

На правах рукописи

Берёзкин
Александр Сергеевич

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

14.01.27 – «наркология»

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Чита-2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

Заслуженный врач РФ,

доктор медицинских наук, профессор **Говорин Николай Васильевич**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Шустов Дмитрий Иванович** - заведующий кафедрой психиатрии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России;

доктор медицинских наук **Сиволап Юрий Павлович** - профессор кафедры психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России;

доктор медицинских наук, профессор **Погосов Альберт Вазгенович** - заведующий кафедрой психиатрии и психосоматики ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России.

Защита диссертации состоится «24» сентября 2019 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д. 208.024.01 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России по адресу: 119034, г. Москва, Кропоткинский пер., 23

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России и на сайте www.serbsky.ru

Автореферат разослан «__»_____2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

И.Н. Винникова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Заболеваемость алкогольными психозами в России, несмотря на наметившуюся положительную тенденцию, остается высокой [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]. 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]. У основной массы больных, перенесших АД, 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 [Кузнецова Ц.В., 2003; Бохан Н.А. и др., 2016; Погосов А.В., Лесников О.И., 2018].

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. 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 АД в настоящее время рассматриваются нейромедиаторные нарушения, воспалительный процесс, дисбаланс в системе «перекисное окисление липидов - антиоксидантная система» (ПОЛ-АОС), метаболические сдвиги, повышенная выработка стресс-гормонов, цитокинов, нарушения функциональных связей в центральной нервной системе, 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; 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 АД 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.

Клинико-патогенетические механизмы АД остаются недостаточно изученными и требуют дальнейшего расширения современных представлений о них. В связи с вышеизложенным, актуальной представляется необходимость проведения исследований, направленных на изучение новых звеньев патогенеза АД и поиск прогностически значимых клинико-лабораторных маркеров тяжести течения алкогольного психоза.

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.

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 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.

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.

Теоретическая значимость работы

Полученные сведения о клинико-динамических характеристиках алкогольного делирия значительно расширяют знания о клинических закономерностях развития и течения алкогольных психозов. В частности, показана целесообразность рассмотрения алкогольного делирия как патологического процесса, характеризующегося этапностью развития с нарастающей тяжестью, что дает возможность обоснованно подбирать соответствующую терапию с учетом глубины поражения центральной нервной системы.

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. Полученные данные открывают перспективу необходимости разработки соответствующих терапевтических воздействий на выявленные нарушения.

Практическая ценность 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 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.

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.

Реализация и внедрение результатов работы

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».

Апробация и публикация материалов исследования

Основные результаты исследования представлены в виде докладов на: Всероссийской школе молодых ученых «Психиатрия XXI века: традиции и инновации» (Суздаль, 5-8 сентября 2007); научно-практической конференции «Состояние психического здоровья населения Восточной Сибири» (Чита, 20-21 сентября 2007); Всероссийской научно-практической конференции «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 «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 «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); заседании Проблемной комиссии по неврологии, нейрохирургии, психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (Чита, 2 ноября 2018); научно-практической конференции РУДН "Медицинская образовательная неделя: наука и практика - 2018" (Москва, 23 ноября 2018).

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.

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

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 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 с обследуемыми соблюдали этические принципы, изложенные в Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации. Проведение исследования и форма информированного согласия для его участников 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.

Выполнялась оценка общих и нейроспецифических лабораторных показателей, характеризующих процессы нейродеструкции и нейрорепарации, в частности, анализ показателей интенсивности процессов свободнорадикального 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 клинико-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.

Методы лечения

В целях настоящего исследования мы не вмешивались в процесс лечения, ограничившись диагностическими процедурами. Все пациенты в стационаре получали общепринятую терапию, назначенную лечащим врачом психиатром-наркологом в соответствии со Стандартами диагностики и лечения наркологических больных, утвержденными приказом Министерства здравоохранения РФ. Терапия была направлена на 3 основные цели: дезинтоксикацию, вегетостабилизацию, устранение постпсихотической астении. При лечении АД нейролептики не использовались ни в одном случае.

Методы исследования

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

Психометрический. 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.

Тестирование на предмет когнитивных способностей проводилось через 2 недели и через 4 недели после выхода пациента из психоза и купирования острых симптомов алкогольной абстиненции. Для психометрической оценки когнитивных функций обследуемых использовали следующие тесты: *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].

