

На правах рукописи



Уткин Сергей Ионович

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

3.1.17. Психиатрия и наркология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Бузык Олег Жанович

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	14
1.1. Клинические формы синдрома отмены алкоголя	14
1.2. Эпидемиологические аспекты	19
1.3. Патофизиологические аспекты	23
1.4. Терапевтические аспекты	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	45
2.1. Исследование распространенности различных форм синдрома отмены алкоголя в Москве	45
2.2. Исследования клинических и лабораторных показателей у пациентов с различными формами синдрома отмены алкоголя	45
2.3. Клиническое исследование эффективности смеси кислорода с гелием 80/20 (Гелиокс) у пациентов с неосложненным синдромом отмены алкоголя	49
2.4. Клиническое исследование эффективности диметилксобутилфосфонил- диметилата (димефосфона) у пациентов с алкогольным делирием	55
2.5. Клиническое исследование эффективности аминокислоты глутамина для нутритивной поддержки пациентов с синдромом отмены алкоголя	58
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	61
3.1. Распространенность различных форм синдрома отмены алкоголя в Москве	61
3.1.1. Общие данные	61
3.1.2. Возрастной и гендерный состав пациентов с различными формами синдрома отмены алкоголя.....	62
3.1.3. Влияние социальных факторов на развитие различных форм синдрома отмены алкоголя	66
3.1.4. Влияние тяжести хронической алкогольной интоксикации на развитие различных форм синдрома отмены алкоголя	67
3.2 Биохимические показатели у пациентов с различными формами синдрома отмены алкоголя	70

3.2.1. Результаты скринингового исследования, направленного на выявление маркеров развития тяжелых форм синдрома отмены алкоголя	71
3.2.2. Результаты проспективного исследования метаболических показателей как предикторов развития алкогольного делирия	84
3.3. Клинические показатели у пациентов с различными формами синдрома отмены алкоголя	99
3.4. Применение смеси гелия и кислорода в комплексной терапии пациентов с неосложненным синдромом отмены алкоголя	114
3.5. Применение диметилноксобутилфосфонилдиметилата (димефосфона) в комплексной терапии пациентов с алкогольным делирием	126
3.6. Применение аминокислоты глутамина для нутритивной поддержки пациентов с синдромом отмены алкоголя	134
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	157
ВЫВОДЫ	166
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	169
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	171
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	174
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Референсные значения исследованных показателей	195
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Ричмондская шкала возбуждения/седации RASS	197
ПРИЛОЖЕНИЕ В. Интегральная система оценки тяжести состояния АРАСНЕ II.....	198
ПРИЛОЖЕНИЕ Г. Шкала оценки тяжести состояния отмены алкоголя CIWA-Ar	200
ПРИЛОЖЕНИЕ Д. Шкала оценки тяжести делирия DRS-R -98	202
ПРИЛОЖЕНИЕ Е. Визуально-аналоговая шкала влечения к алкоголю (ВАШ)...	210
ПРИЛОЖЕНИЕ Ж. Шкала Монтгомери – Асберг для оценки депрессии (МАД)	211
ПРИЛОЖЕНИЕ И. Шкала Гамильтона для оценки тревоги (ШГТ)	214

ВВЕДЕНИЕ

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. В целом, употребление алкоголя с вредными последствиями является причиной 5,1% глобального бремени болезней, 7,1% для мужчин и 2,2% для женщин соответственно. 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 [1]. В связи с этим, во всем мире прилагаются большие усилия по снижению потребления спиртного и связанного с ним вреда. В 2019 году потребление алкоголя в мире, измеряемое в литрах чистого спирта на человека в возрасте 15 лет и старше, составило 5,5 литра, что на 4,7 % меньше, чем в 2010 году (5,7 литра) [2]. В России потребление алкоголя, значительно выросшее в 90-е и начале 2000-х годов, к 2019 году также снизилось и не отличалось от среднего по Европе (10,4 [7-13,9] литров чистого алкоголя на человека в год) [2]. В последующие годы наблюдался относительный рост потребления спиртного в нашей стране, связанный с эпидемией COVID-19 [3]. В последние годы эта тенденция, к сожалению, продолжилась [4].

Потребление алкоголя прямо коррелирует с алкогольной смертностью. В 2018 году число смертей от причин, связанных с употреблением алкоголя, в России составила 195,5 тыс. человек, в том числе 145,7 тыс. мужчин и 49,7 тыс. женщин. Пик алкогольной смертности приходился на возраст от 50 лет и старше (63% всех смертей, вызванных алкоголем, для мужчин и 72% среди женщин) [5].

Одной из причин алкогольной смертности в России является ограниченный доступ к высококачественной медицинской помощи [6].

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 (COA). 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). СОА – достаточно распространенное явление, чаще всего он протекает достаточно легко, но у части пациентов наблюдаются его тяжелые формы [7]. К ним относятся состояния с нарушением одной из жизненно важных функций – сознания: СОА с судорожными припадками (СОАС) и алкогольный делирий (ДЕЛ). К тяжелым формам СОА также относятся алкогольные психотические расстройства (АПР) – преимущественно с преобладанием галлюцинаций или (существенно 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. Но даже неосложненный СОА может представлять опасность для жизни и здоровья пациентов. В связи с этим изучение данного феномена остается актуальным и представляет 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 диметилксобутилфосфонилдиметилата и глутамин 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

Объектами исследования являлись пациенты со сформировавшейся зависимостью от алкоголя, на этапе развития синдрома отмены алкоголя в различных формах этого состояния: неосложненный синдром отмены, синдром отмены алкоголя с судорожными припадками, с психотическими расстройствами вследствие употребления алкоголя, с алкогольными делириями и с алкогольными делириями, осложненными судорожными припадками. При проведении исследования использованы клиничко-анамнестические, клиничко-психопатологические, психометрические, лабораторные и инструментальные методы. Обработка результатов работы осуществлялась с помощью методов математической статистики. Полученные данные систематизированы, изложены в главе результатов собственных исследований. Сформулированы выводы и практические рекомендации.

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.

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 значимо 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 диметилксобутилфосфонилдиметилата (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.

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.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследований основывается на достаточном объеме полученных клинических данных и их статистической обработке. Результаты исследований были статистически обработаны с применением статистического пакета IBM SPSS 26. Использовались методы описательной статистики. При проведении сравнений нескольких показателей внутри групп применялся непараметрического критерия Фридмана (F) для нескольких связанных

выборок. Для сравнения отдельных показателей внутри групп применялся непараметрический критерий Уилкоксона (W) с поправкой Бонферрони для повторных измерений. Сравнение тех же показателей между разными (независимыми) 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). Корреляционный анализ для выявления связанных параметров проводился с использованием непараметрического метода Спирмена. С целью выявления связей между параметрами внутри групп применялся регрессионный анализ, для бинарной классификации – логистический регрессионный анализ и анализ с помощью искусственной нейронной сети (MLP). Чувствительность и специфичность прогностической модели развития алкогольного делирия определена с помощью ROC анализа. Достоверным результатом принимались различия между сравниваемыми данными при $p < 0,05$.

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.

