

На правах рукописи



Уткин Сергей Иванович

**Нарушения метаболизма у пациентов с синдромом отмены алкоголя и
способы коррекции этих нарушений**

3.1.17. Психиатрия и наркология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Бузик Олег Жанович

Официальные оппоненты:

Крупницкий Евгений Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, заместитель директора по научной работе

Игумнов Сергей Александрович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт нейронаук и нейротехнологий, кафедра психиатрии и медицинской психологии, профессор кафедры

Богданов Сергей Иванович – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра психиатрии, психотерапии и наркологии, доцент кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «29» января 2025 года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.24 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по адресу: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр.1

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1, и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2024 года

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент



Романов Дмитрий Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Употребление алкоголя является одной из наиболее важных социальных и медицинских проблем. Чрезмерное потребление спиртного ежегодно приводит к 3 миллионам смертей во всем мире, а также к инвалидности и ухудшению здоровья еще большего количества людей. Алкоголь является ведущим фактором риска преждевременной смертности и инвалидности среди лиц в возрасте от 15 до 49 лет, составляя 10% всех смертей в этой возрастной группе (Обзор ВОЗ. Алкоголь. 2024).

Потребление алкоголя прямо коррелирует с алкогольной смертностью. Наиболее значимым фактором, приводящим к алкогольной смертности и одной из наиболее частых причин обращения зависимых от алкоголя пациентов за наркологической помощью является синдром отмены алкоголя (СОА). Он возникает у людей с алкогольной зависимостью, как правило, в течение 6-24 часов после прекращения употребления алкоголя в течение более или менее длительного периода (но не менее 2-3 дней). Тяжесть и продолжительность СОА могут различаться у разных людей, период отмены часто имеет довольно сложную структуру (R. Saitz, 1998; И.Д. Даренский 2008) СОА – достаточно распространенное явление, чаще всего он протекает легко, но у части пациентов наблюдаются его тяжелые формы. К ним относятся состояния с нарушением одной из жизненно важных функций – сознания: СОА с судорожными припадками (СОАС) и алкогольный делирий (ДЕЛ). К осложненным формам СОА также относятся алкогольные психотические расстройства (АПР) – преимущественно с преобладанием галлюцинаций или (гораздо реже) бреда. Развитие тяжелых форм СОА влечет за собой существенное ухудшение прогноза формирования ремиссии, часто приводит к снижению когнитивных функций и инвалидизации пациентов, увеличению подострой смертности (J. Perala, K. Kuorppasalmi и соавт., 2010; М.А. Schuckit, 2014).

Одной из самых тяжелых синдромов отмены алкоголя (наряду с СОАС) является алкогольный делирий, представляющий непосредственную опасность для жизни и здоровья пациентов. Делирий может развиваться не только при отмене алкоголя, но и других психоактивных веществ с седативным действием, при интоксикациях холинолитическими средствами (I. Karlsson, 1999). Известно, что делирий может быть осложнением соматических и инфекционных заболеваний, например описаны случаи развития делирия у пациентов с COVID-19 (Ю. Г. Тихонова, М. А. Кинкулькина и соавт., 2023). По-видимому, делирий является неспецифической реакцией со стороны центральной нервной системы на различные, достаточно сильные экзогенные повреждающие воздействия, но его патогенез до настоящего времени не раскрыт. Собственно, на многие вопросы, связанные с механизмами развития других осложненных форм СОА и даже неосложненного синдрома отмены алкоголя также не было получено ответов.

Консенсуса в подходах к терапии различных форм СОА до настоящего времени также нет. Практически все специалисты согласны с необходимостью широкого применения бензодиазепинов в качестве препаратов первой линии (F. Attilia, R. Perciballi и соавт, 2018). Существуют доказательства эффективности барбитуратов при терапии резистентных форм СОА (D. Malone, B.N. Costin и соавт, 2023). Предлагается применять препараты, препятствующие возбуждению (блокаторы глутаминовых рецепторов) или стимулирующие тормозящие механизмы (модуляторы гамма-аминомасляной кислоты) в центральной нервной системе (Е.М. Крупицкий, А.А. Руденко и соавт., 2007; A. Levine, L. Carrasquillo, 2019). Таким образом, существует достаточно много сравнительных исследований, касающихся применения психофармакотерапии пациентов с различными формами СОА. В то же время, практических рекомендаций, касающихся инфузионной и метаболической терапии этих состояний практически нет. Применение препаратов, влияющих на метаболизм, в основном ограничивается витаминотерапией (F. Attilia, R. Perciballi и соавт, 2018). Необходимо отметить, что те немногие исследования, доказывающие необходимость активного применения метаболической терапии при лечении пациентов с СОА, были проведены в России

(А.И. Минко, И.В. Линский, 2013; М.А. Винникова, С.И. Уткин, 2016). Большой интерес представляет применение новой группы лекарственных средств с метаболической активностью – инертных газов, особенно в отношении осложненных форм синдрома отмены алкоголя (А. В. Кузнецов, С. А. Шамов, 2007).

Таким образом, изучение различных форм СОА, а особенно его патогенетических, диагностических и лечебных аспектов, остается актуальным и представляет большой интерес с научной и практической точки зрения.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на большую распространенность СОА, вопросы, связанные с распространенностью его различных форм далеко не изучены. После изучения аналитических обзоров, касающихся тематики, связанной с СОА, стало понятно, что, несмотря на наличие большого количества публикаций о клинических особенностях, патогенезе, диагностике и лечении СОА, в настоящий момент сколько-нибудь согласованной позиции по этим вопросам нет, авторы зачастую противоречат друг другу, отсутствуют достаточные обоснования проводимой лечебной тактики. Имеются разные подходы к оценке механизмов формирования и дифференциальной диагностике различных форм СОА. В отечественной и зарубежной литературе отсутствуют обоснованные рекомендации по применению инфузионной терапии алкогольного синдрома отмены. По сути, большая часть современных руководств по терапии СОА лишь констатирует основанный на клинической практике выбор бензодиазепинов в качестве «золотого стандарта» лечения пациентов с алкогольной зависимостью при различных состояниях, связанных с отменой алкоголя. Крайне малая представленность клинических исследований с хорошей доказательной базой (сравнительных, когортных, ослепленных) в современных условиях крайне осложняет применение при терапии пациентов с СОА препаратов, в инструкции к которым нет прямого

упоминания об их эффективности при данной патологии (off-label). Таким образом, исследуемая тема была изучена недостаточно.

Цель и задачи исследования

Целью исследования являлась разработка новой концепции диагностики и лечения синдрома отмены алкоголя и его осложненных форм (синдром отмены с судорожными припадками, синдром отмены алкоголя с делирием, психотические расстройства вследствие употребления алкоголя).

Задачи исследования:

1. Провести исследование клинических и гемодинамических показателей, газового и электролитного состава крови, биохимических и гематологических показателей крови у пациентов с различными формами синдрома отмены алкоголя;

2. Выделить варианты нарушения метаболизма у пациентов с различными формами синдрома отмены алкоголя;

3. Выявить предикторы и маркеры развития различных форм синдрома отмены алкоголя;

4. Выявить механизмы нарушения метаболизма у пациентов с различными формами синдрома отмены алкоголя;

5. На основании полученных данных разработать новые комбинированные подходы к диагностике и терапии пациентов с синдромом отмены алкоголя при различных вариантах нарушения метаболизма.

Научная новизна

Изучена большая когорта пациентов с различными формами синдрома отмены алкоголя, а именно с его неосложненной формой, с алкогольными делириями, с психотическими расстройствами вследствие употребления алкоголя и с судорожными припадками, осложняющими течение синдрома отмены алкоголя. Получены данные о распространенности различных форм изучаемого

феномена. Систематизированы существующие гипотезы, касающиеся его патогенеза, современные представления о диагностике и терапии СОА. На основании проведенного корреляционного анализа клинических и лабораторных данных выдвинута научная гипотеза, касающаяся патогенеза развития осложненных форм СОА (алкогольных делириев, психотических расстройств вследствие употребления алкоголя, СОА с судорожными припадками). Впервые определены объективные, основанные на лабораторных исследованиях, предикторы и маркеры развития тяжелых форм СОА. На этой основе разработана прогностическая модель выявления пациентов с высоким риском развития у них алкогольных делириев. Проведены клинические исследования препаратов, влияющих на энергетический метаболизм. Впервые проведено двойное слепое сравнительное исследование гелиево-кислородной смеси, простые слепые сравнительные исследования диметилноксобутилфосфонилдиметилата и глутамина в комплексной терапии пациентов с алкогольной зависимостью. На основе проведенной серии научных и клинических исследований разработан комплексный подход к диагностике и терапии различных форм СОА.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные вносят значимый вклад в современные представления о патогенезе осложненных форм синдрома отмены алкоголя. В представленной диссертационной работе обоснована и доказана ключевая роль определенных метаболических нарушений (электролитного баланса и энергетического обмена) в патогенезе абстинентных расстройств при алкогольной зависимости. Разработана прогностическая и диагностическая модели развития тяжелых форм синдрома отмены алкоголя, основанные на объективных лабораторных показателях (уровнях натрия, калия, хлора и кальция в сыворотке крови, количестве тромбоцитов в крови). Доказано, что при развитии алкогольного делирия у пациентов наблюдаются существенные метаболические нарушения в виде потери электролитов (калия, натрия, хлора и кальция). Эти процессы сопровождаются

нарушениями энергетического обмена, проявляющиеся в виде снижения потребления кислорода тканями, снижением выработки углекислого газа, метаболическим ацидозом, сменяющимся метаболическим алкалозом. Наиболее чувствительным маркером энергетического дисбаланса является снижение числа тромбоцитов в крови пациентов. При развитии психотических расстройств вследствие употребления алкоголя напротив, наблюдается сдвиг концентрации калия в сыворотке крови в сторону гиперкалиемии. Расстройства энергетического метаболизма при данной патологии не характерны. Патогномоничным признаком высокого риска развития судорожных припадков на фоне отмены алкоголя является гипокальциемия. Разработанная на основании анализа клинических и лабораторных данных прогностическая модель позволяет проводить раннее выявление группы пациентов с высоким риском развития алкогольного делирия. Диагностическая модель облегчает и объективизирует проведение дифференциальной диагностики различных осложненных форм синдрома отмены алкоголя, прежде всего между алкогольными делириями и психотическими расстройствами вследствие употребления алкоголя. Предиктивная и диагностическая модели основаны на анализе показателей, определяемых при проведении рутинных лабораторных исследований и не требуют дополнительных затрат на обучение специалистов и приобретение не применяющейся в клинической практике сложной и дорогостоящей аппаратуры. В отношении пациентов с высоким риском развития осложненных форм синдрома отмены алкоголя предложены патогенетические подходы к их терапии. Они основаны на ранней коррекции водно-электролитных нарушений, характерных для определенных форм синдрома отмены алкоголя и применении препаратов, восстанавливающих нарушенный энергетический обмен. Их эффективность была доказана в ходе проведенных сравнительных клинических исследований в составе терапии пациентов с синдромом отмены алкоголя, в том числе при одной из наиболее тяжелых его форм – с алкогольным делирием. Впервые было проведено двойное слепое сравнительное исследование нормобарической гелиево-кислородной смеси 80:20, простые слепые сравнительные исследования

диметилноксобутилфосфонилдиметилата и глутамин. Результаты этих исследований могут широко использоваться в клинической практике.