Лабораторный. Оценку свободнорадикального окисления липидов проводили путем определения уровней малонового диальдегида (МДА) и оснований Шиффа (ОШ). Содержание МДА в плазме крови определяли в тесте с тиобарбитуровой кислотой [Андреева Л.И. и др., 1988]. Уровень ОШ оценивали в мембранах эритроцитов спектрофлюорометрическим методом [Коган В.Е., 1986].

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].

Также для оценки активности свободнорадикального окисления определяли уровни *хемилюминесценции (ХЛ)*, инициированной ионами двухвалентного железа, где оценивали следующие параметры: h – пик, быстрая вспышка ХЛ, интенсивность которой характеризует уровень преобразованных продуктов ПОЛ;

t – длительность свечения, латентный период, продолжительность которого отражает активность эндогенной антиоксидантной защиты; Н - максимальная интенсивность свечения, фаза медленного нарастания интенсивности ХЛ, высота которой отражает максимальную интенсивность ПОЛ.

Концентрацию *ферритина* в плазме крови определяли латексным турбидиметрическим методом с использованием реагентов фирмы «HUMAN», Германия.

Определение уровней *метаболитов катехоламинов и серотонина* в суточной моче определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с твердофазной экстракцией и УФ-детекцией (Дутов А.А., 2006).

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⁺CD56⁺ (NK-клетки), CD19⁺ (В-лимфоциты).

Содержание в крови иммуноглобулинов (Ig) А, М, G, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) определяли с помощью иммуноферментного анализа. Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли спектрофотометрическим методом.

Методом твердофазного иммуноферментного анализа измеряли следующие *нейроспецифические показатели*: антитела к миелиноассоциированному гликопротеину (anti-MAG), нейронспецифичная енолаза (NSE), мозговой нейротрофический фактор (BDNF), белок S-100B, антитела классов IgM, IgG к белку S-100B.

Статистический. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакетов программ Excel (Microsoft), Statistica (Statsoft), SPSS Statistics (IBM). Для анализа применялись: критерий χ^2 (хи-квадрат) Пирсона, корреляционный анализ Спирмена, коэффициент α -Кронбаха, коэффициент конкордации Кендалла, ROC-анализ, критерий Шапиро-Уилка, критерий Колмогорова-Смирнова с поправкой Lilliefors, критерий Краскела-

Уоллиса (для независимых выборок), критерий Фридмана (для зависимых выборок), критерий Манна-Уитни для независимых выборок (по тяжести) и Вилкоксона для зависимых (в динамике). Для построения прогностической математической модели использовали многофакторный логистический регрессионный анализ. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался за 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе изучения клинико-динамических характеристик АД мы пришли к выводу о том, что АД целесообразно рассматривать в виде динамически развивающегося патологического процесса с нарастающей степенью тяжести. Мы наблюдали, что обычно развитию делирия предшествовал 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 критика, 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, эндоформные 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. Диагностика АД с оценкой его степени тяжести позволяет судить о том, насколько далеко зашел патологический процесс, что позволяет обоснованно подбирать соответствующую терапию и оценивать состояние больного в динамике.

Исследование показало, что по мере нарастания степени тяжести АД в клинической структуре болезни происходит изменение соотношения выраженности психопатологических расстройств к соматическим и неврологическим нарушениям: 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 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.

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, при этом имеющиеся методики нуждаются в существенной 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) (таблица 1).

Таблица 1.

Бланк-опросник «Методика 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

Интерпретация суммы набранных баллов производится следующим образом:

3-10 баллов соответствует легкому АД; 11-17 баллов – типичному АД, 18-24

баллов – тяжелому АД. Для удобства применения МОТАД разработана также ее компьютерная версия. По итогам компьютерного тестирования программа представляет визуализированный результат в виде линейной шкалы с отмеченной на ней степенью тяжести АД.

Проведена апробация МОТАД 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 больных с помощью шкалы МОТАД и существующей методики DTRS.

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

Корреляционный анализ выявил прямую сильную статистически значимую связь 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.

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 врачей наркологов, 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.

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.

Для оценки диагностической эффективности шкалы МОТАД мы провели ROC-анализ, в результате которого были получены высокие показатели чувствительности (90,6%) и специфичности (82,4%) разработанного диагностического инструмента. Значение площади под ROC-кривой (AUC) для МОТАД составила 0,853 (стандартная ошибка = 0,018; $p < 0,001$), что подтвердило высокую диагностическую ценность методики для определения степени тяжести АД.

Таким образом, проведенная апробация МОТАД подтвердила ее достаточную надежность, валидность и диагностическую эффективность. Применение в наркологической практике данного психометрического инструмента позволит сделать диагностическую процедуру стандартизированной, значительно повышая ее точность, объективность и доказательность.