Структура и объем 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.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

С целью изучения современных представлений о феномене синдрома отмены алкоголя) был проведен аналитический обзор научной литературы. Поиск источников проводился с использованием библиографических баз данных по ключевым словам «синдром отмены алкоголя», «алкогольный абстинентный синдром», «осложненный синдром отмены алкоголя», «алкогольный делирий», «белая горячка», «алкогольное психотическое расстройство», «психотическое расстройство вследствие употребления алкоголя», «алкогольный галлюциноз», «синдром отмены алкоголя с судорожными припадками», «алкогольный делирий с судорожными припадками», «alcohol withdrawal syndrome», «complicated alcohol withdrawal syndrome», «severe alcohol withdrawal syndrome», «alcohol delirium», «delirium tremens», «alcohol psychotic disorder», «alcohol psychosis», «alcohol-induced psychosis», «alcohol hallucinosis» «alcohol seizures», «alcohol-induced seizures». Поиск осуществлялся в следующих базах данных: Medline (с помощью интерфейсов Pubmed и Medscape), Embase Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web of Science, Scopus, Google Scholar, РИНЦ, БД «Российская медицина» (БД на базе Центральной научной медицинской библиотеки Первого МГМУ им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации).

1.1. Клинические формы синдрома отмены алкоголя

В международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) абстинентное состояние (синдром отмены) определяется как группа симптомов различного сочетания и степени тяжести, возникающих при полном прекращении приема вещества или снижении его дозы после неоднократного, обычно длительного и/или в высоких дозах употребления данного вещества. Начало и течение синдрома отмены ограничены во времени и соответствуют типу вещества и дозе, непосредственно предшествующей воздержанию [8].

В МКБ-10 определены следующие диагностические критерии СОА:

1. Должны иметься четкие данные о недавнем прекращении приема или снижении доз алкоголя после употребления этого вещества обычно в течение длительного времени и/или в высоких дозах.

2. Симптомы и признаки соответствуют известным характеристикам состояния отмены алкоголя: желание употреблять алкоголь; тремор языка, век или вытянутых рук; потливость; тошнота или рвота; тахикардия или артериальная гипертензия; психомоторное возбуждение; головная боль; бессонница; чувство недомогания или слабости; эпизодические зрительные, тактильные, слуховые галлюцинации или иллюзии; большие судорожные припадки; депрессивные и дисфорические расстройства.

3. Симптомы и признаки не обусловлены медицинским расстройством, не имеющим отношения к употреблению данного вещества, и не могут быть лучше объяснены другим психическим или поведенческим расстройством.

Исходя из анализа данных критериев становится понятно, что часть из них субъективны: «длительное время», «высокие дозы», «не могут быть лучше объяснены», а основной критерий, касающийся собственно клинического описания СОА, неспецифичен, за исключением признака «желание употреблять алкоголь».

Тяжесть и продолжительность СОА могут различаться у разных людей, период отмены часто имеет довольно сложную структуру [9]. Симптомы, возникающие при прекращении продолжительного приёма алкоголя, могут варьировать от легкой бессонницы до очень тяжелых неврологических и соматических нарушений и даже смерти. Также существуют значительные различия в частоте возникновения симптомов у разных пациентов. У некоторых людей, регулярно употребляющих алкоголь, никогда не возникает симптомов СОА. И наоборот, у некоторых алкоголиков симптомы отмены могут возникать при концентрациях алкоголя в крови, которые вызвали бы опьянение у людей, не страдающих алкогольной зависимостью, но которые для зависимых пациентов относительно небольшие [10].

Хорошо известно, что алкоголь, а в еще большей степени его основной метаболит – ацетальдегид, являются токсичными веществами, т.е. нарушают метаболические процессы в организме. Поэтому не удивительно, что после приема

алкоголя, особенно некачественного или выпитого в большом количестве, у любого человека, в том числе у не страдающего алкоголизмом, могут наблюдаться признаки недомогания, возможно достаточно выраженные и субъективно крайне неприятные. Зарубежные исследователи в ряде случаев рассматривают постинтоксикационное состояние (hangover) и СОА (alcohol withdrawal) как единое целое, понимая под похмельем раннюю, наиболее острую фазу СОА [11]. «Hangover» рассматривается в этом аспекте как болезнь, проводятся исследования, касающиеся его лечения и профилактики [12]. Другие авторы различают эти состояния и относят «hangover» к норме, а «withdrawal» к болезни зависимости [13]. В отечественной психиатрии сначала термины «похмелье» и СОА существовали совместно и подразумевали одно и то же явление [114]. Со временем эти термины были полностью разделены. Принципиальным отличием СОА стали считать наличие патологического влечения к алкоголю [15]. В настоящее время термин «похмелье» в научной литературе не используется, но применяется в быту для описания тягостных ощущений после массивной алкоголизации и в инструкциях к различным биологически-активным добавкам, предлагаемым для облегчения этого состояния [17].

Таки образом, согласно современным представлениям о природе СОА, ключевым диагностически важным признаком наличия СОА является наличие у пациента патологического влечения к алкоголю. Этот признак является субъективно оцениваемым. Влечение может быть не выраженным или не осознаваемым, особенно на ранней стадии развития алкогольной зависимости [15]. В ряде случаев возникает необходимость объективизации диагноза СОА, например, у пациентов соматических стационаров. Существуют методы, позволяющие с достаточной точностью выявить наличие у пациента влечения к алкоголю [17, 18]. Однако все эти методы требуют индивидуального подхода, проведения дополнительных инструментальных исследований, и в силу этого не применимы в широкой практике. Поэтому вопрос о наличии или отсутствии специфических, объективных, легких для определения признаков СОА крайне важен.

СОА может быть осложнен судорогами. Судорожные припадки, возникающие при отмене алкоголя (СОАС), известны очень давно. СОАС

проявляются чаще всего развитием тонико-клонических судорог, иногда переходящих в судорожный статус. Ранее они рассматривались как одна из форм эпилепсии [14]. В настоящее время признано, что СОАС является следствием обменных нарушений [19]. Об этом свидетельствует отсутствие изменений электроэнцефалограммы, характерных для эпилепсии, тесная причинно-следственная связь их развития с СОА: алкогольные судорожные припадки всегда наблюдаются в начале или на высоте развития состояния отмены алкоголя [20]. По мнению некоторых исследователей СОАС является наиболее тяжелой формой СОА [21].

Синдром отмены алкоголя, осложненный делирием (ДЕЛ), долгое время в России, в том числе и в научной литературе, традиционно назывался «белой горячкой». Такое название появилось в связи с характерной у таких пациентов, и описанной в старых руководствах по наркологии, бледностью кожных покровов и развитием гипертермии. При этом психическое состояние таких пациентов как бы не имело значения. Интересно, что в странах Европы в отношении алкогольного делирия повсеместно применялся латинский термин «delirium tremens», т.е., в буквальном переводе, «дрожящий бред». Из этого можно сделать вывод, что наиболее яркими признаками алкогольного делирия, по мнению западных врачей, являлись выраженный тремор и наличие бредового расстройства. Такое описание в первую очередь обращало внимание на неврологическую и психическую патологию, а соматическое состояние пациентов с ДЕЛ не имело особенного значения. Такое описание, по сути, не делает различий между психотическим расстройством вследствие употребления алкоголя с преимущественно бредовой симптоматикой и ДЕЛ. Необходимо отметить, что разное видение ДЕЛ, в какой-то степени, сохраняется в западной и Российской психиатрии и до настоящего времени.

