

**В. В. Задорожний**  
**ГІПОТАЛАМІЧНІ РОЗЛАДИ У ХВОРИХ НА АЛКОГОЛЬНИЙ ДЕЛІРІЙ**

**В. В. Задорожний**  
**Гипоталамические расстройства у больных алкогольным делирием**

**V. V. Zadorozhnyi**  
**Hypothalamic disorders in patients with delirium tremens**

Суттєвою підмогою в оцінюванні клінічного стану та поглибленні уявлень про патогенетичні механізми у хворих на алкогольний делірій (АлД) можуть бути неврологічні ознаки. Одним з таких симптомів слід вважати розмір зіниць очних яблук. В порівняльному плані вивчені фундаментальні клінічні прояви та комплекс лабораторних показників, за допомогою яких оцінені параметри водно-осмотичного стану та напрямки метаболічних процесів у хворих на АлД та ознаками відповідно міозу або мідріазу. Встановлено, що розширення території та глибини ураження гіпоталамічних структур в процесі розвитку патологічного процесу при АлД суттєво впливає на результат захворювання в плані оціненої за рейтинговою шкалою DRS тяжкості клінічних проявів, тривалості періоду психічних розладів, кількості соматичних ускладнень та виживаності хворих.

**Ключові слова:** алкогольний делірій, розміри зіниць очних яблук, гіпоталамічні розлади, водно-осмотичний стан організму, напрямки метаболічних процесів в організмі

Существенным подспорьем в оценке клинического состояния и углублении представлений о патогенетических механизмах у больных алкогольным делирием (АлД) могут быть неврологические признаки. Одним из таких симптомов следует считать размер зрачков глазных яблок. В сравнительном плане изучены фундаментальные клинические проявления и комплекс лабораторных показателей, с помощью которых оценены параметры водно-осмотического состояния и направление метаболіческих процессов у больных АлД с признаками соответственно миоза или мидриаза. Установлено, что расширение территории и глубины поражения гипоталамических структур в процессе развития патологического процесса при АлД существенно влияет на течение заболевания в плане оцененной по рейтинговой шкале DRS тяжести клинических проявлений, длительности периода психических расстройств, количества соматических осложнений и выживаемости больных.

**Ключевые слова:** алкогольный делирий, размеры зрачков глазных яблок, гипоталамические расстройства, водно-осмотическое состояние организма, направление метаболіческих процессов в организме

In patients with alcoholic delirium valuable tool in the evaluation of clinical status and deepening perceptions of pathogenetic mechanisms could be neurological symptoms. One of these symptoms can be the size of the pupils eyeballs. In comparative terms understood fundamental and clinical manifestations of complex laboratory parameters by which the estimated parameters of water-osmotic condition and direction of metabolic processes in patients with alcoholic delirium and signs according miosis or mydriasis. Found that the expansion area and depth of the lesion hypothalamic structures in the development of pathological process in alcoholic delirium significantly affects the outcome of disease in terms of estimated Rating Scale for DRS severity of clinical symptoms, duration of the period of mental disorders, the number of somatic complications and survival of patients.

**Keywords:** alcoholic delirium, pupil size eyeballs, hypothalamic disorders, water-osmotic condition of the body, the direction of metabolic processes in the body

Суттєвою підмогою в оцінюванні клінічного стану та поглибленні уявлень про патогенетичні механізми у хворих на алкогольний делірій (АлД) можуть бути неврологічні ознаки. Одним з таких симптомів слід вважати розмір зіниць очних яблук.

Першим з вітчизняних психіатрів на участь гіпоталамуса в генезі АлД ще 1949 року вказав В. А. Гіляровський [1]. Пізніше було знайдено багато фактів про участь гіпоталамуса в розвитку деліріозних станів різного походження [2—5]. Однак і до теперішнього часу ця тема є недостатньо розробленою в зв'язку з труднощами виявлення достовірних функціональних змін цього відділу мозку при АлД.

