005. – 140 с.
81. Лебедев С.П., Ковтун Т.И., Сухова Г.К. Морфология и некоторые вопросы патогенеза алкогольной микроангиопатии // Арх.пат. – 1986. – №10. – С. 26-33.
82. Левчук Л.А., Вялова Н.М., Михалицкая Е.В. и др. Роль BDNF в патогенезе неврологических и психических расстройств // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – №6.; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28267>.
83. Лесников О.И. Психотические и когнитивные расстройства при алкоголизме: дис. ... канд. мед. наук. - Томск, 2018. - 188 с.
84. Ливанов Г.А., Лодягин А.Н., Батоцыренов Б.В. и др. Особенности интенсивной терапии алкогольного делирия // Общая реаниматология. – 2015. – Т. 11, № 5. – С. 25-33.
85. Люсов В.А., Харченко В.И., Корякин М.В. и др. Заболеваемость населения России алкоголизмом и смертность от болезней системы кровообращения и других причин смерти // Российский кардиологический журнал. - 2008. - № 4 (72). - С. 79-92.
86. Максимова И.В., Березовская М.А., Коробицина Т.В. Особенности когнитивных расстройств у лиц, перенесших алкогольный психоз с судорожным припадком // Сибирское медицинское обозрение. - 2015. - № 6 (96). - С. 85-87.
87. Малев А.Л., Захарова А.Н. Окислительная модификация белков плазмы крови как биологический маркер вероятности развития синдрома

отмены с делирием при алкогольной зависимости // Український вісник психоневрології. – 2010. – Т. 18, № 1 (62). – С. 57.

88. Малышев И.Ю. Феномен адаптационной стабилизации структур и роль в нем белков теплового шока : дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1992. - 251 с.

89. Маргулис Б.А. Защитная функция белков теплового шока семейства 70 КД : автореф. дис. ... д-ра биол. наук. - СПб., 2001. - 32 с.

90. Мингазов А.Х., Виноградов Д.Б., Бабин К.А. и др. Уровень биогенных аминов при абстинентном синдроме и алкогольном делирии // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. – 2013. – Т. 13, № 3. – С. 69-72.

91. Михайленко С.И. Иммунные нарушения у больных металкогольным делирием и их коррекция // История Сабуровой дачи: Успехи психиатрии, неврологии, нейрохирургии и наркологии. Сборник научных работ Украинского НИИ клинической и экспериментальной неврологии и психиатрии и Харьковской городской клинической психиатрической больницы №15 (Сабуровой дачи) / Под общ. ред. И.И. Кутько, П.Т. Петрюка. – Харьков, 1996. – Т.3. – С. 512-513.

92. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М.: Новый цвет, 2001. – 237 с.

93. Надеждин А.В., Федоров М.В., Колгашкин А.Ю. и др. Опыт проектирования и создания электронной истории болезни наркологического пациента // Наркология. - 2011. - Т. 10, № 7 (115). - С. 40-49.

94. Начаров П.В. Прогностическое значение белков теплового шока при ВИЧ-инфекции : дис. ... канд. мед. наук. - СПб., 1996. – 171 с.

95. Нельсон А.И. Клиническая систематика ургентной патологии у пациентов подразделений психореаниматологии // Вопросы социальной и клинической психиатрии и наркологии. Сборник научных работ, посвященный 20-летию организации кафедры психиатрии и наркологии факультета

последипломного образования МГСМУ / Под ред. Б.Д. Цыганкова. – М., 2002. – С. 150-152.

96. Немцов А.В. Российская смертность в свете потребления алкоголя // Демографическое обозрение. - 2015. - Т. 2. - №4. - С. 111-135.

97. Новиков Е.М., Левочкина О.В. Алкогольные психозы у лиц молодого возраста и подростков // Наркология. – 2011. – №3. – С. 74-80.

98. Паначев И.В. Особенности свободно-радикального окисления при тяжелом алкогольном делирии с сопутствующей алкогольной полинейропатией : дис. ... канд. мед. наук. - Челябинск, 2012. - 124 с.

99. Панченко Л.Ф., Врублевский А.Г., Брюн Е.А. и др. Иммунохимическое изучение состояния гемато-энцефалического барьера в наркологической клинике // Вопросы наркологии. – 1994. – №3. – С. 45-48.

100. Панченко Л.Ф., Теребилина Н.Н., Наумова Т.А. и др. Комплексная оценка содержания в сыворотке крови естественных аутоантител у лиц с алкогольной зависимостью // Наркология. – 2009. – №7. – С. 49-53.

101. Пауков В.С., Воронина Т.М., Кириллов Ю.А. и др. Структурно-функциональные основы алкогольной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2018. - Т. 28. - №5. - С. 7-17.

102. Перегуд Д.И., Панченко Л.Ф., Гуляева Н.В. Дисбаланс нейротрофического фактора мозга (BDNF) как фактор патогенеза алкогольной зависимости // Вопросы наркологии. - 2016. - №9-10. - С. 29-41.

103. Перфильев П.Р., Виноградов Д.Б., Паначев И.В. Взаимосвязи между окислительной модификацией белков плазмы крови и нарушениями обмена катехоламинов при алкогольном делирии // Медицинская наука и образование Урала. – 2014. – Т. 15, № 3 (79). – С. 32-34.

104. Перфильев П.Р., Виноградов Д.Б., Паначев И.В. и др., Особенности окислительного стресса и содержание кортизола в крови пациентов с абстинентным состоянием, осложненным развитием алкогольного

делирия // Медицинская наука и образование Урала. – 2014. – Т. 15, № 4 (80). – С. 115-117.

105. Погосов А.В., Лесников О.И. О целесообразности оценки и терапии когнитивных расстройств на постпсихотическом этапе алкогольного делирия // Вопросы наркологии. - 2018. - №4 (164). - С. 47-59.

106. Погосов А.В., Лесников О.И., Лентюгова Г.М. Когнитивные расстройства на постпсихотическом этапе алкогольного делирия (с учетом разновидности употребляемого алкоголя) / Сборник научных трудов «Университетская наука: взгляд в будущее» по материалам Международной научной конференции, посвященной 83-летию Курского государственного медицинского университета: в 2х томах. Под редакцией В.А. Лазаренко. - 2018. - Т. 1. - С. 85-88.

107. Пономарев А.Д. Анализ иммуномодулирующих эффектов белков теплового шока 70 кДа : автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 2005. - 26 с.

108. Попова Н.К., Ильчибаева Т.В., Науменко В.С. Нейротрофические факторы (BDNF, GDNF) и серотонинергическая система мозга // Биохимия. – 2017. - Т. 82, Вып. 3. - С. 449-459.

109. Портнов А.А., Пятницкая И.Н. Клиника алкоголизма. - Л.: Медицина. Ленинградское отделение. - 1973. - 368 с.

110. Прокопьева В.Д., Ветлугина Т.П., Ярыгина Е.Г. и др., Оценка периферических маркеров окислительного стресса у больных алкоголизмом // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018. №9. С. 69-73.

111. Прокопьева В.Д., Тюлина О.В. Окислительный стресс при алкоголизме. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2004. – №2 (32). С. 61-66.

112. Психические расстройства и расстройства поведения (F00-F99) (Класс V МКБ-10, адаптированный для использования в Российской Федерации). - М.: Минздрав России, 1998. – 511 с.

113. Резепов Н.А., Скрипкин Ю.В., Улиткина О.Н. и др. Предикторы тяжести течения и продолжительности лечения сепсис-ассоциированного делирия // *Общая реаниматология*. – 2017. – Т. 13, №6. – С. 28-37.

114. Ржевская Н.К., Куташов В.А. Клиника и диагностика алкогольных психозов // *Центральный научный вестник*. – 2016. – Т. 1, № 13. – С. 31-34.

115. Романов К.Д. Клинико-эпидемиологический анализ стационарного контингента больных с металкогольными психозами: дис. ... канд. мед. наук. - М., 2010. - 194 с.

116. Салманов А.А. Патологические нарушения в ЦНС при острых алкогольных психозах // *Загальна патологія та патологічна фізіологія*. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 22-25.

117. Сахаров А.В. Эпидемиологическая ситуация по алкогольной зависимости в Забайкальском крае (модель изучения и система мониторинга) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 2012. – 46 с.

118. Сахаров А.В., Говорин Н.В., Викулова Е.А. Состояние когнитивных функций у больных алкоголизмом при разных вариантах синдрома отмены алкоголя // *Наркология*. - 2014. - Т. 13, № 9 (153). - С. 13-16.

119. Сахаров А.В., Голыгина С.Е. Социально-демографические и клинические характеристики больных алкоголизмом, перенесших алкогольный делирий // *Забайкальский медицинский вестник*. – 2015. – № 4. – С. 38-43.

120. Сахаров А.В., Голыгина С.Е., Терешков П.П. Динамика некоторых показателей эндотелиальной дисфункции и нейромаркеров у больных алкогольной зависимостью при синдроме отмены алкоголя, неосложненном и осложненном делирием // *Вопросы наркологии*. – 2017. – № 10 (158). – С. 53-63.

121. Селедцов А.М. Корреляции между характером психоорганических расстройств и состоянием системы окисления липидов в динамике течения различных видов наркотоксикоманий и алкоголизма // *Вопр. наркологии*. - 1994. - №2. - С. 33-37.

122. Семенова А.В. Иммуноферментный анализ нейроспецифической енолазы на основе моноклональных антител в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера при нервно-психических заболеваниях // Рос. психиатр. журн. – 2000. - № 4. - С. 15-19.
123. Сиволап Ю.П., Дамулин И.В., Савченков В.А. и др. Когнитивные расстройства у лиц, злоупотребляющих алкоголем // Наркология. – 2007. - №3 – С. 51-52.
124. Сиволап Ю.П. Злоупотребление алкоголем и фармакотерапия алкоголизма // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2014. - № 3. - С.4-9.
125. Сиволап Ю.П., Дамулин И.В., Менделевич С.В. Психические нарушения в постпсихотическом периоде алкогольной белой горячки // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2011. -№11. - Вып. 2. - С. 28-29.
126. Сиволап Ю.П., Савченков В.А., Янушкевич М.В. Алкогольное поражение нервной системы: систематика, патогенез, подходы к лечению // Наркология. – 2014. – Т. 13, № 2 (146). – С. 52-57.
127. Симонова А.В., Карабиненко А.А., Ганин Д.И. и др. Клинико-диагностическое значение комплексной оценки аутоиммунитета у пациентов с алкогольной и наркотической зависимостью // Наркология. – 2011. – №7. – С. 61-67.
128. Слуцкий Э.В. Клиника и лечение атипичных форм алкогольного делирия: дис. ... канд. мед. наук. - Москва, 2005. - 137 с.
129. Смирнов Е.С. Делирий. Эволюция взглядов // Российский психиатрический журнал. – 2015. – №5. – С. 64-72.
130. Солонский А.В., Прокопьева В.Д., Ярыгина Е.Г. Нейроморфологические и молекулярные эффекты этанола // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2018. – №2 (99). – С. 28-32. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-28-32](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-28-32)
131. Сторожок С.А., Панченко Л.Ф., Филиппович Ю.Д. и др. Изменения физико-химических свойств биологических мембран при развитии

толерантности к этанолу // Вопросы медицинской химии. – 2001. – Т.47, №2. – С. 198-208.

132. Стрельчук И.В. Интоксикационные психозы. - М.: Медицина, 1970. - 380 с.

133. Сумная Д.Б. Изучение динамики про- и противовоспалительных гуморальных факторов в спинномозговой жидкости и периферической крови в остром периоде черепно-мозговой травмы (экспериментально-клиническое исследование) : дис. ... д-ра мед. наук. – Челябинск, 2003. – 320 с.

134. Таганович А.Д., Олецкий Э.И., Котович И.Л. Патологическая биохимия. - М.: Бином, 2013. - 448 с.

135. Титова Е.Ю., Цветков Д.С. Современные стратегии профилактики и лечения делирия в отделениях реанимации и интенсивной терапии // Медицинский алфавит. – 2015. – Т. 2, № 9. – С. 15-22.