По определению, данному в МКБ-10, ДЕЛ является кратковременной (преходящей), формой СОА, иногда протекающей с расстройством сознания, галлюцинациями и сопутствующими соматическими расстройствами. ДЕЛ возникает обычно вследствие полного или частичного прекращения приема алкоголя у пациентов с алкогольной зависимостью, употребляющих спиртное в

течение длительного времени. Продромальные симптомы обычно включают бессонницу, тремор, тревогу и страх. Классическая триада симптомов включает расстройство сознания, яркие галлюцинации и иллюзии, затрагивающие любую сферу чувств, и выраженный тремор. Также обычно присутствуют бред, возбуждение, бессонница или инверсия цикла сна и вегетативные нарушения. Алкогольный делирий также может протекать с судорогами [8]. Приходится констатировать – единственный патогномичный признак ДЕЛ это особым образом помраченное сознание.

Делирий может развиваться не только при отмене алкоголя, но и других психоактивных веществ с седативным действием, при интоксикациях холинолитическими средствами [22]. Известно, что делирий может осложнять соматические и инфекционные заболевания, например описаны случаи развития делирия у пациентов с COVID-19 [23]. 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.

Зарубежные, в первую очередь американские исследователи, склонны рассматривать ДЕЛ как тяжелую форму обычной алкогольной абстиненции. Они указывают на то, что преходящие обманы восприятия, временная дезориентировка могут наблюдаться и при неосложненном СОА. Российская психиатрическая школа, напротив, предлагает расширенное трактование ДЕЛ, относя к нему такие состояния, как: «люцидный делирий», «делирий без делирия», «гипнагогический делирий». Таким образом, подразумевается, что при некоторых, «легких» вариантах ДЕЛ, расстройства сознания может не быть. Не удивительно, что диагностика ДЕЛ не является простой задачей даже для психиатра. Поэтому объективизация данного диагноза является актуальной проблемой.

Психотическое расстройство, вызванное употреблением алкоголя, согласно МКБ-10, это состояние, возникающее во время или непосредственно после употребления алкоголя, характеризующееся яркими галлюцинациями (обычно слуховыми, но часто затрагивающими более одной сферы чувств), ложными узнаваниями, бредом и/или идеями отношения (часто параноидного характера),

психомоторными расстройствами (возбуждение или ступор), аномальным аффектом, который варьирует от сильного страха до экстаза. Сознание обычно ясное, хотя возможна некоторая степень его помрачения. Расстройство обычно проходит, по крайней мере, частично, в течение 1 месяца и полностью в течение 6 месяцев. Психотические симптомы при АПР развиваются на фоне употребления алкоголя или в пределах 2 недель после окончания его приема и сохраняются на протяжении более 48 часов [8]. Дифференциальная диагностика АПР, исходя из данных критериев, также представляется сложной задачей. АПР иногда бывает очень сложно отличить от эндогенного психоза. Основным критерием, позволяющим разделить эти состояния является наличие в первом случае алкогольного анамнеза и объективных лабораторных признаков хронической алкогольной интоксикации. При этом анамнестические сведения не всегда могут быть доступны, как и проведение анализов на специфические маркеры хронического пьянства. Иногда возникают сложности с дифференциальной диагностикой АПР и алкогольной интоксикацией с обманами восприятия. Надежным критерием отличия является только бóльшая продолжительность психоза: его клинические проявления должны существовать не менее 48 часов. Таким образом, на ранних стадиях развития психоза установить правильный диагноз не представляется возможным.

Отличия АПР от абортивных форм ДЕЛ в МКБ10 также крайне размыты. Между тем, объективизация диагноза крайне важна, поскольку современные подходы к лечению АПР, ДЕЛ и острой интоксикации принципиально отличаются.

Подводя итог, следует отметить, что решение вопроса объективизации диагностики СОА, в особенности его осложненных форм, является важной научной задачей, актуальной для врача-психиатра-нарколога.

1.2. Эпидемиологические аспекты

Эпидемиология неосложненного СОА, несмотря на высокую распространенность данного феномена, малоизучена [24]. За рубежом подобные работы периодически проводились, но их очень немного. Согласно результатам

одного из наиболее серьезных исследований данного вопроса, проведенного R. Caetano и соавт. в 1980-1995 гг., СОА отмечался у 5% взрослых жителей в США, а среди лиц с зависимостью от алкоголя его распространенность достигала 86%. При этом авторы не заметили существенных изменений распространенности СОА на протяжении 15 лет [25]. В России существует система сбора данных о больных наркологическими расстройствами на государственном уровне, учитываются и анализируются множество показателей (заболеваемость алкогольными психозами и алкоголизмом, посещаемость пациентами наркологических учреждений и пр.), но заболеваемость СОА не входит в число регистрируемых параметров [26].

Распространенность тяжелых форм СОА изучена гораздо лучше. По данным иностранных исследователей алкогольные делирии и психотические расстройства наблюдаются у 3-5% пациентов, страдающих алкогольной зависимостью [27, 28]. В России, по данным официальной статистики, их доля составляет 3,46% [26]. С другой стороны, в научной литературе существует очень большой разброс данных о соотношении распространенности тяжелых форм СОА. Так, например, по данным Д.С. Алексина и соавт. (2011 г.) заболеваемость алкогольным делирием составила от 69 до 82% от общего числа алкогольных психозов, процент же алкогольных галлюцинозов варьировал от 14 до 27% [29]. В исследовании J. Perala и соавт., (2010 г.) процентное соотношение алкогольных галлюцинозов (64%) и делириев (36%) было обратным [28]. Несмотря на очевидную актуальность вопроса распространенности СОА с судорожными припадками, этот феномен в большинстве работ оценивался не количественно, а качественно, как встречающийся часто [30]. Количественные оценки СОА с судорожными припадками проводились достаточно давно. Так, по данным W.A. Hauser и соавт. (1988 г.) судорожные припадки наблюдались у 15% пациентов от числа зависимых от алкоголя [31]. Многие авторы отмечали высокую частоту развития делирия после алкогольных судорожных припадков [32]. В России распространенность СОА с судорожными припадками не изучалась, но была отмечена сильная корреляция между потреблением алкоголя и распространенностью судорожных приступов [33]. Частоту развития судорожных припадков при алкоголизме В.В. Донской и соавт. (2014 г.) оценивали примерно в 30% [34].

Возрастные и гендерные особенности различных форм СОА.

Достаточно давно возникли представления о возрастных и гендерных отличиях распространенности разных форм СОА, по-видимому, имеющих генетическую природу.

Возрастные особенности пациентов с различными формами синдрома отмены алкоголя.

В исследовании S. Rigler (2000 г.) были отмечены следующие возрастные особенности СОА: возрастание его тяжести у пожилых пациентов, развитие у них тяжелых форм СОА при меньшей алкогольной нагрузке [35]. M. Lynskey и соавт. (2003 г.) отмечали снижение количества потребляемого алкоголя у возрастных людей с алкогольной зависимостью, что компенсировало у них количество осложнений, связанных с хронической алкогольной интоксикацией и развитием СОА [36]. Большинство зарубежных авторов не отмечали значимых возрастных особенностей СОА.