W. Hess [6] виокремив в гіпоталамусі функціонально диференційовані зони, що регулюють вегетативні та метаболічні процеси в організмі, між діяльністю яких існують реципрокні зв'язки; далі ці погляди були розвинуті та поглиблені іншими дослідниками [7].

У відповідності з існуючими уявленнями, подразнення структур заднього гіпоталамуса проявляється реакціями, характерними для активації симпатичної нервової системи, зокрема, збільшенням розмірів зіниць (мідріазом) та активацією процесів анаболізму — підвищенням використання глюкози, деяким зниженням її рівня в крові, посиленням білкового синтезу та накопиченням білків в організмі.

Навпаки, симптомами стійкого підвищення функціональної активності передніх відділів гіпоталамуса

є прояви, подібні до активації парасимпатичної нервової системи; зокрема, до них належать звуження зіниць очних яблук (міоз), а також переважаючі процеси катаболізму — зменшення витрачання глюкози, деяке підвищення її рівня в крові, розпад білків та зменшення їх загальної кількості в організмі.

Крім того, у супраоптичних ядрах переднього гіпоталамуса, який є вищим центром регуляції водного обміну, містяться клітини, що вибірково чутливі до змін осмотичного тиску крові; це дає можливість гіпоталамуса оперативно впливати на цей показник [8, 9].

Метою нашої роботи стало виявлення у хворих АлД такої сукупності клініко-лабораторних ознак, яку можна було пов'язати з виникненням розладів в діяльності гіпоталамуса. При цьому принципово важливо, щоб були зафіксовані не зміни якогось одного параметра, а саме скоординована перебудова відповідних показників.

Обстежено 306 хворих на АлД, що перебували на стаціонарному лікуванні в спеціалізованому наркологічному відділенні. В основу формування груп дослідження покладена ознака розмірів зіниць. В першу групу увійшли 202 особи з вузькими зіницями очних яблук (міозом). Другу групу склали 104 пацієнти, у яких спостерігалися широкі зіниці (мідріаз). Усі хворі — чоловіки віком від 18 до 68 років. Середній вік пацієнтів склав  $44 \pm 1,1$  роки.

Серед неврологічних проявів у хворих на АлД ширина зіниць займає особливе місце. Зазвичай на стан зіниць звертають увагу, констатують той чи інший варіант їх розмірів, але загальнознаної думки про клінічне значення цього показника у хворих на АлД не існує. Як вище було

значено, розміри зіниць очних яблук значною мірою пов'язані зі стійкою активацією задніх або передніх відділів гіпоталамуса. Саме тому на принципі протилежності розмірів зіниць очних яблук були сформовані групи дослідження.

В першу чергу у хворих на АлД фіксували розміри зіниць очних яблук. Їх оцінювали за розробленою нами напівкількісною шкалою (табл. 1).

Таблиця 1. Шкала оцінки розміру зіниць очей у хворих на АлД

Опис ознаки	Кількісне значення параметра (діаметр зіниць)	Оцінка, бали
Вузькі зіниці (міоз)	2 мм та менше	1
Зіниці середніх розмірів	від 3 до 4 мм	2
Широкі зіниці (мідріаз)	4 мм та більше	3

Розміри зіниць у хворих зручно враховувати, якщо візуально порівнювати їх з еталонними об'єктами — намальованими кружечками чорного кольору діаметром 2 мм та 4 мм.

Особливості психопатологічних проявів АлД оцінювали за рейтинговою шкалою DRS [10]. Тривалість періоду психічних розладів у хворих на АлД встановлювали з використанням запропонованої нами раніше напівкількісної шкали [11].

Крім того, для характеристики клінічних особливостей захворювання в осіб з АлД використовували такі прояви, як середня кількість соматичних ускладнень на одного хворого та виживаність пацієнтів.