136. Уваров И.А. Алкогольные психозы (эпидемиология, клиника, течение и лечение) / И.А. Уваров, Н.Н. Иванец / Ижевск, 2012. – 292 с.

137. Уваров И.А. Эпидемиология, клиника, течение и лечение алкогольных психозов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2009. – 38 с.

138. Узбеков М.Г. Перекисное окисление липидов и антиоксидантные системы при психических заболеваниях. Сообщение II. // Социальная и клиническая психиатрия. - 2015. - Т. 25, № 4. - С. 92-101.

139. Узбеков М.Г. Перекисное окисление липидов и антиоксидантные системы при психических заболеваниях. Сообщение III. // Социальная и клиническая психиатрия. - 2016. - Т. 26, № 2. - С. 91-96.

140. Усоев В.М., Орлова Н.А. Алкогольный делирий как актуальная проблема наркологии // Статья в сборнике трудов II Международной научной конференции Актуальные проблемы экологии в XXI веке. Изд-во: ООО АРКАИМ. - 2015. - С. 171-178.

141. Филимоненко Ю.И., Тимофеев В.И. Тест Д. Векслера. Диагностика структуры интеллекта. (взрослый вариант.) - СПб: ГП «ИМАТОН», 2004. - 112 с.

142. Хаитов Р.М. Иммунология: учебник для студентов медицинских вузов / Р.М. Хаитов. – М. : ГЭОТАР-Медиа. 2006. – 320 с.

143. Цейликман В.Э., Бабин К.А., Виноградов Д.Б. и др. Особенности окислительного стресса у больных алкогольным делирием, инфицированных вирусами гепатита С и иммунодефицита человека // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94, № 5. – С. 778-781.

144. Цыбиков Н.Н., Цыбикова Е.А. Нейроиммунные взаимоотношения в патогенезе алкогольного делирия // Забайкальский медицинский вестник. – 2008. – № 1. – С. 19-21.

145. Цыбикова Е.А. Некоторые аспекты патогенеза нейроиммунных нарушений при алкогольном делирии : дис. ... канд. мед. наук. – Чита, 2008. – 110 с.

146. Цыганков Б.Д. Психофармакотерапия в системе лечения алкогольных психозов / Материалы науч.-метод. конф. «Актуальные проблемы металкогольных (алкогольных) психозов. Диагностика, клиника и лечение». - М.: МГОУ. - 2005. - С. 172-179.

147. Черенков А.А., Уваров И.А., Обухов Н.Г. Коморбидность при тяжелых формах delirium tremens / В сборнике: Актуальные вопросы психологии здоровья и психосоматики. Материалы V Всероссийской научно-практической конференции. 2017. С. 192-198.

148. Черенько В.Б. Состояние системы иммунитета у больных алкоголизмом с экзогенно-органическими поражениями головного мозга: дис. ... канд. мед. наук. - Томск, 1994. – 213 с.

149. Чуркин А.А., Мартюшов А.Н. Практическое руководство по использованию МКБ-10 в психиатрии и наркологии. - М. : МегаПро, 2010. – 132 с.

150. Шабанов П.Д., Калишевич С.Ю. Биология алкоголизма. – Санкт-Петербург: Лань. – 1998. – 272 с.

151. Шаманская М.Г. Иммунологическая реактивность у больных в структуре алкогольного цикла : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Чита, 2009. – 20 с.

152. Шорманов С.В. Структурные изменения головного мозга больных хроническим алкоголизмом // Архив патологии. - 2006. – Т.68, №1. – С. 19-22.
153. Шорманова Н.С., Шорманов С.В. Влияние некоторых экстремальных факторов на мозг человека // Теоретические и прикладные аспекты современной науки. - 2015. - № 9-3. - С. 89-91.
154. Шувалов С.А., Чупрова Н.А., Бродянский В.М. и др. Клинические и генетические маркеры риска развития острых алкогольных психозов и судорожных припадков у больных алкогольной зависимостью // Российский психиатрический журнал. – 2014. – № 6. – С. 41-50.
155. Ялонецкий И.З., Камкичёва В.К., Ерошевич Е.В. Метаболические сдвиги на фоне состояния отмены алкоголя, осложненного делирием // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2017. – № 4 (56). – С. 20-27.
156. Aakerlund L.P., Rosenberg J. Writing disturbances: An indicator for postoperative delirium // Int. J. Psych. Med. - 1994. - Vol. 24 (3). - P. 245-257.
157. Adachi J., Mizoi Y., Fukunaga T. et al. Degrees of alcohol intoxication in 117 hospitalized cases // J. Stud. Alcohol. - 1991. – Vol. 52. – P. 448-453.
158. Adamis D., Reich S., Treloar A. et al. Dysgraphia in elderly delirious medical inpatients // Aging Clinical and Experimental Research. - 2006. - Vol. 18(4). - P. 334-339.
159. Adamis D., Sharma N., Whelan P.J., Macdonald A.J. Delirium scales: A review of current evidence // Aging & Mental Health. - 2010. - Vol. 14. - P. 543-555.
160. Ahmadi A., Pearlson G.D., Meda S.A. et al. Influence of alcohol use on neural response to Go/No-Go task in college drinkers // Neuropsychopharmacology. – 2013. – Vol. 38. – P. 2197-2208.
161. Albert M.S., Levkoff S.E., Reilly C. et al. The delirium symptom interview: An interview for the detection of delirium symptoms in hospitalized patients // J. Geriatric Psych. Neurol. - 1992. - Vol. 5 (1). - P. 14-21.

162. Alfonso-Loeches S., Pascual-Lucas M., Blanco A.M. et al. Pivotal role of TLR4 receptors in alcohol-induced neuroinflammation and brain damage // *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* – 2010. – Vol. 30. – P. 8285-8295.
163. Amato L., Minozzi S., Davoli M. Efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of the Alcohol Withdrawal Syndrome // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2011; CD008537. Epub 2011/06/17.
164. Amato L., Minozzi S., Vecchi S., Davoli M. Benzodiazepines for alcohol withdrawal // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2010. - CD005063.
165. Aroor A.R., Baker R.C. Ethanol-induced apoptosis in human HL-60 cells // *Life Sci.* – 1997. – Vol.61. – P. 2345-2350.
166. Arts N.J., Walvoort S.J., Kessels, R.P. Korsakoff's syndrome: a critical review // *Neuropsychiatric disease and treatment.* – 2017. – Vol. 13. – P. 2875-2890. doi:10.2147/NDT.S130078
167. Athen D., Beckann H. Klinik und Therapie des delirium tremens // *Internist.* - 1981. - Vol. 22. - P. 43-45.
168. Athen D., Beckmann H., Ackenheil M., et. al. Biochemical investigations into the alcoholic delirium: alterations of biogenic amines // *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten.* - 1977. - Vol. 224 (2). - P. 129-140.
169. Aurell A., Rosengren L.E., Karlsson B. et al. Determination of S-100 and glial fibrillary acidic protein concentrations in cerebrospinal fluid after brain infarction // *Stroke.* - 1991. Vol. 22. - P. 1254-1258.
170. Autry A.E., Monteggia L.M. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders // *Pharmacol. Rev.* - 2012. - Vol. 64 (2). - P. 238-258.
171. Barone F.C., Clark R.K., Price W.J. et al. Neuron-specific enolase increases in cerebral and systemic circulation following focal ischemia // *Brain Res.* - 1993. - V. 623 (1) - P. 77-82.
172. Barrons R., Roberts N. The role of carbamazepine and oxcarbazepine in alcohol withdrawal syndrome // *J. Clin. Pharm Ther.* - 2010. - Vol. 35. - P. 153-167.
173. Bates A.T., Alici Y. Understanding and treating delirium // *Neurology Times.* - 2014. - Vol. 123. - P. 1-11.

174. Bayard M., McIntyre J., Hill K.R. et al. Alcohol withdrawal syndrome // *Am Fam Physician.* – 2004. – Vol. 69. – P. 1443-1450.
175. Beauchesne É. Stress oxydatif cérébrovasculaire et rupture de la barrière hémato-encéphalique dans le syndrome de Wernicke-Korsakoff expérimental / Thèse ... grade de Philosophiæ Doctor (Ph.D.). - Université de Montréal. – 2010 – P. 201.
176. Benton A.L. La signification des tests de retention visuelle dans la diagnostic clinique // *Rev. Psychol. Appl.* - 1952. - № 2. - P. 151-179.
177. Berggren D., Gustafson Y., Eriksson B. et al., Postoperative confusion after anesthesia in elderly patients with femoral neck fractures // *Anesthesia & Analgesia.* - 1987. - Vol. 66 (6). - P. 497-504.
178. Berggren U., Fahlke C., Berglund K.J. et al. Thrombocytopenia in early alcohol withdrawal is associated with development of delirium tremens or seizures // *Alcohol Alcohol.* – 2009. – Vol. 44. – P. 382-386.
179. Bettin K.M., Maletta G.J., Dysken M.W. et al. Measuring delirium severity in older general hospital inpatients without dementia. The Delirium Severity Scale // *Am. J. Geriatric Psychiatry.* - 1998. - Vol. 6 (4). - P. 296-307.
180. Bharosay A., Bharosay V.V., Varma M. et al. Correlation of brain biomarker neuron specific enolase (NSE) with degree of disability and neurological worsening in cerebrovascular stroke. // *Indian J. Clin. Biochem.* – 2012. – Vol. 27 (2). – P. 186-190.
181. Bianchi M.E. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger // *J. Leukoc. Biol.* – 2007. – Vol. 81. – P. 1-5.
182. Bielka K., Kuchyn I., Glumcher F. Addition of dexmedetomidine to benzodiazepines for patients with alcohol withdrawal syndrome in the intensive care unit: a randomized controlled study // *Ann. Intensive Care.* - 2015. - Vol.5:33. Epub 2015/11/04.
183. Blednov Y.A., Ponomarev I., Geil C. et al. Neuroimmune regulation of alcohol consumption: behavioral validation of genes obtained from genomic studies // *Addict. Biol.* – 2012. – Vol. 17. – P. 108-120.

184. Bleich S., Bayerlein K., Hillemacher T. An assessment of the potential value of elevated homocysteine in predicting alcohol-withdrawal seizures // *Epilepsia*. – 2006. – Vol. 47. – P. 934–938.
185. Bonhomme V., Hans P., Collette J., et al. Neuron-specific enolase as a marker of in vitro neuronal damage. Part I: Assessment of neuron-specific enolase as a quantitative and specific marker of neuronal damage // *J. Neurosurg. Anesthesiol.* - 1993. - Vol. 5 (2). - P. 111-116.
186. Bonnet U., Hamzavi-Abedi R., Specka M. et al. An open trial of gabapentin in acute alcohol withdrawal using an oral loading protocol // *Alcohol. Alcohol.* - 2010. - Vol.45. - P. 143-145.
187. Bonnet U., Lensing M., Specka M., Scherbaum N. Comparison of two oral symptom-triggered pharmacological inpatient treatments of acute alcohol withdrawal: clomethiazole vs. clonazepam // *Alcohol.* - 2011. - Vol.46. - P. 68-73.
188. Boutros N., Der-Avakian A., Semenova S. et al. Risky choice and brain CRF after adolescent ethanol vapor exposure and social stress in adulthood // *Behav. Brain Res.* – 2016. – Vol. 311. – P. 160-166.
189. Boutros N., Semenova S., Liu W. et al. Adolescent intermittent ethanol exposure is associated with increased risky choice and decreased dopaminergic and cholinergic neuron markers in adult rats // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2014. – Vol. 18 (2). – pyu003.
190. Braillon A. Management of alcohol withdrawal and nicotine replacement therapy // *Am. J. Emerg. Med.* – 2017. – Vol. 35 (12). – P. 1956.
191. Brathen G., Brodtkorb E., Helde G. et al. The diversity of seizures related to alcohol use. A study of consecutive patients // *Eur. J. Neurol.* 1999. – Vol. 6. – P. 697-703.
192. Breitbart W., Rosenfeld B., Roth A. et al. The Memorial Delirium Assessment Scale // *Journal of Pain and Symptom Management.* - 1997. - Vol.13 (3). - P. 128-137.
193. Brites D., Fernandes A. Neuroinflammation and depression: microglia activation, extracellular microvesicles and microRNA dysregulation // *Front. Cell Neurosci.* – 2015. – Vol. 9. – P. 476.