Следующий раздел исследования посвящен оценке некоторых лабораторных параметров, отражающих патогенетические механизмы АД.

Исследование показало, что у больных с АД значительно усилены процессы свободнорадикального окисления на фоне сниженной активности антиоксидантной системы, о чем свидетельствовало повышение уровней в крови больных продуктов липопероксидации (МДА, ОШ), и, в то же время, значительное снижение активности антиоксидантных ферментов (СОД, ГР, ГПО). Статистически значимые ($p < 0,05$ по критерию Манна-Уитни) различия между группами тяжелого и легкого АД выявлены только по показателям уровней ОШ, ГР и ГПО (таблица 2).

Таблица 2.

Сравнение показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в обследуемых группах, Me (Q₁; Q₃)

Показатели/группы	Контроль (n=30)	Легкий АД (n=32)	Типичный АД (n=134)	Тяжелый АД (n=30)
МДА, мкмоль/мг липидов	1,65 (0,85; 1,72)	1,96 ¹ (1,22; 2,32)	2,10 ¹ (1,48; 2,42)	2,28 ¹ (1,43; 2,38)
ОШ, УЕ/мг липидов	1,62 (1,25; 1,98)	2,20 ¹ (1,64; 2,91)	2,76 ¹ (1,63; 3,38)	3,04 ^{1,2} (1,52; 3,46)
СОД, % активности	22,3 (15,1; 23,8)	13,6 ¹ (7,5; 19,0)	13,2 ¹ (7,3; 18,6)	9,8 ¹ (6,5; 17,2)
ГР, мкмоль/с* мг белка	32,4 (25,7; 37,6)	19,0 ¹ (13,3; 26,9)	16,8 ¹ (8,2; 22,1)	14,2 ^{1,2} (5,1; 14,8)
ГПО, мкмоль/с* мг белка	50,7 (33,5; 56,1)	29,0 ¹ (16,8; 37,7)	23,8 ¹ (14,9; 33,5)	19,8 ^{1,2} (9,7; 21,8)

Примечание: 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 алкогольного делирия; 3 – различия значимы ($p < 0,05$ по Манна-Уитни) в сравнении с группой типичного алкогольного делирия.

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 (таблица 3).

Таблица 3.

Сравнение показателей хемилюминисценции в обследуемых группах, Me (Q₁; Q₃)

Показатели/ группы	Контроль (n=30)	Легкий АД (n=32)	Типичный АД (n=134)	Тяжелый АД (n=30)
h, мВ	48,2 (34,9; 55,1)	64,8 ¹ (46,7; 68,0)	63,8 ¹ (46,3; 70,1)	70,9 ^{1,2,3} (65,2; 86,8)
t, с	376,5 (341,3; 449,5)	318,6 ¹ (247,4; 350,6)	274,8 ^{1,2} (209,7; 284,2)	211,4 ^{1,2,3} (152,6; 246,1)
H, мВ	361,3 (277,1; 403,4)	411,5 ¹ (337,0; 467,8)	421,8 ¹ (340,6; 481,9)	465,2 ^{1,2,3} (441,0; 608,3)

Примечание: 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 алкогольного делирия; 3 – различия значимы (p<0,05 по Манна-Уитни) в сравнении с группой типичного алкогольного делирия.

Полученные данные свидетельствуют о наличии у больных с АД состояния выраженного оксидативного стресса. Одним из наиболее уязвимых органов-мишеней для деструктивного действия процессов ПОЛ является головной мозг, ввиду высокого потребления им кислорода – источника активных форм кислорода, а также большого содержания в мозговой ткани полиненасыщенных жирных кислот – субстрата для окисления.

При оценке концентрации в крови обследуемых ферритина, который рассматривается как белок острой фазы, выявлено значительное превышение его уровня у больных с АД по сравнению с показателем контрольной группы. Увеличение концентрации этого белка в крови может являться реакцией на стрессовое кризисное состояние, ферритин способен проявлять антиоксидантные свойства, связывая избыточное железо, которое является катализатором процессов ПОЛ в клетке [Сумная Д.Б., 2003]. Исследование показало, что уровень ферритина в крови больных зависел от тяжести психоза, определены статистически значимые отличия данного показателя группы легкого делирия от групп типичного и тяжелого АД (рисунок 1).