За один з показників водно-осмотичного стану хворих на АлД ми прийняли сумарну концентрацію основних неіонних осмотично активних речовин (сечовини та глюкози) у сироватці крові. Це не зовсім стандартний підхід, тому він вимагає пояснення.

Як відомо, осмоляльність крові формується з двох складових частин — осмотично активних іонів, в першу чергу натрію, та неіонних (органічних) речовин. Серед останніх найважливішими є сечовина та глюкоза. Хоча осмоляльність, створена іонними речовинами, кількісно переважає, але вона в силу вітальної значущості багатократно гомеостатично регульована та відносно мало змінюється. Більш динамічною, здатною реагувати на актуальні зміни в стані хворих, виявляється осмоляльність, що зумовлена неіонними речовинами. Тому саме такому методичному підходу ми віддали перевагу. Крім того, сумарну концентрацію основних неіонних осмотично активних речовин неважко зіставити з так званою «теоретичною» осмоляльністю крові, яку можна розрахувати за відомою формулою [12, 13]:

$$ОСК = 280 + (G + U),$$

де ОСК — «теоретична» осмоляльність сироватки крові, мосм/кг;  $G$  — концентрація глюкози в сироватці крові, ммоль/л;  $U$  — концентрація сечовини в сироватці крові, ммоль/л;  $(G + U)$  — сумарна концентрація основних неіонних осмотично активних речовин в сироватці крові, ммоль/л.

Осмоляльність сироватки крові в нормі може коливатися в межах 285—295 мосм/кг.

Таблиця 2. Особливості клінічних проявів в залежності від розмірів зіниць очних яблук у хворих на АлД

Назва ознаки	Вузькі зіниці (міоз)	Широкі зіниці (мідріаз)	Достовірність різниць ( $P_{ТМФ}$ )
Сумарна оцінка проявів алкогольного делірію за шкалою DRS, бали	23,2 ± 0,11	22,2 ± 0,24	< 0,01
Тривалість психотичного періоду, бали	1,79 ± 0,065	1,13 ± 0,080	< 0,01
Середня кількість соматичних ускладнень на одного хворого, одиниць	1,23 ± 0,084	0,75 ± 0,099	< 0,01
Виживаність хворих, %	85 ± 2	93 ± 2,7	< 0,05

Як інший показник водно-осмотичного стану вистрана кількість води у внутрішньоклітинному секторі організму («внутрішньоклітинна вода»). Цей параметр може бути обчислений за такою формулою [14]:

$$ВКВ = 10,15 + (0,751 \times Ecr),$$

де ВКВ — об'єм внутрішньоклітинної води, л;  $Ecr$  — добова екскреція креатиніна, ммоль.

В нормі у людини масою тіла 70 кг в клітинах міститься 19,6 л води. Зменшення кількості води у внутрішньоклітинному секторі вказує на розвиток патологічної дегідратації.

Напрямок метаболічних процесів у хворих на АлД можна встановити за допомогою визначення загальної кількості білка в організмі. Відомо, що кількість протеїну в організмі складає чверть від ваги клітинної маси. Цей важливий фізіологічний показник може бути обчислений за формулою Ryan et al. [15]:

$$ЗП = \frac{1}{4} \times [14,5 + (1,074 \times Ecr)],$$

де ЗП — кількість загального протеїну в організмі, кг.

В нормі в організмі людини масою тіла 70 кг міститься близько 7 кг протеїну.

Достатньо об'єктивно можна встановити причетність гіпоталамічних структур головного мозку до патогенетичних змін в організмі в осіб з АлД, якщо зафіксувати в комплексі такі ознаки:

1. Характерні зміни ширини зіниць очних яблук внаслідок стійкого подразнення задніх або передніх відділів гіпоталамуса;

2. Підвищення осмоляльності сироватки крові у відповідь на зміну функціонального стану гіпоталамуса;

3. Перебудову обміну речовин у напрямку анаболізму або катаболізму в результаті гіперактивації задніх або передніх відділів гіпоталамуса.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою програм Excel та SPSS. Для розрахунку достовірності різниць показників застосовували точний метод Фішера. Висновок про статистичну значущість отриманих даних робили при рівні вірогідності похибки менш ніж 0,05 або краще.