194. Broadhurst C. Neuroendocrine markers in delirium // Conference Old Age Psychiatrist. – 2001. – Suppl. 23. – P. 3.
195. Brotherton A.L., Hamilton E.P., Kloss H.G. et al. Propofol for Treatment of Refractory Alcohol Withdrawal Syndrome: A Review of the Literature // Pharmacotherapy. – 2016. – Vol. 36 (4). – P. 433-442.
196. Brubaker S.W., Bonham K.S., Zanoni I. et al. Innate immune pattern recognition: a cell biological perspective // Annu. Rev. Immunol. – 2015. – Vol. 33. – P. 257-290.
197. Burapakajornpong N., Maneeton B., Srisurapanont M. Pattern and risk factors of alcohol withdrawal delirium // J Med Assoc Thai. – 2011. – Vol. 94. – P. 991-997.
198. Busardo F.P., Kyriakou C., Napoletano S. et al. Clinical applications of sodium oxybate (GHB): from narcolepsy to alcohol withdrawal syndrome // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. - 2015. - Vol.19. - P. 4654-4663.
199. Butovsky O., Ziv Y., Schwartz A. et al. Microglia activated by IL-4 or IFN-gamma differentially induce neurogenesis and oligodendrogenesis from adult stem/progenitor cells // Mol. Cell. Neurosci. – 2006. – Vol. 31. – P. 149-160.
200. Cacchione P.Z. Four acute confusion assessment instruments: Reliability and validity for use in long-term care facilities // J. Gerontological Nursing. - 2002. - Vol. 28 (1). - P. 12-19.
201. Caputo F., Skala K., Mirijello A. et al. Sodium oxybate in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized double-blind comparative study versus oxazepam. The GATE 1 trial // CNS Drugs. - 2014. - Vol. 28. - P. 743-752.
202. Chandrasekar A., Aksan B., Heuvel F.O. et al. Neuroprotective effect of acute ethanol intoxication in TBI is associated to the hierarchical modulation of early transcriptional responses // Exp. Neurol. – 2018. – Vol. 302. – P. 34-45.
203. Chandrasekar A., Heuvel F.O., Palmer A. Acute ethanol administration results in a protective cytokine and neuroinflammatory profile in traumatic brain injury // Int. Immunopharmacol. – 2017. – Vol. 51. – P. 66-75.

204. Chang M.P., Nonnan D.C. Ethanol impairs major histocompatibility complex (MHC) class II molecule-mediated T-cell response in alcohol consuming mice // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* – 1999. – Vol.21. – P. 65-87.
205. Chen Z., Jalabi W., Hu W. et al. Microglial displacement of inhibitory synapses provides neuroprotection in the adult brain // *Nat. Commun.* – 2014. – Vol. 5. – P. 4486.
206. Chen Z., Trapp B.D. Microglia and neuroprotection // *J. Neurochem.* – 2016. – Vol. 136 (Suppl. 1). – P. 10-17.
207. Coleman L.G., Liu W., Oguz I et al. Adolescent binge ethanol treatment alters adult brain regional volumes, cortical extracellular matrix protein and behavioral flexibility // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2014. – Vol. 116. – P. 142-151.
208. Collier S.D., Wu W.J., Pruett S.B. Endogenous glucocorticoids induced by a chemical stressor (ethanol) in the spleen in B6C3F1 mice // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 148. – P. 176-182.
209. Colton C., Wilcock D.M. Assessing activation states in microglia // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* – 2010. – Vol. 9. – P. 174-191.
210. Colton C.A. Heterogeneity of microglial activation in the innate immune response in the brain // *J. Neuroimmune Pharmacol.* – 2009. – Vol. 4. – P. 399-418.
211. Connor D., English W. Delirium in intensive care // *Anaesthesia Tutorial of the Week* 232. 2011. - P. 1-13.
212. Connor J.R., Benkovic S.A. Iron regulation in the brain: histochemical, biochemical, and molecular considerations // *Ann Neurol.* - 1992. - Vol.32, Suppl. - P. 51-61.
213. Corazza, G.R., Addolorato, G., Biagi, F. et al. Splenic function and alcohol addiction // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1997. – Vol.21. – P. 197-200.
214. Cosgrove K.P., Krantzler E., Frohlich E.B. et al. Dopamine and serotonin transporter availability during acute alcohol withdrawal: effects of comorbid tobacco smoking // *Neuropsychopharmacology.* – 2009. – Vol. 34. – P. 2218–2226.

215. Crews F.T. Alcohol and neurodegeneration // *CNS Drug Rev.* – 1999. – Vol. 5. – P. 379-394.
216. Crews F.T., Bechara R., Brown L.A. et al. Cytokines and alcohol. // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2006. – Vol. 30, №4. – P. 720-730.
217. Crews F.T., Braun C.J., Hoplight B. et al. Binge ethanol consumption causes differential brain damage in young adolescent rats compared with adult rats // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2000. – Vol. 24. – P. 1712-1723.
218. Crews F.T., Collins M.A., Dlugos C. et al. Alcohol-induced neurodegeneration: when, where and why? // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2004. – Vol. 28. – P. 350-364.
219. Crews F.T., Nixon K. Mechanisms of neurodegeneration and regeneration in alcoholism // *Alcohol Alcohol.* – 2008. – Vol. 44 (2). – P. 115-27.
220. Crews F.T., Nixon K., Kim D. et al. BHT blocks NF-kappaB activation and ethanol-induced brain damage // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2006. – Vol. 30. – P. 1938-1949.
221. Crews F.T., Qin L., Sheedy D. et al. High mobility group box 1/toll-like receptor danger signaling increases brain neuroimmune activation in alcohol dependence // *Biol. Psychiatry.* – 2013. – Vol. 73. – P. 602-612.
222. Crews F.T., Vetreno R.P. Mechanisms of neuroimmune gene induction in alcoholism // *Psychopharmacology.* – 2016. – Vol. 233. – P. 1543-1557.
223. Crews F.T., Vetreno R.P. Neuroimmune basis of alcoholic brain damage // *Int. Rev. Neurobiol.* – 2014. – Vol. 118. – P. 315-357.
224. Crews F.T., Vetreno R.P., Broadwater M.A., Robinson D.L. Adolescent alcohol exposure persistently impacts adult neurobiology and behavior // *Pharmacol. Rev.* – 2016. – Vol. 68. – P. 1074-1109.
225. Crews F.T., Walter T.J., Coleman L.G. Jr., Vetreno R.P. Toll-like receptor signaling and stages of addiction // *Psychopharmacology (Berl).* – 2017. – Vol. 234 (9-10). – P. 1483-1498.
226. Crews F.T., Zou J., Qin L. Induction of innate immune genes in brain create the neurobiology of addiction // *Brain Behav. Immun.* – 2011. – Vol. 25 (Suppl. 1). – P. 4-12.

227. Crispo A.L., Daley M.J., Pepin J.L. et al. Comparison of clinical outcomes in nonintubated patients with severe alcohol withdrawal syndrome treated with continuous-infusion sedatives: dexmedetomidine versus benzodiazepines // *Pharmacotherapy*. - 2014. - Vol.34. - P. 910-917.
228. Dauberschmidt R., Marangos P., Zinsmeyer J. et al. Severe head trauma and the changes of concentration of neuron-specific enolase in plasma and in cerebrospinal fluid // *Clin. Chim. Acta*. - 1983. - Vol.131 (3). - P. 165-170.
229. Davies K.J.A. Proteolytic systems as secondary antioxidant defenses // *Cellular Antioxidant Defense Mechanisms* / C.K.Chow (Ed). CRC Press: Boca Raton. - 1988. - P. 25-67.
230. De Rooij S.E., van Munster B.C., Korevaar J.C., et al. Cytokines and acute phase response in delirium // *J. Psychosomres.* – 2007. – Vol. 62, №5. – P. 521-517.
231. De Wit M., Jones D.G., Sessler C.N. et al. Alcohol-use disorders in the critically ill patient. *Chest*. – 2010. – Vol. 138. – P. 994-1003.
232. Deksnyte A. Delirium: Its historical evolution and current interpretation // *Eur. J. Intern. Med.* - 2012. - Vol. 23 (6). - P. 483-486.
233. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th ed.; DSM–5; American Psychiatric Association, 2013. - C. 598.
234. Dimopoulou I., Korfiatis S., Dafni U. et al. Protein S-100b serum levels in trauma-induced brain death // *Neurology*. - 2003. - Vol. 60 (6). - P. 947-951.
235. Dina O.A., Khasar S.G., Alessandri-Haber N. et al. Neurotoxic catecholamine metabolite in nociceptors contributes to painful peripheral neuropathy // *Eur. J. Neurosci.* - 2008. - Vol. 28 (6). - P.1180-1190.
236. Dixit D., Endicott J., Burry L. et al. Management of Acute Alcohol Withdrawal Syndrome in Critically Ill Patients // *Pharmacotherapy*. – 2016. – Vol. 36 (7). – P. 797-822.
237. Driessen M., Lange W., Junghanns K., Wetterling T. Proposal of a comprehensive clinical typology of alcohol withdrawal – a cluster analysis approach // *Alcohol Alcohol*. – 2005. – Vol. 40. – P. 308-313.

238. Duncan J., Johnson S., Ou X.M. Monoamine oxidases in major depressive disorder and alcoholism // *Drug Discoveries & Therapeutics*. - 2012. - Vol. 3. - P.112-122.
239. Egea-Guerrero J.J., Murillo-Cabezas F., Gordillo-Escobar E., et al. S100B protein may detect brain death development after severe traumatic brain injury // *J. Neurotrauma*. – 2013. – Vol. 30 (20). – P. 1762-1769.
240. Elmore M.R., Najafi A.R., Koike M.A. et al. Colony-stimulating factor 1 receptor signaling is necessary for microglia viability, unmasking a microglia progenitor cell in the adult brain // *Neuron*. – 2014. – Vol. 82. – P. 380-397.
241. Esterbauer H., Schaur R.J., Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes // *Free Radic Biol. Med.* - 1991. - Vol. 11. - P. 81-128.
242. Eyer F., Schuster T., Felgenhauer N. et al. Risk assessment of moderate to severe alcohol withdrawal—predictors for seizures and delirium tremens in the course of withdrawal // *Alcohol Alcohol*. – 2011. – Vol. 46. – P. 427-433.
243. Ferguson J.A., Suelzer C.J., Eckert G.J. et al. Risk factors for delirium tremens development // *J Gen Intern Med*. – 1996. – Vol. 11. – P. 410-414.
244. Fernandez-Lizarbe S., Montesinos J., Guerri C. Ethanol induces TLR4/TLR2 association, triggering an inflammatory response in microglial cells // *J. Neurochem*. – 2013. – Vol. 126. – P. 261-273.
245. Fiellin D.A., O'Connor P.G., Holmboe E.S. et al. Risk for delirium tremens in patients with alcohol withdrawal syndrome // *Subst Abus*. – 2002. – Vol. 23. – P. 83-94.
246. Figueroa-Ramos M.I. Sleep and delirium in ICU patients: a review of mechanisms and manifestations // *Intensive Care Med*. - 2009. - Vol. 35. - P. 781-795.
247. Finucane T.E. Management of withdrawal delirium (delirium tremens) // *N Engl J Med*. – 2015. – Vol. 372. – P. 580.
248. Fisher B.W., Flowerdew G. A simple model for predicting postoperative delirium in older patients undergoing elective orthopedic surgery // *J. Am. Geriatrics Soc*. - 1995. - Vol.43 (2). - P. 175-178.