В исследовании Г.В. Буториной (1974 г.) было отмечено снижение общего числа психозов у пожилых и преобладание числа делириев в этой группе [37]. По данным же Н.П. Стаценко и соавт., (1980 г.) напротив, с возрастом количество психозов увеличивается [38]

Гендерные особенности пациентов с различными формами синдрома отмены алкоголя

В работе N. Erjavec и соавт. (2021 г.) была обнаружена статистически незначимая тенденция к более высокой распространенности симптомов абстиненции у мужчин (24%), чем у женщин 17% [39]. По данным M. Wojnar и соавт., (1997 г.) женщины с СОА были относительно старше мужчин с данной патологией: $41,2 \pm 11$ лет и $39,8 \pm 9,8$ лет соответственно. При этом количество потребляемого женщинами алкоголя было существенно меньше ($p < 0,0001$) [40]. С другой стороны, F. Canales и соавт. (2022 г.) в ходе проведенного исследования обнаружили, что среди пациентов с СОА женщины были моложе мужчин, средний возраст в группах составил 43,9 и 45,6 лет соответственно, разница была статистически значимой ($p = 0,009$) [41]. M. Schuckit с соавт. (1995 г.), проведя сравнение 160 мужчин и 51 женщин с тяжелыми формами СОА, пришли к выводу,

что группы существенно не различались по возрасту начала алкогольной зависимости, продолжительности заболевания, частоте употребления алкоголя, и тяжестью заболевания [42].

Р. О'Connog и соавт. (1993 г.) не наблюдали гендерных различий при развитии СОА: выраженность тремора, частота развития судорожных расстройств, уровень нарушения сознания, частота развития тревоги, психомоторного возбуждения, галлюцинаций у мужчин и женщин существенно не отличались [43]. F. Eyer и соавт. (2011 г.) сообщили об отсутствии значимых половых различий среди пациентов с ДЕЛ и алкогольными судорожными припадками [44]. R. Monte, R. (2009 г.), Monte-Secades и соавт. (2017 г.) также не обнаружили значительных половых различий у пациентов с тяжелыми формами СОА [45, 46]. Е.П. Соколова (1972 г.) отметила, что у женщин преобладают алкогольные галлюцинозы, а у мужчин частота развития алкогольных психотических расстройств и алкогольных делириев не отличается [47]. В.В. Курбанова и соавт. в ходе исследования, проведенного в в 2018-2019 гг. на базе Карагандинского областного психоневрологического диспансера обнаружили следующие возрастные и гендерные отличия распространенности алкогольных психозов: большую частоту их развития у молодых и зрелых женщин и меньшую у пожилых [48].

Необходимо отметить, что данные, касающиеся распространенности различных форм СОА, их гендерных и возрастных особенностей, существенно разнятся. Такой разброс связан, по-видимому, с высокой вариабельностью социальных и генетических отличий исследуемых когорт пациентов с СОА. Очевидно, что имеет значение и патоморфоз синдрома отмены алкоголя, поскольку данные, полученные в разные года, существенно разнятся.

Подводя итоги, изучение эпидемиологических особенностей СОА, является важной задачей, решение которой позволит уточнить особенности развития и патоморфоза СОА.

1.3. Патофизиологические аспекты

Алкоголь оказывает влияние на метаболические процессы в разных органах и системах организма и на разных уровнях его организации, в том числе клеточном и субклеточном. В последние годы проводилось большое количество различных экспериментальных исследований – фармакологических, физиологических и генетических с целью раскрытия механизмов развития СОА.

Генетические особенности СОА.

Попытки объяснить алкогольную зависимость и разнообразие различных форм СОА генетическими особенностями начали предприниматься уже давно. В известной работе С. Cloninger и соавт. (1988 г.) выделили два наследуемых типа алкогольной зависимости, отличающиеся личностными чертами, возрастом начала заболевания и симптоматикой СОА [49]. Долгое время гипотеза о генетической детерминированности различных форм СОА была основана только на эпидемиологически выявленных закономерностях. В последние годы появились прямые подтверждения. Так, М. Huang и соавт. (2014 г.) обнаружили связь тяжести СОА с однонуклеотидным полиморфизмом гена FKBP5 у людей. Этот ген кодирует FK506-связывающий белок 5, который оказывает отрицательную обратную связь на функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [50].

Р. Gorwood и соавт. (2003 г.) обнаружили связь между вариабельностью гена дофамин-транспортного белка-переносчика (DAT) и развитием двух тяжелых форм СОА – СОАС и ДЕЛ [51]. Этот белок играет ключевую роль в регуляции дофаминергической передачи сигналов в головном мозге, обеспечивая быстрый вывод дофамина из синаптических щелей. В. van Munster и соавт. (2010 г.) нашли связь этого же гена с развитием делирия у пожилых пациентов [51]. В работе А.О. Кибитова и соавт. (2016 г.) была продемонстрирована связь определенного сочетания полиморфизмов генов, кодирующих DAT и фермент дофамин-β-гидроксилазы (DBH) с риском развития ДЕЛ и СОАС. С помощью DBH в мозге происходит конвертация дофамина в норадреналин [53]. Таким образом, генетические исследования подчеркивают роль нейромедиаторных систем и нейроморальной регуляции при СОА.

Роль нейромедиаторных систем в развитии СОА.

Известно, что острый прием алкоголя оказывает ингибирующее действие на N-метил-D-аспарататные (NMDA) рецепторы, снижая возбуждающую глутаматергическую передачу, и оказывает агонистическое действие на рецепторы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) типа А [54, 55]. При длительном воздействии алкоголя активность системы NMDA-рецепторов увеличивается, а рецепторов ГАМК уменьшается, что приводит к развитию толерантности к алкоголю. Во время воздержания от алкоголя роли этих двух нейромедиаторных систем меняются на противоположные: усиливается функциональная активность NMDA-рецепторов и снижается ГАМК-эргическая. Функциональные и количественные изменения в системе NMDA подтипов глутаматных рецепторов (в частности, NR1 и NR2B) и ГАМК-рецепторов в результате хронического воздействия алкоголя, могут иметь значение при развитии судорожной активности у пациентов с СОА [56].

Существуют данные о влиянии длительного потребления алкоголя на дофаминовую систему нейромедиации. Ее активность усиливается во время СОА, что подтверждается увеличением плотности связывания дофаминовых рецепторов (подтипа D2 в дорсальной части полосатого тела и подтипа D1 в миндалине) [57]. Известно также, что уровень гомованилиновой кислоты, основного метаболита дофамина, повышается в плазме крови при развитии алкогольного делирия, что, возможно, имеет значение для формирования галлюцинаций [58].

Предполагается участие и других нейромедиаторных систем в развитии СОА. Повышение активности норадренергической системы было отмечено на ранних этапах развития алкогольной абстиненции, что проявлялось в виде активации симпатического отдела вегетативной нервной системы [59]. Было отмечено снижение серотониновой активности при СОА, однако связи этих изменений с клиническими проявлениями абстинентного синдрома отмечено не было [60]. При психотическом расстройстве, вызванном потреблением алкоголя, также были отмечены нарушения обмена дофамина и серотонина в ЦНС [61].