В наших спостереженнях у хворих на АлД ширина зіниць очей мала широкий діапазон змін. Вони могли бути як вкрай вузькими, майже «голчатими», так і максимально, на весь лімб, розширеними. За нашими даними, понад 46 % хворих з тяжким АлД мають вузькі зіниці. Ця частка для пацієнтів з «класичним» АлД становить близько 20 %. Навпаки, широкі зіниці мають до 28 % хворих з «класичним» АлД, тоді як при тяжкому АлД частка осіб з такою ознакою становить менше ніж 11 %. Тобто, кожна зі створених груп спостереження складається як з хворих з проявами «класичного» АлД, так і з пацієнтів з психопатологічними ознаками тяжкого АлД.

Виявилось, що основні клінічні прояви у хворих на АлД в вивчених групах дослідження істотно відрізняються. Дані про кореляції розмірів зіниць очних яблук з вивченими клінічними ознаками у хворих на АлД наведені в таблиці 2.

Як видно з наведених в таблиці 2 даних, за всіма клінічними показниками хворі на АлД, які мають вузькі зіниці очних яблук, значно тяжчі за станом. Це проявляється, в першу чергу, достовірно більш високою сумарною оцінкою проявів алкогольного делірію за шкалою DRS, значно більшою тривалістю періоду психічних розладів.

Крім того, середня кількість соматичних ускладнень у хворих з АлД та міозом суттєво більше, ніж у тієї частини пацієнтів, у яких зіниці широкі. Це збігається з даними літератури. Зокрема в дослідженні, виконаному на матеріалі нейрохірургічних хворих, було показано, що прямо пропорційно збільшенню тяжкості дiencephalic розладів у пацієнтів зростає кількість соматичних

ускладнень [9]. Така ж закономірність спостерігається на нашому матеріалі у психічно хворих.

Встановлено також, що у хворих на АлД з міозом, порівняно з пацієнтами з мідріазом, достовірно гіршим виявляється такий фундаментальний показник як виживаність.

Але найбільш показовою складовою змін в організмі хворих на АлД, які можуть створити підґрунтя для свідчень про динаміку в стані гіпоталамуса в процесі формування та розвитку цієї патології, є показники водного обміну та метаболізму. Дані про кореляції розмірів зіниць очних яблук з цими параметрами у хворих на АлД наведені в таблиці 3.

Таблиця 3. Зміни показників стану водного обміну та метаболізму в залежності від розмірів зіниць очних яблук у хворих на АлД

Назва ознаки	Вузькі зіниці (міоз)	Широкі зіниці (мідріаз)	Достовірність різниць (P <sub>ТМФ</sub> )
Вміст глюкози в сироватці крові, ммоль/л	6,1 ± 0,14	5,6 ± 0,14	< 0, 01
Рівень α-амілази в сироватці крові, г/год×л	24,0 ± 0,5	24 ± 1,5	—
Сумарна концентрація основних неіонних осмотично активних речовин у сироватці крові, ммоль/л	13,1 ± 0,34	10,4 ± 0,19	< 0, 01
«Теоретична» осмоляльність сироватки крові, мосм/кг	293,1 ± 0,34	290,4 ± 0,19	< 0, 01
Кількість води у внутрішньоклітинному секторі організму («внутрішньоклітинна вода»), л	15,27 ± 0,057	15,60 ± 0,066	< 0, 01
Загальний вміст білка в організмі, кг	5,46 ± 0,020	5,57 ± 0,024	< 0, 01

З таблиці 3 видно, що у обстежених хворих на АлД середній рівень глюкози крові був в межах референсних значень. Але в групі спостережень з проявами міозу цей показник достовірно вищий, ніж у осіб з мідріазом. Це повністю вкладається в робочу гіпотезу, відповідно до якої у хворих з АлД та міозом переважають катаболічні зміни в метаболізмі.