Методология и методы исследования

Методологической основой для проведения диссертационной работы послужил анализ основных публикаций отечественных и зарубежных авторов по теме диссертационного исследования. Объектами исследования являлись пациенты с различными формами синдрома отмены алкоголя: неосложненной, с алкогольными делириями, с психотическими расстройствами вследствие употребления алкоголя (алкогольными галлюцинозами и бредовыми психозами), проходившие стационарное лечение в клинических филиалах ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ». При проведении исследования использовались клиничко-анамнестические, клиничко-психопатологические, психодиагностические, психофизиологические, лабораторные и инструментальные методы. Обработка результатов работы осуществлялась с помощью методов биостатистики. Полученные данные проанализированы и представлены с помощью методов описательной статистики в главе «Результаты проведенных исследований». Сформулированы выводы и практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. Ключевыми звеньями развития синдрома отмены алкоголя, в том числе и его осложненных форм, являются нарушения водно-электролитного обмена, развивающиеся вследствие длительной алкогольной интоксикации, и энергетического обмена, возникающие при отмене алкоголя.
2. Доказано, что существуют статистически значимые различия метаболических процессов при развитии разных форм синдрома отмены алкоголя (неосложненном синдроме отмены алкоголя, алкогольном делирии, психотических расстройствах вследствие отмены алкоголя, синдроме отмены алкоголя с судорожными припадками), которые могут использоваться с диагностической целью – в качестве предикторов и маркеров развития различных форм синдрома отмены алкоголя.

3. Выявлены предикторы развития алкогольного делирия у пациентов с синдромом отмены алкоголя: снижение уровня натрия, калия, хлора в сыворотке крови и количества тромбоцитов в крови. Наиболее чувствительным и специфичным предиктором является гипокалиемия (уровень калия менее 3,2 ммоль/л).

4. Выявлены маркеры развития психотических расстройств вследствие приема алкоголя и судорожных припадков у пациентов с синдромом отмены алкоголя. Маркеры развития психотических расстройств: умеренное снижение количества тромбоцитов в крови и относительное повышение уровня калия в сыворотке крови. Маркером развития судорожных припадков у пациентов с синдромом отмены алкоголя является снижение уровня кальция в сыворотке крови

5. У пациентов с алкогольными делириями выявлены статистически значимые отличия базовых показателей гемодинамики (больше частота сердечных сокращений, выше систолическое и диастолическое артериальное давление по сравнению с другими формами синдрома отмены алкоголя)

6. Доказано, что применение нормобарической смеси гелия с кислородом у пациентов с неосложненным синдромом отмены алкоголя значительно увеличивает фракцию выброса левого желудочка и доставку кислорода тканям. Пациенты, получавшие эту газовую смесь, показали значительно лучшую динамику результатов нейрофизиологических и психодиагностических исследований. Кроме того, у них наблюдалась достоверно лучшая динамика редукции основных проявлений синдрома отмены алкоголя к седьмым суткам терапии

7. Доказано, что применение диметилноксобутилфосфонилдиметилата (димефосфона) в комплексной терапии пациентов с алкогольным делирием приводило к активизации процессов тканевого дыхания; у них была отмечена лучшая динамика восстановления следующих показателей: уровней натрия, калия и хлора крови, количества тромбоцитов и лейкоцитов до нормальных значений. Тяжесть клинических проявлений алкогольного делирия была существенно ниже у пациентов, получавших димефосфон.

8. Доказано, что применение аминокислоты глутамина в комплексной терапии пациентов с неосложненным синдромом отмены алкоголя значительно улучшало у них обменные процессы: тканевое дыхание, гемопоэз, иммунитет. У пациентов с дополнительно введенным в диету глутамином наблюдалась существенная положительная динамика редукции клинических признаков синдрома отмены алкоголя и патологического влечения к спиртному в его рамках.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов исследований основывается на достаточном объеме полученных клинических данных, была проведена их обработка с применением статистического пакета IBM SPSS 26. Результаты проведенных клинических исследований были апробированы в клинической практике и применяются в клиниках. Основные результаты работы доложены и обсуждены на Научно-практических конференциях: «Международная научно-практическая конференция «Психиатрия и аддиктология в XXI веке: новые задачи и пути решения», Москва, 22–23 сентября 2022 г., Всероссийский конгресс с международным участием «Психоневрология: век XIX – век XXI», посвященный 115-летию ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России и 165-летию со дня рождения В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, 12–13 мая 2022 г., VI Всероссийский конгресс с международным участием «Актуальные вопросы медицины критических состояний», Санкт-Петербург, 11-13 мая 2024.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 20 работ, в том числе: 3 научных статьи - в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer; 6 научных статей - в базе RSCI; 5 научных статей - в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК; 1 иная публикация по результатам исследования; 2 монографии, 3

публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Личный вклад автора

Автором разработана концепция научного исследования, выполнен сбор результатов лабораторных и инструментальных методов исследований, проанализированы полученные данные. Диссертантом произведен метаанализ литературных данных, осуществлена статистическая обработка результатов исследования, подготовлен текст диссертационной работы. Разработанные рекомендации внедрены в клиническую практику. Автор принимал непосредственное участие в написании и оформлении научных статей, выступал на научно-практических конференциях с изложением результатов и выводов данной диссертационной работы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.17. Психиатрия и наркология, а именно пунктам 3, 4, 5, 6, 13.

Объем и структура диссертации

Диссертация написана на 215 страницах компьютерного текста. Состоит из Введения, в котором проводится анализ актуальности рассматриваемой проблемы, 1 главы, содержащей анализ научной литературы по теме диссертации, 2 главы, содержащей описание материалов и методов, примененных в ходе исследований, 3 главы, содержащей полученные результаты и их обсуждение, Заключение, в котором подводится итог проведенных исследований, Выводов и практических рекомендаций, а также списка использованной литературы, включающего 211 источников, из которых 70 отечественных и 141 иностранный. Работа содержит 62 таблицы и 34 рисунка.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В ходе подготовки к диссертации была проведена серия научных и клинических исследований:

1. Исследование распространенности различных форм СОА в Москве

Проведена сплошная выборка пациентов с СОА, поступивших в клинические филиалы «МНПЦ наркологии ДЗМ» в 2022 году. Различные формы СОА были диагностированы у 3489 пациентов. Из них 1507 человек были госпитализированы с СОАН, а у 1982 человек наблюдался осложненный СОА. Среди пациентов с осложненным СОА 1264 человека были госпитализированы с ДЕЛ (в том числе с ДЕЛС - 26 человек), 697 человек с АПР, а СОАС был диагностирован у 21 пациента. Были исследованы: количество повторных госпитализаций с различными формами СОА, распределение пациентов с разными диагнозами по возрасту и полу.

Проведен статистический анализ полученных результатов, полученные данные представлены с помощью методов описательной статистики.

2. Исследования клинических и лабораторных показателей у пациентов с различными формами СОА

Серия исследований клинических и лабораторных показателей у пациентов с различными формами СОА проводилась в течение 2018-2022 гг. в клинических филиалах ГБУЗ «МНПЦ наркологии». Исследования были наблюдательными. Всего было включено 1490 пациентов, 133 из них были исключены в связи с ранней выпиской или переводом в другие стационары, а также с развитием осложнений, относящимся к критериям невключения. В итоге участвовали в исследовании клинических и лабораторных показателей 1357 человек. В соответствии с диагнозами, установленными согласно МКБ-10, пациенты были разделены на группы. В группу пациентов с диагнозом «синдром отмены алкоголя неосложненный», F10.30 (группа СОАН) было включено 487 человек. Пациентов

с диагнозом «синдром отмены алкоголя с делирием», F10.4x (группа ДЕЛ) было включено 671 человек. С диагнозом «психотическое расстройство вследствие употребления алкоголя», F10.5x (группа АПР) было обследовано 152 человека. С диагнозом «синдром отмены алкоголя с судорожными припадками» F10.31 (группа СОАС) – 21 человек, с диагнозом «синдром отмены алкоголя с делирием и судорожными припадками F10.41 (группа ДЕЛС) – 26 человек.

Исключались пациенты с эндокринными и онкозаболеваниями, с эндогенными психическими заболеваниями, – с зависимостью от других, кроме алкоголя, психоактивных веществ (ПАВ) и острой интоксикацией другими ПАВ; с острыми травмами, острыми инфекциями, с острой органной недостаточностью.

Проведен анализ следующих показателей:

Биохимические показатели крови

Изучены уровни натрия, калия, кальция, хлоридов, белка, глюкозы, аланинаминотрансферазы (АЛТ); аспартатаминотрансферазы (АСТ), мочевины, креатинина, амилазы крови, лактата в сыворотке крови. Определение концентрации калия, натрия, ионизированного кальция и газового состава венозной крови проводилось с помощью анализатора GEM Premier 3000 (Instrumentation Laboratory). Определение уровня хлора и других биохимических показателей проводилось с помощью биохимического анализатора Dimension RxL Max (Siemens).

Гематологические показатели

Проводилось изучение следующих гематологических показателей: гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Гематологические исследования проводилось с помощью гемоанализатора Pentra XL 80 (Horiba ABX).

Клинические показатели

Для оценки состояния пациентов применялись следующие шкалы: Ричмондская шкала возбуждения/седации RASS и интегральная система оценки тяжести состояния – шкала APACHE II.

Проведено сравнительное исследование следующих клинических показателей: температуры тела (Т), систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Для унификации измерений температуры и базовых показателей гемодинамики (САД, ДАД, ЧСС) использовался монитор реаниматологический Philips intellivue MP20. В ходе исследования рассчитывались интегральные показатели: значения сердечного индекса (СИ), общего периферического сопротивления сосудов (ОППС), шокового индекса (ШИ)

Показатели кислотно-щелочного состояния (КЩС) и газового состава венозной крови

Проведено исследование водородного показателя (рН), парциального напряжения углекислого газа (рvCO₂), парциального напряжения кислорода (рvO₂), избытка/недостатка оснований (ВЕ). Определение показателей КЩС и газового состава крови проводилось с помощью анализатора GEM Premier 3000 (Instrumentation Laboratory)

Статистическая обработка полученных данных

Описательная статистика полученных качественных данных представлена в виде процентов, количественных – в виде медианы (Me) и значений 25% (q) и 75% (Q) квартилей (поскольку распределение перечисленных выше данных отличалось от нормального). Отличным от нормального принималось распределение, для которого рассчитанный критерий значимости Колмогорова-Смирнова был меньше 0,05. Качественные данные между двумя группами сравнивались с помощью критерия хи-квадрат (χ^2). Количественные данные сравнивались с помощью критерия Манна-Уитни (MU). Корреляционный анализ проводился с применением непараметрического критерия (коэффициента корреляции) Спирмена. Задача поиска наиболее чувствительных и специфичных предикторов развития ДЕЛ решалась с помощью логистического регрессионного анализа и ROC-анализа.