Подводя итог: в настоящее время преобладает гипотеза о ключевой роли нарушения обмена нейромедиаторов, в первую очередь глутамата и ГАМК, в

патогенезе СОА. Влияние на другие нейромедиаторные системы (дофаминовую, и, возможно, каннабиноидную, серотониновую, опиоидную и пр.) носит вторичный и в большей степени транзиторный характер, проявляясь при развитии тяжелых форм СОА. При этом данная гипотеза не может объяснить причины их возникновения, как и не может дать ответ на вопрос, почему тяжелые формы СОА настолько отличаются клинически (протекают с нарушением сознания и без, с обманами восприятия, судорожными припадками и пр.). Еще одним спорным моментом является тот факт, что факт воздействия этанола на NMDA и ГАМК рецепторы так и не был доказан [62].

Роль ионных каналов в развитии СОА.

Механизм действия алкоголя на мозг совсем недавно был найден. Оказалось, что этанол (как и другие спирты) специфически взаимодействует с калиевыми каналами внутреннего выпрямления (GIRK), располагающихся в мембранах нейронов [63]. В норме эти каналы реализуют действие многих нейромедиаторов, включая ГАМК, серотонин, дофамин, аденозин и энкефалин. В присутствии же этанола GIRK, независимо от состояния нейромедиаторных систем, становятся проходимыми для калия, который по градиенту концентрации выходит из нейронов в интерстициальное пространство, вызывая гиперполяризацию мембран, что приводит к повышению порога возбуждения нейронов, т.е., в целом, к седации. Предполагается, что этанол способен влиять и на другие ионные каналы, в частности кальциевые [64]. Эти данные представляют очень большой интерес и позволяют по-новому оценить патогенез СОА и подходы к его лечению.

Роль нейрогуморальной регуляции в развитии СОА.

Помимо вопросов, касающихся нейромедиаторных систем и связанных с ними ионных каналов, необходимо также рассмотреть роль гуморальной регуляции. В организме человека вырабатывается множество различных гормонов – веществ, которые регулируют обмен веществ в очень широком диапазоне. Известно, что алкоголь способен значимо влиять на гормональную активность, причем этот эффект зависит от дозы потребляемого спиртного.

Жизнь человека зависит от способности его организма поддерживать внутреннюю среду в узких и четко определенных рамках в условиях постоянно

меняющейся, в том числе очень быстро, внешней среды. Вызовы гомеостазу организма (т.н. стресс-факторы) - как вымышленные, так и реальные – приводят к активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), которая включает в себя ряд структур мозга и надпочечники [65]. Они контролируют реакцию на стресс и регулируют многие процессы в организме, включая сердечно-сосудистую и иммунную системы, настроение и эмоции, пищеварение, а также накопление и расходование энергии. Алкоголь активирует ГГНС, но механизмы активации еще не до конца изучены. Известно, что при алкогольной интоксикации в гипоталамусе активируется выработка кортикотропин-рилизинг фактора. Он связывается со специфическими рецепторами на клетках гипофиза и активирует высвобождение адренотропного гормона, стероидов надпочечников и адреналина. При длительном потреблении алкоголя реакция ГГНС на стресс, в том числе и на действие самого алкоголя слабеет [66].

В ряде работ сообщалось, что хроническая алкогольная интоксикация может сопровождаться гиперпролактинемией, как у мужчин, так и у женщин [67, 68]. Пролактин участвует не только в поддержании лактации, но в регуляции настроения и поведения, иммунитета, регулирует процессы обучения и память. Выработка пролактина регулируется несколькими механизмами, наиболее важным из которых является уровень дофамина. Этот нейромедиатор контролирует секрецию пролактина по принципу обратной связи, т.е. повышенный уровень пролактина в крови стимулирует гипоталамус к высвобождению дофамина, который затем воздействует на гипофиз, останавливая дальнейшее высвобождение пролактина [69].

Хроническое потребление алкоголя также является известным независимым фактором риска развития сахарного диабета 2 типа. Этот синдром характеризуется нарушением метаболизма глюкозы с повышением ее уровня в крови (т.е. гипергликемией) и периферической резистентностью к инсулину [70].

Часто наблюдающиеся при развитии СОА нарушения водно-электролитного баланса связывают с нарушением продукции гипофизом вазопрессина и активацией выработки предсердного натрийуретического гормона [71, 72].

Вазопрессин, известный также как антидиуретический гормон, взаимодействует с рецепторами собирательных канальцев в почках, увеличивая реабсорбцию воды и электролитов. Диурез при этом, соответственно, снижается. Вазопрессин также взаимодействует с рецепторами в гладкой мускулатуре артериол, вызывая повышение артериального давления. Продукция вазопрессина при хроническом потреблении алкоголя снижается, что приводит к потере воды и электролитов с мочой. При развитии СОА угнетающее действие алкоголя на выработку вазопрессина прекращается, что должно было бы вызвать снижение диуреза и снижение экскреции электролитов, но этому препятствует возрастающая активность предсердного натрийуретического гормона. Этот протеин вырабатывается кардиомиоцитами предсердий и оказывает диуретическое и натрийуретическое действие через усиление почечной фильтрации путем уменьшения тонуса приводящих почечных артериол. По-видимому, рост его активности при СОА связан с реакцией на повышение работы сердца (биологическая роль предсердного натрийуретического гормона состоит в препятствии развития гипертрофии миокарда). Следствием повышения его выработки при СОА – сокращение реабсорбции натрия в почках и дальнейшее снижение уровня натрия в сыворотке крови. Это, в свою очередь, приводит к снижению осмолярности крови и дальнейшему сокращению ее циркулирующего объема по причине ухода воды в интерстициальное пространство [72].

Таким образом, хроническая алкогольная интоксикация приводит к сложным и запутанным нарушениям гормональной регуляции. Следует учесть, что выработка гормонов зависит, в том числе, и от активности нейромедиаторных систем, причем это влияние часто имеет отсроченный эффект. При этом, как уже известно, при алкогольной интоксикации и СОА влияние нейромедиаторов носит прямо противоположный характер. Тем не менее доказанными можно считать активацию алкоголем симпатического влияния на сердечно-сосудистую систему и диурез, его связь с нарушениями обмена глюкозы и натрия.

Роль нарушения гомеостаза в развитии СОА.