Щоб виключити можливість впливу на рівень глюкози крові патології підшлункової залози, треба врахувати стан цього органу у пацієнтів досліджених груп. У хворих на АлД нерідким є ускладнення у вигляді панкреатиту або навіть панкреонекрозу. Стан внутрішньосекреторної частини підшлункової залози, від якого залежить певний рівень глюкози в крові, значною мірою співвідноситься зі збереженістю цієї залози як органу. Як «індикатор» функціонального стану підшлункової залози у хворих на АлД був вибраний рівень панкреатичної α-амілази. В нашому дослідженні цей показник був в межах нормальних значень та майже ідентичним в обох групах пацієнтів. Це означає, що різниця в рівні глюкози у хворих на АлД з міозом або мідріазом визначається не змінами стану підшлункової залози, а центральними механізмами, які вивчаються.

В організмі хворих на АлД, включених в дослідження, кількість води у внутрішньоклітинному секторі є зменшеною на 20—22 % порівняно з фізіологічною нормою, що вказує на наявність у них патологічної дегідратації. У хворих на АлД з міозом прояви внутрішньоклітинної дегідратації виражені особливо різко, що видно при зіставленні їх з пацієнтами з АлД та ознаками мідріаза.

Крім того, у хворих на АлД з міозом достовірно більша сумарна концентрація основних неіонних осмотично активних речовин у сироватці крові та «теоретична» осмоляльність сироватки крові (у порівнянні з пацієнтами з мідріазом). «Теоретична» осмоляльність у хворих на АлД обох груп дослідження була в рамках норми, але в осіб з проявами міозу вона наближається до її верхньої межі. Це може бути непрямим свідченням розвитку дегідратації у хворих на АлД також і в позаклітинному

секторі. Загальний напрямок розладів водного обміну при АлД у внутрішньоклітинному та позаклітинному секторах збігається та свідчить про гіперактивацію структур переднього гіпоталамуса, особливо виражену в групі спостережень з ознаками міозу.

Загальний вміст білка в організмі в обстежених нами хворих на АлД, в порівнянні з нормою для здорових людей, зменшений в середньому на 20—22 %. З огляду на це можна стверджувати, що в гострому періоді хвороби при АлД спостерігається виражений білковий дефіцит. На тлі цього дефіциту вміст білка в організмі хворих на АлД з міозом є найбільш низьким, достовірно меншим у порівнянні з пацієнтами з мідріазом. Такий стан речей прямо вказує на посилення катаболічного напрямку в метаболізмі в групі пацієнтів з АлД та міозом.

Таким чином, вивчений комплекс лабораторних ознак вказує, що у хворих на АлД з міозом спостерігаються прояви, які можна трактувати як превалювання катаболічного напрямку в метаболізмі та розвиток розладу водно-осмотичного стану у вигляді дегідратації. Це супроводжується зниженням використання глюкози і, відповідно, деяким збільшенням її рівня у крові. Для пацієнтів з АлД та мідріазом можна констатувати протилежну динаміку — наявність анаболічних тенденцій в обміні речовин та порівняно менший рівень водно-осмотичних порушень.

З точки зору топічної діагностики можна зробити висновок, що у хворих на АлД у патологічному процесі безпосередньо задіяні гіпоталамічні структури. При більш сприятливому перебігу хвороби розлади цієї функціональної зони обмежується, в першу чергу, задніми її відділами, а при формуванні більш тяжких клінічних форм територія ураження поширюється і на передні відділи гіпоталамуса.

З наших даних також випливає, що залученість гіпоталамічних утворень у хворих на АлД не є визначальною для психопатологічних особливостей хвороби, а саме розвитку власне деліріозного синдрому або одного з варіантів розладів психіки, характерних для тяжкого

АлД. Це підтверджується тим, що пацієнти з вираженим міозом або мідріазом спостерігаються, правда в різних пропорціях, як при «класичному», так і при тяжкому АлД.