249. Frank M.G., Baratta M.V., Sprunger D.B. et al. Microglia serve as a neuroimmune substrate for stress-induced potentiation of CNS pro-inflammatory cytokine responses // *Brain Behav. Immun.* – 2007. – Vol. 21. – P. 47–59.
250. Frank M.G., Weber M.D., Watkins L.R. et al. Stress sounds the alarmin: the role of the danger-associated molecular pattern HMGB1 in stress-induced neuroinflammatory priming // *Brain Behav. Immun.* – 2015. – Vol. 48. – P. 1-7.
251. Gano A., Doremus-Fitzwater T.L., Deak T. A cross-sectional comparison of ethanol-related cytokine expression in the hippocampus of young and aged Fischer 344 rats // *Neurobiol. Aging.* – 2017. – Vol. 54. – P. 40-53.
252. Gano A., Doremus-Fitzwater T.L., Deak T. Sustained alterations in neuroimmune gene expression after daily, but not intermittent, alcohol exposure // *Brain Res.* – 2016. – Vol. 1646. – P. 62-72.
253. Garate I., Garcia-Bueno B., Madrugal J.L. et al. Stress-induced neuroinflammation: role of the toll-like receptor-4 pathway // *Biol. Psychiatry.* – 2013. – Vol. 73. – P. 32-43.
254. Gaudreau J.D., Gagnon P., Harel F. et al. Impact on delirium detection of using a sensitive instrument integrated into clinical practice // *General Hospital Psychiatry.* - 2005. - Vol. 27 (3). - P. 194-199.
255. Geisler M.M., Gesien A., Wands J.R. Inhibitory effects of chronic ethanol consumption on cellular immune responses to hepatitis C virus core protein are reversed by genetic immunizations augmented with cytokine expressing plasmids // *J. Immunol.* – 1997. – Vol. 159. – P. 5107-5113.
256. Gemma C., Bachstetter A.D. The role of microglia in adult hippocampal neurogenesis // *Front. Cell Neurosci.* – 2013. – Vol. 7. – P. 229.
257. Gerresheim G., Brederlau J., Schwemmer U. Dexmedetomidine in the treatment of acute alcohol withdrawal delirium // *Anaesthesist.* – 2016. – Vol. 65 (7). – P. 525-531.
258. Gershkovich A.J., Leung J.G., Nelson S. et al. The role of diazepam loading for the treatment of alcohol withdrawal syndrome in hospitalized patients // *Am. J. Addict.* - 2013. - Vol.22. - P.113-118.

259. Gershkovich P., Wasan K.M., Ribeyre C. et al. Effect of variations in treatment regimen and liver cirrhosis on exposure to benzodiazepines during treatment of alcohol withdrawal syndrome // *Drugs in Context*. - 2015. - Vol.4:212287. Epub 2015/09/01.
260. Ginhoux F., Lim S., Hoeffel G. et al. Origin and differentiation of microglia // *Front. Cell. Neurosci.* – 2013. – Vol. 7. – P. 45.
261. Girard T.D. Delirium in intensive care unit // *Critical Care*. - 2008. - Vol. 12 (Suppl 3). - P. 1-9.
262. Global status report on alcohol and health 2014. Geneva: World Health Organization. 2014. P. 86.
263. Global status report on alcohol and health 2018. Geneva: World Health Organization. 2018. P. 450.
264. González-Quintela A., Dominguez-Santalla M.J., Pérez L.F. et al. Influence of acute alcohol intake and alcohol withdrawal on circulating levels of IL-6, IL-8, IL-10 and IL-12 // *Cytokine*. – 2000. – Vol.12, №9. – P. 1437-1440.
265. Goodson C.M., Clark B.J., Douglas I.S. Predictors of severe alcohol withdrawal syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 2014. – Vol. 38. – P. 2664-2677.
266. Gortney J.S., Raub J.N., Patel P. et al. Alcohol withdrawal syndrome in medical patients // *Cleve. Clin. J. Med.* – 2016. – Vol. 83 (1). – P. 67-79.
267. Gorwood P., Limosin F., Batel P. et al. The A9 allele of the dopamine transporter gene is associated with delirium tremens and alcohol-withdrawal seizure // *Biol Psychiatry*. – 2003. – Vol. 53. – P. 85-92.
268. Grover S., Ghormode D., Ghosh A. et al. Risk factors for delirium and inpatient mortality with delirium // *J Postgrad Med.* – 2013. – Vol. 59. – P. 263-270.
269. Grover S., Ghosh A. Delirium Tremens: Assessment and Management // *J. Clin. Exp. Hepatol.* – 2018 – Vol. 8 (4) – P. 460-470.
270. Grover S., Kate N. Assessment scales for delirium: A review // *World Journal of Psychiatry*. - 2012. - Vol. 2 (4). - P. 58-70.

271. Grover S., Kate N., Sharma A. et al. Symptom profile of alcohol withdrawal delirium: factor analysis of Delirium Rating Scale-Revised-98 version // *Am. J. Drug Alcohol Abuse.* – 2016. – Vol. 42 (2). – P. 196-202.
272. Grzywacz A., Jasiewicz A., Malecka I. et al. Influence of DRD2 and ANKK1 polymorphisms on the manifestation of withdrawal syndrome symptoms in alcohol addiction // *Pharmacol. Rep.* – 2012. – Vol. 64. – P. 1126-1134.
273. Hammer A.M., Morris N.L., Cannon A.R. et al. Summary of the 2014 Alcohol and Immunology Research Interest Group (AIRIG) meeting // *Alcohol.* – 2015. – Vol. 49 (8). – P. 767-772.
274. Hart R.P., Levenson J.L., Sessler C.N. et al. Validation of a cognitive test for delirium in medical ICU patients // *Psychosomatics.* - 1996. - Vol.37. - P. 533-546.
275. He J., Crews F.T. Increased MCP-1 and microglia in various regions of the human alcoholic brain // *Exp. Neurol.* – 2008. – Vol. 210. – P. 349-358.
276. Henriques J.F., Portugal C.C., Canedo T. et al. Microglia and alcohol meet at the crossroads: Microglia as critical modulators of alcohol neurotoxicity // *Toxicol. Lett.* – 2018. – Vol. 283. – P. 21-31.
277. Hillbom M.E., Hjelm-Jager M. Should alcohol withdrawal seizures be treated with anti-epileptic drugs? // *Acta. Neurol. Scand.* 1984. – Vol. 69. – P. 39-42.
278. Hosker C., Ward D. Hypoactive delirium. *BMJ* 2017; 357:j2047 doi: 10.1136/bmj.j2047
279. Huang M., Chen C., Liu H. et al. Differential patterns of serum brain-derived neurotrophic factor levels in alcoholic patients with and without delirium tremens during acute withdrawal // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* - 2011. - Vol. 35 (1) - P. 126-131. doi:10.1111/j.1530-0277.2010.01329.x
280. Hughes J.R. Alcohol withdrawal seizures // *Epilepsy Behav.* - 2009. - Vol. 15. - P. 92-97.
281. Inouye S., van Dyck C., Alessi C. et al. Clarifying confusion: The Confusion Assessment Method. A new method for detection of delirium // *Annals of Internal Medicine.* - 1990. - Vol. 113 (12). - P. 941-948.

282. Jesse S., Brathen G., Ferrara M. et al. Alcohol withdrawal syndrome: mechanisms, manifestations, and management // *Acta. Neurol. Scand.* – 2017. – Vol. 135 (1). – P. 4-16.
283. Joe K.H., Kim Y.K., Kim T.S. et al. Decreased plasma brain-derived neurotrophic factor levels in patients with alcohol dependence // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* - 2007. - Vol. 31 (11). - P. 1833-1838. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2007.00507.x>
284. Jonghe J.F., Kalisvaart K.J., Timmers J.F. et al. Delirium-O-Meter: A nurses' rating scale for monitoring delirium severity in geriatric patients // *International Journal of Geriatric Psychiatry.* - 2005. - Vol. 20 (12). - P. 1158-1166.
285. Junghanns K., Wetterling T. Alcohol withdrawal and its major complications // *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* – 2017. – Vol. 85 (3). – P. 163-177.
286. Kane C.J., Phelan K.D., Han L. et al. Protection of neurons and microglia against ethanol in a mouse model of fetal alcohol spectrum disorders by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists // *Brain Behav. Immun.* – 2011. – Vol. 25 (Suppl. 1). – P. 137-145.
287. Karila L., Zarmadini R., Lejoyeux M. Delirium tremens. // *Rev Prat.* – 2014. – Vol. 64 (10). - P. 1349-1352.
288. Karlsson C., Schank J.R., Rehman F. et al. Proinflammatory signaling regulates voluntary alcohol intake and stress-induced consumption after exposure to social defeat stress in mice // *Addict. Biol.* – 2017. – Vol. 22 (5). – P. 1279-1288.
289. Kattimani S, Bharadwaj B. Clinical management of alcohol withdrawal: A systematic review // *Ind. Psychiatry J.* – 2013. – Vol. 22. – P. 100-108.
290. Keating G.M. Sodium oxybate: a review of its use in alcohol withdrawal syndrome and in the maintenance of abstinence in alcohol dependence // *Clin. Drug. Invest.* - 2014. - Vol.34. - P.63-80.
291. Khan A., Levy P., DeHorn S. et al. Predictors of mortality in patients with delirium tremens // *Acad Emerg Med.* – 2008. – Vol. 15. – P. 788-790.
292. Kim D.W., Kim H.K., Bae E.K. et al. Clinical predictors for delirium tremens in patients with alcohol withdrawal seizures // *Am. J. Emerg. Med.* – 2015. – Vol. 33. – P. 701-704.

293. Kreisel T., Frank M.G., Licht T. et al. Dynamic microglial alterations underlie stress-induced depressive-like behavior and suppressed neurogenesis // *Mol. Psychiatry*. – 2014. – Vol. 19. – P. 699-709.
294. La Roche S.M., Shivdat-Nanhoe R. Subacute encephalopathy and seizures in alcoholics (SESA) presentig with non-convulsive status epilepticus // *Seizure*. – 2011. – Vol. 20. – P. 505-508.
295. Leach J.P., Mohanraj R., Borland W. Alcohol and drugs in epilepsy: pathophysiology, presentation, possibilities, and prevention // *Epilepsia*. – 2012. – Vol. 53 (Suppl. 4). – P. 48-57.
296. Lee J.H., Jang M.K., Lee J.Y. et al. Clinical predictors for delirium tremens in alcohol dependence // *J Gastroenterol Hepatol*. – 2005. – Vol. 20. – P. 1833-1837.
297. Leone M.A., Vigna-Taglianti F., Avanzi G. et al. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for treatment of alcohol withdrawal and prevention of relapses // *Cochrane Database Syst Rev*. - 2010. - CD006266.
298. Lewitus G.M., Konefal S.C., Greenhalgh A.D. et al. Microglial TNF-alpha suppresses cocaine-induced plasticity and behavioral sensitization // *Neuron*. – 2016. – Vol. 90. – P. 483-491.
299. Lezak M.D. *Neuropsychological Assessment*. – N.Y.: Oxford University Press, 1995. – 1016 p.
300. Linn D.D., Loeser K.C. Dexmedetomidine for Alcohol Withdrawal Syndrome // *Ann. Pharmacother*. - 2015. - Vol.49. - P.1336-1342.
301. Lippai D., Bala S., Csak T. et al. Chronic alcohol-induced microRNA-155 contributes to neuroinflammation in a TLR4-dependent manner in mice // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – e70945.
302. Lippai D., Bala S., Petrasek J. et al. Alcohol-induced IL-1beta in the brain is mediated by NLRP3/ASC inflammasome activation that amplifies neuroinflammation // *J. Leukoc. Biol*. – 2013. – Vol. 94. – P. 171-182.
303. Llinás S.G., Caballero A.J., Peñalver J.C. et al. Platelet serotonin concentration and clinical status in alcohol withdrawal syndrome, preliminary results // *MEDICC Review*. - 2014. - Vol.16 (1). - P. 37-42.