Также необходимо рассмотреть и другие аспекты СОА, в первую очередь нарушения гомеостаза, связанные с хронической алкогольной интоксикацией,

которые могут являться одной из причин развития СОА и приводить к развитию его тяжелых форм. Еще Э. Крепелин (1912 г.) писал о том, что в основе развития алкогольного делирия лежат нарушения обменных процессов в результате отравления алкоголем [73]. По данным Н.М. Кротенко и соавт. (2014 г.) у пациентов с СОА отмечалось достоверное увеличение активности аминотрансфераз, увеличение содержания билирубина, снижение суммарной антиоксидантной активности, повышение продукции интерлейкина-1 [74]. По данным С.В. Павловой (2008 г.) при СОА часто наблюдается гипергликемия, а при алкогольном делирии метаболический ацидоз [75]. По данным Е.С. Забродиной и соавт. (2008 г.) при неосложненном СОА наблюдалось статистически значимое по сравнению с нормой повышение активности аминотрансфераз на 1-й и 4-й день отмены [76]. При развитии алкогольного делирия эти же авторы наблюдали выраженную гипогликемию, гипопроотеинемию и более низкие значения трансаминаз, чем при неосложненном СОА. При развитии острого алкогольного галлюциноза биохимические показатели соответствовали таковым при тяжело протекающем СОА (т.е. без делирия и галлюцинаций, но с выраженными соматовегетативными расстройствами). Зарубежные авторы, в частности А. МсКеон и соавт (2008 г.) также отмечают при СОА рост трансаминаз и нарушение обмена электролитов [77]. При развитии алкогольного делирия и синдроме отмены с судорожными приступами по данным метаанализа научных публикаций, проведенного С. Goodson и соавт. (2014 г.) достоверно чаще наблюдались тромбоцитопения, гипокалиемия и высокий уровень трансаминаз, причем разница в значениях первых двух параметров была настолько значимой, что рассматривалась авторами в качестве предикторов развития тяжелых форм СОА [78]. Значимые метаболические нарушения при психотических расстройствах, возникших вследствие приема алкоголя в зарубежных публикациях отмечены не были. Тем не менее, при использовании высокочувствительных методов визуализации в ходе обследования пациентов с алкогольным галлюцинозом М. Souyka и соавт. (2000 г.) было выявлено снижение метаболизма глюкозы в лобных долях, мозжечке и таламусе [79].

Таким образом, можно констатировать, что консенсуса в отношении метаболических нарушений при различных формах СОА нет и данная тема требует

дальнейшего изучения. Кроме того, выдвигаемые авторами гипотезы, не могут объяснить весь спектр наблюдавшихся феноменов. Так, например, С.В. Павлова (2008 г.) предположила, что рост уровня глюкозы в крови пациентов с алкогольным делирием и наблюдаемый у них же метаболический ацидоз связан с нарушением утилизации глюкозы на клеточном уровне [75]. Этой гипотезы придерживаются и другие авторы. В.В. Зверев и соавт. (2006 г.) на основании проведенных ими исследований церебрального метаболизма у пациентов с тяжелым СОА пришли к выводу о том, что «ведущим фактором патогенеза острой церебральной недостаточности в данном случае является не гипоксия сама по себе, а энергодефицит, обусловленный нарушением утилизации головным мозгом глюкозы» [80]. По-видимому, нарушение потребления глюкозы нейронами связано не только со снижением чувствительности к инсулину, но и с митохондриальной дисфункцией. Ряд зарубежных авторов поддерживают данную гипотезу и приводят убедительные данные экспериментальных исследований [81]. Одним из важных достоинств гипотезы о нарушениях энергетического обмена при СОА в том, что она проясняет роль ацетальдегида, как основного метаболита алкоголя. Одно из объяснений данного феномена состоит в том, что снижение энергетического состояния клеток происходит из-за роста затрат макроэргических соединений на процессы детоксикации ацетальдегида [82]. С другой стороны, ацетальдегид, по-видимому, сам может являться причиной энергодефицита, ингибируя АТФ-синтазу [83]. Несомненно, гипотеза о ведущей роли нарушений энергетического обмена крайне интересна и заслуживает внимания. Но она очень хорошо объясняет только часть симптомов, наблюдающихся при тяжелом СОА, например астению, угнетение сознания, когнитивные нарушения, в какой-то степени даже развитие судорожных припадков. Нейродегенеративные процессы, развивающиеся при хроническом потреблении алкоголя, по-видимому, действительно связаны с нарушением тканевого дыхания [84]. Однако, продуктивную симптоматику: психомоторное возбуждение, обманы восприятия, сохраняющиеся у пациентов с алкогольным делирием в течение дней, а у пациентов с алкогольными психотическими расстройствами иногда в течение недель, сложно объяснить с позиций данной гипотезы. Рост трансаминаз, наблюдающийся у пациентов с

некоторыми тяжелыми формами СОА (например, у пациентов с алкогольным делирием) вполне объясним поражением гепатоцитов в результате развивающейся при СОА тканевой гипоксии [85]. Тем не менее остается непонятным, является ли поражение печени параллельным процессом, проявлением хронической алкогольной интоксикации и не влияющим на развитие тяжелых форм СОА, или имеет значение для патогенеза этих состояний. Также не понятно, есть ли сходство и различие метаболических показателей при развитии всех тяжелых форм СОА и почему. Таким образом, вопросы, связанные с метаболическими нарушениями при развитии СОА остаются и требуют дальнейшего изучения.

Роль нарушения функции сердечно-сосудистой системы в развитии СОА.

Хорошо известно, что алкоголь оказывает токсическое действие на многие жизненно важные органы, в том числе на сердечно-сосудистую систему. Поскольку тяжелые формы СОА, наблюдаются только у пациентов со сформировавшейся зависимостью, т.е. с длительным алкогольным анамнезом, можно предположить, что одним из факторов, способствующим их развитию является нарушение гемодинамики.

В исследованиях А.К. Качаева и И.В. Левенец (1991 г.) была показана определенная закономерность изменений центральной гемодинамики при развитии алкогольной болезни. Начало заболевания, как следует из результатов их исследований, характеризовалось патологическим увеличением сердечного выброса, главным образом, за счет роста частоты сердечных сокращений. У пациентов с большей продолжительностью алкогольной зависимости было отмечено снижение сократительной функции миокарда с уменьшением сердечного выброса, и повышение тонуса сосудов, проявляющееся в виде роста артериального давления [86]. Авторам, несомненно, удалось показать некоторые тенденции развития гемодинамических расстройств по мере прогрессирования алкогольной болезни в ее 2 и 3 стадиях, но не состояние гемодинамики при различных формах СОА. Тем не менее, полученные ими результаты крайне интересны и косвенно подтверждают возможную роль сердечно-сосудистой системы в патогенезе СОА.

Гипотезу о важной роли гемодинамических нарушений в патогенезе тяжелых форм СОА поддерживают, например, Л.Н. Галанкин и соавт., (2004 г.) которые

рассматривали алкогольный делирий как один из клинических вариантов шокового состояния. При этом очень важным, если не основным патогенетическим механизмом его развития они предполагали развитие дисфункции сердечно-сосудистой системы после периода тяжелого запоя [87]. Авторы обосновывали эту точку зрения наличием у пациентов с тяжелым алкогольным делирием грубых нарушений микроциркуляции, переходом гипердинамической реакции сердечно-сосудистой системы в начале СОА к гиподинамической при нарастании тяжести состояния пациента. Впрочем, изменения, характерные для шока были ими отмечены только у пациентов в тяжелом состоянии. Здесь необходимо отметить, что, согласно результатам цитируемого исследования, лишь у 8% обследованных больных с тяжелым алкогольным делирием не было сопутствующих заболеваний, а у остальных были диагностированы одно и более очень опасных осложнений (если не основных заболеваний), таких как: пневмония (у 52% больных), кровотечение, переломы костей и множественные ушибы тела, травмы головы и др. У ряда пациентов наблюдалось не одно, а несколько тяжелых фоновых заболеваний. Таким образом, сложно утверждать, что характерные для шока изменения центральной гемодинамики были связаны именно с развитием алкогольного делирия, а не с другими причинами. Тем не менее, описанные авторами изменения гемодинамики, электролитного и газового состава крови, микроциркуляции у пациентов с осложненным алкогольным делирием представляют большую ценность.