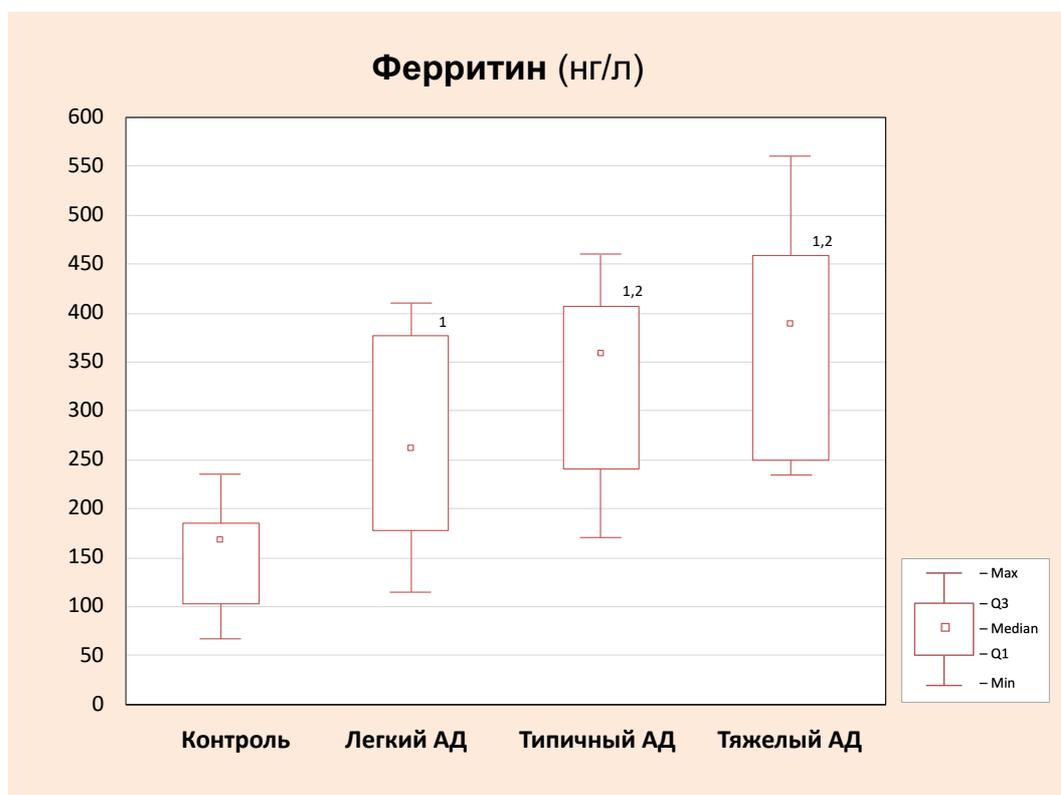


Рисунок 1. Сравнение уровней ферритина в крови обследуемых

Примечание: 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 показателей нейромедиаторного обмена у больных с АД показал наличие сдвигов в уровнях метаболитов дофамина и норадреналина. Полученные данные свидетельствовали о выраженной 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. При этом каких-либо 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 нарастанием клинической тяжести психоза. Изменения клеточного иммунитета при увеличении 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 выражались увеличением в крови концентраций ЦИК, IgA, IgG и провоспалительного цитокина ИЛ-1 β .

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 S-100B, антитела к белку S-100B и антитела к миелинассоциированному гликопротеину (anti-MAG) (таблица 4). Обнаруженное в исследовании увеличение концентраций в крови NSE и S-100B позволяет предположить повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера у больных с АД, что приводит к выходу в кровотоки большого количества нейроспецифических белков. Нами не было выявлено статистически значимой зависимости уровня в крови NSE от степени тяжести алкогольного психоза, в то же время уровни белка S-100B и антител класса IgG к белку S-100B были максимальными в группе больных с тяжелым АД. Обнаруженный в исследовании повышенный уровень anti-MAG у больных с АД подтверждает предположение о

протекании активного аутоиммунного процесса во время психоза. Сравнение уровней anti-MAG в крови больных с разной степенью тяжести психоза показало, что выраженные сдвиги этого показателя наблюдались только в группах пациентов с типичным и тяжелым АД. Полученные результаты подтверждают участие аутоиммунных процессов в деструкции мозговой ткани при алкогольном психозе.