304. Long D., Long B., Koyfman A. The emergency medicine management of severe alcohol withdrawal // *Am. J. Emerg. Med.* – 2017. – Vol. 35 (7). – P. 1005-1011.
305. Lorentzen K., Lauritsen A.O., Bendtsen A.O. Use of propofol infusion in alcohol withdrawal-induced refractory delirium tremens // *Dan. Med J.* - 2014. - Vol.61:A4807. Epub 2014/05/13.
306. Lowy F.H., Engelsmann F., Lipowski Z.J. Study of cognitive functioning in a medical population // *Comprehensive Psychiatry.* - 1973. - Vol. 14 (4). - P. 331-338.
307. Mainerova B., Prasko J., Latalova K. et al. Alcohol withdrawal delirium – diagnosis, course and treatment // *Biomed. Pap Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc. Czech Repub.* – 2015. – Vol. 159. – P. 44-52.
308. Maldonado J.R. Novel Algorithms for the Prophylaxis and Management of Alcohol Withdrawal Syndromes-Beyond Benzodiazepines // *Crit. Care Clin.* – 2017. – Vol. 33 (3). – P. 559-599.
309. Maldonado J.R. Pathoetiological model of delirium: a comprehensive understanding of the neurobiology of delirium and an evidence – based approach to prevention and treatment // *Critical Care Clinics.* - 2008. - Vol. 24. - P. 789-856.
310. Maldonado J.R., Sher Y., Ashouri J.F. et al. The “Prediction of Alcohol Withdrawal Severity Scale” (PAWSS): systematic literature review and pilot study of a new scale for the prediction of complicated alcohol withdrawal syndrome // *Alcohol.* – 2014. – Vol. 48. – P. 375-390.
311. Maldonado J.R., Sher Y., Das S. et al. Prospective Validation Study of the Prediction of Alcohol Withdrawal Severity Scale (PAWSS) in Medically Ill Inpatients: A New Scale for the Prediction of Complicated Alcohol Withdrawal Syndrome // *Alcohol Alcohol.* – 2015. – Vol. 50. – P. 509-518.
312. Malhotra S., Basu D., Ghosh A. et al. An exploratory study of candidate gene(s) for Delirium Tremens: Adding the new cholinergic dimension to the conundrum. // *Asian J. Psychiatr.* – 2018. – Feb 12. doi: 10.1016/j.ajp.2018.02.003. [Epub ahead of print]

313. Manasco A., Chang S., Larriviere J. et al. Alcohol withdrawal // *South Med. J.* – 2012. – Vol. 105. – P. 607-612.
314. Mandrekar P., Bala S., Catalano D. et al. The opposite effects of acute and chronic alcohol on lipopolysaccharide-induced inflammation are linked to IRAK-M in human monocytes // *J. Immunol.* – 2009. – Vol. 183. – P. 1320-1327.
315. Marcantonio E.R. Serum biomarkers for delirium // *J. Gerontol.* - 2006. - Vol. 61A, № 12. - P. 1281-1286.
316. Maroso M., Balosso S., Ravizza T. et al. Interleukin-1 type 1 receptor/toll-like receptor signalling in epilepsy: the importance of IL-1beta and high-mobility group box 1 // *J. Intern Med.* – 2011. – Vol. 270. – P. 319-326.
317. Marshall S.A., Casachahua J.D., Rinker J.A. et al. IL-1 receptor signaling in the basolateral amygdala modulates binge-like ethanol consumption in male C57BL/6J mice // *Brain Behav. Immun.* – 2016. – Vol. 51. – P. 258-267.
318. Marshall S.A., Geil C.R., Nixon K. Prior binge ethanol exposure potentiates the microglial response in a model of alcohol-induced neurodegeneration // *Brain Sci.* – 2016. – Vol. 6. – P. 2076-2095.
319. Marshall S.A., McClain J.A., Kelso M.L. et al. Microglial activation is not equivalent to neuroinflammation in alcohol-induced neurodegeneration: the importance of microglia phenotype // *Neurobiol. Dis.* – 2013. – Vol. 54. – P. 239-251.
320. McCusker J., Cole M., Bellavance F. et al. Reliability and validity of a new measure of severity of delirium // *International Psychogeriatrics.* - 1998. - Vol. 10 (4). - P. 421-433.
321. McKeon A., Frye M.A., Delanty N. The alcohol withdrawal syndrome // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 79. – P. 854-862.
322. Mejia-Toiber J., Boutros N., Markou A. et al. Impulsive choice and anxiety-like behavior in adult rats exposed to chronic intermittent ethanol during adolescence and adulthood // *Behav. Brain Res.* – 2014. – Vol. 266. – P. 19-28.
323. Menecier D., Thomas M., Arvers P. et al. Factors predictive of complicated or severe alcohol withdrawal in alcohol dependent inpatients // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 2008. – Vol. 32. – P. 792-797.

324. Miller P.S., Richardson J.S., Jyu C.A. et al. Association of low serum anticholinergic levels and cognitive impairment in elderly presurgical patients // *Am. J. Psychiatry.* - 1988. - Vol. 145 (3). - P. 342-345.
325. Minden S.L., Carbone L.A., Barsky A. et al. Predictors and outcomes of delirium // *Gen Hosp Psychiatry.* – 2005. – Vol. 27. – P. 209-214.
326. Minozzi S., Amato L., Vecchi S. et al. Anticonvulsants for alcohol withdrawal // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2010. - CD005064.
327. Mo Y., Thomas M.C., Karras G.E. Barbiturates for the treatment of alcohol withdrawal syndrome: A systematic review of clinical trials // *Jr. J. Crit. Care.* – 2016. – Vol. 32. – P. 101-107.
328. Monte R., Rabunal R., Casariego E. et al. Risk factors for delirium tremens in patients with alcohol withdrawal syndrome in a hospital setting // *Eur. J. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 20. – P. 690-694.
329. Monte-Secades R., Blanco-Soto M., Diaz-Peromingo J.A. et al. Epidemiological and sociodemographic factors associated with complicated alcohol withdrawal syndrome // *Rev. Clin. Esp.* – 2017. – Vol. 217 (7). – P. 381-386.
330. Moore D.T., Fuehrlein B.S., Rosenheck R.A. Delirium tremens and alcohol withdrawal nationally in the Veterans Health Administration // *Am. J. Addict.* – 2017. – Vol. 26 (7). – P. 722-730.
331. Mueller S.W., Preslaski C.R., Kiser T.H. et al. A randomized, double-blind, placebo- controlled dose range study of dexmedetomidine as adjunctive therapy for alcohol withdrawal // *Crit. Care Med.* - 2014. - Vol.42. - P.1131-1139.
332. Neelon V.J., Champagne M.T., Carlson J.R. et al. The NEECHAM Confusion Scale: Construction, validation, and clinical testing // *Nursing Research.* - 1996. - Vol. 45(6). - P. 324-330.
333. Nicolaou C., Chatzipanagiotou S., Tzivos D. et al. Serum cytokine concentrations in alcohol-dependent individuals without liver disease // *Alcohol.* - 2004. Vol. 32, № 3. - P. 243-247.
334. Northcutt A.L., Hutchinson M.R., Wang X. et al. DAT isn't all that: cocaine reward and reinforcement require toll-like receptor 4 signaling // *Mol. Psychiatry.* – 2015. – Vol. 20. – P. 1525-1537.

335. O'Carroll S.J., Kho D.T., Wiltshire R. et al. Pro-inflammatory TNF α and IL-1 β differentially regulate the inflammatory phenotype of brain microvascular endothelial cells // *J. Neuroinflammation*. – 2015. – Vol. 12. – P. 131.
336. O'Keeffe S.T. Rating the severity of delirium: The delirium assessment scale // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. - 1994. - Vol. 9. - P. 551-556.
337. O'Keeffe S.T., Mulkerrin E.C., Nayeem K. et al. Use of serial Mini-Mental State Examinations to diagnose and monitor delirium in elderly hospital patients // *Journal of the American Geriatrics Society*. - 2005.- Vol. 53 (5). - P. 867-870.
338. Oak S., Mandrekar P., Catalano D. et al. TLR2- and TLR4-mediated signals determine attenuation or augmentation of inflammation by acute alcohol in monocytes // *J. Immunol*. – 2006. – Vol. 176. – P. 7628–7635.
339. OECD (2015), Tackling harmful alcohol use: economics and public health policy, OECD Publishing. P. 235. doi: <https://dx.doi.org/10.1787/9789264181069-en>
340. OECD (2019), Alcohol consumption (indicator). doi: [10.1787/e6895909-en](https://dx.doi.org/10.1787/e6895909-en)
341. Olson K.N., Smith S.W., Kloss J.S. et al. Relationship between blood alcohol concentration and observable symptoms of intoxication in patients presenting to an emergency department // *Alcohol Alcohol*. – 2013. – Vol. 48. – P. 386-389.
342. Palmstierna T. A model for predicting alcohol withdrawal delirium // *Psychiatr Serv*. – 2001. – Vol. 52. – P. 820-823.
343. Pandey S.C., Sakharkar A.J., Tang L. et al. Potential role of adolescent alcohol exposure-induced amygdaloid histone modifications in anxiety and alcohol intake during adulthood // *Neurobiol. Dis*. – 2015. – Vol. 82. – P. 607-619.
344. Parkhurst C.N., Yang G., Ninan I. et al. Microglia promote learning-dependent synapse formation through brain-derived neurotrophic factor // *Cell*. – 2013. – Vol. 155. – P. 1596-1609.

345. Pascual M., Blanco A.M., Cauli O. et al. Intermittent ethanol exposure induces inflammatory brain damage and causes long-term behavioural alterations in adolescent rats // *Eur. J. Neurosci.* – 2007. – Vol. 25. – P. 541-550.
346. Perry E.C. Inpatient management of acute alcohol withdrawal syndrome // *CNS Drugs.* – 2014. – Vol. 28. – P. 401-410.
347. Perry P.J., Argo T.R., Barnett M.J. et al. The association of alcohol-induced blackouts and grayouts to blood alcohol concentrations // *J. Forensic Sci.* – 2006. – Vol. 51. – P. 896-899.
348. Perry V.H., Holmes C. Microglial priming in neurodegenerative disease // *Nat. Rev. Neurol.* – 2014. – Vol. 10. – P. 217-224.
349. Pieninkeroinen I.P., Telakivi T.M., Hillbom M.E. Outcome in subjects with alcohol-provoked seizures // *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1992. – Vol. 16. – P. 955-959.
350. Pietri M., Schneider B., Mouillet-Richard S. Reactive oxygen species-dependent TNF- α converting enzyme activation through stimulation of 5-HT_{2B} and α 1D autoreceptors in neuronal cells // *FASEB J.* – 2005. – Vol. 19. – P. 1078-1087.
351. Prior P.L., Galduroz J.C. Glutamatergic hyperfunctioning during alcohol withdrawal syndrome: therapeutic perspective with zinc and magnesium // *Med. Hypotheses.* - 2011. - Vol.77. - P.368-370.
352. Qin L., Crews F.T. Chronic ethanol increases systemic TLR3 agonist-induced neuroinflammation and neurodegeneration // *J. Neuroinflammation.* – 2012. – Vol. 9. – P. 130.
353. Qin L., Crews F.T. NADPH oxidase and reactive oxygen species contribute to alcohol-induced microglial activation and neurodegeneration // *J. Neuroinflammation.* – 2012. – Vol. 9. – P. 5.
354. Qin L., He J., Hanes R.N. et al. Increased systemic and brain cytokine production and neuroinflammation by endotoxin following ethanol treatment // *J. Neuroinflammation.* – 2008. – Vol. 5. – P. 10.
355. Raabe A., Grolms C., Sorge O. et al. Serum S-100B protein in severe head injury // *Neurosurgery.* - 1999. - Vol. 45 (3). - P. 477-483.