При алкогольном галлюцинозе Y. Kitabayashi и соавт. (2007 г.) наблюдали локальные изменения мозгового кровотока: он был снижен в лобной доле, левых базальных ганглиях и левом таламусе [88].

Хорошо известно, что кровоснабжение мозга является приоритетным и сохраняется даже при тяжелых нарушениях гемодинамики. С другой стороны, мозг человека, хотя и составляет всего 2% от массы тела, может потреблять до 50% всех энергетических субстратов и кислорода [89]. Внезапные изменения кровотока мозга, в том числе регионального или столь же внезапный рост потребности мозга в кислороде действительно могут приводить к нарушениям сознания, судорожной активности и пр. [90]. Поэтому, можно допустить, что при развитии тяжелых форм

СОА действительно важную роль играет снижение кровоснабжения мозга вследствие нарушения центральной или региональной гемодинамики. Но, необходимо отметить, что гипотеза о роли гемодинамических нарушений в патогенезе СОА, в общем, скорее дополняет гипотезу о падении энергетического обмена его развитии. Действительно, нарушение гемодинамики приводит к коллапсу тканевой перфузии и, соответственно, резкому уменьшению доставки кислорода и питательных веществ. Это, в свою очередь, может способствовать значительному понижению энергетического обмена в клетках органов с активным метаболизмом. Но, соответственно, вопросы, на которые не может ответить гипотеза о ключевой роли падения энергетического обмена при СОА, остаются не решенными.

Роль гематологических нарушений в развитии СОА.

Рассматривая метаболические нарушения при СОА, нельзя обойти вниманием расстройства, непосредственно связанные с такой важной тканью, как кровь, которая осуществляет доставку кислорода и питательных веществ, в том числе к тканям мозга. Как уже упоминалось выше, одним из кандидатов на роль предиктора развития некоторых тяжелых форм СОА (с судорожными приступами и/или с делирием) является тромбоцитопения. А. Silczuk и соавт., (2020 г.) после проведения анализа научных публикаций по данной теме и проведения серии собственных исследований алкоголь-индуцированной тромбоцитопении, пришли к выводу, что у нее есть ряд особенностей:

- быстрая нормализация числа тромбоцитов и развитие тромбоцитоза после прекращения хронического употребления алкоголя;
- быстрое повторное снижение числа тромбоцитов в случае возобновления употребления алкоголя;
- отсутствие связи между тяжестью тромбоцитопении и степенью алкогольного поражения печени.

А. Silczuk и соавт. провели анализ возможных причин развития тромбоцитопении у пациентов с СОА и констатировали, что основными патогенетическими механизмами являются развитие внутреннего митохондриального апоптоза тромбоцитов и повышенная агрегация тромбоцитов

[91]. Гибель тромбоцитов в результате апоптоза при алкогольной интоксикации была доказана в работах L. Liu и соавт., (2017 г.) которые обнаружили, что этанол вызывает деполяризацию внутреннего трансмембранного потенциала митохондрий и гибель клеток [92]. По-видимому, авторы имеют в виду механизм, в котором ведущую роль играет потенциал-зависимый ионный канал, ответственный за вход кальция внутрь митохондрии в ответ на падение трансмембранного потенциала с последующим ее разрушением, что приводит к последующей гибели клетки в целом. [93].

По данным ряда экспериментальных и клинических исследований, при алкогольной интоксикации, уже через 10-20 мин после приема спиртного внутрь, наблюдается снижение агрегации тромбоцитов в присутствии большинства агонистов (тромбин, АДФ, адреналин, коллаген). Однако, уже через несколько часов после отмены алкоголя, напротив, происходит усиление агрегации тромбоцитов [94]. Таким образом, при хронической алкогольной интоксикации и последующем СОА у зависимых от алкоголя пациентов по двум причинам происходит последовательное снижение числа тромбоцитов. Тем не менее, остается непонятным, почему выраженная тромбоцитопения наблюдается именно у пациентов с СОА, осложнённым развитием судорожных припадков и/или делирия. Данных о тромбоцитопении у пациентов с психотическими расстройствами, вызванными алкоголем, в научной литературе нет.

Помимо тромбоцитопении, согласно недавно проведенным исследованиям Y. Yildirim и соавт. (2023 г.) предиктором развития алкогольного делирия является соотношение числа нейтрофилов к числу лимфоцитов [95]. Авторы связывают рост этого показателя при алкогольном делирии с системным воспалительным процессом, возникающим вследствие окислительного стресса, не поясняя, впрочем, механизмы его развития.

По данным Т. П. Ветлугиной и соавт. (2022 г.) в крови зависимых от алкоголя мужчин при развитии СОА и в постабстинентном периоде наблюдалось статистически значимое снижение числа эритроцитов, уровня гемоглобина и его средней концентрации в эритроците, а также гематокрита. При этом у тех же пациентов был повышен показатель среднего объема эритроцитов [96]. Однако,

необходимо отметить, что несмотря на статистическую значимость различий этих показателей у здоровых мужчин и у пациентов с алкогольной зависимостью, данные параметры в основной и контрольной группах не выходили за рамки референсных значений. Степень тяжести синдрома отмены авторы не изучали, пациенты с СОА и в постабстинентном состоянии были объединены в одну группу, что, к сожалению, снижает практическую ценность работы. Тем не менее она, несомненно, представляет определенный интерес.

Следует обратить внимание на то, что один из показателей, а именно средний объем эритроцитов, значения которого были значимо выше у пациентов с алкогольной зависимостью, давно и широко используется в качестве одного из биомаркеров хронического потребления алкоголя (хотя и не самого чувствительного) [97]. Н. Tonnesen и соавт. (1986 г.) обнаружили сильную положительную корреляцию между значениями среднего объема эритроцитов, продолжительностью запоя и общим потреблением алкоголя в период запойного пьянства [98]. На основании этих данных авторы сделали предположение о том, что средний объем эритроцитов имеет большое значение для оценки продолжительности и степени тяжести запоев у зависимых от алкоголя пациентов. При этом данный показатель не обладает существенной ценностью, по причине слабой чувствительности, как инструмент для проведения скрининговых исследований по распространенности алкоголизма или пьянства в целом. Однако причины роста этого показателя при активном употреблении алкоголя авторы не анализировали. В работах, в которых авторы так или иначе упоминают связь между средним объемом эритроцитов и хронической алкогольной интоксикацией, в качестве причины данного феномена называется токсическое действие алкоголя, что, по понятным причинам, не раскрывает суть проблемы.