Таблица 4.
Сравнение нейроспецифических показателей у обследуемых, Me (Q₁; Q₃)

Показатель/группы	Контроль	Легкий АД	Типичный АД	Тяжелый АД
NSE, мкг/л	48,1 (28,0; 54,9)	56,2 ¹ (42,2; 73,4)	64,4 ¹ (49,2; 75,4)	66,8 ¹ (54,1; 76,6)
S-100B, нг/л	53,8 (47,9; 62,7)	84,0 ¹ (68,3; 91,5)	97,4 ¹ (79,6; 110,3)	110,8 ^{1,2} (90,4; 122,1)
Ат IgG к S-100B, ед. опт. пл.	0,065 (0,054; 0,068)	0,070 (0,053; 0,084)	0,075 ¹ (0,067; 0,083)	0,093 ^{1,2} (0,079; 0,099)
Ат IgM к S-100B, ед. опт. пл.	0,068 (0,049-0,078)	0,065 (0,051; 0,080)	0,071 (0,059; 0,087)	0,077 (0,062; 0,094)
anti-MAG, ВТУ	178,3 (83,8; 229,5)	237,6 (150,1; 287,1)	298,2 ^{1,2} (248,6; 411,2)	309,8 ^{1,2} (225,1; 401,2)

Примечание: 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 алкогольного делирия.

Для оценки состояния нейропротективных ресурсов у обследуемых больных была оценена концентрация в крови мозгового нейротрофического фактора (BDNF), играющего нейропластическую, нейрорепарационную роль. Было выявлено значительное, почти трехкратное снижение уровня этого нейротрофина у пациентов с АД по сравнению с показателем контрольной группы, что свидетельствует о выраженном дефиците нейрорепарационных ресурсов, которые необходимы для сдерживания процессов нейродеструкции.

Наибольший дефицит BDNF отмечен у больных с типичным и тяжелым АД (рисунок 2).

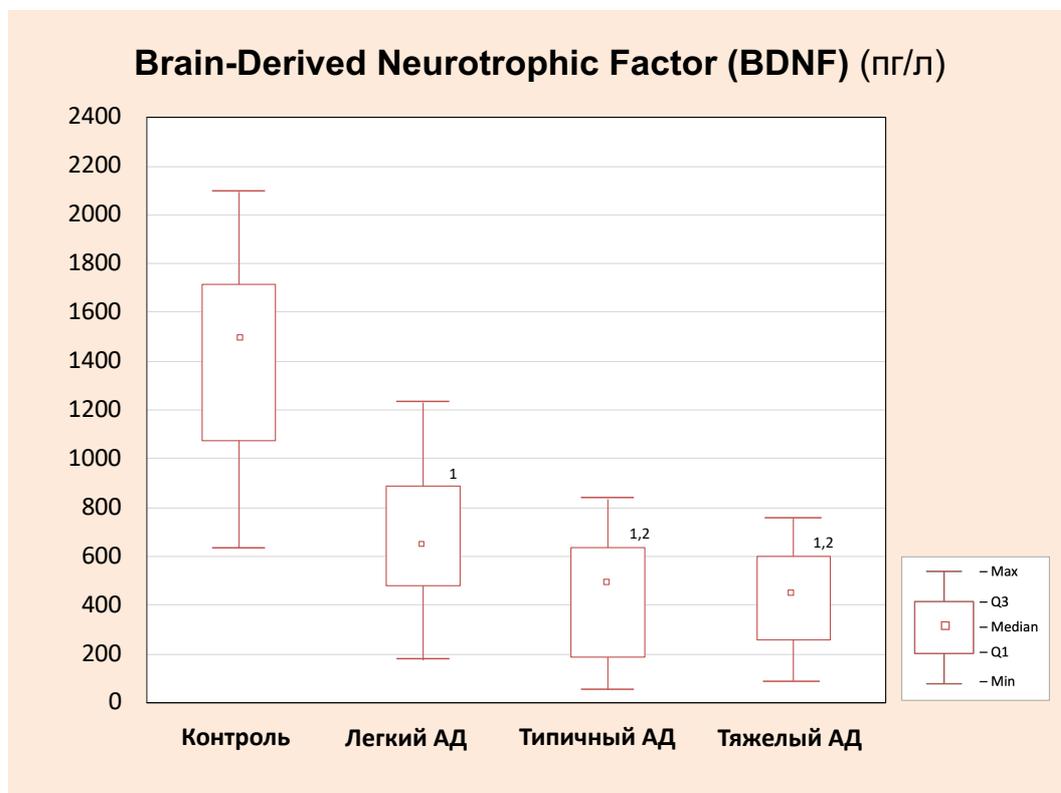


Рисунок 2. Сравнение уровней BDNF в крови обследуемых

Примечание: 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.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о нарастании выраженности дисбаланса в системе ПОЛ-АОС у больных с АД при увеличении степени тяжести психоза. Уровень ферритина в крови больных также зависел от клинической тяжести делирия. Тяжести течения АД сопутствуют более выраженные иммунологические сдвиги, которые проявляются дисбалансом иммунокомпетентных клеток, увеличением концентраций иммуноглобулинов, ЦИК и провоспалительных цитокинов. Результаты исследования свидетельствуют о наличии у больных с АД аутоиммунных нарушений, которые также наиболее выражены при тяжелом течении психоза. При тяжелых формах АД отмечается наибольший дефицит BDNF. Выявленные нарушения свидетельствуют об

участии данных процессов нейродеструкции в развитии тяжелого течения алкогольного психоза.