356. Ram D., Raman R., Gowdappa B. Lorazepam precipitated alcohol withdrawal delirium - Two case report // *Asian J. Psychiatr.* – 2017. – Vol. 30. – P. 98-99.
357. Ramos R., Mallet T., Divittis A. et al. Predictors of severity of alcohol withdrawal in hospitalized patients // *J Clin Med Res.* – 2013. – Vol. 5. – P. 376-380.
358. Ransohoff R.M. A polarizing question: do M1 and M2 microglia exist? // *Nat. Neurosci.* – 2016. – Vol. 19. – P. 987-991.
359. Ransohoff R.M., Brown M.A. Innate immunity in the central nervous system // *J. Clin. Invest.* – 2012. – Vol. 122. – P. 1164-1171.
360. Rathlev N.K., Ulrich A.S., Delanty N., D’Onofrio G. Alcohol-related seizures // *J. Emerg. Med.* – 2006. – Vol. 31. – P. 157-163.
361. Reitan R.M. Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage // *Percept. Mot. Skills.* - 1958. - T. 8. - P. 271-276.
362. Reitan R.M., Wolfson D. *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and Clinical Interpretation.* 2nd ed. South Tucson: Neuropsychology Press. - 1993. - 912 p.
363. Reyes T.M., Fabry Z., Coe C.L. Brain endothelial cell production of a neuroprotective cytokine, interleukin-6, in response to noxious stimuli // *Brain Res.* – 1999. – Vol. 851. – P. 215-220.
364. Reynolds M.A., Kirchick H.J., Dahlen J.R. et al. Early biomarkers of stroke // *Clinical Chemistry.* - 2003. - Vol. 49 (10). - P. 1733-1739.
365. Ringheim G.E., Burgher K.L., Heroux J.A. Interleukin-6 mRNA expression by cortical neurons in culture: evidence for neuronal sources of interleukin-6 production in the brain // *J. Neuroimmunol.* – 1995. – Vol. 63. – P. 113-123.
366. Risher M.L., Fleming R.L., Boutros N. Long-term effects of chronic intermittent ethanol exposure in adolescent and adult rats: radial-arm maze performance and operant food reinforced responding // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8. – e62940.

367. Risher M.L., Sexton H.G., Risher W.C. et al. Adolescent intermittent alcohol exposure: dysregulation of thrombospondins and synapse formation are associated with decreased neuronal density in the adult hippocampus // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2015. – Vol. 39. – P. 2403-2413.
368. Robertsson B., Karlsson I., Styruud E. et al., Confusional State Evaluation (CSE): An instrument for measuring severity of delirium in the elderly // *British Journal of Psychiatry.* - 1997. - Vol. 170. - P. 565-570.
369. Rockwood K., Cosway S., Stolee P. et al. Increasing the recognition of delirium in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1994. – Vol. 42 – P. 252-256.
370. Rogawski M.A. Update on the neurobiology of alcohol withdrawal seizures // *Epilepsy Curr.* – 2005. – Vol. 5. – P. 225-230.
371. Rosenson J., Clements C., Simon B. et al. Phenobarbital for acute alcohol withdrawal: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study // *J. Emerg. Med.* - 2013. - Vol.44. - P. 592-598.
372. Rubio-Araiz A., Porcu F., Perez-Hernandez M. et al. Disruption of blood-brain barrier integrity in postmortem alcoholic brain: preclinical evidence of TLR4 involvement from a binge-like drinking model // *Addict. Biol.* – 2017. – Vol. 22 (4). – P. 1103-1116.
373. Sacanella E., Estruch R., Gayà A. et al. Activated lymphocytes (CD25+, CD 69+ cells) and decreases CD 19+ in well-nourished chronic alcoholics without ethanol-related diseases // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1998. – Vol.22. – P. 897-901.
374. Sakharkar A.J., Vetreno R.P., Zhang H. et al. A role for histone acetylation mechanisms in adolescent alcohol exposure-induced deficits in hippocampal brain-derived neurotrophic factor expression and neurogenesis markers in adulthood // *Brain Struct. Funct.* – 2016. – Vol. 221 (9). – P. 4691-4703.
375. Sarai M., Tejani A.M., Chan A.H. et al. Magnesium for alcohol withdrawal // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2013. - Vol.6:CD008358. Epub 2013/06/07.
376. Sarkar S., Choudhury S., Ezhumalai G., Konthoujam J. Risk factors for the development of delirium in alcohol dependence syndrome: Clinical and

neurobiological implications. // *Indian J. Psychiatry.* – 2017. – Vol. 59 (3). – P. 300-305.

377. Schaarschmidt H., Prange H.W., Reiber H. Neuron-specific enolase concentrations in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular disease. *Stroke.* – 1994 – V. 25. – P. 558-565.

378. Schaefer T.J., Hafner J.W. Are benzodiazepines effective for alcohol withdrawal? // *Ann. Emerg. Med.* - 2013. - Vol.62. - P. 34-35.

379. Schafer D.P., Lehrman E.K., Kautzman A.G. et al. Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner // *Neuron.* – 2012. – Vol. 74. – P. 691-705.

380. Schmidt K.J., Doshi M.R., Holzhausen J.M. et al. Treatment of Severe Alcohol Withdrawal // *Ann. Pharmacother.* – 2016. – Vol. 50 (5). – P. 389-401.

381. Schuckit M.A. Recognition and management of withdrawal delirium (delirium tremens) // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371. – P. 2109-2113.

382. Schuurmans M.J., Shortridge-Baggett L.M., Duursma S.A. The Delirium Observation Screening Scale: A Screening Instrument for Delirium // *Research and Theory for Nursing Practice.* - 2003. - Vol. 17. - P. 31-50.

383. Sessler C.N., Gosnell M.S., Grap M.J. et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2002. - Vol.166 (10). - P. 1338-1344.

384. Shellito J.E. Alcohol and host defense against pulmonary infection with *Pneumocystis carinii* // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1998. – Vol.22 (Suppl. 5). – P. 208-211.

385. Stagno D., Gibson C., Breitbart W. The delirium subtypes: a review of prevalence, phenomenology, pathophysiology, and treatment response. *Palliat Support Care.* – 2004 - Vol. 2 (2). - P. 171-179.

386. Stillman M.J., Rybicki L.A. The bedside confusion scale: Development of a portable bedside test for confusion and its application to the palliative medicine population // *Journal of Palliative Medicine.* - 2000. - Vol. 3 (4). - P. 449-456.

387. Sullivan J.T., Sykora K., Schneiderman J. et al. Assessment of alcohol withdrawal: The revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol scale (CIWA-Ar) // *British Journal of Addiction*. - 1989. - Vol. 84. - P. 1353-1357.
388. Thakur V., McMullen M.R., Pritchard M.T., Nagy L.E. Regulation of macrophage activation in alcoholic liver disease // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 22 (Suppl. 1). – P. 53-56.
389. Thomas J.O., Stott K. H1 and HMGB1: modulators of chromatin structure // *Biochem. Soc. Trans.* – 2012. – Vol. 40. – P. 341-346.
390. Thomson A.D., Cook C.C.H., Touquet R., et. al. The royal college of physicians report on alcohol: guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and emergency department // *Alcohol-Alcohol*. - 2002. - Vol. 37 (6). - P.513-521.
391. Trzepacz P.T. The Delirium Rating Scale: its use in consultationliaison research // *Psychosomatics*. - 1999. - Vol. 40. - P. 193-204.
392. Trzepacz P.T., Baker R.W., Greenhouse J. A symptom rating scale for delirium // *Psychiatry Res.* - 1988. - Vol. 23. - P. 89-97.
393. Vabulas R.M., Braedel S., Hilf N. et al. The endoplasmic reticulum-resident heat shock protein Gp96 activates dendritic cells via the toll-like receptor 2/4 pathway // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277. – P. 20847-20853.
394. Varndell W., Ellio D., Fry M. The validity, reliability, responsiveness and applicability of observation sedation-scoring instruments for use with adult patients in the emergency department: a systematic literature review // *Australas. Emerg. Nurs. J.* – 2015. – Vol. 18. – P. 1-23.
395. Vermeersch P. Clinical assessment of confusion / In S. Funk, M. Tornquist, M. Champagne, & R. Wiese (Eds.), *Key aspects of elder care managing falls, incontinence and cognitive impairment*. - New York: Springer, 1992. - P. 251-262.
396. Vermeersch P.E. The clinical assessment of confusion-A // *Applied Nursing Research*. - 1990. - Vol. 3(3). - P. 128-133.
397. Vetreno R.P., Broadwater M., Liu W. et al. Adolescent, but not adult, binge ethanol exposure leads to persistent global reductions of choline

acetyltransferase expressing neurons in brain // PLoS One. – 2014. – Vol. 9. – e113421.

398. Vetreno R.P., Crews F.T. Adolescent binge drinking increases expression of the danger signal receptor agonist HMGB1 and toll-like receptors in the adult prefrontal cortex // Neuroscience. – 2012. – Vol. 226. – P. 475-488.

399. Vetreno R.P., Crews F.T. Binge ethanol exposure during adolescence leads to a persistent loss of neurogenesis in the dorsal and ventral hippocampus that is associated with impaired adult cognitive functioning // Front. Neurosci. – 2015. – Vol. 9. – P. 35.

400. Vetreno R.P., Crews F.T. Current hypotheses on the mechanisms of alcoholism // Handb. Clin. Neurol. – 2014. – Vol. 125. – P. 477-497.

401. Vetreno R.P., Patel Y., Patel U. et al. Adolescent intermittent ethanol reduces serotonin expression in the adult raphe nucleus and upregulates innate immune expression that is prevented by exercise // Brain Behav. Immun. – 2016. – Vol. 60. – P. 333-345.

402. Vetreno R.P., Qin L., Crews F.T. Increased receptor for advanced glycation end product expression in the human alcoholic prefrontal cortex is linked to adolescent drinking // Neurobiol. Dis. – 2013. – Vol. 59. – P. 52-62.

403. Victor M., Brausch C. The role of abscence in the genesis of alcoholic epilepsy // Epilepsia. – 1967. – Vol. 8. – P. 1-20.

404. Vittadini G., Buonocore M., Colli G. et al. Alcoholic polineuropathy: a clinical and epidemiological study // Alcohol-Alcohol. - 2001. - Vol. 36 (5). - P. 393-400.

405. Waltenbaugh C., Vasquez K., Peterson J.D. Alcohol consumption alters antigen-specific Th1 responses: mechanisms of deficit and repair // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 1998. – Vol.22. – P.220-223.

406. Walter T.J., Crews F.T. Microglial depletion alters the brain neuroimmune response to acute binge ethanol withdrawal // J. Neuroinflammation. – 2017. – Vol. 14 (1). – P. 86.

407. Wang J.F., Spitzer J.J. Alcohol-induced thymocyte apoptosis is accompanied by impaired mitochondrial function // *Alcohol*. - 1977. - Vol. 14. - P. 99-105.
408. Wetterling T., Kanitz R.D., Veltrup C. et al. Clinical predictors of alcohol withdrawal delirium // *Alcohol Clin Exp Res*. – 1994. – Vol. 18. – P. 1100-1102.
409. Williams M.A. Delirium/acute confusional states: Evaluation devices in nursing // *International Psychogeriatrics*. - 1991. - Vol. 3 (2). - P. 301-308.
410. Wong A., Benedict N.J., Kane-Gill S.L. Multicenter evaluation of pharmacologic management and outcomes associated with severe resistant alcohol withdrawal // *J. Crit. Care*. – 2015. – Vol. 30. – P. 405-409.
411. Wong A., Benedict N.J., Lohr B.R. et al. Management of benzodiazepine-resistant alcohol withdrawal across a healthcare system: Benzodiazepine dose-escala on with or without propofol // *Drug Alcohol Depend*. – 2015. – Vol. 154. – P. 296-299.
412. Xue J., Schmidt S.V., Sander J. et al. Transcriptome-based network analysis reveals a spectrum model of human macrophage activation // *Immunity*. – 2014. – Vol. 40. – P. 274-288.
413. Zanardini R., Fontana A., Pagano R. et al. Alterations of brain-derived neurotrophic factor serum levels in patients with alcohol dependence // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. - 2011. - Vol. 35 (8) - P. 1529-1533. doi:10.1111/j.1530-0277.2011.01489.x
414. Zou J., Crews F.T. Inflammasome-IL-1beta signaling mediates ethanol inhibition of hippocampal neurogenesis // *Front Neurosci*. – 2012. – Vol. 6. – P. 77.
415. Zou J.Y., Crews F.T. Release of neuronal HMGB1 by ethanol through decreased HDAC activity activates brain neuroimmune signaling // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9. – e87915.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Березкин А.С. К проблеме утяжеления алкогольной патологии // Материалы научно-практической конференции, посвященной 120-летию психиатрической и 25-летию наркологической служб Читинской области. «Актуальные проблемы психиатрии и наркологии Забайкалья». Чита. 1-2 ноября 2005. С. 148-150.
2. Дубинин О.П., Говорин Н.В., Березкин А.С. Некоторые показатели распространенности алкоголизма и алкогольных психозов в Читинской области // Российское общество психиатров XIV съезд психиатров России 15-18 ноября 2005 (материалы съезда). Москва. 2005 – С. 342-343.
3. Березкин А.С., Говорин Н.В. Нейроиммунные маркеры мембранодеструкции у больных с типичным алкогольным делирием // Психическое здоровье населения Сибири и Дальнего Востока: материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященная 25-летию ГУ НИИ психического здоровья ТНЦ СО РАМН / Сибирский вестник психиатрии и наркологии, приложение 41. 2006. С. 44-46.
4. Березкин А.С. Нейроиммунные маркеры тяжести алкогольного делирия // Материалы Всероссийской школы молодых ученых в области психического здоровья «Психиатрия XXI века: традиции и инновации». Суздаль. 5-8 сентября 2007. С. 48-50.
5. Березкин А.С. Изменения биохимических показателей мозговой мембранодеструкции при алкогольном делирии в процессе терапии // Материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 50-летию кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии Читинской государственной медицинской академии «Состояние психического здоровья населения Восточной Сибири». Томск, Чита. 20-21 сентября 2007. С. 17-19.
6. Березкин А.С. Некоторые показатели церебральной мембранодеструкции в оценке тяжести алкогольного делирия // Материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 50-летию кафедры

