

ОСТРАЯ ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У БОЛЬНЫХ ТЯЖЁЛЫМИ ФОРМАМИ АЛКОГОЛЬНЫХ ПСИХОЗОВ

В. В. Зверев, А. П. Черемской, В. И. Лысенко

Кафедра анестезиологии и интенсивной терапии
Харьковской медицинской академии последипломного образования, Украина

Acute Cerebral Insufficiency in Patients with Severe Forms of Alcoholic Psychoses

V. V. Zverev, A. P. Cheremskoy, V. I. Lysenko

Department of Anesthesiology and Intensive Care, Kharkov Medical Academy of Postgraduate Training, Ukraine

В статье обобщены результаты исследований церебрального метаболизма у 38 больных алкогольным делирием. На основании полученных данных сделан вывод о том, что ведущим фактором патогенеза острой церебральной недостаточности в данном случае является не гипоксия сама по себе, а энергодефицит, обусловленный нарушением утилизации головным мозгом глюкозы. *Ключевые слова:* острая церебральная недостаточность, алкогольные психозы, алкогольный делирий, гипоксия, энергодефицит.

The paper summarizes the results of studies of cerebral metabolism in 38 patients with delirium tremens. The findings have led to the conclusion that the leading factor of the pathogenesis of acute cerebral insufficiency in this case is energy deficiency caused by impaired cerebral glucose utilization rather than hypoxia itself. *Key words:* acute cerebral insufficiency, alcoholic psychosis, hypoxia, energy deficiency.

Появление в общей структуре острых алкогольных психозов (ОАП) значительного числа клинических форм, резистентных к традиционной интенсивной терапии, а также рост смертности среди этого контингента больных, свидетельствует о необходимости более глубокого изучения патогенетических аспектов данного заболевания. Прежде всего это касается конкретизации наших знаний о факторах патогенеза острой церебральной недостаточности (ОЦН) у больных ОАП. Как известно, основным проявлением тяжёлых форм ОАП является делириозный синдром (ДС), в структуре которого ведущее место принадлежит психомоторному возбуждению (ПВ). На сегодня у нас ещё нет окончательного ответа на вопрос, почему длительное и плохо скорректированное ПВ у больных данной категории очень часто приводит к развитию ОЦН? Многие исследователи придерживаются традиционного взгляда о ведущей роли гипоксии в этом процессе [1–4]. Вместе с тем, в указанных источниках отсутствует доказательная база, которая бы наглядно подтверждала данное утверждение. В настоящей публикации мы хотели бы обобщить результаты наших исследований церебрального метаболизма у больных алкогольным делирием (АлД) [5,6].

Материалы и методы

Обследовано 38 больных АлД, находившихся на лечении в Центре интенсивной терапии и реанимации психозов Харьковской городской клинической психиатрической больницы №15.

Тяжесть состояния больных была обусловлена ДС, в структуре которого ведущее место принадлежало выраженному и длительному (в течении 3–4-х суток) ПВ, плохо поддававшемуся фармакологической коррекции. Метаболизм головного мозга изучался при помощи методики югулярной оксиметрии и глюкозиметрии, сущность которой заключается в сравнительном исследовании содержания кислорода и глюкозы в притекающей к мозгу и оттекающей от него крови. Пробы артериальной крови брались пункционно из *a.femoralis*. Пробы венозной (югулярной) крови брались из *v.jugularis interna* ретроградным способом по предложенной нами методике [6]. В каждой пробе крови определяли сатурацию гемоглобина и концентрацию глюкозы (SaO_2 , SjO_2 , GLUCa , GLUCj). На основании полученной информации рассчитывались показатели церебрального кислородного гомеостаза и углеводного метаболизма (объёмное содержание кислорода в артериальной и югулярной крови — CaO_2 , CjO_2 ; артерио-югулярные градиенты: сатурационный — D(a-j)SO_2 , кислородный — D(a-j)O_2 и глюкозный — D(a-j)GLU ; церебральный коэффициент экстракции кислорода — ERcO_2). Кроме этого, в каждой пробе югулярной крови определяли концентрацию лактата, пирувата и активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Производился расчет коэффициента лактат / пируват (кфц, L/P), который можно рассматривать в качестве показателя соотношения $\text{NAD}\cdot\text{H}_2 / \text{NAD}^+$ в клетке [7]. Обследование проводилось ежедневно в течение 5 суток, начиная с момента поступления больного в отделение. Контролем служила группа из 19 реконвалесцентов. Статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи компьютерной программы «STATGRAPHICS Plus for Windows» (Version 2.0) с применением непараметрических методов (критерий Манна-Уитни для независимых выборок).