3. Клиническое исследование эффективности смеси кислорода с гелием 80/20 (Гелиокс) у пациентов с неосложненным синдромом отмены алкоголя

По дизайну исследование было сравнительным, двойным слепым, и плацебо-контролируемым. Сравнение проводилось между двумя группами – основной и контрольной. В основную и контрольную группы были включены по 30 мужчин и женщин с диагнозом «синдром отмены алкоголя неосложненный», F10.30, в соответствии с критериями МКБ-10. Включение пациентов в основную и контрольную группы проводилось с помощью таблицы случайных чисел. Пациенты, входящие в сравниваемые группы, получали сведенную к минимуму стандартизированную терапию с назначением на ночь фиксированной дозы транквилизаторов бензодиазепинового ряда – 2 мг бромдигидрохлорфенилбензодиазепа. Также пациентам обеих групп проводилась инфузионная терапия в объеме 15-20 мг сбалансированного полиионного раствора на килограмм массы пациента. В исследование не включались пациенты с сопутствующими психическими заболеваниями, с острыми соматическими и неврологическими заболеваниями или с хроническими соматическими и неврологическими болезнями в стадии обострения.

Пациенты основной и контрольной групп проходили ежедневные процедуры, во время которых они получали газово-кислородную смесь (ГКС) из разных баллонов. Процедуры всегда проводились в первой половине дня в течение 10 дней. Продолжительность каждой процедуры составляла 10 минут. Все обследуемые укладывались в горизонтальное положение на функциональной кровати, после чего на лицо накладывались стерильные респираторные маски с одноразовыми дыхательными фильтрами. В основной группе (НОХ) проводились ингаляции гелиокса, в контрольной (AIR) – искусственным воздухом, т.е. смесью азота и кислорода 80/20. Перед подачей пациенту газовые смеси подогревались до 75 градусов Цельсия. Количество потребляемой ГКС составляло, в среднем, 20-25 литров, в зависимости от частоты дыхания, жизненной емкости легких и глубины вдоха.

Подключение газовой смеси в ходе исследования проводилось техническим специалистом накануне каждой процедуры. Баллоны с ГКС были пронумерованы, информация о содержащихся в них газах не была доступна участникам исследования. Пациенты, их лечащие врачи, специалисты, участвовавшие в проведении исследований гемодинамики и транспорта кислорода, психофизиологических исследований, психологического тестирования не имели информации о принадлежности пациента к основной или контрольной группе.

Трижды на протяжении периода исследования (2, 5 и 7 сутки отмены алкоголя) проводились диагностические мероприятия, включающие мониторинг гемодинамических показателей и транспорта кислорода, клиническую оценку тяжести СОА, психологическое и нейрофизиологическое тестирование. Для проведения применялся настольный компьютерный комплекс для психофизиологических исследований «КПФК-99 – Психомат», РУ 29/03041202/5130-03, предназначенный для комплексного полифункционального контроля высших психических функций центральной нервной системы человека в норме и патологии на принципе обратной связи, по показателям выполнения набора психофизиологических и психологических исследований.

Оценка тяжести синдрома отмены алкоголя проводилась ежедневно после проведения ингаляции ГКС с помощью Шкалы оценки состояния отмены алкоголя Клинического института фонда исследования зависимостей, пересмотренной – CIWA-Ar.

Проводилось изучение центральной и периферической гемодинамики и транспорта кислорода проводилось ежедневно в динамике – до и после проведения процедуры ингаляции ГКС. Измерение этих показателей проводили с помощью отечественного серийно выпускаемого прибора «Система интегрального мониторинга СИМОНА-111», РУ ФСР 2008/03787.

Статистическая обработка полученных результатов

Обработка полученных результатов была проведена с помощью программы IBM SPSS Statistics 23. Проводилось сравнение медианных значений показателей внутри основной и контрольной групп до и после ингаляций с применением

критерия Уилкоксона и межгрупповое сравнение показателей после ингаляций с применением критерия Манна-Уитни. Достоверным считалось отличие при уровне значимости равным или меньшим 0,05.

3. Клиническое исследование эффективности диметилксобутилфосфонилдиметилата (димефосфона) у пациентов с алкогольным делирием

В исследование было включено 80 мужчин, пациентов с диагнозом «Синдром отмены алкоголя, осложненный делирием», F10.4x. Все включенные в исследование пациенты в случайном порядке были разделены на 2 группы: 40 пациентов, получавших стандартную терапию и 2,25 г (15 мл) димефосфона три раза в сутки внутрь в течение 10 дней – основная группа и 40 пациентов, получавших только стандартную терапию в течение 10 дней – контрольная группа. Возраст пациентов обеих групп - от 20 до 65 лет. Пациентам обеих групп назначалась инфузионная терапия в объеме 800-1200 мл в сутки полиионных растворов, тиамин по 50 мг в сутки, диазепам 40-20 мг в сутки.

В исследование не включались пациенты с эндокринными и онкологическими заболеваниями, с травмами, инфекционными заболеваниями, дыхательной, сердечной, почечной или печеночной недостаточностью, другими, угрожающими жизни состояниями, с эндогенными психическими заболеваниями.

Во время приема димефосфона и в течение получаса после его приема проводился мониторинг жизненно важных показателей: артериального давления, пульса, сатурации периферической крови. В ходе исследования в динамике проводился контроль метаболических показателей крови (трансаминазы, билирубина, глюкозы, белка, натрия, калия, хлора, мочевины, креатинина), клеточного состава крови, напряжения кислорода ($p\text{vO}_2$) и углекислого газа ($p\text{vCO}_2$), водородного показателя (pH), избытка оснований (BE) в венозной крови. Также в динамике контролировались физиологические показатели: температура тела (Т), частота сердечных сокращений (ЧСС), систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД), диурез.

Методики, примененные в ходе исследования.

Регистрация клинических показателей и забор крови для проведения лабораторных анализов проводились утром, до приема пищи и введения лекарственных препаратов в 1,3,5,7 и 10 сутки исследования. Биохимические исследования проводились с помощью биохимического анализатора Dimension RxL Max (Siemens), клинический анализ крови – Pentra XL 80 (Horiba ABX), анализ КОС и газового состава крови – GEM Premier 3000 (Instrumentation Laboratory).

Также проводилась оценка состояния пациентов с помощью психометрических шкал в 1, 3 и 5 сутки исследования. Использовались: Ричмондская шкала возбуждения/седации RASS, шкала CIWA-Ar, Шкала оценки тяжести делирия DRS-R-98.

Статистическая обработка и представление полученных данных.

Описательная статистика полученных качественных данных представлена в виде абсолютных цифр и процентов, количественных – в виде медианы (Me) и значений 25% (q) и 75% (Q) квартилей (поскольку распределение перечисленных выше данных отличалось от нормального). Отличным от нормального принималось распределение, для которого рассчитанный критерий Колмогорова-Смирнова был меньше 0,05. Качественные данные между двумя группами сравнивались с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Количественные данные сравнивались с помощью критерия Манна-Уитни (MU). Внутригрупповые сравнения проводились с применением критерия Уилкоксона (W). Задача поиска наиболее чувствительных и специфичных предикторов развития ДА решалась с помощью корреляционного, логистического регрессионного анализа, ROC-анализа, анализа нейронной сетью. Для обработки массивов данных использовалась программа SPSS 26.

4. Клиническое исследование эффективности аминокислоты глутамина для нутритивной поддержки пациентов с синдромом отмены алкоголя

В исследование было включено 80 пациентов (мужчин и женщин) в возрасте от 20 до 65 лет с диагнозом синдром отмены алкоголя неосложненный

(F10.30), в случайном порядке разделенных на 2 группы: основную и контрольную. Не включались пациенты с эндокринными и онкологическими заболеваниями, травмами, инфекционными заболеваниями, дыхательной, сердечной, почечной или печеночной недостаточностью, другими, угрожающими жизни состояниями, с эндогенными психическими расстройствами.

Пациенты обеих групп получали стандартную фармакотерапию СОА в соответствии с утвержденными МЗ РФ клиническими рекомендациями. Продолжительность курса фармакотерапии СОА в исследуемых группах составляла 3-7 суток. Психофармакотерапия назначалась в ходе исследования по показаниям (on-demand). По окончании исследования было проведено сравнение курсовых доз данных препаратов в основной и контрольной группах.

Пациенты основной группы дополнительно получали пищевую добавку «Глутамин-Плюс» по 2 саше в сутки в течение 10 дней. После окончания СОА, пациенты обеих групп получали дальнейшую терапию в соответствии с диагнозом, согласно действующим стандартам.

Проводилась оценка тяжести СОА по шкале CIWA-Ar на 1, 3 и 5 сутки отмены алкоголя, оценка интенсивности влечения к алкоголю с помощью визуально-аналоговой шкалы влечения к алкоголю ВАШ на 1, 3, 5, 7, 10 и 14 сутки отмены алкоголя. Также проводилась оценка степени выраженности аффективных нарушений по шкалам тревоги Гамильтона (ШГТ) и депрессии Монтгомери-Асберг (МАД) на 7, 10 и 14 сутки отмены алкоголя.

Проводились следующие лабораторные исследования: общий анализ крови, анализ крови биохимический общетерапевтический, анализ крови на содержание натрия и калия на 1, 7 и 14 сутки отмены алкоголя. Проводился анализ кислотно-щелочного состояния (КЩС) крови на 1, 3, 5 и 7 сутки отмены алкоголя.

Биохимические исследования проводились с помощью биохимического анализатора Dimension RxL Max (Siemens), клинический анализ крови – Pentra XL 80 (Horiba ABX), анализ КОС и газового состава крови – GEM Premier 3000 (Instrumentation Laboratory).

Продолжительность исследования составила 14 дней (3 -7 дней терапии СОА и последующее наблюдение).

Статистическая обработка полученных результатов:

Сравнение показателей внутри групп проводилось с применением непараметрического критерия Фридмана (F) для нескольких связанных выборок. Для того чтобы определить, в какие именно моменты различался уровень отдельных показателей внутри групп, применялся непараметрический критерий Уилкоксона (W) с поправкой Бонферрони для повторных измерений. Сравнение тех же показателей между основной и контрольной группами проводилось с применением непараметрических критериев Краскелла-Уоллеса (H) для множественных сравнений и Манна-Уитни (MU) для парных. Номинальные данные сравнивались с применением непараметрического критерия Пирсона (χ^2). Достоверным результатом принимались различия между сравниваемыми данными при $p < 0,05$.