Разом з тим, збільшення території та глибини ураження гіпоталамічних структур в процесі розвитку патологічного процесу при АлД дуже суттєво впливає на результат захворювання в плані оціненої за рейтинговою шкалою DRS тяжкості клінічних проявів, тривалості періоду психічних розладів, кількості соматичних ускладнень та виживаності хворих.

#### Список літератури

1. Гиляровский В. А. Учение о галлюцинациях / В. А. Гиляровский. — М.: Изд-во Академии медицинских наук СССР, 1949. — 197 с.
2. Delirium without focal signs related to a thalamic stroke / [Stewart J. T., Quijije N., Sheyner I., Stover K. T.] // J. Am. Geriatr. Soc. — 2010. — Vol. 58. — P. 2433—2434.
3. Sleep and delirium in ICU patients: a review of mechanisms and manifestations / [Figueroa-Ramos M. I., Arroyo-Novoa C. M., Lee K. A., et al.] // Intensive Care Med. — 2009. — Vol. 35. — P. 781—795.
4. Frontera J. A. Delirium and sedation in the ICU / J. A. Frontera // Neurocrit. Care. — 2011. — Vol. 14. — P. 463—474.
5. Делирий в реаниматологической практике : обзор литературы / [К. А. Попугаев, И. А. Савин, А. Ю. Лубнин, А. С. Горячев и др.] // Анестезиология и реаниматология. — 2012. — № 4. — С. 19—28.
6. Hess W. The Functional organization of the diencephalon / W. Hess. — N. Y. : Grune & Stratton, 1957. — 180 p.
7. Гращенко Н. И. Гипоталамус, его роль в физиологии и патологии / Н. И. Гращенко. — М.: Наука, 1964. — 367 с.
8. Boeve B. F. Paroxysmal sympathetic storms ("diencephalic seizures") after severe diffuse axonal head injury / Boeve B. F., Wijdicks E. F., Benarroch E. E. // Mayo Clin. Proc. — 1998. — Vol. 73. — P. 148—152.

9. Синдром диэнцефальной дисфункции / [К. А. Попугаев, И. А. Савин, А. С. Горячев, А. В. Ошоров] // Анестезиология и реаниматология. — 2012. — № 4. — С. 42—46.

10. Trzepacz P. T. A symptom rating scale for delirium / [Trzepacz P. T., Bacer R. W., Greenhouse J.] // Psychiatry Res. — 1988. — Vol. 23. — P. 89—97.

11. Задорожний В. В. Острая алкогольная энцефалопатия: о необходимости переосмысления этого понятия / В. В. Задорожний // Український вісник психоневрології. — 2014. — Т. 22, вип. 2 (79). — С. 147—152.

12. Короткоручко А. А. Анестезиология и интенсивная терапия в нейрохирургии / А. А. Короткоручко, Н. Е. Полищук. — К. : Четверта хвиля, 2004. — 526 с.

13. Интенсивная терапия / Пол Л. Марино ; пер. с англ. ; под общей ред. А. П. Зильбера. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 768 с.

14. Патофизиология хирургических заболеваний / под общей ред. Я. Ошацкого. — Варшава : Польское государственное медицинское издательство, 1968. — 647 с.

15. Ryan R. J. The relationship of body composition and oxygen consumption and creatinine excretion in healthy and wasted men / Ryan R. J., Williams J. D., Bernstein L. M.] // Metabolism. — 1957. — № 6. — P. 365.

*Надійшла до редакції 05.05.2016 р.*

**ЗАДОРОВНИЙ Володимир Володимирович**, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу невідкладної психіатрії та наркології Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», м. Харків; e-mail: zadoroshnyj@yandex.ua

**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; e-mail: zadoroshnyj@yandex.ua