С помощью математико-статистического анализа взаимосвязей клинико-лабораторных характеристик больных с АД нами были определены основные прогностически значимые маркеры тяжести течения алкогольного психоза.

Результаты поиска корреляционных связей лабораторных параметров с клинически определяемой степенью тяжести АД представлены в таблице 5.

Таблица 5.

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 $R > 0,30$ ($< - 0,30$).

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

зависимости от соответствующей степени тяжести АД. В результате расчетов коэффициентов регрессии, получена следующая прогностическая 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 – предикторная переменная – уровень глутатионпероксидазы;

X_2 – предикторная переменная – уровень ферритина;

X_3 – предикторная переменная – 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.

Таким образом, выявленные корреляционные связи умеренной силы между клиническими и лабораторными показателями подтверждают патогенетическую значимость нейроиммунных нарушений в развитии АД, что необходимо учитывать при обосновании и совершенствовании комплекса лечебно-диагностических мероприятий для данного контингента больных. 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 параметров прогноза тяжести течения АД. Установлено, что в качестве наиболее значимых прогностических лабораторных маркеров тяжести течения АД можно рассматривать концентрации в крови больных глутатионпероксидазы, ферритина, BDNF.

На следующем этапе работы проводилось изучение динамики лабораторных маркеров повреждения мозговой ткани на фоне традиционной терапии у больных с типичным и тяжелым АД. 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-м суткам проявляли тенденцию к снижению их выраженности, однако для большинства показателей изменения не достигали статистически значимой разницы по сравнению с исходными уровнями. К 14-м суткам выявленные тенденции продолжались, что проявлялось в 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 к 14 суткам статистически значимо снижался по сравнению с исходными данными в обеих группах – с 358,2 (240,4; 406,7) до 204,7 (146,8; 282,0) нг/л у больных с типичным АД, и с 385,8 (249,3; 458,9) до 196,4 (127,3; 292,5) нг/л у пациентов 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 изначально не были нарушенными, фактически не изменялись в течение всего периода наблюдения. В целом нормализация клинического состояния больного сопровождалась снижением выраженности наблюдаемых при алкогольном психозе нейровегетативных нарушений.

Выявленная динамика показателей иммунного статуса на фоне терапии свидетельствовала лишь о частичном восстановлении состояния иммунной системы, через 14 суток отмечалось снижение ранее повышенных уровней ЦИК, IgG, ИЛ-1 β , ФНО- α . При этом полной нормализации иммунологических показателей спустя 2 недели от начала лечения у больных с АД не происходило.

Терапевтическая динамика концентраций нейроспецифических белков NSE, S-100B и антител к S-100B у больных с АД была незначительной, статистически значимых отличий от исходных уровней по данным показателям отмечено не было.

Оценка динамики уровня в крови anti-MAG у больных с АД показала существенное его снижение на фоне терапии в обеих группах. При этом значение показателя в группе типичного АД через 2 недели уже не отличалось от контрольного уровня (рисунок 3).