Описательная статистика полученных качественных данных представлена в виде абсолютных значений, количественных – в виде медианы (Me) и 25% (q) и 75% (Q) квартилей (поскольку распределение отличалось от нормального).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Распространенность различных форм синдрома отмены алкоголя в Москве

В наркологическую службу г. Москвы в 2022 году обратились за помощью 52467 пациентов с алкогольными проблемами, в том числе: больные алкоголизмом, алкогольными психозами и лица с пагубным употреблением алкоголя. Из них 93% имели диагноз «алкоголизм», включая алкогольные психозы. По данным Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС) в 2022 году за стационарной помощью в ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ» было зафиксировано 3489 случаев обращений с различными формами СОА, что составило 64% от числа всех обратившихся. Из них было 1504 случая с неосложненным синдромом отмены (СОАН), а 1985 случаев с

осложненным СОА. Судорожные припадки наблюдались у 21 пациента с СОА без делирия (СОАС). Алкогольный делирий (ДЕЛ) был диагностирован в 1264 случаев. В этой группе с диагнозом «классический алкогольный делирий», F10.40, проходили лечение 1179 человек. У одного пациента был диагностирован «мусситирующий делирий», F10.42. Также у одного пациента был установлен диагноз «делирием без галлюцинаций (люцидный)», F10.44. У 49 пациентов был «абортивный делирий», F10.46., и у троих – «другой делирий», F10.48. У 26 пациентов ДЕЛ протекал с судорожными припадками (ДЕЛС). Наконец, в 697 случаев было диагностировано психотическое расстройство вследствие употребления алкоголя (АПР), в том числе: преимущественно галлюцинаторное – у 587 пациентов, полиморфное – у 73 пациентов, преимущественно бредовое – у 30 пациентов, шизофреноподобное – у 7 пациентов.

В группе СОАН большая часть пациентов относилась к возрастным группам 31-40 лет и 41-50 лет, количество распределилось между этими группами примерно поровну. Соотношение мужчин и женщин составило 82% и 18% соответственно. В группе ДЕЛ преобладали пациенты возрастной группы 31-40 лет, немногим меньше было пациентов в возрасте 41-50 лет, и было относительно больше пожилых пациентов, хотя средний возраст между группами СОАН и ДЕЛ не отличался (критерий MU 21540, $p=0,2$). Мужчины и женщины распределились в отношении 84,3/15,7, значимых отличий по гендерному составу между группами СОАН и ДЕЛ также не было (критерий $\chi^2=0,49$, $p=0,5$). В группе пациентов с АПР преобладали пациенты в возрасте 31-40 лет, т.е. пациенты этой группы были моложе, чем в группе СОАН (критерий MU 16604, $p=0,004$). Мужчин было больше (78,7%), а женщин 21,3%, впрочем, статистически значимых гендерных отличий между группами СОАН и АПР не было (критерий $\chi^2=2,59$, $p=0,1$). Алкогольные судорожные припадки чаще всего наблюдались у пациентов средних возрастных групп, но не у молодых пациентов. Также необходимо отметить, что в старших возрастных группах алкогольные судорожные припадки были отмечены только у мужчин. При этом статистически значимых возрастных отличий между группой СОАН и группой пациентов с судорожной активностью (СОАС и ДЕЛС)

не наблюдалось. Гендерных различий между ними также не было (критерий $\chi^2=2$, $p=0,15$).

Таким образом, только пациенты из группы АПР были относительно моложе, чем при других формах СОА, а различия по половому составу между группами не наблюдались. Статистически значимых отличий в социальном статусе между группами не выявлено. Количество потребляемого во время запоя алкоголя оказалось статистически значимо выше только у пациентов с алкогольными делириями, осложненными судорожными припадками ($p<0,05$). У всех пациентов с осложненными формами СОА продолжительность запоев была значительно большей ($p<0,05$).

2. Биохимические показатели у пациентов с различными формами СОА

В результате проведенного исследования были найдены статистически значимые различия метаболизма у пациентов с осложненными формами СОА.

При этом в группе пациентов с неосложненным синдромом отмены алкоголя биохимические показатели находились в пределах возрастных референсных значений. В Таблице 1 приведены средние показатели биохимических показателей в сравниваемых группах.

Таблица 1 - Результаты исследования лабораторных показателей в сравниваемых группах

Диагноз	ДЕЛ	СОАН	АПР	СОАС	ДЕЛС	Значимость отличий (p) критерий Н
Показатель						
pH	Me7,41 q7,36/Q7,45	Me7,4 q7,37/Q7,44	Me7,4 q7,31/Q7,46	Me7,39 q7,32/Q7,59	Me7,44 q7,4/Q7,47	0,63
BE	Me -0,5 q-3,4/Q2,1	Me1,7 q-0,3/Q4,2	Me-3 q-9,5/1,15	Me-3,85 q-5,7/Q-2,25	Me-2,65 q-3,8/Q3,2	<0,001
pvO2, мм. рт. ст.	Me45 q35/Q57,7	Me41 q32/Q55	Me38 27,8/53,3	Me66 q46/Q112	Me46 q38,7/Q116	0,057
pvcO2, мм.рт. ст.	Me37,9 q33,6/Q42,9	Me41 q32/Q55	Me37 q34/47	Me37,4 q31/Q46	Me42,5 q33,5/Q48	<0,001
Гемоглобин, г/л	Me134 q122/Q145	Me141 q131/Q153	Me139 q123/Q150	Me140 q128/Q149	Me136 q121/Q150	0,002
Диагноз	ДЕЛ	СОАН	АПР	СОАС	ДЕЛС	Значимость отличий (p) критерий Н
Показатель						
pH	Me7,41 q7,36/Q7,45	Me7,4 q7,37/Q7,44	Me7,4 q7,31/Q7,46	Me7,39 q7,32/Q7,59	Me7,44 q7,4/Q7,47	0,63
BE	Me -0,5 q-3,4/Q2,1	Me1,7 q-0,3/Q4,2	Me-3 q-9,5/1,15	Me-3,85 q-5,7/Q-2,25	Me-2,65 q-3,8/Q3,2	<0,001
pvO2, мм. рт. ст.	Me45 q35/Q57,7	Me41 q32/Q55	Me38 27,8/53,3	Me66 q46/Q112	Me46 q38,7/Q116	0,057
pvcO2, мм.рт. ст.	Me37,9 q33,6/Q42,9	Me41 q32/Q55	Me37 q34/47	Me37,4 q31/Q46	Me42,5 q33,5/Q48	<0,001
Гемоглобин, г/л	Me134 q122/Q145	Me141 q131/Q153	Me139 q123/Q150	Me140 q128/Q149	Me136 q121/Q150	0,002

Продолжение Таблицы 1

Эритроциты, х 10 ¹²	Me4,1 q3,7/Q4,5	Me4,44 q4,17/Q4,82	Me4,5 q3,6/Q5,3	Me4 q3,76/Q4,25	Me4,29 q4,14/Q4,5	0,001
Тромбоциты, х 10 ⁹	Me123 q90/Q171	Me202,5 q161/Q234	Me162 Q67/238	Me138 q107/Q208	Me118 q70/Q140)	<0,001
Лейкоциты, х 10 ⁹	Me7,8 q6,2/Q9,1	Me8,1 q6,1/Q10,6	Me7,7 q5,9/Q11,9	Me6,1 q4,29/Q8,25	Me7,9 q5,9/Q9,2	0,313
Натрий, ммоль/л	Me137 q133/Q140	Me142 q139,7/Q145	Me140,5 q138/Q140	Me135 q131/Q138	Me134 q133/Q137	<0,001
Калий, ммоль/л	Me3,86 q3,52/Q4,3	Me4,33 q4,11/Q4,62	Me4,8 q4,3/Q4,79	Me3,8 q2,8/Q4,2	Me3,1 q2,8/Q3,2)	<0,001
Хлор, ммоль	Me98 q94,1/Q102	Me101,6 q96,7/Q103,7	Me99,8 q95/Q100,1	Me85,9 q67,4/Q93,3)	Me89,4 q88/Q92,9	<0,001
АЛТ, ЕД/л	Me54 q29Q/97	Me33 q19/Q57	Me28,9 q20/50	Me38,7 q30,4/Q115,4	Me57,1 q37,2/Q82,2	<0,001
АСТ, ЕД/л	Me85,6 q49/Q158,3	Me45 q30,3/Q69,7	Me80 q49/Q186	Me71,5 q38,6/Q192,7	Me104,2 q88,9/Q150	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	Me6,2 q5,3/Q7,2	Me4,9 q4,25/Q5,7	Me4,9 q3,45/Q5,36	Me4,98 q4,36/Q6,27	Me5,2 q4,5/Q6,63	<0,001
Общий белок, г/л	Me69,1 q63/Q75	Me70,2 q63,1/Q74,2	Me76,5 q72,3/Q81,5	Me67,1 q61,1/Q70,25	Me78,2 q71,5/Q84,4	0,001
Примечание: рН – водородный показатель, ВЕ – избыток/недостаток оснований, рvO2 – парциальное давление кислорода в венозной крови, рvCO2 – парциальное давление углекислого газа в венозной крови, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаргатаминотрансфераза						

Как видно из приведенных данных, целый ряд метаболических показателей в исследуемых группах отличались, причем статистически очень значимо ($p < 0,001$).

Для определения маркеров развития различных форм СОА был применен логистический регрессионный анализ по значениям всех факторов, статистически значимо отличающихся в исследуемых группах. Выявлены два наиболее значимых параметра, отличающихся у пациентов с СОАН и алкогольными делириями: уровень натрия в сыворотке крови и количество тромбоцитов в крови пациентов. Полученная регрессионная модель оказалась статистически очень значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации R^2 Найджелкера 0,58, модель определяла 58% дисперсии вероятности. Аналогичным образом были выявлены маркеры развития АПР: повышенный уровень калия ($p = 0,017$), снижение количества тромбоцитов ($p = 0,029$) и уровня натрия ($p = 0,037$). Маркером развития СОАС также является гипокалиемия ($p = 0,026$), а маркером ДЕЛС – маркером ДЕЛС – низкие калий ($p = 0,033$) и хлор в крови пациентов ($p = 0,047$). Таким образом, на этом этапе исследования были найдены лабораторные показатели, являющиеся маркерами развития тяжелых форм СОА: тромбоцитопения и изменения уровней электролитов (калия, натрия и хлора).

При парных сравнениях средних значений остальных метаболических показателей между группами были выявлены следующие закономерности. Количество эритроцитов было значимо меньше только у пациентов с ДЕЛ ($p = 0,001$). Уровень $p\text{vCO}_2$ был ниже при ДЕЛ ($p < 0,001$). ВЕ был ниже при ДЕЛ ($p < 0,001$), АПР ($p = 0,019$), СОАС ($p = 0,027$) и ДЕЛС ($p = 0,023$). Уровень глюкозы был выше у пациентов с ДЕЛ ($p < 0,001$). Средние значения АЛТ были значимо выше только при ДЕЛ ($p < 0,001$), а АСТ – при ДЕЛ ($p < 0,001$) и ДЕЛС ($p < 0,012$). Уровень глюкозы был значимо выше у пациентов с ДЕЛ ($p < 0,001$).

Таким образом, большинство показателей значимо отличались только при развитии ДЕЛ. Отличия в группах СОАС и ДЕЛС тоже были, но выборка оказалась недостаточна для подтверждения отличий с помощью статистических методов.