- психиатрии, наркологии и медицинской психологии Читинской государственной медицинской академии «Состояние психического здоровья населения Восточной Сибири». Томск, Чита. 20-21 сентября 2007. С. 20-22.
7. Березкин А.С., Говорин Н.В. Нейроиммунные показатели мембранодеструкции при алкогольном делирии // Материалы Российской конференции «Взаимодействие науки и практики в современной психиатрии». Пленум Правления Российского общества психиатров. Москва. 9-11 октября 2007. С. 316-317.
 8. Цыбиков Н.Н., Говорин Н.В., Цыбикова Е.А., Березкин А.С. Уровень белка S-100 и аутоантител к нему в сыворотке крови и ликворе при алкогольном делирии // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2008. №1 (48). С. 71-73.
 9. Говорин Н.В., Березкин А.С., Цыбикова Е.А. Нейроиммунные маркеры тяжести алкогольного делирия // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2008. №1 (48). С. 77-79.
 10. Березкин А.С., Говорин Н.В. Интенсивность перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной защиты у больных алкогольным делирием // Материалы Второй Всероссийской конференции с международным участием «Современные проблемы биологической психиатрии и наркологии». Томск: Изд-во «Иван Федоров». 4-6 марта 2008. С. 36-37.
 11. Березкин А.С., Говорин Н.В. Динамика показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при алкогольном делирии // Материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 25-летию кафедры психиатрии и наркологии с курсом клинической психологии ФПК и ППВ ГОУ ВПО НГМУ Росздрава «Актуальные вопросы психиатрии и наркологии в XXI веке». Новосибирск: Сибмедиздат; Изд-во НГТУ. 28 мая 2008. С. 24-26.
 12. Березкин А.С. Изменение показателей липопероксидации и активности антиоксидантных ферментов в результате терапии больных с алкогольным делирием // Материалы Всероссийской научно-практической конференции,

посвященной 55-летию Читинской государственной медицинской академии «Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины». Чита, 1-2 октября 2008. С. 236-237.

13. Березкин А.С. Показатели нейродеструкции и нейрорепарации при алкогольном делирии // Материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию ОГУЗ Томской клинической психиатрической больницы «Охрана психического здоровья в демографической политике страны». Томск: Изд-во «Иван Федоров». 23-24 октября 2008. С. 36-37.
14. Березкин А.С., Говорин Н.В. Динамика показателей нейродеструкции и нейрорепарации при алкогольном делирии в процессе терапии // Материалы российской научно-практической конференции с международным участием «Современные социально-психологические проблемы психиатрии и наркологии». Томск: Изд-во «Иван Федоров». 15-16 октября 2008. С. 17-18.
15. Говорин Н.В., Березкин А.С. Нейроиммунные показатели деструкции и репарации церебральной ткани в оценке тяжести алкогольного делирия // Материалы общероссийской конференции «Реализация подпрограммы «Психические расстройства» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями (2007-2011 гг.)». Пленум Правления Российского общества психиатров. Москва. 28-30 октября 2008. С. 288.
16. Березкин А.С., Говорин Н.В. Показатели перекисного окисления липидов в оценке тяжести алкогольного делирия // Материалы Региональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы возрастной наркологии». Челябинск: Изд-во ПИРС. 13-14 ноября 2008. С. 33-35.
17. Березкин А.С. Прогностические маркеры для оценки тяжести алкогольного делирия // Социальная и клиническая психиатрия. 2009. Т. 19. №1. С. 35-37.
18. Березкин А.С., Говорин Н.В. Маркеры повреждения мозга при алкогольном делирии и их динамика в процессе терапии // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2009. №4 (55). С. 27-30.

19. Берёзкин А.С., Говорин Н.В. Терапевтическая динамика показателей церебрального повреждения при алкогольном делирии // Материалы I Российского национального конгресса по наркологии с международным участием. Москва. 24-27 ноября 2009. С. 22-23.
20. Берёзкин А.С., Березкина Е.В. Сравнение некоторых психометрических шкал для оценки тяжести алкогольного делирия // Materiały VIII Międzynarodowej naukowo-praktycznej konferencji "Wykształcenie i nauka bez granic - 2012" (Материалы VIII Международной научно-практической конференции "Образование и наука без границ - 2012"). Vol.30. Medycyna. Polska. Przemysł: Изд-во Nauka i studia. 07-15 декабря 2012. С. 27-29.
21. Берёзкин А.С., Березкина Е.В. Когнитивный дефицит у больных перенесших алкогольный психоз // Материалы за VIII международна научна практична конференция, "Бъдещето въпроси от света на науката - 2012" (Материалы VIII Международной научно-практической конференции "Перспективные вопросы мировой науки - 2012"). Т.32. Лекарство. България. София: Изд-во "Бял ГРАД-БГ" ООД. 17-25 декабря 2012. С. 98-100.
22. Берёзкин А.С., Березкина Е.В. Вегетативные нарушения у больных алкогольным делирием // Материалы Третьей Всероссийской конференции с международным участием «Современные проблемы биологической психиатрии и наркологии». Томск : Изд-во: «Иван Федоров». 5-6 марта 2013. С. 20-22.
23. Берёзкин А.С., Козлов Т.Н. Нарушения нейромедиаторной и иммунной регуляции при алкогольном делирии // Материалы Общероссийской конференции с международным участием совместно с совещанием главных специалистов и Пленумом Правления Российского общества психиатров «Трансляционная медицина – инновационный путь развития современной психиатрии». Самара. 19-21 сентября 2013. С. 250-251.
24. Берёзкин А.С., Говорин Н.В. Некоторые аспекты патогенеза нейродеструкции при алкогольном делирии // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием совместно с XVIIth World Congress of the World Association for Dynamic Psychiatry

«Междисциплинарный подход в понимании и лечении психических расстройств: миф или реальность?» Санкт-Петербург. 14-17 мая 2014 года. С. 532-533.

25. Березкин А.С. Нейроиммунные механизмы поражения головного мозга при алкогольном делирии // Материалы научно-практической конференции, посвященной 120-летию Психиатрической клинической больницы №1 им. Н.А. Алексеева «Клинико-организационные и социальные вопросы психиатрии». Москва. 2014. С. 73-78.
26. Берёзкин А.С., Говорин Н.В. Некоторые нейроспецифические показатели в плазме крови больных с алкогольным делирием // Научные труды IV Съезда физиологов СНГ. Сочи-Дагомыс. 8-12 октября 2014. С. 173.
27. Берёзкин А.С., Елфимова Е.В. Прогностическое значение нейроиммунных нарушений у больных с алкогольным делирием // Вестник Российской академии естественных наук. 2014. Т. 14. №6. С. 92-96.
28. Берёзкин А.С., Говорин Н.В. Прогностическое значение некоторых показателей перекисного окисления липидов и нейроиммунных маркеров у больных с алкогольным делирием // Российский психиатрический журнал. 2014. №6. С. 56-60.
29. Берёзкин А.С., Говорин Н.В. Изменения иммунного статуса при алкогольном делирии // Материалы XXI Всемирного конгресса по реабилитации в медицине и иммунореабилитации. Сингапур. 26-29 апреля 2015 г. Аллергология и иммунология. Т.16. №3. 2015. С. 304-305.
30. Berezkin A. Immuno-inflammatory mechanisms of brain damage in patients with delirium tremens // European Neuropsychopharmacology // Abstracts of the 30th ECNP Congress, 2-5 September 2017, Paris, France. Volume 27, Supplement 4, October 2017, Page S1046. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0924-977X\(17\)31827-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-977X(17)31827-8)
31. Берёзкин А.С., Говорин Н.В. Дисбаланс в системе свободнорадикального окисления липидов и антирадикальной защиты у больных с алкогольным делирием // Наркология. 2018. Т. 17. №7. С. 58-62.

32. Берёзкин А.С., Говорин Н.В. Связь показателей липопероксидации и нейроиммунных маркеров с тяжестью течения алкогольного делирия // Психическое здоровье. 2018. Т. 16. №8. С. 10-14.
33. Берёзкин А.С., Говорин Н.В., Буравцов К.А. Анализ возможности применения психометрических методик для оценки степени тяжести алкогольного делирия. // Наркология. 2018. Т. 17. №8. С. 80-87.
34. Берёзкин А.С., Говорин Н.В., Симбирцев А.А. Когнитивный дефицит у больных, перенесших алкогольный делирий // Российский психиатрический журнал. 2018. №5. С. 45-50.
35. Берёзкин А.С., Говорин Н.В. Окислительный стресс у пациентов с алкогольным делирием // Социальная и клиническая психиатрия. 2018. Т.28. №4. С. 26-30.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1.

Индивидуальная карта пациента № _____**1. Паспортная часть**

1. ФИО _____

2. Пол *м / ж*

3. Дата рождения ____ . ____ . 19 ____

4. Возраст _____

5. Место жительства _____

6. Поступил ____ . ____ . 20 ____

7. Выписан ____ . ____ . 20 ____

8. Диагноз: Алкогольный делирий 1) абортивный

2) типичный: 1) легкий

2) классический

3) тяжелый

3) тяжелопротекающий

9. Забор анализов

Кровь (1): дата ____ . ____ . 20 ____ время ____ – ____ № пробы _____

Кровь (2): дата ____ . ____ . 20 ____ время ____ – ____ № пробы _____

Кровь (3): дата _____ время _____ № пробы _____

Ликвор (1): дата ____ . ____ . 20 ____ время ____ – ____ № пробы _____

Ликвор (2): дата _____ время _____ № пробы _____

2. Общий анамнез

1. Наследственность: 1) неотягощена
2) алкоголизм _____
3) психические расстройства _____
4) суициды _____
5) не известно
2. Образование: 1) неполное среднее _____ классов
2) среднее (11 классов)
3) средне-специальное _____ 4) высшее _____
3. Профессия _____
4. Работает _____
5. Сколько не работает _____
6. Судимости _____
7. Семейное положение:
1) женат / замужем 2) сожительствует 3) холост 4) разведен
8. Проживает: 1) один 2) с семьей 3) с родителями
9. Дети: 1) сколько _____ 2) нет
- | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>10. Женщинам</p> <p>1) Менструации:
1) в норме
2) нарушения _____
3) климакс</p> <p>2) Беременностей _____, из них
абортов _____ родов _____</p> | <p>10. Мужчинам</p> <p>Служба в Армии:
1) служил _____
2) нет (причина) _____</p> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
11. Экзогенные вредности: 1) ЧМТ _____
2) наркозы _____
3) нейроинфекции _____
4) интоксикации _____
5) соматогении _____
6) не было
12. Другие аддикции: 1) наркотики _____
2) азартные игры 3) курение, стаж _____ 4) нет
13. Аллергический анамнез: 1) без патологии 2) _____
14. Преморбидные личностные особенности, определяемые клинически:
1) без явных особенностей
2) паранойяльный тип
3) шизоидный тип
4) эмоционально неустойчивый (возбудимый) тип
5) истерический тип
6) ананкастный (психастенический) тип
7) тревожный (астенический) тип
8) неустойчивый (безвольный) тип
9) смешанный дисгармоничный тип
15. Степень выраженности дезадаптивных личностных черт: 1) нет
2) скрытая акцентуация характера
3) явная акцентуация характера
4) расстройство личности (психопатия) в компенсации
5) расстройство личности (психопатия) в декомпенсации

