

*В. В. Задорожний*

## ВЛИЯНИЕ СУДОРОЖНОГО СИНДРОМА НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТАТУС И ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛЬНЫМ ДЕЛИРИЕМ

*В. В. Задорожний*

Вплив судомного синдрому на метаболічний статус та виживаність хворих алкогольним делірієм

*V. V. Zadorozhnyi*

The effect of convulsive syndrome on the metabolic status and survival of patients with alcoholic delirium

Принято считать, что появление генерализованных судорожных припадков у лиц с алкогольным делирием (АлД) приводит сугубо отрицательные перемены в течение болезни, в том числе увеличивает смертность больных. Однако современные нейробиологические исследования показали вовлеченность в процесс формирования судорожной готовности у больных АлД таких физиологических механизмов, которые потенциально способны иметь компенсаторно-приспособительное значение. Нами подтверждено, что появление судорожных припадков у больных АлД приводит к утяжелению психических и соматических проявлений болезни, сопровождается удлинением периода существования психических расстройств. При этом установлено, что присоединение судорожного синдрома у лиц с АлД не сопровождается снижением доли выживших больных. Для выявления причин равной выживаемости больных с наличием или отсутствием судорожных припадков изучено состояние метаболитического статуса организма, а также проведено сравнение возраста выживших и умерших пациентов. Установлено, что в организме больных АлД при возникновении судорожного синдрома развивается перестройка метаболизма в виде преобладания анаболических процессов, накопления белков и относительного снижения мочевино-креатининового индекса. Позитивные изменения метаболизма способствуют выживанию более молодой части пациентов с АлД, что в целом приводит к равной выживаемости больных АлД с наличием или отсутствием судорожных припадков. Существование потенциально полезных компенсаторно-приспособительных перестроек в организме, сопровождающих судорожный синдром, ставит вопрос о поиске таких лечебных воздействий на больных АлД, которые усиливали бы эту сторону проявлений, и одновременно максимально нивелировали бы бесспорное вредное влияние судорожных припадков.

**Ключевые слова:** алкогольный делирий, судорожные припадки, утяжеление психических и соматических расстройств, анаболическое состояние метаболизма, преимущественная выживаемость молодых больных

Прийнято вважати, що поява генералізованих судомних нападів у осіб з алкогольним делірієм (АлД) привносить суто негативні зміни в перебіг хвороби, в тому числі збільшує смертність хворих. Однак сучасні нейробиологічні дослідження показали залученість в процес формування судомної готовності у хворих АлД таких фізіологічних механізмів, які потенційно здатні мати компенсаторно-приспосувальне значення. Нами підтверджено, що поява судомних нападів у хворих АлД призводить до обваження психічних і соматичних проявів хвороби, супроводжується подовженням періоду існування психічних розладів. При цьому встановлено, що приєднання судомного синдрому у осіб з АлД не супроводжується зниженням частки хворих, які вижили. Для виявлення причин рівної виживаності хворих з наявністю або відсутністю судомних нападів вивчено стан метаболічного статусу організму, а також проведено порівняння віку пацієнтів, що вижили або померли. Встановлено, що в організмі хворих АлД при виникненні судомного синдрому розвивається перебудова метаболізму у вигляді переважання анаболічних процесів, накопичення білків і відносного зниження сечовино-креатинінового індексу. Позитивні зміни метаболізму сприяють виживанню більш молоді частини пацієнтів з АлД, що в цілому призводять до рівної виживаності хворих АлД з наявністю або відсутністю судомних нападів. Існування потенційно корисних компенсаторно-приспосувальних перебудов в організмі, які супроводжують судомний синдром, ставить питання про пошук таких варіантів лікувального впливу на гіпокампа хворих АлД, які б посилювали саме цю сторону проявів, і одночасно максимально нівелювали б безперечно шкідливий вплив судомних нападів.

**Ключові слова:** алкогольний делірій, судомні напади, обваження психічних і соматичних розладів, анаболічний стан метаболізму, переважне виживання молодих хворих

The aim of the study was to study the effect of convulsive syndrome in patients with delirium tremens (DT) on the characteristics of the metabolic status of the body, the severity of clinical manifestations, and survival of people of different ages.

