

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ АЛКОГОЛЬНОГО ДЕЛИРИЯ

А. С. Березкин

Читинская государственная медицинская академия

На сегодняшний день, несмотря на интенсивность и комплексность терапевтических мероприятий, летальность при алкогольном делирии (АД) все еще остается высокой. В связи с этим актуальным является изучение патогенеза тяжелых форм АД с анализом факторов, играющих неблагоприятную роль в динамике развития психоза и поиском специфических маркеров, лабораторный анализ которых позволил бы прогнозировать исход АД и проводить своевременную патогенетически обоснованную коррекцию терапии.

Многими авторами предпринимались попытки поиска как клинических, так и биологических критериев прогнозирования течения АД, но до настоящего времени этот вопрос остается открытым [3, 7, 8]. Согласно современным представлениям при АД происходит органическое поражение церебральной ткани, что клинически выражается в явлениях так называемой энцефалопатии – острой во время психоза и хронической впоследствии. Выраженность и длительность энцефалопатии у разных больных широко варьирует от преходящей компенсированной до затяжной глубокой или даже необратимой деменции. В генезе указанного органического церебрального поражения значительную роль могут играть аутоиммунные нарушения. Современные исследования позволяют рассматривать алкогольную болезнь как нейроиммунопатологический синдром [2, 4, 10]. В ряде работ было показано, что при хронической алкогольной интоксикации на фоне нейрогенного иммунодефицита развивается аутоиммунное состояние с повышением уровня противомозговых антител в ответ на выброс аутоантигенов в результате тканевой деструкции [4–6]. Основная часть работ по изучению нейроспецифических белков и нейротрофических факторов при хронической алкоголизации и алкогольной абстиненции проводилась в экспериментах на животных [11, 12, 14, 15]. Работ по углубленному изучению аутоиммунных нарушений, а также нейрорепарационных процессов при АД на сегодня явно недостаточно. Также в литературе имеются многочисленные указания на повышение активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) у лиц злоупотребляющих

алкоголем [1, 9], но при этом данных об особенностях ПОЛ и антиоксидантной защиты (АОЗ) у больных с АД с учетом оценки тяжести психоза фактически нет.

Целью настоящего исследования являлось изучение роли процессов нейродеструкции и нейрорепарации в церебрально-органическом повреждении у больных АД в зависимости от клинической тяжести психоза.

В исследование вошли 170 больных (142 муж. и 28 жен.) АД (рубрика F10.4 по МКБ-10). Тяжесть алкогольного психоза оценивалась по выраженности психических, неврологических и соматовегетативных нарушений как клинически, так и с использованием специальных шкал. По степени тяжести психоза все больные были разделены на 3 группы: I – abortивный делирий (n=24), II – типичный делирий (n=117), III – тяжело протекающий делирий (n=29). Контрольную группу составили 23 здоровых человека (18 муж. и 5 жен.). Биохимическое исследование включало в себя измерение в плазме крови продуктов ПОЛ – малонового диальдегида (МДА) в тесте с тиобарбитуровой кислотой, а также измерение интенсивности ПОЛ и активности АОЗ регистрацией хемилюминесценции (ХЛ), инициированной ионами двухвалентного железа, где оценивали следующие параметры: 1) быструю вспышку хемилюминесценции (h), интенсивность которой характеризует уровень преобразованных продуктов ПОЛ; 2) латентный период (t), продолжительность которого отражает интенсивность эндогенной антиоксидантной защиты; 3) фазу медленного нарастания максимальной интенсивности ХЛ (H), высота которой отражает максимальную интенсивность ПОЛ. Кроме того, методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли некоторые специфические показатели нейродеструкции и нейрорепарации, а именно антитела к миелинассоциированному гликопротеину (атМАГ), нейронспецифичную енолазу (HCE) и нейротрофический фактор (НТФ). Результаты исследования были обработаны статистически, для оценки достоверности различий использовали t-критерий Стьюдента.

Полученные данные убедительно свидетельствуют о наличии у больных АД выраженных нарушений в системе ПОЛ-АОЗ (табл. 1).

Как следует из представленной таблицы, у больных АД достоверно повышена концентрация промежуточного продукта ПОЛ-МДА ($p<0,001$), что свидетельствует об интенсификации процессов липопероксидации, приводящей к мембранодеструкции. Хемилюминесцентный метод наиболее наглядно демонстрирует дисбаланс в системе ПОЛ-АОЗ у больных АД. Полученные результаты показали повышение при АД показателей как преобразованных продуктов ПОЛ (h), так и общей интенсивности липопероксидации (H). Наряду с этим короткий латентный период (t) у больных делирием свидетельствует о явно недостаточной антирадикальной защите организма. При оценке указанных параметров в зависимости от степени тяжести клинического состояния больных оказалось, что интенсивность ПОЛ и слабость АОЗ прямо зависят от тяжести психоза. Так показатель концентрации МДА увеличивался с утяжелением психоза и в группе тяжело протекающего делирия достоверно отличался от такового в группе abortивного делирия ($p<0,001$). По данным ХЛ концентрация преобразованных продуктов липопероксидации и общая интенсивность ПОЛ также увеличивались от abortивного к тяжело протекающему делирию (ТД). При ТД были выявлены достоверные отличия от соответствующих показателей как при abortивном, так и при типичном делирии ($p<0,001$). Вместе с тем латентный период ХЛ, продолжительность которого отражает силу антиоксидантной защиты организма, значительно уменьшался с нарастанием тяжести делирия, и в