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования показали, что церебральный метаболизм у больных АлД в состоя-

Таблица 1

Показатели церебрального кислородного гомеостаза у обследованных пациентов

Сутки	Показатель	SjO ₂ , %	CjO ₂ , мл/л	D(a-j)SO ₂ , %	D(a-j)O ₂ , мл/л	ERcO ₂ , %
контроль	M	55,7	97,3	40,9	70,7	42,4
	m	0,7	3,2	0,7	0,5	0,7
I	M	49,9	88,2	46,3	80,2	48,1
	m	0,6	2,7	0,7	0,5	0,7
	p	<0,001	<0,05	<,001	<0,001	<0,001
II	M	48,5	85,2	47,6	82,4	49,6
	m	0,5	2,3	0,6	0,5	0,6
	p	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001
III	M	50,5	88,8	45,9	79,8	47,6
	m	0,5	2,2	0,6	0,6	0,5
	p	<0,001	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001
IV	M	51,8	91,6	44,7	78,2	46,3
	m	0,4	2,2	0,5	0,6	0,5
	p	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001
V	M	54,1	95,2	42,4	73,7	43,9
	m	0,5	2,3	0,6	0,6	0,6
	p	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05

Таблица 2

Показатели церебрального углеводного метаболизма у обследованных пациентов

Сутки	Показатель	D(a-j)GLUC, ммоль/л	Лактат, ммоль/л	Пируват, ммоль/л	ЛДГ, ммоль/час•л	Кфц. L/P
контроль	M	0,55	1,23	0,111	2,68	11,1
	m	0,01	0,03	0,005	0,14	
I	M	0,50	1,25	0,162	2,96	7,7
	m	0,01	0,02	0,007	0,13	
	p	<0,001	>0,05	<0,001	>0,05	
II	M	0,40	1,40	0,249	3,01	5,6
	m	0,01	0,03	0,007	0,12	
	p	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	
III	M	0,31	1,57	0,334	3,20	4,7
	m	0,01	0,03	0,008	0,11	
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05	
IV	M	0,32	1,54	0,296	3,42	5,2
	m	0,01	0,03	0,011	0,10	
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	
V	M	0,41	1,40	0,216	3,44	6,5
	m	0,01	0,03	0,013	0,09	
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	

нии ПВ характеризуется следующими особенностями.

Во-первых, повышением скорости потребления мозгом кислорода. Об этом свидетельствует уменьшение показателей остаточной югулярной оксигенации (SjO₂, CjO₂) и увеличение показателей церебральной утилизации кислорода (D(a-j)SO₂, D(a-j)O₂ и ERcO₂), что указывает на наличие циркуляторной формы гипоксии [8]. Насколько значительной является эта гипоксия? Как видно из представленных данных, наименьшие значения показателей остаточной югулярной оксигенации и наибольшие значения показателей церебральной утилизации кислорода наблюдались на 2-е сутки заболевания на фоне максимально выраженного ПВ (табл. 1). По мере снижения интенсивности ПВ (в случае купирования делирия либо при нарастании оглушения), показатели остаточной югулярной оксигенации постепенно возрастали, а показатели церебральной утилиза-

ции кислорода снижались, приближаясь к их контрольному уровню на 5-е сутки заболевания.

При этом минимальные значения показателей остаточной югулярной оксигенации и максимальные значения показателей церебральной утилизации кислорода превосходили контрольные в среднем в 1,2 раза. Согласно данным акад. Г. А. Рябова, у здорового человека при физической нагрузке уровень утилизации кислорода, по сравнению с состоянием покоя, может возрастать в 2,4 раза [8]. Учитывая это, можно сделать вывод, что, поскольку рост уровня церебральной утилизации кислорода в периоде ПВ у больных АлД не превосходит 20%, гипоксия не может считаться ведущим фактором патогенеза ОЦН при данном заболевании.

Второй особенностью церебрального метаболизма у больных АлД в состоянии ПВ является снижение скорости потребления мозгом глюкозы. Об этом свидетельствует уменьшение показателя церебральной утилизации глюкозы — D(a-j)GLUC

и накопление промежуточных продуктов углеводного метаболизма (лактата и пирувата) в югулярной крови.

Минимальное значение D(a-j)GLUC (которое было ниже контрольного в 1,7 раза) и максимальная концентрация лактата и пирувата регистрировались на 3–4-е сутки заболевания (табл. 2). Именно в этот период у пациентов наблюдалась редукция психотической симптоматики, снижалась интенсивность ПВ, появлялись признаки оглушения и астении.

Особенностью углеводного обмена при АД является отсутствие значительного увеличения концентрации лактата и активности ЛДГ на фоне высокого уровня пирувата в югулярной крови. Так, на 3-и сутки заболевания, повышение концентрации пирувата в 3 раза сопровождалось ростом уровня лактата в 1,3 раза. Накопление пирувата в крови объясняется снижением активности фермента пируватдегидрогеназы (ПДГ), катализирующего превращение пирувата в ацетил-КоА (основной субстрат окисления в цикле Кребса) [9]. Как известно, в состав пируватдегидрогеназного комплекса в качестве кофермента входит тиамин (витамин В₁), дефицит которого у больных хроническим алкоголизмом подтвержден многими исследованиями [10–12]. Отсутствие значительного повышения концентрации лактата и активности ЛДГ в крови больных рассматриваемой категории объясняется ингибирующим влиянием этанола на ЛДГ при его хроническом употреблении [12, 13]. Как видно из результатов нашего исследования, повышение концентрации пирувата в 3 раза сопровождалось ростом активности ЛДГ в среднем только в 1,2 раза.