The study involved 753 patients with DT at the age of 20 to 76 years. The metabolic status was studied. One indicator was the urea-creatinine serum index; its low level was considered a sign of anabolic trends in metabolism. Another indicator was the determination of the total protein content in the body by daily excretion of creatinine. It was found that patients with DT with convulsive syndrome had a higher score according to the severity of the disease according to the DRS scale, a longer period of mental disorders, the average number of somatic complications was higher. However, the survival rate of patients with DT with convulsive syndrome and patients with DT without convulsive manifestations was the same. To determine the causes of this, the metabolic status and age of surviving and deceased patients with DT were compared. The highest total protein content in the body is observed in surviving patients with DT with manifestations of convulsive syndrome. Surviving patients with DT with manifestations of convulsive syndrome had a significantly lower level of urea-creatinine index compared with survivors with DT without convulsive syndrome. Among all patients with DT, the average age of survivors with convulsive syndrome was the lowest, and the average age of deceased patients with convulsive syndrome was the highest. In patients with DT without convulsive manifestations, the age of surviving and dead patients did not differ. The age of surviving patients with DT with convulsive syndrome is significantly lower than that of surviving patients without convulsive manifestations. The presence of convulsive syndrome and associated metabolic changes in the body in patients with DT contributes to the survival of a younger part of patients.

**Key words:** alcohol delirium, seizures, aggravation of mental and somatic disorders, anabolic state of metabolism, primary survival of young patients

Генерализованные тонико-клонические припадки являются распространенной составляющей состояния отмены алкоголя, приобретая особую значимость при алкогольном делирии (АлД). Вместе с тем, клиническое значение судорожных припадков у больных АлД осмыслено недостаточно. Даже в вопросе о влиянии присоединившегося судорожного синдрома на фундаментальные клинические показатели у лиц с АлД конкретных данных мало и они противоречивы. Традиционно продолжает считаться, что появление припадков повышает смертность больных АлД. Еще меньше известно о возможном компенсаторно-приспособительном, позитивном воздействии судорожных припадков на состояние внутренней среды организма и его влиянии на клинические проявления у лиц с АлД [1—4]. Современные нейробиологические исследования показали сопряженность эпилептогенеза и нейропластических процессов у больных АлД, причастность к ним глубинных физиологических механизмов. Среди них активация образования новых нейронов в области гиппокампа, формирование аберрантных нейронных цепей, с чем связывается повышенная судорожная готовность в состоянии отмены алкоголя [5, 6]. Расширенные представления о возможностях нейроадаптации позволяют с новой стороны подойти к выяснению механизмов влияния судорожных припадков на организм больных АлД.

Цель исследования: изучить влияние присоединившегося судорожного синдрома на метаболический статус организма больных АлД, а также на фундаментальные клинические показатели у них — длительность периода психических расстройств и выживаемость.

В исследовании участвовали 753 больных АлД в остром периоде заболевания, находившиеся на лечении в наркологическом стационаре. Все больные были мужчины в возрасте от 20 до 76 лет. Критериями исключения из исследования являлись наличие у пациентов любых форм эпилепсии, а также судорожных синдромов неалкогольного происхождения. Были сформированы 2 группы наблюдений: больные с АлД без проявлений судорожного синдрома во время данной госпитализации (группа № 1, 372 человека), и пациенты с АлД, у которых во время пребывания в стационаре зафиксированы судорожные припадки (группа № 2, 381 человек). Средний возраст больных сравниваемых групп оказался без статистически значимых различий (соответственно  $44,2 \pm 0,62$  и  $42,7 \pm 0,59$  года). Среди больных с судорожными проявлениями единственный припадок за время пребывания в стационаре наблюдался у 219 лиц, два припадков — у 75 пациентов, серия из 3 и более судорожных припадков — у 79 больных, в 9 случаях зафиксировано наличие эпилептического статуса.

Оценку тяжести клинических проявлений АлД производили по рейтинговой шкале Delirium Rating Scale (DRS) [7]. Длительность периода психических расстройств у больных АлД оценивали с помощью преддвоенной нами шкалы (табл. 1).

Долю выживших больных АлД рассчитывали как отношение числа выживших лиц к общему числу больных данной группы и выражали в процентах. Тяжесть

соматической патологии у больных АлД оценивали по среднему числу соматических осложнений на одного пациента соответствующей группы наблюдения.

Таблица 1. Шкала оценки длительности периода психических расстройств у больных АлД

Описание признака	Оценка в баллах
Психических нарушений не наблюдалось	0
Длительность периода психических расстройств:	
до 3 суток включительно	1
от 4 до 7 суток включительно	2
8 суток или больше	3

Уровни мочевины и креатинина в сыворотке крови больных АлД определяли фотометрически с использованием соответствующих тест-систем. Эти данные применены для расчета мочевино-креатининового индекса; его вычисляли как частное от деления концентрации первого вещества на концентрацию второго, выраженных в системе единиц SI. В норме значение мочевино-креатининового индекса близко к 70—72 единицам [8]. В литературе есть указания, что этот показатель у больных АлД может быть индикатором направленности метаболических процессов: его невысокий уровень указывает на наличие анаболических тенденций в обмене веществ и, наоборот, повышение свидетельствует о превалировании катаболизма [9]. Определяли также суточное выделение креатинина с мочой. Эти данные использовали для расчета суммарного содержания белка в организме по формуле Ryan et al., 1957 [10]:

$$ССБ = \frac{1}{4} [14,5 + (9,5 \times E_{Cr})],$$

где: ССБ — суммарное содержание белка в организме, кг;  $E_{Cr}$  — суточная экскреция креатинина, г.