группе больных тяжело протекающим психозом этот параметр был самым низким, отличаясь достоверно от показателей при abortивном и типичном АД ($p<0,001$). Полученные факты, несомненно, указывают на важную роль процессов свободнорадикального окисления в мембранодеструкции мозговой ткани при тяжелых формах АД.

Чтобы убедиться в противомозговой направленности выявленных биохимических нарушений исследовали некоторые специфические показатели нейродеструкции и нейрорепарации. В табл. 2 представлены полученные результаты.

Полученные данные свидетельствуют, что в общей группе АД достоверно повышена концентрация атМАГ. Это повышение было весьма значительным, показатели отличались от контрольных значений в 1,5 раза ($p<0,001$), что свидетельствует о массивной демиелинизации в мозговой ткани. Вместе с тем у больных АД оказалась достоверно повышенной концентрация НСЕ ($p<0,001$), которую мы рассматривали в качестве маркера проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Наиболее значительным у больных АД оказалось выраженное снижение содержания НТФ, необходимого для нейрорепарации мозговой ткани. Показатели у больных были ниже контрольных значений в 2,8 раза ($p<0,001$).

Оказалось, что в большей степени тяжесть психоза отражают показатели атМАГ и НТФ. Показатель концентрации атМАГ при тяжело протекающем делирии был максимально высоким и достоверно отличался от аналогичного параметра при легком АД ($p<0,001$). Концентрация НТФ была наименьшей при тяжело протекающем психозе и также

Таблица 1

Показатели ПОЛ-АОЗ у больных АД

	МДА мкмоль/мг липидов	h (mV)	t (с)	H (mV)
Контроль (n=13)	1,63±0,02	47,3±1,12	379,3±15,91	363,2±13,34
АД (n=121)	2,02±0,02 ¹	65,2±1 ¹	264,0±5,5 ¹	432,5±8,28 ¹
Легкий АД (n=24)	1,98±0,04 ¹	62,5±2,29 ¹	311,9±10,74 ¹	420,8±15,37 ¹
Типичный АД (n=87)	2,06±0,03 ¹	63,1±0,84 ¹	273,0±5,97 ^{1,2}	409,5±7,51 ¹
Тяжелый АД (n=10)	2,2±0,07 ^{1,2}	70,1±2,3 ^{1,2,3}	210,1±27,1 ^{1,2,3}	470,3±18,1 ^{1,2,3}

Примечания: ¹ – достоверные отличия от контрольной группы; ² – достоверные отличия от группы легкого АД; ³ – достоверные отличия от группы типичного АД.

Таблица 2

Показатели нейродеструкции и нейрорепарации у больных с АД

	атМАГ мкг/л	НСЕ мкг/л	НТФ мкг/л
Контроль (n=13)	182,2±30,94	46,5±0,95	1470,1±76,9
АД (n=121)	277,5±23,9 ¹	62,3±4,8 ¹	513,1±24,28 ¹
Легкий АД (n=24)	222,2±17,38	56,8±4,39 ¹	630,3±28,95 ¹
Типичный АД (n=87)	296,9±28,4 ^{1,2}	64,6±7,5 ¹	469,8±15,7 ^{1,2}
Тяжелый АД (n=10)	313,3±27,6 ^{1,2}	65,4±8,6 ¹	439,2±47,6 ^{1,2}

Примечания: ¹ – достоверные отличия от контрольной группы; ² – достоверные отличия от группы легкого АД.

достоверно отличалась от таковой у больных легким АД ($p < 0,001$). По показателю НСЕ разные группы АД достоверно не различались.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют говорить о выраженном дисбалансе в системе ПОЛ-АОЗ со смещением процессов в сторону интенсификации липопероксидации на фоне недостаточной антирадикальной защиты. Нейроспецифичность указанных нарушений подтверждают выявляемые у больных значительные изменения в процессах нейродеструкции и нейрорепарации. Процессы мембранодеструкции в мозговой ткани при АД можно рассматривать с позиций аутоиммунных нарушений. Усиленные свободнорадикальные процессы приводят к повышению