Какое же значение для церебрального метаболизма имеет избыточное накопление пирувата? Как известно, пируват является конечным продуктом гликолиза. В аэробных условиях, при помощи ПДГ, он превращается в ацетил-КоА, включаясь в цикл Кребса. В анаэробных условиях, при

помощи ЛДГ, пируват превращается в лактат. В результате упомянутых превращений пирувата происходит регенерация клеточного фонда окисленной формы NAD, что имеет принципиальное значение для поддержания нормального метаболизма нейронов [14]. В случае снижения активности обоих ферментов (ЛДГ и ПДГ) происходит накопление пирувата, что приводит:

а) к торможению гликолиза (согласно закону действующих масс, накапливающийся пируват сдвигает всю цепь реакций гликолиза в обратную сторону. Вследствие этого утилизация мозгом глюкозы частично блокируется, что проявляется в уменьшении D(a-j)GLUC);

б) к накоплению восстановленной формы NAD (NAD•H₂) и истощению клеточных запасов окисленной формы NAD (соотношение NAD•H₂ / NAD⁺ резко увеличивается, что приводит к торможению окислительных процессов в нейроне. Показателем этого является уменьшение кфц. L/P. Как видно из результатов нашего исследования, минимальное значение кфц. L/P (которое было ниже контрольного в 2,4 раза) приходилось на 3-и сутки заболевания, что совпадало по времени с минимальным значением D(a-j)GLUC.

Учитывая имеющийся у больных хроническим алкоголизмом дефицит синтеза ацетил-КоА, общим метаболическим следствием вышеописанных процессов является развитие выраженного церебрального энергодефицита, который клинически проявляется постепенным снижением интенсивности ПВ, появлением признаков оглушения и астении. При неблагоприятном исходе у больного развивается цитотоксический отёк мозга, приводящий к смерти.

Таким образом, результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о том, что ведущим фактором патогенеза ОЦН у больных АД является не гипоксия сама по себе, а энергодефицит, развивающийся вследствие нарушения утилизации головным мозгом глюкозы.

Литература

1. *Бойко Е. Р., Сидоров П. И., Соловьёв А. Г., Киртич И. А.* Показатели обеспеченности тиамином и энергетического гомеостаза организма при алкогольных психозах. *Вопр. питания* 1997; 4: 6–8.
2. *Васильева О. О.* Клінічно-нейрофізіологічні ознаки ураження нервової системи при алкогольних психозах та їх прогностичне значення для оцінки застосування немедикаментозних засобів лікування. *Укр. вісник психоневрол.* 1996; 4 (11): 152–153.
3. Диагностика и лечение белой горячки, сопровождающейся нарушениями центральной и церебральной гемодинамики: Метод. рекомендации ХНИИМП / Сост. П.В.Волошин, Н. И. Протасевич, М. Ю. Игнатов и др. Харьков; 1987.
4. Лечение больных тяжёлыми формами острых алкогольных психозов в палатах интенсивной терапии: Метод. рекомендации ХНИИМП / Сост. А. Б. Гусова, И. К. Сосин, С. П. Гарницкий и др. Харьков; 1982.
5. Основи медичних знань та методи лікування за Девідсоном. У 2 т. / За ред. К. Едвардза, І. Бавчера; пер. з англ. — Киев: Кобза; 1994; 1.
6. *Зверев В. В., Черемской А. П.* Гипоксия как фактор патогенеза острой церебральной недостаточности у больных алкогольным делирием. *Актуал. вопр. совр. клинич. мед.: сб. науч.-практ. работ, посвящ. 50-летию Белгородской ОКБ.* Белгород; 2005: 71–73.
7. *Кекелідзе З. И., Земсков А. П., Филимонов Б. А.* Тяжёлый алкогольный делирий. *Рус. мед. журн.* 1998; 2: 103–108.
8. *Мецлер Д.* Биохимия. В 3 т./ Пер. с англ. М.: Мир; 1980; 2.
9. Методи біохімічних досліджень: ліпідний і енергетичний обмін / Под ред. М. И. Прохоровой. Л.: Изд-во ЛГУ; 1982.
10. *Рябов Г. А.* Гипоксия критических состояний. М.: Медицина; 1988.
11. *Сидоров П. И., Бойко Е. Р., Соловьёв А. Г., Киртич И. А.* Состояние обеспеченности организма тиамином в динамике острых алкогольных психозов. *Бюл. эксперим. биологии и медицины* 1998; 1: 98–100.
12. *Сытинский И. А.* Биохимические основы действия этанола на центральную нервную систему. М.: Медицина; 1980.
13. *Черемський А. П.* Динаміка показників церебрального метаболізму в ході інтенсивної терапії алкогольного делірію: автореф. дис... канд. мед. наук. Дніпропетровськ; 2002.
14. *Guthrie G. D., Myers K. J., Gesser E. J., White G. W.* Alcohol as a nutrient: Interactions between ethanol and carbohydrate. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1990; 14 (1): 17–22.

Поступила 05.03.05