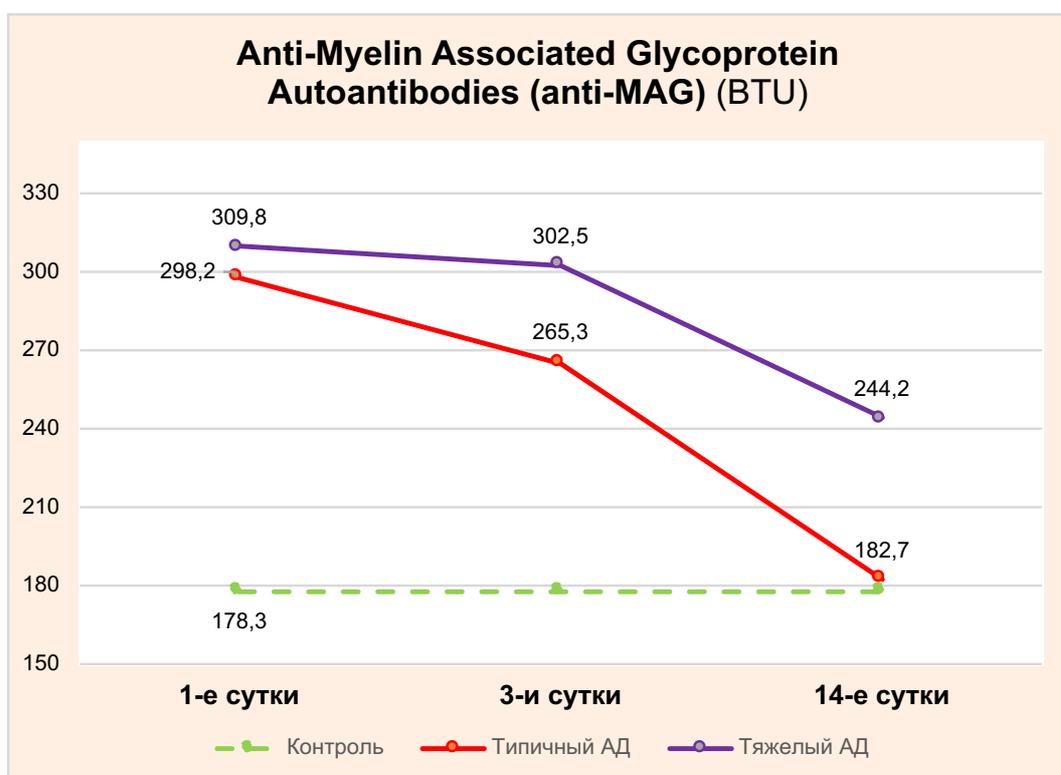


Рисунок 3. Динамика уровня в крови anti-MAG при типичном и тяжелом алкогольном делирии

Исследование концентрации в крови BDNF у больных с АД выявило статистически значимое изменение его уровня в группе больных с типичным АД и отсутствие какой-либо существенной динамики при тяжелом АД через 14 суток терапии. При этом в обеих группах уровни нейротрофина оставались значительно сниженными по сравнению с контрольным значением.

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 дисбаланс в системе ПОЛ-АОС, не происходит полной нормализации иммунологических показателей, отмечается высокая проницаемость гематоэнцефалического барьера и выраженная недостаточность процессов нейрорепарации, что, вероятно, требует дополнительных, более продолжительных терапевтических воздействий на выявленные нарушения.

Обнаруженные в настоящем исследовании биохимические и нейроиммунные нарушения, вероятно, являются причиной повреждения мозговой ткани. Предлагаемая нами гипотеза патогенеза органического церебрального поражения при АД представлена в виде схемы (рисунок 4).

Неспецифические изменения, выявляемые у больных с АД, такие как, усиление процессов ПОЛ на фоне недостаточности АОС, увеличение концентрации в крови острофазного белка ферритина, нейровегетативные нарушения, иммунологические сдвиги, свидетельствуют о протекании активного воспалительного процесса. Алкогольному поражению подвержены многие органы и системы организма, очевидно, что мозговая ткань также является одной из наиболее уязвимых мишеней. Анализ нейроспецифических маркеров у больных с АД указывает на противомозговую направленность выявляемого аутоиммунного воспаления. Ситуация осложняется 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 начинают усиливать друг друга, утяжеляя состояние больного, что закономерно ухудшает прогноз.

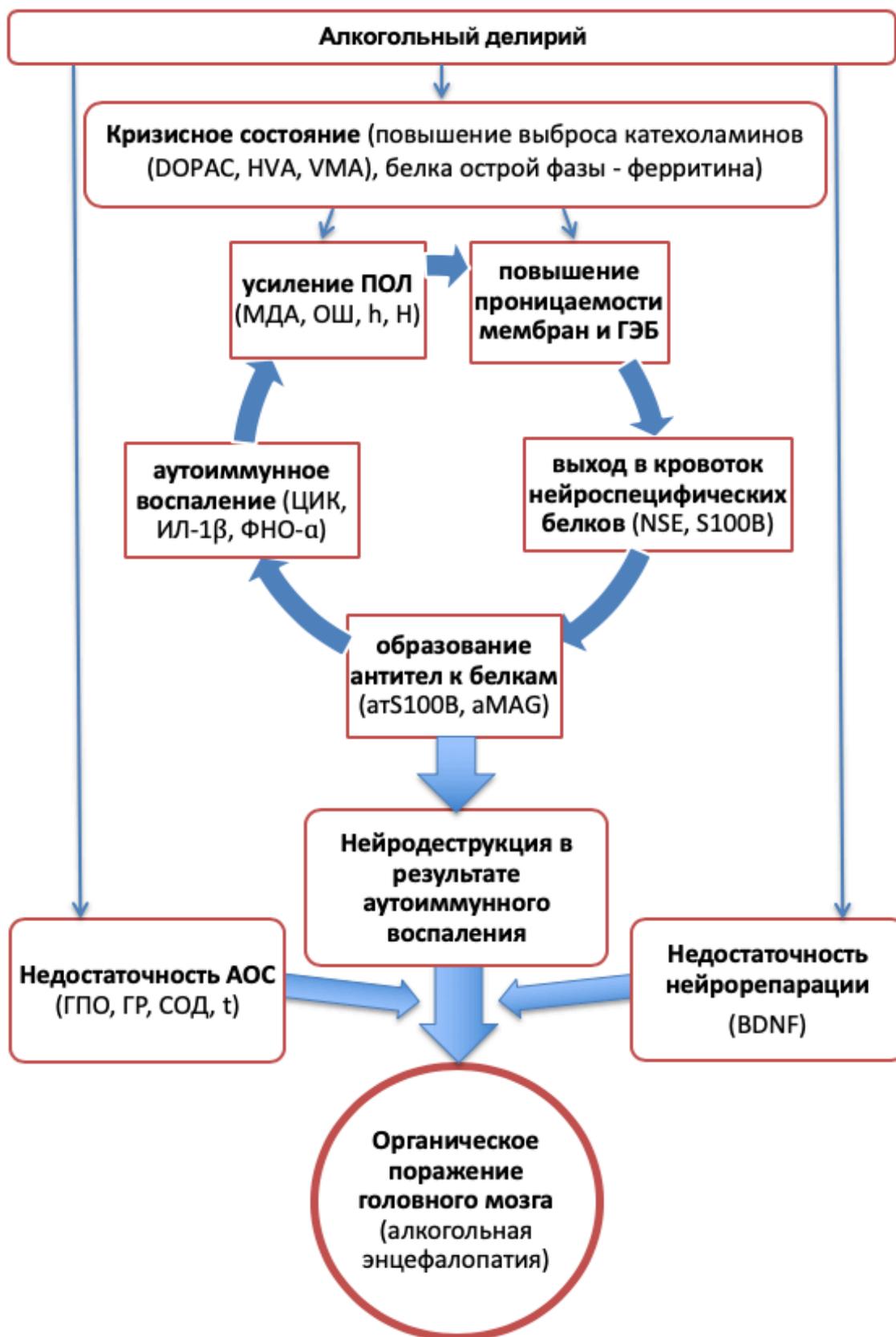


Рисунок 4. Патогенез органического церебрального поражения при алкогольном делирии

Клинически данное органическое церебральное поражение выражается в интеллектуально-мнестическом снижении у больных после перенесенного алкогольного психоза. Чтобы убедиться в этом, мы провели психометрическую оценку когнитивных способностей у больных, перенесших легкий и типичный варианты АД. Было установлено, что при обследовании больных через 14 дней после выхода из делирия у них имелся значительный дефицит когнитивных способностей. Выраженность выявляемого когнитивного дефицита была одинаковой в группах больных, перенесших как легкий, так и типичный АД. 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 сохранялась у больных, перенесших типичный вариант АД при повторном тестировании 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 (супероксиддисмутаза, глутатионредуктаза, глутатионпероксидаза). При этом параметры хемилюминисценции, показатели оснований Шиффа, глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы показывают наибольшую выраженность нарушений при тяжелом психозе. Об остром кризисном состоянии при алкогольном делирии свидетельствует увеличение уровня в крови больных 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 иммунологических показателей, сохраняется дисбаланс 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.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Берёзкин 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., Берёзкин 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. Берёзкин 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. Берёзкин 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. Берёзкин 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. Берёзкин 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. Берёзкин 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., Берёзкин 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., Берёзкин А.С., Цыбикова Е.А. Нейроиммунные маркеры тяжести алкогольного делирия // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2008. №1 (48). С. 77-79.

10. Берёзкин 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. Берёзкин 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. Берёзкин 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. Берёзкин 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. Берёзкин 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., Берёзкин 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. Берёзкин 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. Берёзкин А.С. Прогностические маркеры для оценки тяжести алкогольного делирия // **Социальная и клиническая психиатрия. 2009. Т. 19. №1. С. 35-37.**

18. Берёзкин 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. Берёзкин 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.