3. Алкогольный анамнез

1. Учет в КНД: 1) первичный 2) состоит на «Д» учете
2. Ранее в КНД: 1) не лечился
2) лечился по поводу абстиненции 3) лечился по поводу психоза
3. Возраст начала употребления спиртного _____
4. Возраст формирования 1-й стадии алкоголизма (систематического злоупотребления алкоголем) _____
5. Возраст формирования 2-й стадии алкоголизма (сформировался ААС) _____
6. Длительность 1-й стадии алкоголизма _____
7. Длительность 2-й стадии алкоголизма _____
8. Длительность алкоголизма _____
9. Характер пьянства в последние 1-2 года: 1) запойное
2) практически ежедневное в течение _____
10. Пьянство носит запойный характер с возраста _____ (сколько лет _____)
11. Частота запоев в последние 1-2 года: до _____ раз в год
12. Длительность запоев в последние 1-2 года: до _____ дней
13. Максимальная длительность ремиссии _____
14. Длительность последней ремиссии _____
15. Мотивы употребления спиртного: 1) приглашение товарищей
2) неприятности на работе
3) собственное желание
4) скука и неуверенность
5) плохое настроение
6) чувство усталости
7) нервное напряжение
8) привычка
9) другие _____
16. Патологическое влечение к алкоголю: 1) тотальное
2) парциальное
3) пароксизмальное
17. Предпочтение спиртных напитков: 1) спирт и суррогаты 2) водка 3) вино 4) пиво
18. Разовая толерантная доза (за вечер): 1) минимально необходимая _____ л водки
2) средняя (обычная) _____ л водки
3) максимально возможная _____ л водки
19. Суточная толерантная доза: 1) минимально необходимая _____ л водки
2) средняя (обычная) _____ л водки
3) максимально возможная _____ л водки
20. Изменение толерантности за последние 2-3 года: 1) доза увеличилась
2) без изменений
3) доза уменьшилась
21. Защитный рвотный рефлекс утрачен
22. Количественный контроль утрачен
23. Ситуационный контроль утрачен
24. Алкогольные палимпсесты: 1) не было 2) были 3) были часто
25. Алкогольное опьянение в последние 1-2 года: 1) простое;
2) измененное: 1) дисфорическое 2) параноидное 3) гебефренное 4) истерическое
5) другое _____

26. Алкогольный абстинентный синдром в последние 1-2 года:

- 1) Общее самочувствие: 1) тяжелое
 2) плохое
 3) удовлетворительное

2) Симптомы ААС:

1) Психические симптомы:

1. Желание выпить
2. Подавленность
3. Раздражительность
4. Тревога, внутренняя напряженность
5. Страх
6. Страх смерти
7. Суицидальные тенденции
8. Нарушения сна, бессонница
9. Кошмарные сновидения
10. Растерянность
11. Суетливость
12. Отрывочные слуховые и зрительные обманы
13. Психозы
14. Другие _____

2) Висцеро вегетативные симптомы:

1. Слабость
2. Отсутствие аппетита
3. Жажда
4. Головная боль
5. Тошнота, рвота
6. Боли в эпигастрии или подреберьях
7. Нехватка воздуха, одышка
8. Сердцебиение, тахикардия
9. Перебои в работе сердца
10. Стеснение в области сердца
11. Боли в области сердца
12. Другие _____

3) Неврологические симптомы:

1. Головокружение
2. Потливость
3. Дрожание рук
4. Дрожание тела
5. Нарушения походки
6. Судорожные сокращения мышц
7. Судорожные приступы с выключением сознания
8. Другие _____

3) Вариант ААС:

- 1) Нейровегетативный
- 2) Церебральный
- 3) Висцеральный
- 4) Психопатологический

27. Средняя продолжительность острого периода ААС _____
28. Хорошее самочувствие восстанавливается через _____ *суток воздержания*
29. Алкогольные психозы в анамнезе: 1) не было 2) было всего _____
30. Первый психоз был в возрасте _____, _____ назад
31. Последний психоз был в возрасте _____, _____ назад
32. Неприятности из-за пьянства: 1) недовольство близких
2) порицали или предупреждали на работе
3) приходилось уволиться
4) попадал в мед. вытрезвитель
5) судимость 6) приводы в милицию
7) развод 8) неприятностей не было
9) другие _____
33. Алкогольные изменения личности:
1) заострение преморбидного характера
2) психопатоподобные расстройства
3) эмоциональное огрубение
4) нравственно-этическое снижение
5) преобладание эйфории
6) спонтанность
7) интеллектуально-мнестическое снижение
8) другие _____
34. Прогрессиентность алкоголизма по Уракову И.Г. (за сколько лет от начала систематического злоупотребления алкоголем развился ААС):
1) высокая (до 6 лет)
2) средняя (от 7 до 15 лет)
3) низкая (свыше 15 лет)
35. Другие признаки высокой прогрессиентности алкоголизма:
1) прямая наследственная отягощенность алкоголизмом
2) расстройство личности в преморбиде
3) раннее начало злоупотребления спиртным (до 18 лет)
4) непреодолимое влечение к алкоголю
5) изначально высокая толерантность к алкоголю
6) преобладание измененных форм опьянения
7) длительные (более 1 месяца) запои
8) короткие (менее 3 месяцев) ремиссии
9) безремиссионное течение
10) психотические расстройства в структуре ААС
36. Общая степень прогрессиентности алкоголизма:
1) высокая
2) средняя
3) низкая
37. Стадия алкогольной зависимости: 2
2-3
3

4. Настоящий психоз

1. Длительность последнего запоя _____ дней
2. Преимущественно употреблял: 1) спирт и суррогаты 2) водку 3) вино 4) пиво
3. Психоз развился на _____ день абстиненции
4. Провоцирующий фактор: 1) ЧМТ _____ 2) простудное заболевание _____
3) соматическое заболевание _____ 4) другой _____ 5) не выявлен
5. Судороги в абстиненции: 1) не было 2) судорожные сокращения отдельных мышц
3) судорожные приступы на фоне ясного сознания в количестве _____
4) судорожные приступы с исключением сознания в количестве _____
6. Тяжесть предшествовавшей абстиненции:
 - 1) Общее самочувствие: 1) тяжелое 2) плохое 3) удовлетворительное
 - 2) Симптомы ААС от 0 до 3 баллов:
0 – отсутствие, 1 – слабо выражен, 2 – умеренно выражен, 3 – сильно выражен.

Психические симптомы:		Балл
1	Желание выпить	
2	Подавленность	
3	Раздражительность	
4	Тревога, страх	
5	Страх смерти	
6	Суицидальные тенденции	
7	Бессонница	
8	Кошмарные сновидения	
9	Растерянность	
10	Суетливость	
<i>Итого:</i>		
Висцеровегетативные симптомы:		
1	Слабость	
2	Отсутствие аппетита	
3	Жажда	
4	Головная боль	
5	Тошнота, рвота	
6	Боли в эпигастрии или подреберьях	
7	Одышка	
8	Сердцебиение, тахикардия	
9	Перебои в работе сердца	
10	Стеснение и боли в области сердца	
<i>Итого:</i>		
Неврологические симптомы:		
1	Головокружение	
2	Нарушение координации	
3	Гипергидроз	
4	Тремор рук и тела	
5	Судороги	
<i>Итого:</i>		
<i>Всего:</i>		

- 3) Вариант ААС: 1) Нейровегетативный 2) Церебральный
3) Висцеральный 4) Психопатологический

7. Оценка тяжести алкогольного делирия (дата ____ . ____ . 20__)

Оценка	Симптомы
1. Контакт с пациентом	
0	без нарушений
1	растерян
2	отрешен
3	не доступен
2. Речь и мышление	
0	без нарушений
1	спутанность
2	образный бред
3	невнятное бормотание
3. Ориентировка в месте и времени	
0	без нарушений
1	преходящее расстройство
2	частичная дезориентировка
3	полная дезориентировка
4. Эмоциональная сфера	
0	без нарушений
1	настороженность, подозрительность, растерянность
2	тревога, страх
3	резкое угасание эмоций
5. Расстройство восприятия	
0	без нарушений
1	иллюзии, гипнагогические и функциональные галлюцинации
2	зрительные и/или слуховые галлюцинации
3	ротоглоточные галлюцинации
6. Двигательное возбуждение	
0	без нарушений
1	неусидчивость, суетливость
2	выраженное моторное возбуждение
3	двигательная заторможенность, симптомы «обирания»
7. Соматовегетативные симптомы	
0	без нарушений
1	тремор, субфебрильная температура, тахикардия
2	выраженный тремор, гипертензия, гипертермия, потливость
3	гипотония, тахипноэ, гипертермия
8. Неврологические симптомы	
0	без нарушений
1	легкие (атаксия, нистагм)
2	умеренные (мышечная дистония, повышение рефлексов)
3	тяжелые (оральные автоматизмы, патологические рефлекссы, клонусы, синкинезии)
ОБЩИЙ БАЛЛ	

Нет АД Легкий АД Типичный АД Тяжелый АД
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24

8. Оценка вегетативного статуса по Вейну А.М. от 0 до 3 баллов:

0 – отсутствие, 1 – слабо выражен, 2 – умеренно выражен, 3 – сильно выражен.

Вегетативный статус оценивается трижды:

1 – во время психоза, при поступлении, до лечения (дата ____ . ____ . 20 ____, 1-й день)

2 – сразу после выхода из психоза (дата ____ . ____ . 20 ____, ____ -й день)

3 – клиническое выздоровление, перед выпиской (дата ____ . ____ . 20 ____, ____ -й день)

Симпатическая НС	1	2	3
Бледность кожи			
Сухость кожи			
Гипогидроз			
Гипосаливация			
Мидриаз			
Гипертермия			
Артериальная гипертензия			
Тахикардия			
Запоры			
Тахипноэ			
Ознободонное дрожание			
Экзофтальм			
Сумма баллов:			

Парасимпатическая НС	1	2	3
Гиперемия кожи			
Сальность кожи			
Гипергидроз			
Гиперсаливация			
Миоз			
Гипотермия			
Артериальная гипотензия			
Брадикардия			
Поносы			
Брадипноэ			
Тошнота			
Головокружение			
Сумма баллов:			

9. Неврологическая симптоматика:

10. Продолжительность психоза _____ часов

11. Тяжесть постпсихотической астении: 1) легкая 2) умеренная 3) выраженная

12. Длительность постпсихотической астении _____ дней

13. Исход психоза:

- 1) выздоровление
- 2) грубоорганический дефект (энцефалопатия)
- 3) Корсаковский психоз
- 4) смерть

14. Психоорганический синдром: 1) степень выраженности: 1) отсутствует

2) легкий

2) умеренный

3) выраженный

- 2) вариант ПОС:
- 1) астенический
 - 2) апатический
 - 3) эксплозивный
 - 3) эйфорический
 - 4) амнестический

5. Данные дополнительных обследований

1. Биохимия крови

Об. белок		
Глюкоза		
Билирубин		
АлАТ		
АсАТ		

2. Общий анализ крови

гемоглобин			
эритроциты			
лейкоциты			
Б			
Э			
Ю			
П			
С			
М			
Л			
СОЭ			

3. Глазное дно:

4. Диагноз терапевта:

5. Диагноз невролога:
