

Частота алкогольного делирия на фоне острых отравлений психофармакологическими препаратами и разъедающими веществами и его профилактика с помощью кишечного лаважа. К вопросу о патогенезе алкогольного делирия

В.А. Маткевич^{1, 2, 3} ✉, М.М. Поцхверия^{1, 2}, А.Г. Воробьева¹, В.С. Шукшин¹

Отделение острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств

¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

129090, Российская Федерация, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» МЗ РФ

125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

³ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства»

119435, Российская Федерация, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1А

✉ Контактная информация: Маткевич Виктор Анатольевич, доктор медицинских наук, научный консультант отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». Email: matkevich@mail.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

У лиц, страдающих алкогольной зависимостью, поступивших в стационар с интеркуррентным заболеванием, вероятность алкогольного делирия (АлД) высока, поэтому поиск средств его профилактики актуален.

ЦЕЛЬ

Изучить частоту развития АлД у больных с отравлениями психофармакологическими препаратами и разъедающими веществами и оценить эффективность кишечного лаважа (КЛ) в качестве его профилактики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное исследование, участниками которого были 287 больных (наблюдаемая группа). Из них 162 с отравлением психофармакологическими препаратами (ОПФП) и 125 – разъедающими веществами (ОРВ), которым с целью детоксикации и коррекции метаболических расстройств провели КЛ.

Проведен ретроспективный анализ результатов обследования 211 больных с ОПФП и 102 – ОРВ (всего 313 больных – группа сравнения), которые КЛ не получали. По гендерному признаку, возрасту и тяжести одноименных отравлений больные в группах были сопоставимы.

Тяжесть ОПФП соответствовала 2б стадии, а тяжесть ОРВ – химическому ожогу 2–3-й степени верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, включая желудок. У всех больных отмечались метаболические нарушения, требовавшие коррекции.

Точками исследования являлись частота АлД и продолжительность лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе сравнения на фоне ОПФП и ОРВ АлД развился соответственно у 57,8% и 56,9%. В наблюдаемой группе при тех же нозологических формах отравлений АлД развился в 6,8% и 12% случаев соответственно. Межгрупповые различия в частоте развития АлД при одноименных видах отравлений имели статистическую значимость ($p < 0,05$ по χ^2).

Пребывание в ОРИТ больных АлД при ОРВ, которые ранее получили КЛ, оказалось на 10 дней короче, чем в группе сравнения, а при ОПФП – короче на 11 дней. Такое различие имело статистическую значимость ($p < 0,05$ по χ^2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты показали эффективность кишечного лаважа как метода профилактики алкогольного делирия у лиц с алкогольной зависимостью. Обнаруженный феномен снижения риска развития алкогольного делирия у пациентов, получивших кишечный лаваж, позволяет предположить, что патогенез алкогольного делирия ассоциирован с морфологическими и функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта, ключевым звеном которых является пролиферация сверх нормы микрофлоры, для жизнедеятельности которой необходим этанол. Снижение риска алкогольного делирия в группе больных, получивших в комплексном лечении кишечный лаваж, очевидно связано с лечебными механизмами последнего – детоксикацией организма и коррекцией нарушений гомеостаза, в том числе микробиоты кишечника путём элиминации этанол-зависимой микрофлоры и её токсинов.

ВЫВОДЫ

1. На фоне отравлений психофармакологическими препаратами и разъедающими веществами у лиц, страдающих алкоголизмом, возникает алкогольный делирий — соответственно в 57,8% и 56,9% случаев.
2. При использовании кишечного лаважа в комплексном лечении при тех же отравлениях частота алкогольного делирия составляет 6,8% и 12,0% соответственно, что в 8,5 и 4,7 раза реже, чем при стандартном лечении. Такое различие имеет статистическую значимость ($p < 0,05$).
3. Кишечный лаваж способствует сокращению срока пребывания больных, перенёсших алкогольный делирий, в отделении интенсивной терапии в 2,6 и 2,7 раза при острых отравлениях психофармакологическими препаратами и разъедающими веществами, соответственно. Это различие имеет статистическую значимость ($p < 0,05$).

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Касались возраста от 28 до 55 лет, наличия у больных с отравлением психофармакологическими препаратами или разъедающими веществами формулировки в клиническом диагнозе «Синдром зависимости от алкоголя. F10 по МКБ10», кишечный лаваж в объёме не менее 12 (9; 15) л.

Ключевые слова:

острые отравления; кишечный лаваж; профилактика алкогольного делирия; патогенез алкогольного делирия

Ссылка для цитирования

Маткевич В.А., Поцхверия М.М., Воробьева А.Г., Шукшин В.С. Частота алкогольного делирия на фоне острых отравлений психофармакологическими препаратами и разъедающими веществами и его профилактика с помощью кишечного лаважа. К вопросу о патогенезе алкогольного делирия. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2024;14(1):112–122. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2025-14-1-112-122>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

ААС — алкогольный абстинентный синдром
 АлД — алкогольный делирий
 ГАМК — гамма-аминомасляная кислота
 ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
 ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
 КЖК — короткоцепочечные жирные кислоты
 КЛ — кишечный лаваж
 ЛПС — липополисахарид
 ОО — острые отравления
 ОПФП — отравления психофармакологическими препаратами

ОРВ — отравления разъедающими веществами
 ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии
 РНК — рибонуклеиновая кислота
 ЦНС — центральная нервная система
 ЭР — энтеральный раствор
 ЭТ — эндотоксин грамотрицательных бактерий
 PAMPs — *Pathogen-associated molecular patterns*/патоген-ассоциированные молекулярные структуры (LPS, бактериальная ДНК и РНК, флагеллин, липотейхоевая кислота, липопептиды, пептидогликан и (1→3)-β-D-глюкан)

ВВЕДЕНИЕ

В практике современной клинической токсикологии отравления психофармакологическими препаратами (ОПФП) и отравления разъедающими веществами (ОРВ) встречаются наиболее часто — в 65% и 14% случаев, соответственно, от общего числа острых отравлений (ОО). По своей природе и клиническим особенностям они являются различными и поэтому представляют наибольший интерес в плане изучения их различных осложнений и коморбидных состояний [1, 2].

У лиц, страдающих алкоголизмом, ОО могут выступать в роли триггера алкогольного делирия (АлД). В зависимости от вида отравления это чаще происходит в соматогенной, но может случиться и в токсикогенной стадии [3]. В любом случае это событие отягощает течение основного заболевания, увеличивает риск осложнений, продолжительность пребывания на больничной койке и расходы на лечение [4]. В подобной ситуации подмешивается элемент безысходности ввиду того, что эффективных средств предупреждения и противостояния АлД не существует.

Встречаемость тяжёлых форм алкогольной зависимости, по данным ряда статистических исследований, наиболее высока в лечебно-профилактических учреждениях и отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [5, 6]. Тяжелый алкогольный абстинентный синдром (ААС), проявляющийся комплексом вегетативных, соматических, неврологических и психических расстройств, отмечается у 15% таких пациентов и

требует лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, в 2 раза увеличивая продолжительность пребывания в стационаре [7, 8].

По данным К. Salottolo et al. (2017), продолжительность пребывания в стационаре, длительность нахождения в отделении реанимации и летальность у пациентов с белой горячкой выше, чем у больных, не имеющих алкогольной зависимости и АлД [9]. Развитие осложнений при АлД, таких как отёк головного мозга, тяжёлых форм пневмонии является основной причиной смертельных исходов в стационаре. Летальность при наиболее тяжёлых формах АлД может достигать 47% [10].

Для больных алкоголизмом характерны расстройства гомеостаза и проявления эндотоксикоза различной степени выраженности [7, 8, 10].

Первые упоминания белой горячки в литературных источниках относятся еще к XVII веку, а профессиональное описание этого состояния сделал Саттон (T. Sutton) в 1813 году под названием *delirium tremens*. Алкоголь как этиологический фактор был установлен Райе (Rayer) в 1818 году. Закономерности развития АлД, его симптоматика и основные формы были изучены Маньяном (V. Magnan), Ласегом (C. Lasegue), Розе (Rose), Бонгеффером (K. Bonhoeffer), Крепелином (E. Kraepelin) и С.С. Корсаковым. Однако, как следует из литературных источников, патогенез АлД остаётся до сих пор неясным [7, 8, 10].

Поскольку патогенез АлД остаётся невыясненным, то и лечение проводится эмпирическое и симптоматическое. По утверждению З.И. Кекелидзе и соавт. (1998): «Для лечения алкогольного делирия предложено более 135 препаратов и их комбинаций. Это связано с тем, что ни один препарат не отвечает идеальным критериям: наличие седативного эффекта без угнетения защитных рефлексов, повышение судорожного порога, подавление вегетативной гиперактивности, антипсихотическое действие» [цит. по 10]. Перечисленные требования к «идеальному» препарату может быть когда-нибудь будут выполнены, но применение такого препарата, тем не менее, нельзя будет назвать патогенетическим, а скорее — опять-таки, симптоматическим.

В настоящее время в Европе препаратом выбора считается клонетиазол. Он обладает седативными свойствами, стабилизирует вегетативную систему, оказывает анксиолитическое и противосудорожное действие, однако антипсихотическое действие препарата не выражено. В России, как и в США, препаратами выбора являются бензодиазепины, а среди них наиболее востребованным является диазепам [10]. Таким образом, в настоящее время лечение больного с АлД сводится к устранению симптомов последнего.

Стимулами для настоящего исследования послужили два обстоятельства. Во-первых, отсутствие сведений в литературе о частоте АлД на фоне ОПФП и ОРВ. Во-вторых, нами было замечено, что АлД, развившийся на фоне ОО, легко купировался в результате применения методов энтеральной детоксикации, в частности, кишечного лаважа — КЛ. Кроме того, создано впечатление, что у больных после КЛ реже бывают АлД. Изучение этого феномена стало предметом настоящего исследования.

Цель: изучить, какова частота АлД при ОПФП и ОРВ и влияние КЛ на предупреждение его развития при этих отравлениях.

Задачи:

1. Изучить: как часто развивается АлД у лиц, страдавших зависимостью от алкоголя, у которых случилось ОРВ или ОПФП.
2. Оценить эффективность КЛ как средства профилактики АлД при ОРВ и ОПФП.
3. Оценить влияние КЛ на продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии пациентов в АлД на фоне ОРВ и ОПФП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен проспективный анализ результатов обследования 287 рандомизированных больных

(наблюдаемая группа), в том числе 162 — с ОПФП и 125 — с ОРВ, находившихся в отделении острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» в 2023–2024 гг., которым в токсикогенной стадии отравления с целью детоксикации и коррекции метаболических расстройств провели КЛ в объёме 12 (9; 15) л при ОРВ и 18 (15; 21) л при ОПФП.

Для сравнения был проведен ретроспективный анализ результатов обследования 313 больных (группа сравнения), находившихся в том же отделении в 2019–2023 гг., в том числе 211 — с ОПФП и 102 — с ОРВ, которые получили стандартную терапию без КЛ. По гендерному признаку, возрасту и тяжести одноименных отравлений больные в наблюдаемой и группе сравнения были сопоставимы.

Больные с ОПФП при поступлении в отделение находились в тяжёлом состоянии, обусловленном глубоким угнетением сознания (3–5 баллов по шкале комы Глазго), нарушениями дыхания по смешанному типу, неустойчивостью гемодинамики. Тяжесть отравления по классификации Е.А. Лужникова (2007) соответствовала 2б стадии.

Тяжесть состояния больных с ОРВ была обусловлена болевым синдромом, связанным с наличием химического ожога слизистой оболочки полости рта, глотки, пищевода и желудка, который был зарегистрирован с помощью эндоскопического исследования и по классификации С.В. Волкова и соавт. (2005) соответствовал 2–3-й степени.

У всех больных с ОПФП и ОРВ отмечались нарушения водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния крови, другие метаболические и функциональные расстройства, определявшие тяжесть состояния и требовавшие коррекции.

Конечными точками исследования являлись сравнительная оценка частоты развития АлД и продолжительность пребывания в ОРИТ больных изучаемых групп.

В табл. 1 представлено распределение больных по видам отравления, полу и возрасту в наблюдаемой и группе сравнения.

Из табл. 1 видно, что сравниваемые группы по обозначенным характеристикам были сопоставимы.

Пациентам наблюдаемой группы (287 человек) проводили КЛ с использованием энтерального раствора (ЭР) по методике В.А. Маткевича (2012) [11]. ЭР, используемый для проведения КЛ, содержит: натрия фосфат, натрия хлорид, натрия ацетат, калия хлорид, лимонную кислоту, комплексон этилендиаминтетраацетат натрия (двунариевая соль, $\text{Na}_2\text{ЭДТА}$), а

Таблица 1

Распределение больных по видам отравления, полу и возрасту в сравниваемых группах

Table 1

Distribution of patients by types of poisoning, gender and age in the compared groups

№	Вид отравления	Группы больных							
		Всего больных	Группа сравнения		Возраст Me (Q ₁ ; Q ₂)	Всего больных	Наблюдаемая группа		Возраст Me (Q ₁ ; Q ₂)
			М, n (%)	Ж, n (%)			М, n (%)	Ж, n (%)	
1	ОПФП	211	145 (68,7%)	66 (31,3%)	36 (28,0; 45,0)	162	100 (61,7%)	62 (38,3%)	39 (31,0; 47,0)
2	ОРВ	102	71 (69,6%)	31 (30,4%)	43 (34,0; 54,0)	125	86 (68,8%)	39 (31,2%)	41 (34,0; 55,0)
Итого:		313	216	97	—	287	186	101	—

Примечания: ОПФП — отравление психофармакологическими препаратами; ОРВ — отравления разъедающими веществами; Me (Q₁; Q₂) — медиана, 25-й и 75-й процентиля

Notes: ОПФП — poisoning by psychopharmacological drugs, ОРВ — poisoning by corrosive substances; Me (Q₁; Q₂) — median, 25th and 75th percentiles

также кальция хлорид и магния сульфат и питьевую очищенную воду. ЭР готовят из набора минерально-кислотного концентрата, выпускаемого серийно. Для этого растворяют концентрат в заданном объёме воды по инструкции изготовителя. Осмолярность раствора 290–310 мОсм/л (зависит от объёма воды, используемой для растворения солей), рН≈5,8 [11].

Для введения готового раствора устанавливали назогастральный двухканальный силиконовый зонд диаметром 6 мм. Перед установкой зонда больным с расстройствами сознания предварительно выполняли интубацию трахеи и переводили на искусственную вентиляцию легких. Для осуществления КЛ один из каналов зонда присоединяли к подвешенной ёмкости с ЭР, температура которого составляла для больных с ОПФП 37–38°C, а для больных с ОРВ — соответствовала температуре окружающего воздуха. Изголовье пациента приподнимали на 30–45 градусов. ЭР вводили порциями по 150–200 мл через каждые 5 мин или со средней скоростью 40 мл/мин при ОРВ и 60–100 мл/мин при ОПФП. После введения 2 (1,5; 2,5) л раствора появлялся жидкий стул. В случаях отсутствия стула после введения 2,5 л ЭР начинали фармакологическую стимуляцию ЖКТ. КЛ продолжали до чистых промывных вод. Общий объём раствора составлял 12 (9; 15) л при ОРВ и 18 (15; 21) л при ОПФП. Продолжительность процедуры КЛ составляла в среднем 5 (3; 6) часов. Для сбора кишечных выделений устанавливали ректальный зонд с калоприёмником.

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ

Статистическая обработка материала выполнена с помощью программы *IBM SPSS Statistics 26.0*. Нормальность распределения данных оценивали с помощью теста Шапиро–Уилка ($n \leq 50$). В связи с ненормальным распределением выборки определяли медиану (Me), 25-й и 75-й процентиля в виде $Me (Q_1; Q_3)$. Категориальные данные представлены в виде n (%). Для сравнения медиан между группами использовали U -критерий Манна–Уитни (кр. U) (независимые группы). Уровень значимости был принят $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного лечения состояние больных улучшилось, при ОПФП они пришли в сознание, восстановились витальные функции. При ОРВ был купирован болевой синдром, остановлено кровотечение, нормализованы физиологические константы. Однако через 65,5 (50,0; 70,0) часов с момента поступления в ОРИТ у 11 из 162 больных (6,8%) с ОПФП и у 15 из 125 больных (12%) с ОРВ развился АлД.

Сравнительный анализ частоты развития АлД в наблюдаемой и группе сравнения больных с ОПФП и ОРВ представлен на рис. 1.

На рис. 1 видно, что при стандартном лечении АлД развивался у больных с ОПФП в 57,8, а у больных с ОРВ — в 56,9% случаев. У больных, которым в комплекс детоксикационных и корригирующих метаболические нарушения мероприятий был включён КЛ, частота развития АлД составила 6,8% и 12,0%, что соответственно в 8,5 и 4,7 раза реже, чем в результате стандартного лечения при статистически значимом различии ($p < 0,05$).

В табл. 2 представлены результаты изучения продолжительности пребывания в отделении реанимации



Рис. 1. Распределение больных по видам отравления и частоте алкогольного делирия в сравниваемых группах

Примечания: ¹ — статистически значимое различие показателей в сравниваемых группах при одноименном виде отравления ($p < 0,05$; кр. U); АлД — алкогольный делирий; ОПФП — отравление психофармакологическими препаратами; ОРВ — отравления разъедающими веществами

Fig. 1. Distribution of patients by types of poisoning and incidence of delirium tremens in the compared groups

Notes: ¹ — statistically significant difference in indicators in the compared groups with the same type of poisoning ($p < 0.05$; U curve), АлД — delirium tremens; ОПФП — poisoning by psychopharmacological drugs; ОРВ — poisoning by corrosive substances

Таблица 2

Продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии больных сравниваемых групп

Table 2

Duration of intensive care unit stay of patients in the compared groups

Вид отравления	Группа сравнения		Наблюдаемая группа	
	Без АлД	АлД	Без АлД	АлД
ОРВ	8 (6,5; 9,0) ¹	16 (13,3; 19,3) ^{1,2}	4 (3,0; 5,0) ¹	6 (5,0; 7,0) ^{1,2}
ОПФП	9,3 (8,5; 10,0) ¹	18 (11,0; 19,0) ^{1,2}	5 (4,0; 6,0) ¹	7 (6,0; 9,0) ^{1,2}

Примечания: ¹ — статистически значимое внутригрупповое отличие ($p < 0,05$; кр. U); ² — статистически значимое межгрупповое отличие ($p < 0,05$; кр. U).

АлД — алкогольный делирий; ОПФП — отравление психофармакологическими препаратами; ОРВ — отравления разъедающими веществами

Notes: ¹ — statistically significant intragroup difference ($p < 0.05$; U curve); ² — statistically significant intergroup difference ($p < 0.05$; U curve), АлД — delirium tremens; ОПФП — poisoning by psychopharmacological drugs; ОРВ — poisoning by corrosive substances

и интенсивной терапии больных наблюдаемой и группы сравнения.

Из табл. 2 видно, что в случаях развития АлД пациенты находились в ОРИТ дольше, что согласуется с данными литературных источников. Анализ показал, что больные в АлД на фоне ОРВ при стандартном лечении находились в ОРИТ в среднем на 8, а на фоне ОПФП — на 8,7 дня дольше, чем больные, не отягощённые делирием. Такое различие имело статистическую значимость ($p < 0,05$; кр. U). Подобное сравнение в наблюдаемой группе показало, что в случае АлД при ОРВ и ОПФП пациенты задерживались в ОРИТ только на 2 дня дольше, чем пациенты без АлД. Продолжительность лечения в ОРИТ больных в АлД при ОРВ в наблюдаемой группе оказалась на 10 дней короче, чем в группе сравнения, а при ОПФП — короче на 11 дней. Это различие имело статистическую значимость ($p < 0,05$; кр. U).

Из табл. 2 также видно, что в результате КЛ время пребывания в ОРИТ больных, у которых АлД не развился, было на 4 дня меньше, чем в группе сравнения.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Объяснение очевидного эффекта снижения риска АлД среди больных, получивших КЛ, следует искать в том, какие процессы запускаются в организме в результате этой процедуры. Изучение этих процессов, в свою очередь, может помочь понять патогенез АлД.

С одной стороны, известно, что при различных формах АлД кроме специфических выделяют общие, характерные для всех форм клинично-лабораторные проявления, а именно, нарушения продукции и обмена катехоламинов, эндотоксикоз, нарушения гомеостаза и функционального состояния органов и систем, в том числе микробиоты.

Известно, что некоторые кишечные микробы участвуют в синтезе нейротрансмиттеров, таких как глутамат, серотонин, норадреналин, дофамин и γ -аминомасляная кислота (ГАМК), а также в их функции и биодоступности как в центральной нервной системе (ЦНС), так и на периферии [12, 13]. Так, например, кишечные микробы *Prevotella*, *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Enterococcus* и *Ruminococcus* путём изменения собственной ферментативной активности способны модулировать синтез дофамина и его метаболизм [14]. Новые данные показывают, что микробиота кишечника играет важную роль в поддержании адекватных концентраций дофамина посредством сложной двунаправленной связи по оси микробиота–кишечник–мозг. Блуждающий нерв, иммунная система, ось гипоталамус–гипофиз–надпочечники и микробные метаболиты служат важными медиаторами реципрокной передачи сигналов микробиота–кишечник–мозг [15].

Помимо путей взаимодействия между кишечником и ЦНС, опосредованных блуждающим нервом, описана связь между кишечными микробами и ЦНС, осуществляемая посредством секреции ими серотонина [16], а также транслокации их метаболитов, например, короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) из просвета кишечника в системный кровоток [17–19].

Вместе эти способы взаимодействия оси микробиота–кишечник–мозг связывают когнитивные, эмоциональные центры и центры вознаграждения в мозге с висцеральными сигналами из кишечника.

Наряду с физиологическими взаимодействиями между микробиотой кишечника и ЦНС описаны эффекты патологической направленности, ассоциированные с жизнедеятельностью микробного сообщества кишечника. Так, например, при массовой гибели какой-либо популяции грамотрицательных бактерий и лизиса их оболочек происходит массивное высвобождение липополисахарида (ЛПС) — структурного элемента наружной мембраны этих бактерий, который из кишечника попадает в кровь в роли эндотоксина (ЭТ), инициирующего системную воспалительную реакцию. Транслокации ЭТ способствует повышенная проницаемость кишечной стенки для патогенов.

Итак, можно выделить следующие ключевые позиции, которые причастны к патогенезу АлД:

1. Нарушение катехоламинового обмена.
2. Существование оси взаимодействия микробиота–кишечник–ЦНС.
3. Участие микробиоты кишечника в синтезе и обмене нейротрансмиттеров.
4. Дисбактериоз кишечника.
5. Эндотоксикоз с участием микробного эндотоксина.

6. Нарушения гомеостаза.

Представленный паттерн причинно-следственных связей в патогенезе АлД гипотетически можно уложить в следующую последовательность событий, отражающих как развитие АлД, так и профилактику или купирование его с помощью КЛ.

Хронический приём алкоголя, вероятно, вызывает специфическую перестройку состава и качественные изменения микробиоты и формирование в ЖКТ сообщества микробов, особенностью метаболизма которых является необходимость использования алкоголя, подобно уксуснокислым грамотрицательным бактериям (*Acetobacteraceae*), как известно, превращающим домашнее вино в уксус. Эти бактерии – из семейства протеобактерий (Псевдомонадота — лат. *Pseudomonadota*), получают энергию путём окисления этанола до уксусной кислоты. Известно 1534 вида, отличающихся большим разнообразием биохимических, физиологических и морфологических свойств, которые распространены повсеместно, где присутствует алкоголь (перезрелые, испортившиеся фрукты и ягоды, кисломолочные и дрожжевые продукты, слабоалкогольные напитки) [14]. Эндогенный этанол образуется у человека в процессе пищеварения, а именно, метаболизма углеводов, и уксуснокислые бактерии присутствуют в ЖКТ у всех людей. Их количество индивидуально и зависит от характера рациона. Вполне логично предположить, что человек, регулярно употребляющий алкоголь, сам того не подозревая, возвращает внутри себя колонию микроорганизмов, для которых алкоголь жизненно необходим.

Известно, что изменение видов микробов кишечника и продуцируемых ими метаболитов могут модулировать активность афферентной части блуждающего нерва с помощью множества механизмов. Было показано, что микроорганизмы, продуцирующие КЖК, активируют и непосредственно воздействуют на окончание блуждающего нерва в стенке ЖКТ [20]. Характер эффектов от воздействия, опосредованного через блуждающий нерв на структуры мозга, кишечных микробов зависит от характеристик того или иного штамма. Существуют убедительные доказательства того, как определённые микробы изменяют нейрохимию мозга и последующее поведение, имеющее отношение к дофаминергической системе. Действительно, блуждающий нерв служит первичным медиатором в перекрёстных взаимодействиях между кишечником и мозгом, влияя на центральную и периферическую концентрацию дофамина. Например, было показано, что стимуляция блуждающего нерва вызывает дофаминергическую активацию и влияет на концентрацию дофамина в ЦНС [15]. Таким образом, массовая гибель алкоголь-зависимых бактерий в период резкого прекращения алкоголизации пациента, изменение количественных и качественных характеристик микробиоты ЖКТ вызывают взрыв биохимических, иммунологических и метаболических изменений в организме, в том числе, продукции и обмена катехоламинов, реализующихся в виде специфических и неспецифических проявлений, укладывающихся в картину ААС и АлД.

Предложенная гипотеза патогенетических последовательностей, характерных для АлД, объясняет феномен снижения риска его возникновения в результате применения КЛ у лиц, страдающих алкоголизмом. Саногенетический механизм КЛ, способствующий

предотвращению АлД, схематично можно представить следующим образом:

- детоксикация (устранение эндотоксикоза, в том числе, избытка ЛПС и катехоламинов);
- процесс восстановления клиничко-биохимических констант и функционального состояния органов и систем;
- сокращение численности полостной условно-патогенной флоры и восстановление популяции нормофлоры.

Многолетнее изучение лечебных эффектов КЛ показало, что его механизмы саногенеза являются универсальными. В первую очередь уместно говорить о детоксикации организма как при экзо-, так и при эндотоксикозе. Собственно, при острых отравлениях, рассматриваемых в данной работе, процесс детоксикации начинался с очищения ЖКТ. В результате КЛ из всех секторов организма (энтерального и внутреннего) эффективно удаляются химические вещества как экзогенного происхождения, так и микробные токсины, в том числе ЭТ, а также естественные метаболиты, накопившиеся в избыточных количествах [1, 21]. Таким образом, в результате КЛ снижается концентрация ЭТ, среднемолекулярных пептидов в крови, нормализуется соотношение про- и антиоксидантных процессов [1, 21]. Следствием успешной детоксикации является профилактика инфекционно-воспалительных осложнений, в том числе пневмонии как возможного триггера АлД [22].

Другим, не менее важным вектором действия КЛ, является коррекция нарушений физиологических констант и функционального состояния органов и систем. Причём коррекция нарушений водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния происходит в режиме ауторегуляции, когда дефицит макроэлементов, например, ионов магния, характерный для АлД, восполняется за счёт поступления из лаважного раствора, а избыток, например, ионов кальция или натрия, удаляется против градиента концентраций по траектории: клетки → интерстициальное пространство → кровь → полость ЖКТ → лаважный раствор и далее. Также в режиме ауторегуляции нивелируется ацидоз крови за счёт абсорбции и метаболизма ацетата, входящего в состав ЭР [23]. За счёт частичного всасывания раствора во время КЛ восполняется дефицит объёма циркулирующей плазмы, улучшается центральная гемодинамика и микроциркуляция [23].

В аспекте профилактики АлД важным моментом является коррекция нарушений микробиоценоза кишечника. Ранее нами было установлено, что имевшийся у больных с острыми отравлениями дисбактериоз в виде снижения титра *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* на 1–2 порядка и увеличения содержания условно-патогенной, в том числе грамотрицательной — продуцирующей ЛПС — флоры, до 10^5 КОЕ, был нивелирован с помощью КЛ [24]. В результате вымывания части полостной флоры, в состав которой входят условно-патогенные представители микроорганизмов, происходило быстрое восстановление популяций мукозной флоры, в состав которой входят *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*. Являясь продуцентами ГАМК, они повышают в организме её содержание, что могло стать дополнительным фактором профилактики АлД [14]. Гипотеза причинно-следственной связи в возникновении АлД, а также понимание лечебно-профилактических механизмов КЛ дают основание

позиционировать этот метод как воздействующий на патогенетические звенья и тем самым предупреждающий развитие АлД у лиц, страдающих алкоголизмом. Основываясь на полученных результатах, можно рекомендовать КЛ лицам с зависимостью от алкоголя в первые сутки постагрессивного периода.

КЛ снижает риск АлД у лиц, страдающих зависимостью от алкоголя почти в 5 раз при ОРВ и более, чем в 8 раз при ОПФП. А в случаях, когда АлД после КЛ всё же развился, он протекал легче, на что указывал более короткий период интенсивного лечения в 2,7 раза при ОРВ и 2,6 раза при ОПФП в сравнении с больными, которым КЛ не проводили.

Высокая эффективность КЛ в качестве профилактического средства делирия, и понимание его лечебных механизмов позволяют предположить, что патогенез АлД может включать некоторые звенья, связанные с морфологическими и функциональными нарушениями микробиоты ЖКТ, для метаболизма которой необходим алкоголь.

В последние 20–30 лет в мировой медицинской науке отмечается возрастающий интерес исследователей к роли микроорганизмов в патогенезе заболеваний, традиционно считавшихся неинфекционными. На повестке дня изучение характера причастности микроорганизмов к возникновению таких заболеваний, как сахарный диабет, ожирение, гипертоническая болезнь, атеросклероз, аутоиммунные заболевания, болезнь Альцгеймера, паркинсонизм и многие другие, казалось бы, никак не связанные с ЖКТ [25–30].

Известно, что микрофлора ЖКТ формируется под действием внешних и внутренних факторов [31]. Самым значимым из всех факторов является питание [32]. От характера и качества потребляемых продуктов зависит формирование состава микробиоценоза ЖКТ [33–35]. Так, у мясоедов в составе микробиоценоза кишечника преобладает протеолитическая, а у вегетарианцев — сахаролитическая микрофлора [31]. Алкоголь способен существенно изменить количественный и качественный состав микрофлоры кишечника [36, 37]. Он приводит к избыточному бактериальному росту в тонкой кишке. Изменения таксономического состава микрофлоры у злоупотребляющих алкоголем заключаются в активном росте грамотрицательных бактерий [38]. К таким микроорганизмам относятся уксуснокислые бактерии [14]. При наличии алкоголя их популяция быстро увеличивается. В.Б. Дубинкина и соавт. (2017) отмечают, что кишечное микробное сообщество пациентов с алкогольной зависимостью является дисбиотическим: в его составе повышенное содержание протеобактерий (преобразующих алкоголь в уксусную кислоту), а именно, гаммапротеобактерий и бацилл. На этом фоне отмечается снижение количества комменсальных таксонов *Clostridia*, *Bacteroidetes* и *Ruminococcaceae*, а также *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* [36].

Известно, что микроорганизмы с помощью афферентной сигнализации способны управлять поведением человека [31]. Как сладкоежке они периодически «сигнализируют»: «съешь сладкое», так — алкоголику, в начале: «почему бы не выпить?», а потом: «найди и выпей!». Сигналы от микробиоты люди воспринимают на подсознательном уровне и принимают их за свои желания. Но они знают, что когда возникает непреодолимое желание (компульсивное влечение), его нужно

удовлетворить, иначе будет плохо. В этом природа зависимостей, в том числе алкогольной.

Когда же микробным сожителям не хватает «специфической пищи», часть их погибает, выбрасывая в окружающую среду эндогенные токсины в виде паттернов (PAMPs — *Pathogen-associated molecular patterns*/патоген-ассоциированные молекулярные структуры), включающих такие образования как: ЛПС, бактериальную ДНК и РНК, флагеллин, липотейхоевую кислоту, липопептиды, пептидогликан и (1→3)-β-D-глюкан [39–41]. Эти паттерны (да и сами бактериальные клетки) проникают в лимфу и кровь, разносятся по всему организму и комплементарно соединяются со специфическими клеточными рецепторами, вызывая ту или иную реакцию исполнительного органа или отдельных клеток (например, выделение гормонов, нейромедиаторов, наработка свободных радикалов и т.д.) [42]. Более того, они способствуют развитию нейровоспаления, что впоследствии приводит к психиатрическим симптомам алкоголизма [43].

Таким образом реализуется ось микрофлора–кишечник–ЦНС, и, вероятно, складывается патогенез заболеваний и состояний, ассоциированных с алкогольной зависимостью.

Предложенная гипотеза причастности микроорганизмов ЖКТ к патогенезу АлД объясняет высокую эффективность КЛ в качестве профилактического средства.

До настоящего времени в исследованиях синдрома алкогольной зависимости преобладает направленность на изучение нейрофизиологических эффектов, а также, влияния алкоголя на состояние различных органов, в то же время вопрос о влиянии алкоголя на кишечную микробиоту и, соответственно, о её роли в формировании синдрома алкогольной зависимости остаётся малоизученным. Между тем в этой цепочке просматривается формирование «порочного» круга: злоупотребление алкоголем → рост специфической микробиоты → формирование синдрома алкогольной зависимости → злоупотребление алкоголем, в котором микробиота занимает ключевое (магистральное) положение.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Лужников Е.А. (ред.). *Неотложная клиническая токсикология: руководство для врачей*. Москва: Медпрактика, 2007.
2. Остапенко Ю.Н. (ред.) *Токсическое действие развещающих веществ. Токсическое действие мыл и детергентов. Федеральные клинические рекомендации*. Москва, 2014.
3. Зайковский В.В., Лужников Е.А., Суходолова Г.Н., Петров С.И., Клычникова Е.В., Александровский В.Н. и др. Применение гипохлорита натрия в терапии алкогольного абстинентного синдрома при острых отравлениях этанолом. *Токсикологический вестник*. 2010;2:10–16.
4. Мурунов А.Е. Алкогольный делирий: ранняя диагностика и принципы интенсивной терапии. Обзор литературы. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2020;(1):53–65. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2020-1-53-65>
5. Grover S, Ghosh A. Delirium Tremens: Assessment and Management. *J Clin Exp Hepatol*. 2018;8(4):460–470. PMID: 30564004. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2018.04.012>
6. Mennecier D, Thomas M, Arvers P, Corberand D, Sinayoko L, Bonnefoy S, et al. Factors predictive of complicated or severe alcohol withdrawal in alcohol dependent inpatients. *Gastroenterol Clin Biol*. 2008;32(8–9):792–797. PMID: 18757147. <https://doi.org/10.1016/j.gcb.2008.06.004>
7. Chan GM, Hoffman RS, Gold JA, Whiteman PJ, Goldfrank LR, Nelson LS. Racial variations in the incidence of severe alcohol withdrawal. *J Med Toxicol*. 2009;5(1):8–14. PMID: 19191209. <https://doi.org/10.1007/BF03160974>

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты показали эффективность кишечного лаважа как метода профилактики алкогольного делирия у лиц с алкогольной зависимостью. Обнаруженный феномен снижения риска развития алкогольного делирия у пациентов, получивших кишечный лаваж, позволяют предположить, что патогенез алкогольного делирия ассоциирован с морфологическими и функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта, ключевым звеном которых является пролиферация сверх нормы микрофлоры, для жизнедеятельности которой необходим этанол. Снижение риска алкогольного делирия в группе больных, получивших в комплексном лечении кишечный лаваж, очевидно связано с лечебными механизмами последнего — детоксикацией организма и коррекцией нарушений гомеостаза, в том числе, микробиоты кишечника путём элиминации этанол-зависимой микрофлоры и её токсинов.

Авторы надеются привлечь к теме данной публикации специалистов — как для обсуждения деталей и подтверждения положений предложенной гипотезы патогенеза алкогольного делирия, так и для продолжения исследований в данном направлении.

ВЫВОДЫ

1. На фоне отравлений психофармакологическими препаратами и развещающими веществами у лиц, страдающих алкоголизмом, возникает алкогольный делирий соответственно в 57,8% и 56,9% случаев.

2. При использовании кишечного лаважа в комплексном лечении при тех же отравлениях частота алкогольного делирия составляет 6,8% и 12,0% соответственно, что в 8,5 и 4,7 раза реже, чем при стандартном лечении. Такое различие имеет статистическую значимость ($p < 0,05$).

3. Применение кишечного лаважа при острых отравлениях психофармакологическими препаратами и развещающими веществами сокращает пребывание больных с алкогольным делирием в отделении реанимации и интенсивной терапии в 2,6 и 2,7 раза соответственно. Это различие имеет статистическую значимость ($p < 0,05$).

8. Skrobik Y. Delirium prevention and treatment. *Anesthesiol Clin*. 2011;29(4):721–727. PMID: 22078919. <https://doi.org/10.1016/j.janclin.2011.09.010>
9. Salottolo K, McGuire E, Mains CW, van Doorn EC, Bar-Or D. Occurrence, Predictors, and Prognosis of Alcohol Withdrawal Syndrome and Delirium Tremens Following Traumatic Injury. *Crit Care Med*. 2017;45(5):867–874. PMID: 28266937. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002371>
10. Кекелидзе З.И., Земсков А.П., Филимонов Б.А. Тяжелый алкогольный делирий. *РМЖ*. 1998;(2):105–108.
11. Маткевич В.А. Кишечный лаваж. В кн.: Лужников Е.А. (ред.). *Медицинская токсикология: национальное руководство*. Москва: ГЭОТАР-Медицина, 2012. Гл. 4. С. 162–186.
12. Jang SH, Woo YS, Lee SY, Bahk WM. The Brain-Gut-Microbiome Axis in Psychiatry. *Int J Mol Sci*. 2020;21(19):7122. PMID: 32992484. <https://doi.org/10.3390/ijms21197122>
13. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res*. 2018;1693(Pt B):128–133. PMID: 29903615. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.03.015>
14. Hamamah S, Aghazarian A, Nazaryan A, Hajnal A, Covasa M. Role of Microbiota-Gut-Brain Axis in Regulating Dopaminergic Signaling. *Biomedicines*. 2022;10(2):436. PMID: 35203645. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020436>
15. Breit S, Kupferberg A, Rogler G, Hasler G. Vagus Nerve as Modulator of the Brain-Gut Axis in Psychiatric and Inflammatory Disorders. *Front Psychiatry*. 2018;9:44. PMID: 29593576. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00044>