В норме в организме мужчины весом 70 кг содержится около 7 кг белка. Суммарное содержание белка в организме является интегральным показателем его физиологического благополучия.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы Excel из пакета MS Office. Для оценки статистической значимости различий использовали точный метод Фишера. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

На нашем материале ряд важных клинических показателей у больных АлД оказался различным в зависимости от наличия или отсутствия среди проявлений болезни судорожного синдрома. Эти данные представлены в таблице 2.

Оценка тяжести клинических проявлений АлД, проведенная с использованием рейтинговой шкалы DRS, у пациентов с судорожным синдромом статистически значимо выше по сравнению с больными АлД без судорожных припадков. Значительно более длительным у них оказался и период психических расстройств. У больных АлД с судорожным синдромом также достоверно более высоким было среднее число соматических осложнений. Можно констатировать, что наличие у больных АлД среди клинических проявлений судорожного синдрома коррелирует с явным утяжелением заболевания.

Таблиця 2. Клинические показатели у больных АлД в зависимости от наличия или отсутствия судорожного синдрома

Наименование показателя	Судорожный синдром отсутствует (n = 372)	Судорожный синдром имеется (n = 381)
Оценка клинических проявлений алкогольного делирия по шкале DRS, баллы	22,6 ± 0,13	23,1 ± 0,12; p = 0,004836
Оценка длительности периода психических расстройств, баллы	1,45 ± 0,053	1,76 ± 0,044; p = 0,000008
Среднее число соматических осложнений, единиц	0,90 ± 0,059	1,15 ± 0,065; p = 0,004521
Доля выживших больных, %	88 ± 2,0	87 ± 2,0; *p = 0,723773

Примечания: p — достоверность различий показателей у больных с наличием и отсутствием судорожного синдрома; \*p — достоверность различий между показателями не достигает статистически значимого уровня

На этом фоне неожиданным диссонансом оказалось отсутствие ухудшения выживаемости больных; она у пациентов АлД с судорожным синдромом и больных АлД без такового практически идентична. Это делает необходимым более детальный анализ изменений

в организме больных АлД с судорожным синдромом. Было принято решение сравнить возраст и показатели метаболического статуса, коррелирующие с появлением судорожного синдрома, у выживших и умерших больных АлД. Такие данные представлены в таблице 3.

Таблиця 3. Возраст и показатели метаболического статуса у выживших и умерших больных АлД с наличием или отсутствием судорожного синдрома

Наименование показателя	Без судорожного синдрома		С судорожным синдромом	
	Выжившие больные (n = 328)	Умершие больные (n = 44)	Выжившие больные (n = 331)	Умершие больные (n = 50)
Возраст, лет	44,2 ± 0,66	44 ± 1,79 *P <sub>1</sub> = 0,916565	42,2 ± 0,62 P <sub>3</sub> = 0,022869	47 ± 1,78 P <sub>2</sub> = 0,011274
Суммарное содержание белка в организме, кг	5,51 ± 0,014	5,52 ± 0,039 *P <sub>1</sub> = 0,809432	5,56 ± 0,014 P <sub>3</sub> = 0,011965	5,44 ± 0,043 P <sub>2</sub> = 0,008300
Мочевино-креатининовый индекс крови, ед.	78 ± 1,24	74 ± 3,84 *P <sub>1</sub> = 0,322205	73 ± 1,19 P <sub>3</sub> = 0,045484	72 ± 2,82 *P <sub>2</sub> = 0,744067

Примечания: P<sub>1</sub> — достоверность различий показателей у выживших и умерших больных без судорожного синдрома; P<sub>2</sub> — достоверность различий показателей у выживших и умерших больных с проявлениями судорожного синдрома; P<sub>3</sub> — достоверность различий показателей у выживших больных без судорожного синдрома и выживших больных с проявлениями судорожного синдрома. \*P — достоверность различий между показателями не достигает статистически значимого уровня

У всех больных АлД в нашем исследовании суммарное содержание белка в организме снижено по сравнению с нормой, и это является характерной особенностью заболевания. Однако более важным является то, что у больных АлД с судорожным синдромом выявляется достоверное различие по этому показателю у выживших и умерших больных, а у пациентов с бессудорожным течением заболевания такой особенности не отмечено. Наивысшее суммарное содержание белка в организме наблюдается у выживших больных АлД с проявлениями судорожного синдрома.