Проведен корреляционный анализ для выявления связей между исследуемыми показателями в группе, где метаболические отличия были доказаны. Были обнаружены следующие корреляции. Уровень калия при развитии ДЕЛ снижался при росте рН крови (коэффициент корреляции Спирмена $\rho=-0,31$; $p<0,001$). Была также найдена обратная корреляционная связь между уровнем калия в сыворотке крови и избытком/недостатком оснований ($\rho=-0,29$; $p<0,001$). Была обнаружена прямая связь между уровнями натрия и калия крови ($\rho=0,17$; $p<0,001$), уровнями натрия и хлора ($\rho=0,56$; $p<0,001$). Была также обнаружена связь между уровнем $p\text{vCO}_2$ и количеством тромбоцитов ($\rho=0,11$; $p=0,046$). Были выявлены зависимости между уровнями $p\text{vCO}_2$ и глюкозы ($\rho=-0,22$; $p<0,001$), АЛТ ($\rho=-0,19$; $p=0,001$) и АСТ ($\rho=-0,14$; $p=0,014$).

При нарастании возбуждения, которое оценивалось с помощью шкалы RASS, уровень $p\text{vCO}_2$ значительно снижался ($\rho=-0,22$; $p<0,001$). Однако корреляции между парциальным давлением кислорода в венозной крови и уровнем возбуждения/седации найдено не было ($\rho=0,07$; $p=0,26$).

Была обнаружена связь между тяжестью делириев, определенной по шкале Arache-II и избытком/недостатком оснований ВЕ. Функция зависимости между данными показателями оказалась квадратичной ($R^2=0,031$; $p=0,026$), Рисунок 1.

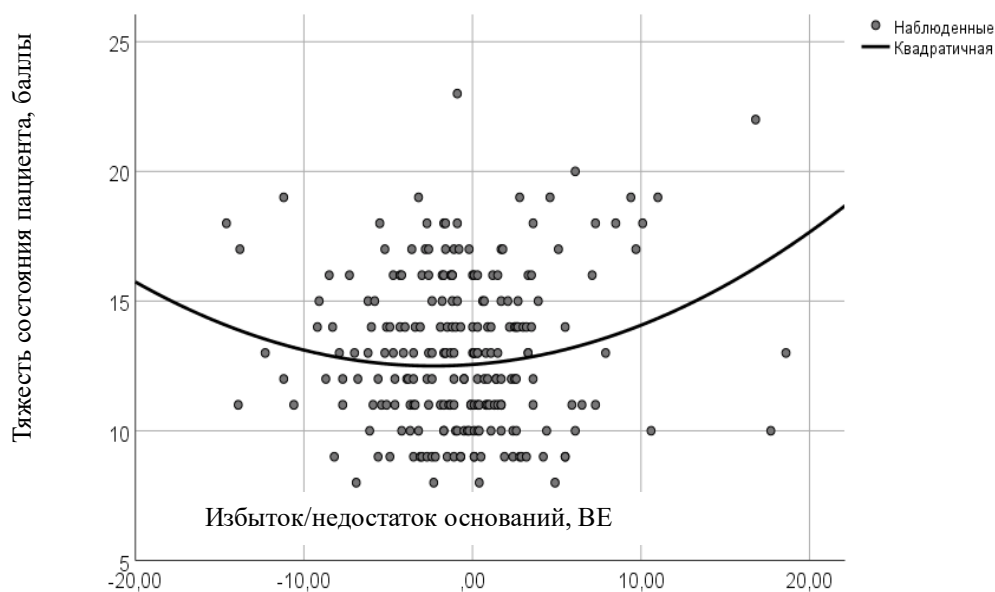


Рисунок 1 - Связь тяжести состояния пациентов (баллы по шкале Arache-II и избытком/недостатком оснований (ВЕ) у пациентов с алкогольным делирием

Продолжительность ДЕЛ оказалось связана с возрастом пациентов ($\rho=0,3$; $p=0,001$), этот факт демонстрирует снижение у них компенсаторных возможностей. Об этом же свидетельствует корреляция между возрастом и АЛТ ($\rho=-0,33$; $p<0,001$), АСТ ($\rho=-0,36$; $p<0,001$). Была обнаружена зависимость возраста пациентов с ДЕЛ и количества тромбоцитов ($\rho=0,16$; $p=0,005$), уровнем калия ($\rho=0,14$; $p=0,019$).

Мужчины и женщины с ДЕЛ отличались только по уровню калия крови. Результаты сравнительного анализа этого показателя представлена в Таблице 2.

Таблица 2 - Уровень калия крови у мужчин и женщин с алкогольным делирием

Пол пациентов	Калий, ммоль/л
Мужчины	Me3,2 (q2,8/Q3,4)
Женщины	Me2,7 (q2,25/Q3,1)
Примечание: Me – медиана, q – 25% квартиль, Q – 75% квартиль, применен непараметрический критерий Манна-Уитни. Различие оказалось статистически значимым: MU=45, p=0,035	

Обсуждение результатов проведенного исследования

Подводя итог, можно констатировать, что при развитии ДЕЛ имеют значение два процесса: во-первых, потеря электролитов – натрия, калия и хлора, что приводит к существенному снижению их концентраций. Во-вторых, нарушается энергетический обмен и развивается метаболический ацидоз.

Известно, что потеря натрия при развитии СОА связана со снижением выработки вазопрессина под действием алкоголя. Длительные запои приводят к значимому снижению уровня натрия, что приводит к снижению осмоляльности плазмы и снижению объема циркулирующей крови. При отмене алкоголя вазопрессин начинает вырабатываться, но повышение артериального давления вызывает рост активности предсердного натрийуретического гормона, поэтому потеря натрия при развитии СОА не прекращается.

Потери калия в ходе длительных запоев, по-видимому, напрямую связаны с механизмом действия алкоголя, а именно с открытием GIRK каналов нейронных

мембран в присутствии алкоголя. Калий при этом выходит в межклеточное пространство, вызывая гиперполяризацию мембраны, и теряется при активации диуреза вазопрессином.

Нарушение энергетического обмена приводит к накоплению в матриксе клеток ионов водорода, что также сопровождается выходом ионов калия во внеклеточную жидкость для поддержания электронейтральности в клеточной среде. Поскольку разность концентраций калия и натрия формирует порог возбуждения нейронов и продолжительность периода рефрактерности, дефицит основных электролитов приводит к их переходу в состояние неустойчивого равновесия. При этом перемещение калия из клетки по причине развития метаболического ацидоза сопровождается снижением порога возбуждения нейронов и сокращению рефрактерного периода. Активность электрохимических процессов в ЦНС возрастает, а это, в свою очередь, приводит к нарастанию энергетического дефицита, поскольку работа K/Na насоса требует значительных затрат. Потери калия приводят к постепенному нарастанию избытка оснований (поскольку калий конкурирует с протонами в дистальных канальцах) и развитию метаболического алкалоза.

Поскольку существенного повышения уровня лактата при различных формах СОА не наблюдалось, и не было значимых отличий этого показателя между сравниваемыми группами, нарушение энергетического обмена при отмене алкоголя, по-видимому, не связано с преобладанием процессов анаэробного клеточного дыхания. Также об этом свидетельствует и высокий уровень напряжения кислорода в венозной крови. Наиболее вероятно, что основной причиной снижения энергетического обмена при СОА, является ингибирование системы цитохромов АТФ-синтазы ацетальдегидом.

Таким образом, нарастающий энергодефицит при развитии СОА проявляется прогрессирующим дисбалансом электролитов, что приводит к нарушению тканевого дыхания в митохондриях и нарастающему несоответствию между потребностями в аденозинтрифосфате (АТФ) и возможностями его синтеза. Снижение энергетического обмена приводит к накоплению аденозиндифосфата (АДФ), являющегося очень мощным активатором адгезии тромбоцитов,

способным вызывать ее даже в условиях дефицита кальция. Это объясняет развитие тромбоцитопении, которую мы наблюдали при осложненных формах синдрома отмены алкоголя.

При развитии АПР также наблюдалось относительное снижение уровня натрия и количества тромбоцитов, но не настолько выраженное, как при развитии ДЕЛ. Уровень калия при АПР, напротив, статистически значимо выше, чем у пациентов с СОАН, и, тем более, с ДЕЛ. Повышение уровня калия в межклеточном пространстве, по-видимому, препятствует распространению возбуждения в ЦНС и развитию поражения сознания. Поэтому возбуждение при АПР носит локальный характер, судорожные припадки и поражение сознания для них не характерны.

Женщины более устойчивы к метаболическим нарушениям, вызванным алкоголем: ДЕЛ развивается у них при более выраженной гипокалиемии. С возрастом же пациенты напротив, становятся более чувствительными, ДЕЛ развивается при более высоких уровнях сывороточного калия.

Результаты проспективного исследования метаболических показателей как предикторов развития алкогольного делирия

Для прогнозирования вероятности возникновения ДЕЛ был применен анализ с помощью искусственной нейронной сети по значениям всех параметров, статистически значимо отличающихся в исследуемых группах. Кроме метаболических показателей при проведении исследования учитывались базовые показатели гемодинамики – частота сердечных сокращений (ЧСС) и среднее артериальное давление (АД).

На Рисунке 2 представлена нормализованная ценность каждого из независимых критериев, включенных в модель.

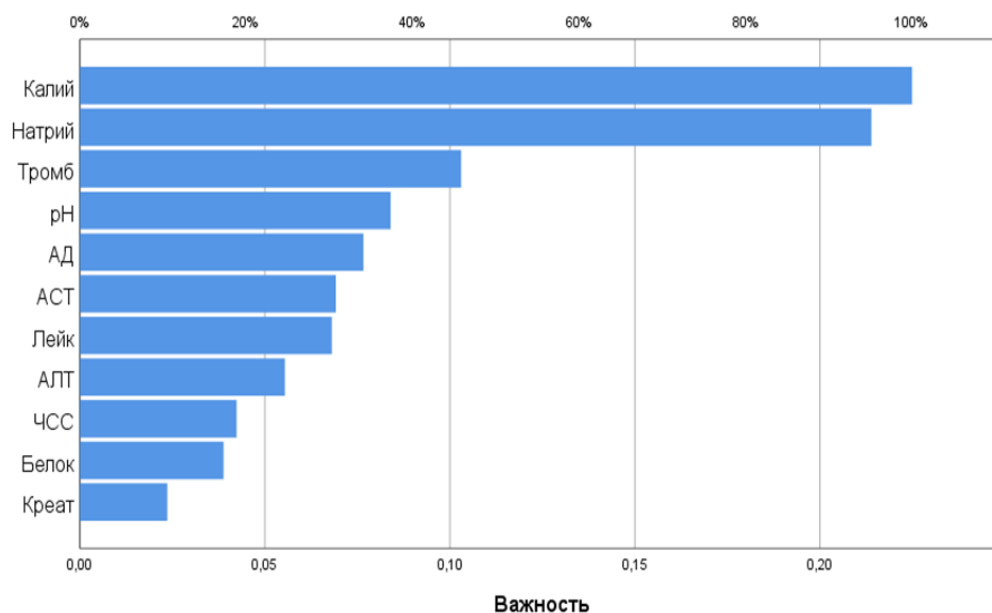
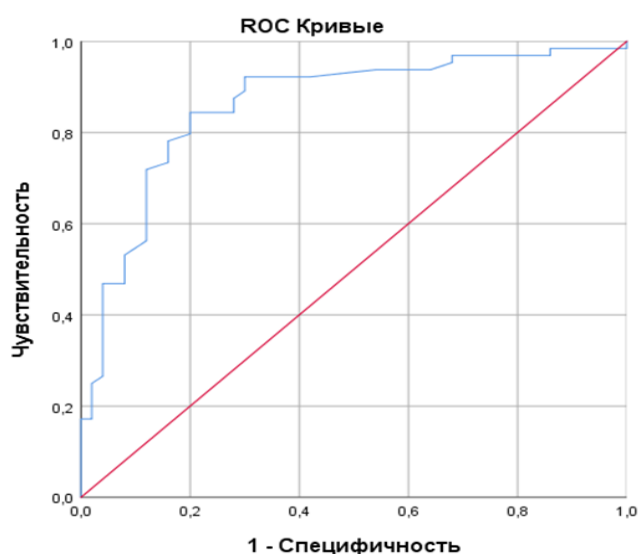


Рисунок 2 - Нормализованная ценность независимых критериев диагностической модели прогноза алкогольного делирия

Как видно из приведенного графика, наибольшую диагностическую ценность в качестве предиктора развития делирия представляет уровень калия в сыворотке крови у пациентов в начальном периоде синдрома отмены алкоголя.