16. Reigstad CS, Salmonson CE, Rainey JF 3rd, Szurszewski JH, Linden DR, Sonnenburg JL, et al. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *FASEB J*. 2015;29(4):1395–1403. PMID: 25550456. <https://doi.org/10.1096/fj.14-259598>
17. Borre YE, O’Keeffe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med*. 2014;20(9):509–518. PMID: 24956966. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.05.002>
18. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci*. 2017;20(2):145–155. PMID: 28092661. <https://doi.org/10.1038/nn.4476>
19. Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(8):461–478. PMID: 31123555. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0157-3>
20. Lal S, Kirkup AJ, Brunnsden AM, Thompson DG, Grundy D. Vagal afferent responses to fatty acids of different chain length in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001;281(4):G907–G915. PMID: 11557510. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.2001.281.4.G907>
21. Маткевич В.А., Лужников Е.А., Белова М.В., Евдокимова Н.В., Сыромятникова Е.Д., Курилкин Ю.А. Роль кишечной транслокации в генезе эндотоксемии при острых отравлениях и детоксикационный эффект кишечного лаважа. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2015;(4):16–21.
22. Маткевич В.А., Ткешелашвили Т.Т., Воробьева А.Г., Столбова Н.Е., Поцхверия М.М., Гольдфарб Ю.С. Роль кишечной транслокации в патогенезе пневмонии при острых отравлениях и вклад кишечного лаважа в ее профилактику и разрешение. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2024;13(2):212–225. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2024-13-2-212-225>
23. Маткевич В.А., Поцхверия М.М., Симонова А.Ю., Суходолова Г.Н., Белова М.В., Биткова Е.Е. Коррекция нарушений параметров гомеостаза с помощью солевого энтерального раствора при острых отравлениях психофармакологическими препаратами. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2020;9(4):551–563. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-4-551-563>
24. Маткевич В.А., Поцхверия М.М., Симонова А.Ю., Васина Т.А., Петриков С.С. Коррекция нарушений микробиоценоза кишечника с помощью кишечного лаважа при острых отравлениях. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2021;10(2):285–292. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-2-285-292>
25. Wiatrak B, Balon K, Jawień P, Bednarz D, Jeřkowiak I, Szelağ A. The Role of the Microbiota-Gut-Brain Axis in the Development of Alzheimer’s Disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9):4862. PMID: 35563253. <https://doi.org/10.3390/ijms23094862>
26. Бондаренко В.М., Грачева Н.М., Мацулевич Т.В. *Дисбактериозы кишечника у взрослых*. Москва: КМК Scientific Press, 2003.
27. Дзгоева Ф.Х., Егштан Л.В. Кишечная микробиота и сахарный диабет типа 2. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2018;7(3):55–63. <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2018-13005>
28. Ахмедов В.А., Голоктионова А.А., Исаева А.С. Ожирение и микробиота кишечника. *Лечащий врач*. 2019;(7):68–71.
29. Милуихина И.В., Ермоленко Е.И., Иванова А.С., Суворов А.Н. Роль микробиоты желудочно-кишечного тракта в патогенезе болезни Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2017; 22(6): 280–286. <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2017-22-6-280-286>
30. Афинеевская А.Ю., Мальков О.А., Говорукина А.А. Роль кишечной микробиоты в патогенезе атеросклероза и перспективные меры профилактики (обзор). *Журнал медико-биологических исследований*. 2020;8(2):184–193. <https://doi.org/10.37482/2542-1298-Z009>
31. Шендеров Б.А. *Медицинская микробная экология и функциональное питание: в 3 т. Т.1. Микробиота человека и животных и ее функции*. Москва: ГРАНТЬ, 1998.
32. Sonnenburg JL, Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*. 2016;535(7610):56–64. PMID: 27383980. <https://doi.org/10.1038/nature18846>
33. Кипрушкина Е.И., Колодяжная В.С., Филиппов В.И., Шестопалова И.А., Бройко Ю.В., Андрухова К.О. и др. Значение фактора питания в формировании кишечного микробиома. *Вестник Международной академии холода*. 2020;(2):52–59. <https://doi.org/10.17586/1606-4313-2020-19-2-52-59>
34. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. *Питание, микробиоценоз и интеллект человека*. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2006.
35. Богданова Е.А., Фетисов Р.Н., Несвижский Ю.В., Королев А.А., Зверев В.В. Роль пищевого фактора в формировании разнообразия характеристик фекального микробиоценоза у крыс. *Вестник Российской Академии медицинских наук*. 2008;(1):23–26. PMID: 18318152.
36. Dubinkina VB, Tyakht AV, Odintsova VY, Yarygin KS, Kovarsky BA, Pavlenko AV, et al. Links of gut microbiota composition with alcohol dependence syndrome and alcoholic liver disease. *Microbiome*. 2017;5(1):141. PMID: 29041989. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0359-2>
37. Queipo-Ortuño MI, Boto-Ordóñez M, Murri M, Gomez-Zumaquero JM, Clemente-Postigo M, Estruch R, et al. Influence of red wine polyphenols and ethanol on the gut microbiota ecology and biochemical biomarkers. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(6):1323–1334. PMID: 22552027. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.027847>
38. Бакулин И.Г., Шаликиани Н.В. Алкоголь и изменения микрофлоры кишечника: современные представления. *Доктор.Ру. Гастроэнтерология*. 2016;1(118):38–42.
39. Silva-Gomes S, Decout A, Nigou J. Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs). In: Parnham M. (ed.) *Encyclopedia of Inflammatory Diseases*. Birkhäuser, Basel; 2014. https://doi.org/10.1007/978-3-0348-0620-6_35-1
40. Никитенко В.И., Захаров В.В., Бородин А.В., Симоненко Е.В., Копылов В.А., Фомина М.В. Роль транслокации бактерий в патогенезе хирургической инфекции. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2001;(2):63–66.
41. Третьяков Е.В., Варганов М.В., Нифонтова Е.Е. Современный взгляд на кишечную транслокацию бактерий как основную причину гнойно-септических осложнений при деструктивном панкреатите. *Успехи современного естествознания*. 2013;(9):78–80.
42. Трухан Д.И., Чусова Н.А. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости кишечника в реальной клинической практике. *Терапия*. 2020;6(8):174–185. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.8.174-185>
43. Gorky J, Schwaber J. The role of the gut-brain axis in alcohol use disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016;65:234–241. PMID: 26188287. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.06.013>
44. Salottolo K, McGuire E, Mains CW, van Doorn EC, Bar-Or D. Occurrence, Predictors, and Prognosis of Alcohol Withdrawal Syndrome and Delirium Tremens Following Traumatic Injury. *Crit Care Med*. 2017;45(5):867–874. PMID: 28266937. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002371>
45. Kekelidze ZI, Zemskov AP, Filimonov BA. Tyazhelyy alkohol’nyy deliriy. *RMJ*. 1998;(2):103–108. (In Russ.)
46. Matkevich VA. Kishcheynyy lavazh. In: Luzhnikov EA. (ed.) *Meditsinskaya toksikologiya*. Moscow: GEOTAR-Meditsina Publ., 2012. Ch. 4. pp. 162–186. (In Russ.)
47. Jang SH, Woo YS, Lee SY, Bahk WM. The Brain-Gut-Microbiome Axis in Psychiatry. *Int J Mol Sci*. 2020;21(19):7122. PMID: 32992484. <https://doi.org/10.3390/ijms21197122>
48. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res*. 2018;1693(Pt B):128–133. PMID: 29903615. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.03.015>
49. Hamamah S, Aghazarian A, Nazaryan A, Hajnal A, Covasa M. Role of Microbiota-Gut-Brain Axis in Regulating Dopaminergic Signaling. *Biomedicines*. 2022;10(2):436. PMID: 35203645. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020436>
50. Breit S, Kupferberg A, Rogler G, Hasler G. Vagus Nerve as Modulator of the Brain-Gut Axis in Psychiatric and Inflammatory Disorders. *Front Psychiatry*. 2018;9:44. PMID: 29593576. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00044>
51. Reigstad CS, Salmonson CE, Rainey JF 3rd, Szurszewski JH, Linden DR, Sonnenburg JL, et al. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin

- cells. *FASEB J*. 2015;29(4):1395–1403. PMID: 25550456. <https://doi.org/10.1096/fj.14-259598>
17. Borre YE, O'Keefe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med*. 2014;20(9):509–518. PMID: 24956966. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.05.002>
 18. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci*. 2017;20(2):145–155. PMID: 28092661. <https://doi.org/10.1038/nn.4476>
 19. Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(8):461–478. PMID: 31123355. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0157-3>
 20. Lal S, Kirkup AJ, Brunson AM, Thompson DG, Grundy D. Vagal afferent responses to fatty acids of different chain length in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001;281(4):G907–G915. PMID: 11557510. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.2001.281.4.G907>
 21. Matkevich VA, Luzhnikov EA, Belova MV, Yevdokimova NV, Syromyatnikova ED, Kurilkin YuA. The Role of Intestinal Translocation in the Origin of Endotoxemia in Acute Poisoning and Detoxification Effect of Intestinal Lavage. *Russian Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care*. 2015;(4):16–21.
 22. Matkevich VA, Tkeshelashvili TT, Vorobyova AG, Stolbova NE, Potshkveriya MM, Goldfarb YuS. The Role of Intestinal Translocation in the Pathogenesis of Pneumonia in Acute Poisoning and the Contribution of Intestinal Lavage to Its Prevention and Resolution. *Russian Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care*. 2024;13(2):212–225. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2024-13-2-212-225>
 23. Matkevich VA, Potshkveriya MM, Simonova AY, Sukhodolova GN, Belova MV, Bitkova EE. Management of Disorders of Homeostasis With Saline Enteral Solution in Acute Poisoning With Psychopharmacological Drugs. *Russian Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care*. 2020;9(4):551–563. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-4-551-563>
 24. Matkevich VA, Potshkveriya MM, Simonova AY, Vasina TA, Petrikov SS. Intestinal Microbiocenosis Disorders Correction With Intestinal Lavage in Patients With Acute Poisoning. *Russian Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care*. 2021;10(2):285–292. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-2-285-292>
 25. Wiatrak B, Balon K, Jawień P, Bednarz D, Jeńskowiak I, Szeląg A. The Role of the Microbiota-Gut-Brain Axis in the Development of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9):4862. PMID: 35563253. <https://doi.org/10.3390/ijms23094862>
 26. Bondarenko VM, Gracheva NM, Matsulevich TV. *Disbakteriozy kishechnika u vzroslykh*. Moscow: KMK Scientific Press, 2003. (In Russ.)
 27. Dzgoeva FK, Egshatyan LV. Intestinal microbiota and type 2 diabetes mellitus. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2018;7(3):55–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2018-13005>
 28. Akhmedov VA, Goloktionova AA, Isaeva AS. Ozhirenie i mikrobiota kishechnika. *Lechaschi vrach*. 2019;(7):68–71. (In Russ.)
 29. Miliukhina IV, Ermolenko EI, Ivanova AS, Suvorov AN. Role of Gut Microbiota in Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Nevrologicheskij zhurnal*. 2017;22(6):280–286. <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2017-22-6-280-286>
 30. Afineevskaya AY, Mal'kov OA, Govorukhina AA. The Role of Intestinal Microbiota in the Pathogenesis of Atherosclerosis and Promising Preventive Measures (Review). *Journal of Medical and Biological Research*. 2020;8(2):184–193. (In Russ.) <https://doi.org/10.37482/2542-1298-2009>
 31. Shenderov BA. *Meditsinskaya mikrobnaya ekologiya i funkcional'noe pitanie*: In 3 vol. Vol. I. Mikroflora cheloveka i zhivotnykh i ee funktsii. Moscow: "GRANT" Publ., 1998. (In Russ.)
 32. Sonnenburg JL, Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*. 2016;535(7610):56–64. PMID: 27383980. <https://doi.org/10.1038/nature18846>
 33. Kiprushkina EI, Kolodyaznaya VS, Fillippov VI, Shestopalova IA, Brokyo YuV, Andrukhova KO, et al. The Importance of Nutrition in The Forming of Intestinal Microbiome. *Journal of International Academy of Refrigeration*. 2020;(2):52–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.17586/1606-4313-2020-19-2-52-59>
 34. Tkachenko EI, Uspenskiy YuP. *Pitanie, mikrobiotsenoz i intellekt cheloveka*. Saint Petersburg: SpetsLit Publ., 2006. (In Russ.)
 35. Bogdanova YeA, Fetisov RN, Nesvizhskiy YuV, Korolyov AA, Zverev VV. The role of food factor in the forming of the variety of the characteristics of fecal microbiocenosis in rats. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2008;(1):23–26. (In Russ.) PMID: 18318152.
 36. Dubinkina VB, Tyakht AV, Odintsova VY, Yarygin KS, Kovarsky BA, Pavlenko AV, et al. Links of gut microbiota composition with alcohol dependence syndrome and alcoholic liver disease. *Microbiome*. 2017;5(1):141. PMID: 29041989. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0359-2>
 37. Queipo-Ortuño MI, Boto-Ordóñez M, Murri M, Gomez-Zumaquero JM, Clemente-Postigo M, Estruch R, et al. Influence of red wine polyphenols and ethanol on the gut microbiota ecology and biochemical biomarkers. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(6):1323–1334. PMID: 22552027. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.027847>
 38. Bakulin IG, Shalikiani NV. Alcohol and Changes in Intestinal Flora: Current Understanding. *Doctor.Ru*. 2016;1(118):38–42. (In Russ.)
 39. Silva-Gomes S, Decout A, Nigou J. Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs). In: Parnham M. (ed.) *Encyclopedia of Inflammatory Diseases*. Birkhäuser, Basel; 2014. https://doi.org/10.1007/978-3-0348-0620-6_35-1
 40. Nikitenko VI, Zakharov VV, Borodin AV, Simonenko EV, Kopylov VA, Fomina MV. Rol' translokatsii bakteriy v patogeneze khirurgicheskoy infektsii. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2001;(2):63–66. (In Russ.)
 41. Tret'yakov EV, Varganov MV, Nifontova EE. Sovremennyy vzglyad na kishechnuyu translokatsiyu bakteriy kak osnovnyuyu prichinu gnoyno-septicheskikh oslozhneniy pri destruktivnom pankreatite. *Advances in current natural sciences*. 2013;(9):78–80. (In Russ.)
 42. Trukhan DI, Chusova NA. Syndrome of Increased Epithelial Permeability of the Intestine in Real Clinical Practice. *Therapy*. 2020;6(8):174–185. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.8.174-185>
 43. Gorky J, Schwaber J. The role of the gut-brain axis in alcohol use disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016;65:234–241. PMID: 26188287. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.06.013>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Маткевич Виктор Анатольевич

доктор медицинских наук, научный консультант отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; доцент кафедры клинической токсикологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ; ведущий научный сотрудник ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России;

<https://orcid.org/0000-0001-6765-6619>, matkevich@mail.ru;

40%: идея проведения настоящего исследования, гипотеза патогенеза алкогольного делирия, изложенная в данной работе, разработка концепции и дизайна исследования, составление черновика рукописи, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи

Пощверия Михаил Михайлович

доктор медицинских наук, заведующий отделением острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; профессор кафедры клинической токсикологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ;

<https://orcid.org/0000-0003-0117-8663>, potskveriya@mail.ru;

30%: разработка дизайна исследования и его организация, обсуждение основных положений гипотезы, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи

Воробьева Алёна Георгиевна

врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии для экстренной детоксикации, научный сотрудник отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0009-0003-8580-6002>, alena_vorobeva_90@list.ru;

20%: сбор клинического материала в соответствии с дизайном исследования, его анализ, обсуждение основных положений гипотезы

Шукшин Валерий Сергеевич

начальник отдела развития и эксплуатации автоматизированных систем управления больницей скорой медицинской помощи ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0009-0001-4567-2746>, v.shukshin@ru-g.su;

10%: сбор клинического материала в соответствии с дизайном исследования, его статистическая обработка и анализ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Incidence of Delirium Tremens in Acute Poisoning by Psychopharmacological Drugs or Corrosive Substances and Its Prevention Using Intestinal Lavage: on the Pathogenesis of Delirium Tremens

V.A. Matkevich^{1, 2, 3} ✉, M.M. Potskhveriya^{1, 2}, A.G. Vorobyeva¹, V.S. Shukshin¹

Department of Acute Poisoning and Somatopsychiatric Disorders

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine
Bolshaya Sukharevskaya Sq. 3, Moscow, Russian Federation 129090² Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education
Barrikadnaya Str. 2/1, bldg. 1, Moscow, Russian Federation 125993³ Yu.M. Lopukhin Federal Scientific and Clinical Center for Physical and Chemical Medicine of Federal Medical and Biological Agency of Russia
Malaya Pirogovskaya Str. 1A, Moscow, Russian Federation 119435✉ **Contacts:** Viktor A. Matkevich, Doctor of Medical Sciences, Scientific Consultant, Department of Acute Poisoning and Somatopsychiatric Disorders, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. Email: matkevich@mail.ru**RELEVANCE** In patients suffering from alcohol dependence admitted to hospital with an intercurrent disease, the probability of delirium tremens (DT) is high, so the search for means of its prevention is relevant.**THE AIM OF STUDY** To study the incidence of DT in patients with poisoning by psychopharmacological drugs and corrosive substances, and to evaluate the effectiveness of intestinal lavage as its prevention.**MATERIAL AND METHODS** We conducted a prospective study that followed 287 patients (observation group). Of these, 162 patients had psychopharmacological drug poisoning (PPDP) and 125 patients had corrosive substance poisoning (CSP), who underwent intestinal lavage (IL) for the purpose of detoxification and correction of metabolic disorders.

A retrospective analysis of the examination results of 211 patients with PPDP and 102 with CSP (a total of 313 patients – comparison group) who did not receive IL was conducted. The patients in the groups were comparable in terms of gender, age, and severity of the same poisonings.

The severity of PPDP corresponded to stage 2b, and the severity of CSP corresponded to 2nd-3rd degree chemical burn of the upper gastrointestinal tract, including the stomach. All the patients had metabolic disorders that required correction.

The study endpoints were the incidence of DT, and the duration of treatment in the intensive care unit (ICU).

RESULTS In the comparison group, DT in PPDP and CSP developed in 57.8% and 56.9%, respectively. In the observation group, with the same nosological forms of poisoning, DT developed in 6.8% and 12% of cases, respectively. The intergroup differences in the incidence of DT in the same types of poisoning were statistically significant ($p < 0.05$; U curve).The ICU stay of patients with DT in CSP who had previously undergone IL was 10 days shorter than in the comparison group, and in PPDP – 11 days shorter than in the comparison group. This difference was statistically significant ($p < 0.05$; U curve).**CONCLUSION** The obtained results showed the effectiveness of intestinal lavage as a method for preventing delirium tremens in individuals with alcohol dependence. The observed phenomenon of decreased risk of delirium tremens development in patients who underwent intestinal lavage suggests that the pathogenesis of delirium tremens is associated with morphological and functional disorders of the gastrointestinal tract, the key link of which is the excess proliferation of microflora, for the vital activity of which ethanol is necessary. The decreased risk of delirium tremens in the group of patients who underwent intestinal lavage in the complex treatment is obviously associated with the therapeutic mechanisms of the latter – detoxification of the body and correction of homeostasis disorders, including intestinal microbiota, by eliminating ethanol-dependent microflora and its toxins.**FINDINGS** 1. In individuals suffering from alcoholism with poisoning by psychopharmacological drugs and corrosive substances, delirium tremens occurs in 57.8% and 56.9% of cases, respectively.2. When using intestinal lavage in complex treatment for the same poisonings, the incidence of delirium tremens is 6.8% and 12.0%, respectively, which is 8.5 and 4.7 times less than in case of standard treatment. This difference is statistically significant ($p < 0.05$).3. The use of intestinal lavage in acute poisoning by psychopharmacological drugs and corrosive substances reduces the stay of patients with delirium tremens in the intensive care unit by 2.6 and 2.7 times, respectively. This difference is statistically significant ($p < 0.05$).**LIMITATIONS OF THE STUDY:** age from 28 to 55 years, clinical diagnosis of "Alcohol related disorders" (ICD-10 code F10) in patients with poisoning by psychopharmacological drugs or corrosive substances, intestinal lavage in a volume of at least 12 (9; 15) l.**Keywords:** acute poisoning; intestinal lavage; delirium tremens prevention; pathogenesis of delirium tremens**For citation** Matkevich VA, Potskhveriya MM, Vorobyeva AG, Shukshin VS. Incidence of Delirium Tremens in Acute Poisoning by Psychopharmacological Drugs or Corrosive Substances and Its Prevention Using Intestinal Lavage: on the Pathogenesis of Delirium Tremens. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2024;14(1):112-122. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2025-14-1-112-122> (in Russ.)**Conflict of interest** Authors declare lack of the conflicts of interests**Acknowledgments, sponsorship** The study has no sponsorship**Affiliations**

Viktor A. Matkevich

Doctor of Medical Sciences, Scientific Consultant, Department of Acute Poisoning and Somatopsychiatric Disorders, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Associate Professor, Department of Clinical Toxicology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Leading Researcher, Yu.M. Lopukhin Federal Scientific and Clinical Center for Physical and Chemical Medicine of Federal Medical and Biological Agency of Russia;
<https://orcid.org/0000-0001-6765-6619>, matkevich@mail.ru;

40%, the idea of conducting this study, the hypothesis of the pathogenesis of alcoholic delirium presented in this work, concept and design development, manuscript drafting, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article

Mikhail M. Potkhveriya	Doctor of Medical Sciences, Head, Department of Acute Poisoning and Somatopsychiatric Disorders, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Full Professor, Department of Clinical Toxicology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; https://orcid.org/0000-0003-0117-8663 , potskhveriya@mail.ru ; 30%, research design and organization, discussion on the main provisions of the hypothesis, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article
Alyona G. Vorobyeva	Anesthesiologist-Resuscitator, Resuscitation and Intensive Care Department for Emergency Detoxification; Researcher, Department of Acute Poisoning and Somatopsychiatric Disorders, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0009-0003-8580-6002 , alena_vorobeva_90@list.ru ; 20%, collection of clinical material in accordance with the study design, its analysis, discussion on the main provisions of the hypothesis
Valery S. Shukshin	Head, Department for Development and Operation of Automated Management Systems of the Emergency Hospital, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0009-0001-4567-2746 , v.shukshin@ru-g.su ; 10%, collection of clinical material in accordance with the study design, its statistical processing and analysis

Received on 01.11.2024
Review completed on 14.11.2024
Accepted on 24.12.2024

Поступила в редакцию 01.11.2024
Рецензирование завершено 14.11.2024
Принята к печати 24.12.2024