В нашем исследовании у выживших лиц с АлД без судорожного синдрома отмечается достоверно более высокий уровень мочевино-креатининового индекса по сравнению с выжившими больными с АлД с проявлениями судорожного синдрома. Полученные данные можно трактовать как свидетельство преобладания процессов анаболизма у пациентов АлД при наличии судорожного синдрома.

У больных АлД без судорожных проявлений возраст выживших и умерших лиц оказался практически идентичным. А вот среди больных АлД с судорожным синдромом средний возраст выживших оказался наиболее низким, а средний возраст умерших — самым высоким, и различие между ними статистически значи-

мо. Более того, выжившие больные АлД с судорожным синдромом оказались достоверно моложе выживших пациентов без судорожных проявлений.

Исходя из этого, можно утверждать, что наличие среди клинических проявлений АлД судорожного синдрома и связанных с ним метаболических перестроек организма способствует преимущественному выживанию более молодой части пациентов. За счет этого не ухудшается в целом выживаемость больных АлД на фоне присоединения судорожного синдрома. Существование потенциально полезных потенциально полезных компенсаторно-приспособительных перестроек в организме, сопровождающих судорожный синдром, ставит вопрос о поиске таких лечебных воздействий на больных АлД, которые усиливали бы эту сторону проявлений, и одновременно максимально нивелировали бы бесспорно вредное влияние судорожных припадков.

Таким образом, ПТЭ — наиболее частое и грозное осложнение ЧМТ, проявляющееся симптоматической эпилепсией и склонной к прогрессированию из-за невозможности устранения первоначального структурного дефекта ЦНС. В формировании такого сложного эпизиндрома, включающего практически весь спектр судорожных пароксизмов, следует

учитывать ряд факторов провоцирующих развитие ПТЭ и их этапность. Помимо этого формируется эпилептическая система параллельно с дезорганизацией антиэпилептической.

#### Список литературы

1. Hillbom M., Pieninkeroinen I., Leone M. Seizures in alcohol-dependent patients: epidemiology, pathophysiology and management // *CNS Drugs*. 2003; 17 (14): 1013—30. DOI: 10.2165/00023210-200317140-00002.
2. Канарейкина И. Л., Шаров М. Н. Клиническо-нейрофизиологические особенности алкогольного судорожного синдрома // *Врач скорой помощи*. 2008. № 2. С. 49—52.
3. Risk factors for lethal outcome in patients with delirium tremens — psychiatrist's perspective: a nested case-control study / Ignjatovic-Ristic D., Rancic N., Novokmet S. [et al.] // *Ann. Gen. Psychiatry*. 2013; 12: 39. DOI: 10.1186/1744-859X-12-39.
4. Visée H. The Relationship between Alcohol and Seizures: An Overview of the Major Data // *Int J Neurorehabilitation*. 2015. 2: 141. DOI: 10.4172/2376-0281.1000141.
5. Rogawski M. A. Update on the Neurobiology of Alcohol Withdrawal Seizures // *Epilepsy Curr*. 2005 Nov; 5 (6): 225—230. DOI: 10.1111/j.1535-7511.2005.00071.x.
6. Activity of hippocampal adult-born neurons regulates alcohol withdrawal seizures / Lee D., Krishnan B., Zhang H. [et al.] // *JCI Insight*. 2019 Oct 3; 4 (19). DOI: 10.1172/jci.insight.128770.
7. Validation of the Delirium Rating Scale-revised-98: comparison with the delirium rating scale and the cognitive

test for delirium / Trzepacz P. T., Mittal D., Torres R. [et al.] // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2001; 13: 229—242. DOI: 10.1176/jnp.13.2.229.

8. Higgins C. Urea end creatinine concentration, the urea:creatinine ratio. 2016. URL: <https://acutecaretesting.org/en/articles/urea-and-creatinine-concentration-the-urea-creatinine-ratio>.

9. Биохимия и алкоголизм (V): развитие белковой дистрофии и патогенез алкоголизма / И. М. Рослий, С. В. Абрамов, Т. А. Шипико [и др.] // *Вопросы наркологии*. 2004. № 6. С. 59—66. URL: <https://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1030626&selid=1795378>.

10. The relationship of body composition and oxygen consumption and creatinine excretion in healthy and wasted men / Ryan R. J., Williams J. D., Ansell B. M. [et al.] // *Metabolism: Clinical and Experimental*. 1957. 66 (4): 365—377. PMID: 13451182.

*Надійшла до редакції 12.12.2019*

**ЗАДОРОВНИЙ Владимир Владимирович**, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела неотложной психиатрии и наркологии Государственного учреждения «Институт неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков, Украина; e-mail: zadorozhnyi\_vladimir@ukr.net

**ZADOROZHNYI Volodymyr**, MD, PhD, Leading Researcher of the Department Emergency Psychiatry and Narcology of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: zadorozhnyi\_vladimir@ukr.net