проницаемости ГЭБ и образованию аутоантител к нейроспецифическим белкам. Ситуацию осложняет имеющаяся у больных выраженная недостаточность нейрорепарационных и нейропластических процессов, что подтверждается крайне низкой концентрацией НТФ. Полученные результаты позволяют говорить о прямой зависимости выраженности нейроиммунных нарушений от тяжести клинического состояния больного. Наиболее показательными маркерами тяжести АД по данным проведенного исследования можно считать показатели ХЛ, концентрации в плазме МДА, атМАГ и НТФ. Эти показатели могут быть использованы в целях прогноза динамики развития АД и своевременной коррекции лечебной тактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко Е.Р. Молекулярные механизмы процессов свободнорадикального окисления в динамике острых алкогольных психозов у жителей Крайнего Севера // Наркология. 2006. № 11. С. 40–44.
2. Бохан Н.А. Иммунологические аспекты алкоголизма // Медико-биологические и социальные аспекты наркологии. 1997. С. 15–17.
3. Губский Л.В. Диагностика, прогностическое значение и лечение вторичных метаболических энцефалопатий у больных с алкогольным делирием // Вестн. практ. неврологии. 1997. № 3. С. 60–63.
4. Давыдова Т.В. Нейроиммунные механизмы в развитии алкоголизма: дис. ... докт. мед. наук. М., 1994. 207 с.
5. Даренский И.Д. Феномен появления в крови больных алкоголизмом антител к модифицированному ацетальдегидом сывороточному альбумину человека // Вопр. наркологии. 1997. № 2. С. 42–50.
6. Евсеев В.А. Антитела к нейромедиаторам в механизмах нейроиммунопатологии. М.: Изд-во РАМН, 2007. 144 с.
7. Имамов Ш.А. Прогностическое значение факторов риска для клиники и течения алкогольного делирия // Росс. психиатр. журн. 2000. № 6. С. 19–20.
8. Картелищев А.В., Морковкин В.М., Вернекина Н.С. и соавт. Патохимические маркеры в прогнозировании и ранней диагностике острой алкогольной энцефалопатии // Проблемы наркологии. 1989. С. 74–75.
9. 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.
10. Черенько В.Б. Состояние системы иммунитета у больных алкоголизмом с экзогенно-органическими поражениями головного мозга: дис. ... канд. мед. наук. Томск, 1994. 213 с.
11. Barone F.C., Clerk R.K., Price W.J. et al. Neuron-specific enolase increases in cerebral and systemic circulation following focal ischemia // Brain Res. 1993. Vol. 1. P. 71–82.
12. Bonhomme V., Hans P., Collette I., Moonen G. Neuron-specific enolase as a marker of in vitro neuronal damage. Part III. Investigation of the astrocyte protective effect against kainate-induced neurotoxicity // J. Neurosurg. Anesthesiol. 1993. Vol. 2. P. 9–22.
13. Joe K.H., Kim Y.K., Kim T.S. et al. Decreased plasma brain-derived neurotrophic factor levels in patients with alcohol dependence // Alcohol Clin. Exp. Res. 2007. Vol. 31, N 11. P. 1833–1838.
14. Miller M.W., Mooney S.M. Chronic exposure to ethanol alters neurotrophin content in the basal forebrain-cortex system in the mature rat: effects on autocrine-paracrine mechanisms // J. Neurobiol. 2004. Vol. 15, N 4. P. 490–498.
15. Schaarschmidt H., Prange H.W., Reiber H. Neuron-specific enolase and S-100 protein levels in cerebrospinal fluid of patients with various neurological diseases // J. Neurolog. Sci. 1983. Vol. 60. P. 443–451.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ АЛКОГОЛЬНОГО ДЕЛИРИЯ

А. С. Березкин

Авторами исследовались соотношения ряда биохимических и иммунологических показателей при различных по тяжести алкогольных делириях (абортивном, классическом и тяжелом). Показаны обнаруженные закономерности изменения как биохимических, так и иммунологических показателей. На основании полученных результатов авторы делают выводы о нарушении активности перекисного окисления липидов, особенностях антиоксидантной защиты, наличии процессов нейродеструкции и нейрорепарации при данной форме патоло-

гии и различной степени выраженности изменений в зависимости от тяжести делирия. Обоснован основной вывод о наличии бесспорных признаков энцефалопатии, наиболее выраженной при тяжелом течении делирия. Полученные результаты могут быть использованы для оптимизации терапии больных алкогольным делирием.

Ключевые слова: алкогольный делирий, тяжесть, энцефалопатия, биохимические и иммунологические маркеры, нейродеструкция, нейрорепарация, прогноз.

PREDICTIVE MARKERS FOR EVALUATION OF SEVERITY OF DELIRIUM TREMENS

A. S. Berezkin

The authors have investigated the ratios of several biochemical and immune parameters in delirium tremens of different severity (abortive, classical and severe delirium). This paper presents the found regularities in the changes of biochemical and immune parameters. On the basis of the data obtained, the authors make conclusions about disordered fatty acid oxidation processes, antioxidant defenses, neurodestruction and neuroreparation processes in this pathology and different degrees of

changes depending on severity of the delirium. They formulate the principal conclusion concerning indisputable signs of encephalopathy, which are most prominent in severe delirium. Results of this study may be used for optimization of treatment for patients with delirium tremens.

Key words: delirium tremens, severity, encephalopathy, biochemical and immune markers, neurodestruction, neuroreparation, prognosis.

Березкин Александр Сергеевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии Читинской Государственной медицинской академии; e-mail: aberman@inbox.ru