Для определения порогового значения уровня калия с точки зрения соотношения чувствительности и специфичности был проведен логистический регрессионный анализ, ROC-кривая которого представлена на Рисунке 3.



Переменная проверки: Калий

Площадь под кривой: 0,861

Рисунок 3 - Соотношение специфичности и чувствительности прогностической модели развития делирия по уровню калия крови

Координаты приведенной выше ROC-кривой представлены в Таблице 3.

Таблица 3 - Координаты кривой соотношения специфичности и чувствительности прогноза развития делирия по уровню калия крови

Уровень калия, при котором ДЕЛ вероятен, ммоль/л	Чувствительность	Специфичность
2,95	0,984	0,980
3,05	0,984	0,900
3,13	0,984	0,860
3,18	0,969	0,860
3,25	0,969	0,780

Исходя из данных, представленных в Таблице 3, можно сделать вывод, что прогностическая модель, основанная на лабораторной диагностике калия крови, отличается достаточно высокой чувствительностью. Специфичность модели начинает снижаться до уровня неприемлемых значений ($<0,8$) при уровне калия 3,2 ммоль/л и выше. Соответственно, гипокалиемия ниже этого порогового уровня в самом начале развития СОА может рассматриваться как предиктор развития делирия.

По итогам решения тестовых заданий, процент верного прогнозирования развития ДЕЛ составил 85,7%, что является хорошим результатом для прогностической модели.

В ходе проспективного исследования у пациентов групп ДЕЛ, СОАН, СОАС и ДЕЛС было проведено исследование уровня кальция крови. Этот показатель оказался значительно ниже у пациентов в группах с судорожной активностью ($N=12,89$; $p=0,005$). Интересно, что по данному показателю группы ДЕЛ и СОАН между собой не отличались ($MU=-8,8$; $p=0,56$). Не отличались между собой и группы ДЕЛС и СОАС ($MU=-6,2$; $p=1$). Данные графически представлены на Рисунке 4.

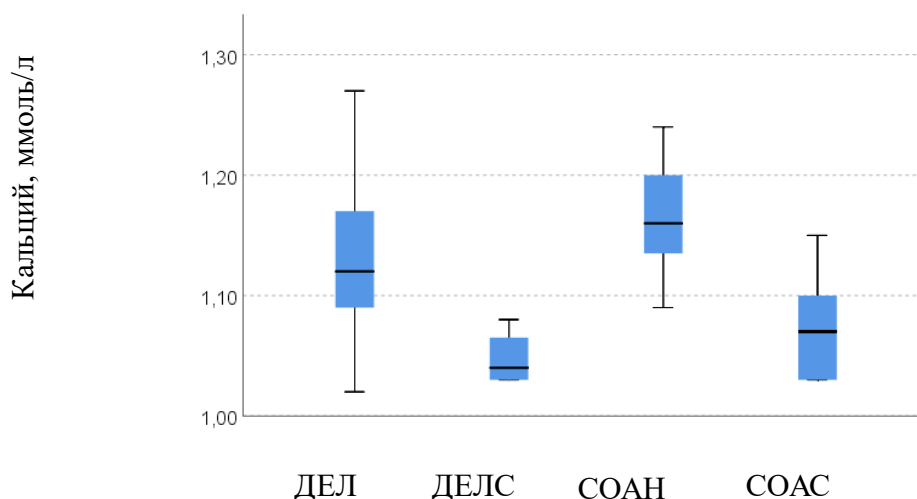


Рисунок 4 - Уровни ионизированного кальция в сыворотке крови у пациентов с неосложненным синдромом отмены алкоголя (СОАН), с алкогольным делирием (ДЕЛ), с синдромом отмены алкоголя с судорожными припадками (СОАС) и с алкогольным делирием с судорожными припадками (ДЕЛС)

Обсуждение результатов проведенного исследования

Полученные результаты свидетельствуют, что применение всего лишь одного критерия позволяет прогнозировать развитие ДЕЛ. Эти данные не противоречат современным представлениям о том, что низкий уровень калия может рассматриваться как предиктор развития этого тяжелого состояния. Проведенный анализ показал, что другие критерии (АД, ЧСС, другие лабораторные показатели) также имеют диагностическое значение, но меньшую диагностическую ценность. Тем не менее, был сделан вывод о необходимости дальнейшего изучения показателей гемодинамики при развитии СОАН и ДЕЛ. Проведенное проспективное исследование подтвердило заявленную в предыдущей работе прогностическую значимость уровня калия крови как предиктора развития ДЕЛ у пациентов с алкогольной зависимостью, что свидетельствует о наличии тесной связи между патогенезом ДЕЛ и нарушениями электролитного обмена.

В ходе проспективного исследования было установлено, что гипокальциемия очень часто наблюдается у пациентов с судорожными припадками, осложняющими течение СОА. Отношение шансов развития припадков при

гипокальциемии (уровне ионизированного кальция крови менее 1,13 ммоль/л) у пациентов с синдромом отмены алкоголя составило 11,57 (95% доверительный интервал 1,36-98,67, $p=0,008$).

3. Клинические показатели у пациентов с различными формами СОА

Изучена температурная реакция у пациентов сравниваемых групп, проведено сравнение средних показателей. Значимых отличий между группами обнаружено не было (критерий Краскелла-Уоллиса, $H=7,6$; $p=0,1$).

Статистический анализ показал, что базовые гемодинамические показатели: частота сердечных сокращений (ЧСС), систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД) достоверно были выше только у пациентов с ДЕЛ, поэтому дальнейшее исследование интегральных показателей гемодинамики проводились только между группами ДЕЛ и СОАН.

Базовые (АД, ЧСС) и интегральные (СИ, ОПСС, ШИ) показатели гемодинамики в динамике в сравниваемых группах показаны в таблице 4.

Таблица 4 - Показатели гемодинамики в группах ДЕЛ и СОАН

Сутки отмены алкоголя Группа Показатель	3 сутки		5 сутки		7 сутки	
	ДЕЛ	СОАН	ДЕЛ	СОАН	ДЕЛ	СОАН
ЧСС, уд. в мин.	Me94 * q88/Q105,5	Me86 q76/Q90,5	Me86 q75,5/Q98	Me80 q76/Q85,75	Me86 * q78,75/Q92,5	Me79 q76 /Q82,5
САД, мм.рт.ст	Me140 * q126/Q149	Me130 q120/Q130	Me132 * q118,5/Q143	Me122,5 q120/Q130	Me130 q120/Q140	Me120 q118,75/Q131,25
ДАД, мм.рт.ст	Me90* q77,5/Q97	Me80 q80/Q80	Me80 q73,5/Q93	Me80 q80/Q80	Me80 q72/Q90,5	Me80 q80/Q80
СИ, л/мин×м ²	Me1,84 q1,63/Q2,25	Me1,65 q1,45/Q2,09	Me1,86 q1,37/Q2,12	Me1,74 q1,34/Q2,05	me1,74 q1,37/Q1,98	Me1,62 q1,36/Q1,92
ОПСС, дин×с×см ⁻⁵	Me2189,8 q1931/Q2897,6	Me2375,7 q1861,3/Q2823,6	Me2235,2 q1698,3/Q3173,7	Me2297,6 q1698,3/Q2662	Me2206,6 q1959,4/Q3054,4	Me2485,9 q2149,6/Q2739,7
ШИ, усл. ед	Me0,69 q0,64/Q0,76	Me0,66 q0,58/Q0,71	Me0,65 q0,57/Q0,77	Me0,65 q0,59/Q0,66	Me0,66 q0,6/Q0,71	Me0,64 q0,59/Q0,66

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; СИ – сердечный индекс; ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов; ШИ – шоковый индекс, ДЕЛ – алкогольный делирий, СОАН – синдром отмены алкоголя неосложненный. Me – медиана, q – 25% квартиль, Q – 75% квартиль. Применен критерий Манна-Уитни, * – различия статистически значимы, $p<0,05$.

Обсуждение результатов проведенного исследования

Исследование температурной реакции у пациентов сравниваемых групп не выявило статистически значимых межгрупповых отличий. По-видимому, стойкое повышение температуры тела при алкогольном делирии, не является его облигатным признаком, а свидетельствует о развитии осложнений ДЕЛ – острой энцефалопатии или инфекционного процесса.

Обнаруженные статистически значимые отличия в динамике базовых показателей гемодинамики – ЧСС и АД, демонстрируют гипердинамическую реакцию со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с делирием, обусловленную повышенной активностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Очень важны результаты, полученные в ходе исследования, относящиеся к динамике интегральных показателей центральной гемодинамики. Прежде всего, крайне интересен факт, что достоверные отличия между сравниваемыми группами не были найдены. Следовательно, гемодинамические нарушения не играют важную роль в развитии ДЕЛ.

Оказалось, что в обеих группах, на протяжении всего периода отмены, СИ был значительно ниже возрастной нормы ($p < 0,001$), что несомненно является отражением токсического действия алкоголя. При этом, как показал анализ значений ШИ, значительное снижение сократительной способности миокарда не приводило к декомпенсации кровообращения – снижение сердечного выброса компенсировалось ростом ЧСС и сосудистого тонуса. Действительно, проведя корреляционный анализ, мы увидели очень сильную обратную связь между значениями СИ и ОПСС ($\rho = -0,9$; $p < 0,001$), и прямую связь между СИ и ЧСС ($\rho = 0,36$; $p = 0,007$).

На протяжении всего периода наблюдения в обеих группах отмечалась линейная обратная связь между СИ и возрастом пациентов. Данные наблюдения вполне объяснимы, поскольку процессы старения миокарда хорошо известны и описаны. Прямая связь ОПСС с возрастом пациентов также прослеживалась на протяжении всего периода наблюдения. По-видимому, данный факт, как уже было

сказано выше, связан с компенсацией снижения сократимости миокарда за счет повышения сосудистого тонуса.

Подводя итог можно констатировать, что интегральные показатели гемодинамики (сердечный индекс, общее периферическое сопротивление сосудов, шоковый индекс) при неосложненном синдроме отмены алкоголя и при алкогольном делирии существенно не отличались. Сердечный индекс у пациентов с неосложненным синдромом отмены алкоголя и при алкогольном делирии снижался с возрастом; на высоте абстиненции сердечный индекс зависел от толерантности к алкоголю и продолжительности заболевания, в дальнейшем эти факторы утрачивают значение. Сердечный индекс у пациентов с неосложненным синдромом отмены алкоголя и при алкогольном делирии снижался при повышении алкогольной нагрузки, выразившейся в высокой толерантности к алкоголю и большей продолжительности болезни. Значение сосудистого тонуса (общее периферическое сопротивление сосудов) на протяжении всего периода наблюдения было обратно пропорционально сердечному индексу; тонус сосудов выполнял регулирующую функцию для поддержания системного давления при сниженной сократительной функции сердца.

4. Применение смеси гелия и кислорода в комплексной терапии пациентов с неосложненным синдромом отмены алкоголя

Эффективность смеси гелия и кислорода была впервые клинически исследована у пациентов с синдромом отмены алкоголя в связи с доказанной способностью гелия положительно влиять на процессы клеточного дыхания в митохондриях и препятствовать развитию апоптоза.

Проведенное сравнительное, двойное слепое исследование показало, что при ежедневных ингаляциях нормоксической гелиево-кислородной смеси у пациентов с неосложненным синдромом отмены алкоголя наблюдалось значимое повышение работы сердца фракции выброса левого желудочка и доставки кислорода тканям ($p < 0,05$), при этом изменений центральной и периферической гемодинамики не наблюдалось. Данный эффект можно объяснить только восстановлением энергетического обмена. Вследствие этого, пациенты основной

группы показали значительно лучшую динамику результатов нейрофизиологических и психодиагностических исследований. У пациентов в основной группе была отмечена лучшая динамическая координация на 2 сутки отмены алкоголя ($p=0,05$) и лучший результат (меньшее число ошибок) в тесте Мюнстерберга на 7 сутки отмены алкоголя ($p=0,03$) по сравнению с контрольной группой. Также у пациентов основной группы наблюдалось достоверно лучшая динамика редукции основных проявлений синдрома отмены алкоголя к седьмым суткам отмены алкоголя по шкале CIWA-Ar ($p=0,003$), что также связано с улучшением обменных процессов на фоне коррекции нарушений энергетического обмена.

5. Применение диметилноксобутилфосфонилдиметилата (димефосфона) в комплексной терапии пациентов с алкогольным делирием

Эффективность диметилноксобутилфосфонилдиметилата была впервые исследована у пациентов с алкогольными делириями в связи с доказанной способностью этого препарата положительно влиять на процессы окисления в митохондриях, он является одним из немногих патогенетических средств для лечения метаболического ацидоза.

Проведенное сравнительное исследование показало, что при назначении диметилноксобутилфосфонилдиметилата наблюдался существенный рост парциального давления углекислого газа в венозной крови ($p=0,03$) что свидетельствовало об активизации процессов тканевого дыхания. Водородный показатель в основной группе менялся несущественно ($p=0,3$), в то время как в контрольной отличался значительной вариабельностью $<0,0001$, что свидетельствует о положительном влиянии димефосфона на кислотно-щелочное состояние. Интересна динамика избытка/недостатка оснований (BE). Этот показатель в основной группе вернулся к нормальным значениям уже к 3-м суткам наблюдения, в контрольной же группе оставался нестабильно низким в течение первых 5 суток, а к 10-м суткам наблюдения превысил верхнюю границу нормы, т.е. метаболического ацидоза метаболический алкалоз сменился метаболическим

ацидозом. Значимость различий между группами по уровню ВЕ была статистически значимой ($p < 0,05$).

Динамика клинического состояния пациентов, оцениваемая с помощью психометрических шкал в основной группе была существенно лучшей ($p < 0,05$). По данным проведенных биохимических исследований, группы статистически достоверно не отличались по следующим показателям: трансаминазы, билирубин, глюкоза, белок, мочевины, креатинин ($p > 0,05$). В основной группе была отмечена лучшая динамика восстановления следующих показателей: уровней натрия, калия и хлоридов крови ($p < 0,05$). По данным проведенных цитологических исследований группы статистически достоверно не отличались по следующим показателям: гемоглобин, средний объем эритроцитов, количество эритроцитов ($p > 0,05$). В основной группе была отмечена лучшая динамика восстановления количества тромбоцитов и лейкоцитов до нормальных значений ($p < 0,05$). Данные наблюдения можно объяснить лучшей динамикой восстановления нарушенного метаболизма у пациентов основной группы. Полученные данные позволяют констатировать, что применение димефосфона, восстанавливающего клеточное дыхание в митохондриях, положительно влияет на состояние пациентов с алкогольным делирием.

6. Применение аминокислоты глутамин для нутритивной поддержки пациентов с синдромом отмены алкоголя

Проведенное сравнительное исследование показало, что уровни гемоглобина и числа эритроцитов в основной группе (у пациентов, получавших глутамин), восстанавливались намного лучше, отражая лучшую динамику восстановления водно-электролитного баланса. На 14 сутки в основной группе гемоглобин был значимо выше ($p = 0,026$). Этот факт позволяет сделать вывод о положительном влиянии глутамина на процессы гемопоэза у пациентов с СОА. Уровень лейкоцитов в обеих группах находился в пределах физиологической нормы, тем не менее его динамика представляет интерес. Так, в обеих группах, как следствие алкогольной интоксикации, уровень лейкоцитов к 7 суткам отмены алкоголя снижался, а затем к 14 суткам повышался. Однако в контрольной группе

повышение числа лейкоцитов было очень значительным ($p < 0,0001$), в отличие от основной ($p = 0,021$). По-видимому, данный факт является отражением меньшей напряженности гуморального иммунитета в основной группе вследствие активации неспецифических иммунных механизмов, что подтверждает гипотезу о положительном влиянии глутамин на иммунитет у пациентов с СОА.

Водородный показатель в обеих группах в течение 14 дней наблюдений проявлял последовательную тенденцию к снижению, причем относительная степень сдвига равновесия была выше в контрольной группе (по данным внутригрупповых сравнений). Уровень парциального давления углекислого газа венозной крови ($p\text{vCO}_2$) в обеих группах последовательно нарастал, но в основной группе изменения были значительно более выраженными ($p = 0,016$), чем в основной ($p = 1$). Данная динамика говорит о постепенном восстановлении нарушенного энергетического обмена (тканевого дыхания) у пациентов с СОА, причем эта тенденция, по данным сравнений внутригрупповых показателей была значимо лучшей в присутствии экзогенного глутамин.

По шкале CIWA-Ar лучшая динамика снижения абстинентных расстройств наблюдалась в основной группе ($p = 0,001$), чем в контрольной ($p = 0,05$). По шкале ВАШ снижение влечения к алкоголю в основной группе было зафиксировано уже к пятым суткам отмены алкоголя ($p = 0,05$), а в контрольной только к седьмым ($p = 0,03$).

Подводя итог, можно констатировать, что добавление глутамин к стандартной диете пациентов с неосложненным синдромом отмены алкоголя значимо улучшало у них обменные процессы: тканевое дыхание, гемопоэз, иммунитет. У пациентов с дополнительно введенным в диету глутамином наблюдалась существенная положительная динамика редукции клинических признаков синдрома отмены алкоголя и патологического влечения к спиртному в его рамках.

ВЫВОДЫ

1. Были найдены следующие клинические и лабораторные признаки, характерные для неосложненного синдрома отмены алкоголя и его осложненных форм

(синдром отмены алкоголя с делирием, психотическое расстройство вследствие употребления алкоголя, синдром отмены алкоголя с судорожными припадками):

1.1 пациенты с осложненными формами синдрома отмены алкоголя отличались большей продолжительностью запоев;

1.2 у пациентов с алкогольным делирием обнаружены изменения базовых показателей гемодинамики по сравнению с другими формами синдрома отмены алкоголя: большая частота сердечных сокращений и более высокие значения показателей артериального давления;

1.3 у пациентов с различными формами синдрома отмены алкоголя выявлена значительная разница в уровнях целого ряда метаболических показателей (избытка/недостатка оснований, парциального давления углекислого газа венозной крови; гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов в крови; натрия, калия, кальция, хлора, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, глюкозы, общего белка в сыворотке крови);

1.4 у пациентов с алкогольными делириями при увеличении возраста повышалась продолжительность психозов, снижалась работа сердца и степень выраженности метаболических расстройств;

1.5 у женщин с алкогольными делириями степень выраженности метаболических расстройств была более значимой, чем у мужчин.

2. Выявлены следующие варианты нарушения метаболизма у пациентов с синдромом отмены алкоголя:

А. Вариант, характерный для пациентов с неосложненным синдромом отмены алкоголя отличался нестабильностью показателей водно-электролитного обмена, тенденцией к умеренному метаболическому ацидозу;

Б. Вариант, характерный для пациентов с алкогольным делирием отличался значимым снижением показателей электролитного состава крови (натрия, калия, и хлора), тенденцией к метаболическому ацидозу с последующим переходом в смешанный (дыхательный и метаболический) алкалоз. Для этого варианта была характерна выраженная тромбоцитопения с последующим переходом в тромбоцитоз;

В. Вариант, характерный для пациентов с алкогольными психотическими расстройствами, отличался нестабильностью показателей электролитного состава крови с тенденцией к умеренной гиперкалиемии и метаболическому ацидозу. Для этого варианта была характерна тромбоцитопения с последующим переходом в относительный тромбоцитоз;

Г. Вариант, характерный для пациентов с синдромом отмены алкоголя, осложненном развитием судорожных припадков, характеризовался снижением показателей электролитного состава крови: натрия, калия, и хлора. При этом наблюдалось значимое снижение уровня кальция в сыворотке крови и отмечалась тенденция к метаболическому ацидозу.

3. Предикторами развития алкогольного делирия у пациентов с синдромом отмены алкоголя являются: снижение уровня натрия, калия, хлора в сыворотке крови и количества тромбоцитов в крови. Наиболее чувствительным и специфичным предиктором является гипокалиемия (уровень калия менее 3,2 ммоль/л).

4. Маркерами развития психотических состояний вследствие приема алкоголя у пациентов с синдромом отмены алкоголя являются: умеренное снижение количества тромбоцитов в крови и относительное повышение уровня калия в сыворотке крови. Маркером развития судорожных припадков у пациентов с синдромом отмены алкоголя является снижение уровня кальция в сыворотке крови.

5. Ключевыми звеньями развития синдрома отмены алкоголя являются потери электролитов (натрия, калия, хлора и кальция) при хронической алкогольной интоксикации и нарушение энергетического обмена при отмене алкоголя, проявляющееся в виде снижения работы сердца, повышения уровней парциального давления углекислого газа в венозной крови, повышения уровня глюкозы в сыворотке крови, тромбоцитопении, метаболических ацидоза или алкалоза (изменения избытка/недостатка оснований).

5. Комбинированные подходы к диагностике и терапии пациентов с различными формами синдрома отмены алкоголя включают:

5.1 Лабораторная диагностика у пациентов с синдромом отмены алкоголя после длительных (более 7 суток) запоев должна включать проведение анализов уровней

натрия, калия, хлора, кальция в сыворотке крови, анализ кислотно-щелочного состояния крови и количества тромбоцитов в крови.

5.2 При наличии у пациентов пониженных уровней электролитов (натрия, калия, хлора, кальция) в сыворотке крови необходимо назначение им инфузионной терапии соответствующими электролитными растворами (раствор натрия хлорида 0,9%, раствор калия хлорида 1%, раствор кальция глюконата 10%).

5.3 При наличии у пациентов с синдромом отмены алкоголя лабораторных признаков нарушенного энергетического обмена: повышения уровней парциального давления углекислого газа в венозной крови, повышения уровня глюкозы в сыворотке крови, тромбоцитопении, метаболических ацидоза или алкалоза (изменения избытка/недостатка оснований ВЕ), необходимо применение препаратов, восстанавливающих энергетический обмен.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Раннее выявление групп пациентов с высоким риском развития алкогольных делириев. Наиболее специфичными и чувствительными предикторами его развития являются гипокалиемия, гипонатриемия и тромбоцитопения. Поэтому всем пациентам с синдромом отмены алкоголя после длительных (более 7 суток) запоев рекомендуется проведение лабораторной диагностики уровней натрия, калия, хлора, кальция в сыворотке крови и количества тромбоцитов в крови

1. Дифференциальная диагностика алкогольных делириев и психотических расстройств вследствие употребления алкоголя (алкогольных галлюцинозов и бредовых психозов) в клинической практике может вызывать определенные сложности. Признаками развития этих форм осложненного синдрома отмены алкоголя являются метаболические нарушения: маркерами развития алкогольного делирия являются гипонатриемия и тромбоцитопения, а маркером развития алкогольных психотических расстройств – относительная гиперкалиемия. Поэтому при необходимости проведения дифференциальной диагностики этих состояний рекомендуется контроль данных показателей в крови пациентов.

2. Оценка риска развития судорожных припадков у пациентов с синдромом отмены алкоголя крайне важна, поскольку в этих случаях возникает опасность травматизации пациентов и развития эпилептического статуса. Маркером развития судорожных припадков, осложняющих синдром отмены алкоголя, является гипокальциемия. Поэтому всем пациентам после длительных (более 7 дней) запоев, употреблявших алкоголь в высоких дозах, с судорожными припадками при отмене алкоголя в анамнезе рекомендуется провести лабораторную диагностику уровня кальция в сыворотке крови.

3. Поскольку развитие осложненных форм синдрома отмены алкоголя сопровождается нарушением кислотно-щелочного состояния и газового состава крови, рекомендуется проведение его лабораторной диагностики.

4. При наличии у пациентов пониженных уровней электролитов (натрия, калия, хлора, кальция) в сыворотке крови рекомендуется назначение им инфузионной терапии соответствующими электролитными растворами (раствор натрия хлорида 0,9%, раствор калия хлорида 1%, раствор кальция глюконата 10%).

5. При наличии у пациентов с синдромом отмены алкоголя лабораторных признаков нарушенного энергетического обмена: повышения уровней парциального давления углекислого газа в венозной крови, повышения уровня глюкозы в сыворотке крови, тромбоцитопении, метаболических ацидоза или алкалоза (изменения избытка/недостатка оснований BE), рекомендуется применение препаратов, восстанавливающих энергетический обмен, а именно:

- при ацидозе целесообразно применение димефосфона, как препарата, обладающего антиацидотическим действием;
- при алкалозе и гипокалиемии целесообразно применение препаратов янтарной кислоты, обладающих буферными свойствами;
- при выраженной тромбоцитопении целесообразно включать в схему лечения димефосфон, как препарат восстанавливающий нарушенный энергетический обмен и, соответственно, препятствующий процессам адгезии и гибели тромбоцитов;

- смесь гелия с кислородом и глутамин целесообразно применять при любых признаках нарушения энергетического обмена, поскольку они восстанавливают процессы тканевого дыхания.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Уткин С. И., Бузик О. Ж.** Нарушения гемодинамики при синдроме отмены алкоголя // **Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова.** – 2024. – Т. 32, № 3. – С. 401-412. [Scopus]
2. **Уткин С. И.** Алкогольный делирий: особенности метаболизма и предикторы развития // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** – 2021. – Т. 121, № 7. – С. 64-69. [Scopus]
3. **Уткин С. И., Зайцев И. А.** Распространенность различных форм синдрома отмены алкоголя в г. Москве // **Вопросы наркологии.** – 2024. – Т. 36, № 2. – С. 98-116.
4. **Уткин С. И., Дюжев Д. В., Жариков Д. К., Куликовский Р. В.** Алкогольный делирий: метаболические нарушения и их лечение // **Вопросы наркологии.** – 2023. – Т. 35, № 1. – С. 21-35.
5. **Уткин С. И., О. Ж. Бузик, А. А. Бурцев, И. А. Зайцев** Метаболические нарушения у пациентов с осложненными формами синдрома отмены алкоголя // **Вопросы наркологии.** – 2023. – Т. 35, № 6. – С. 25-35.
6. **Уткин С. И., О. Ж. Бузик, Д. В. Дюжев** Объективные предикторы развития алкогольного делирия на основе физиологических и метаболических показателей / С. И. Уткин, // **Вопросы наркологии.** – 2021. – № 12(207). – С. 17-30.
7. **Уткин С. И., Абдуллаев Т. Ю., Сивач Т. В., Литвинская И.И., Зверков П.П., Егоров К.Н.** Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности смеси гелия и кислорода в комплексной терапии пациентов с синдромом отмены алкоголя / [и др.] // **Вопросы наркологии.** – 2019. – № 3(174). – С. 64-84.

8. Абдуллаев, Т. Ю., **Уткин С. И.** К вопросу о дифференцированном подходе к инфузионной терапии у больных алкоголизмом / Т. Ю. Абдуллаев, // **Вопросы наркологии.** – 2018. – № 8(168). – С. 54-75.
9. Винникова М. А., **Уткин С. И.**, Ненастьева А. Ю., Захаров М. В. Эффективность включения ремаксола в терапию алкогольного абстинентного синдрома / // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** – 2016. – Т. 116, № 1. – С. 40-46. [Scopus]
10. **Уткин С. И.**, Деревлев Н. Н., Литвинская И. И. Применение лечебного плазмафереза в комплексной терапии зависимых от алкоголя пациентов / // **Наркология.** – 2017. – Т. 16, № 9(189). – С. 44-51.
11. **Уткин С. И.**, Ненастьева А.Ю. Применение специализированного пищевого продукта для диетического лечебного питания «Глутамин-плюс» для нутритивной поддержки пациентов с синдромом отмены алкоголя средней степени тяжести // **Наркология.** – 2023. – Т. 22, № 5. – С. 46-54.
12. **Уткин С. И.**, Ненастьева А. Ю. Влияние нутритивной поддержки на метаболизм пациентов с синдромом отмены алкоголя // **Медицина.** – 2023. – Т. 11, № 4(44). – С. 79-89.
13. Винникова М. А., Ненастьева А. Ю., **Уткин С. И.** Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя. Алкогольное абстинентное состояние (синдром отмены алкоголя). Клинические рекомендации. Пересмотр 2022 года // **Наркология.** – 2022. – Т. 21, № 2. – С. 3-13.
14. **Уткин С.И.** Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ. Психотическое расстройство. Клинические рекомендации. Проект / Е. А. Брюн, Т. В. Агибалова, И. А. Бедина [и др.] // **Наркология.** – 2019. – Т. 18, № 7. – С. 6-20.
15. **Уткин С. И.**, Бузик О. Ж., Бурцев А. А. Результаты проспективного observationalного исследования лабораторных и клинических показателей у пациентов с синдромом отмены алкоголя / // **Психофармакология и биологическая наркология.** – 2024. – Т. 15, № 2. – С. 163-171.

16. **Уткин С.И.** Наркология: Национальное руководство / Т. В. Агибалова, И. П. Анохина, Ю. Л. Арзуманов [и др.]. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2024. – 848 с.
17. **Уткин С. И.** Неотложные состояния в наркологии. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2023. – 176 с.
18. **Уткин С. И.** Результаты проспективного обсервационного исследования лабораторных и клинических показателей у пациентов с синдромом отмены алкоголя / С. И. Уткин // Психическое здоровье в меняющемся мире: Сборник тезисов. Электронное издание, Санкт-Петербург, 23–24 мая 2024 года. – Санкт-Петербург: НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, 2024. – С. 349.
19. **Уткин С. И.** Применение диметилксобутилфосфонилдиметилата (димефосфон) для коррекции нарушений метаболизма при алкогольном делирии // Нейропсихиатрия в трансдисциплинарном пространстве: от фундаментальных исследований к клинической практике: Электронный ресурс, Санкт-Петербург, 25–26 мая 2023 года. – Санкт-Петербург: НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, 2023. – С. 469-470.
20. **Уткин, С. И.** Перспективы применения глутамина при синдроме отмены алкоголя // Психиатрия и аддиктология в XXI веке: новые задачи и пути решения: Сборник докладов, Москва, 22–23 сентября 2022 года. – Москва: ООО «Цветографика», 2022. – С. 115.

С ПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10 пересмотра

ПАВ -психоактивное вещество

СОА – синдром отмены алкоголя

СОАН – синдром отмены алкоголя неосложненный

СОАС – синдром отмены алкоголя с судорожными припадками

ДЕЛ – алкогольный делирий

ДЕЛС – алкогольный делирий с судорожными припадками

АПР – психотическое расстройство вследствие употребления алкоголя

ГКС- газово-кислородная смесь

pH – водородный показатель

BE - избыток/недостаток оснований

p_vCO₂ - парциальное напряжения углекислого газа

p_vO₂ - парциальное напряжение кислорода

КЩС – кислотно-щелочное состояние крови

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

САД - систолическое артериальное давление

ДАД - диастолическое артериальное давление

ЧСС - частота сердечных сокращений

СИ - сердечный индекс

ОППС - общее периферическое сопротивление сосудов

ШИ - шоковый индекс

CIWA-Ar – шкала оценки состояния отмены алкоголя Клинического института фонда исследования зависимостей, пересмотренная

RASS – Ричмондская шкала возбуждения/седации

DRS-R-98 – шкала оценки тяжести делирия

ШГТ – шкала оценки тревоги Гамильтона

МАД – шкала оценки депрессии Монтгомери-Асберг

ВАШ – визуальная аналоговая шкала для оценки интенсивности влечения к алкоголю