Подводя итог, лишь один гематологический показатель – тромбоцитопения, демонстрирует клиническую значимость у пациентов с алкогольной болезнью в периоде отмены алкоголя. При этом речь идет лишь о его диагностической ценности, прямая связь тромбоцитопении с клиническими проявлениями тяжелых форм СОА продемонстрирована не была. Развитие анемии при СОА, безусловно, может влиять на доставку кислорода тканям, и, следовательно, на уровень

энергетического обмена. Однако, статистически значимое снижение числа эритроцитов и гемоглобина при СОА не было продемонстрировано. Отсюда следует, что нарушение транспортной функции крови, по-видимому, не является его патогномичным признаком. Таким образом, мы можем с большой долей вероятности предположить, что в патогенезе СОА гематологические нарушения не играют существенной роли. Тем не менее, связь между показателями состояния крови (число тромбоцитов, средний объем эритроцитов) и развитием тяжелых форм СОА действительно существует, но имеющиеся данные лишь заявляют о существовании феномена и, поэтому, вопрос также требует дальнейшего рассмотрения.

1.4. Терапевтические аспекты

Терапевтические цели, которыми руководствуются при лечении СОА, включают в себя облегчение психического и физического дискомфорта и предотвращение медицинских осложнений. Для достижения обеих целей при СОА иногда требуется медикаментозная терапия. Легкие формы алкогольной абстиненции в большинстве случаев могут быть вылечены амбулаторно, иногда даже без применения психофармакотерапии. Пациенты с выраженными симптомами алкогольной абстиненции, с тяжелыми формами СОА, а также с сопутствующими медицинскими или хирургическими осложнениями, почти всегда нуждаются в фармакотерапии и всегда должны быть госпитализированы.

Широкое применение фармакотерапии при СОА долгое время подвергалось критике, существовало мнение, что общий сестринский уход в сочетании с методами психотерапии в большинстве случаев являются достаточными [99]. В последующем данный подход, как известно, был кардинально пересмотрен.

Инфузионная терапия и коррекция водно-электролитного баланса при СОА.

Ранее считалось, что при алкогольной абстиненции коррекция водно-электролитного баланса не требуется (за исключением случаев неукротимой рвоты или выраженной диареи) [100]. Это обосновывалось повышением при СОА активности вазопрессина, которая приводит к задержке жидкости в организме.

Было широко распространено мнение, что применение инфузионной терапии у пациентов с алкогольной абстиненцией может привести к развитию отека мозга. Это убеждение было очень стойким, хотя применение методов нейровизуализации еще в 1988 году позволило убедиться, что при отмене алкоголя содержание воды в мозге снижается [101]. При развитии ДЕЛ необходимость борьбы с предполагаемым отеком мозга и его профилактики некоторые авторы считали одной из первостепенных задач. Например, М.М. Ракитин и В.Р. Агаронов (2007 г.) в отношении пациентов с ДЕЛ рекомендовали ограничение поступления воды и натрия в организм и назначение диуретиков (в том числе даже осмотических) [102]. В то же время W. Thompson еще в 1978 году отмечал, что при развитии ДЕЛ развивается сильное обезвоживание вследствие повышения температуры тела, диaphoreза и возбуждения в сочетании с неспособностью принимать жидкости перорально. Также он утверждал, что неадекватная регидратация таких пациентов может привести к увеличению их смертности [103]. Тем не менее, в общепризнанных рекомендациях, касающихся медикаментозных подходов к лечению ДЕЛ, проведение пациентам инфузионной терапии до настоящего времени не предусмотрено [104, 105].

Интересно, что в 60-е годы прошлого века очень большое внимание привлекал вопрос недостаточности магния у пациентов с СОА, более того, считалось, что его дефицит может привести к развитию алкогольного делирия [106]. Препараты магния активно назначались пациентам с СОА, но в 80-х годах A. Wilson и соавт. была убедительно продемонстрирована неэффективность их применения при алкогольной абстиненции [107]. В последующем доказательства эффективности магния при лечении СОА так и не появились [108].

В 80-х годах прошлого века появились первые публикации о часто наблюдающейся гипокалиемии у пациентов с ДЕЛ [109]. Вслед за этими сообщениями следовали рекомендации по возможно более быстрой ее коррекции с целью профилактики сердечной аритмии [110]. Тем не менее, коррекция гипокалиемии при СОА, возможно вследствие отсутствия понимания причин ее развития, не стала общепринятой. Низкий уровень калия рассматривался как

осложнение тяжелых форм синдрома отмены алкоголя, а не как ее облигатный признак.

Метаболическая терапия при СОА.

Достаточно рано было замечено, что у хронических потребителей алкоголя наблюдается дефицит нескольких витаминов, в первую очередь явный или субклинический дефицит тиамина. Недостаток фолиевой кислоты, пиридоксина и никотиновой кислоты также часто отмечался у пациентов с алкогольной зависимостью, а дефицит цианокобаламина, напротив, встречался в единичных случаях [110]. Соответственно, практика применения витаминов группы В при СОА известна уже давно [103].

Уже с начала 2000-х годов при лечении СОА стали активно применяться препараты янтарной кислоты. Это вещество является субстратом и продуктом цикла Кребса, проявляет свойства антигипоксанта, восстанавливает нарушенный энергетический обмен в клетках и в ряде клинических исследований была доказана эффективность нескольких лекарственных препаратов на его основе [111, 112, 113].

Известно, что ряд аминокислот обладают собственной нейромедиаторной активностью и участвуют в процессах энергетического метаболизма. В ряде исследований была показана эффективность различных аминокислот при лечении СОА [114, 115]. В ходе двойного слепого исследования, проведенного в 2010 г. Т. Јukić и соавт., была показана эффективность препарата, состоящего из D-фенилаланина, L-глутамин и L-5-гидрокситриптофана в отношении симптомов алкогольной абстиненции. В основной группе отмечалось значительное уменьшение психопатологической симптоматики по сравнению с контрольной [116].

Методом, положительно влияющим на метаболизм, является плазмаферез. Его применение на этапе острой интоксикации позволило в значительной степени снизить тяжесть СОА [117].

Относительно недавно стало известно, что инертные газы обладают выраженной метаболической активностью. Так, в работе А. В. Кузнецова, С. А. Шамова, Д. Б. Цыганкова (2007 г.) была показана эффективность ксенона при лечении СОА и постабстинентного состояния [118].

Психофармакотерапия при СОА.

Препараты с седативным действием (паральдегид, хоралгидрат, различные алкалоиды, соли брома) начали использовать для лечения СОА еще в 19 веке. В настоящее время в наркологической практике они почти не применяются.

Барбитураты.

Системное применение психофармакотерапии для лечения алкогольной абстиненции началась с появлением препаратов барбитуровой кислоты, синтезированной знаменитым А. фон Байером еще в 1864 году. Первый препарат этой группы – барбитал (Веронал), стал применяться в 1911 году, а более активный фенobarбитал, который широко используется и в настоящее время – в 1912 году [119]. В дальнейшем было синтезировано множество барбитуратов, которые применялись, в том числе, и для лечения ДЕЛ [120]. Долгое время механизм действия барбитуратов оставался неизвестным, но сейчас мы знаем, что он сходен с таковым у бензодиазепинов. Помимо воздействия на подтип А рецептора ГАМК, барбитураты ингибируют высвобождение глутамата, воздействуя на потенциал-зависимые кальциевые каналы [121]. По-видимому, именно последний механизм объясняет высокую противосудорожную активность барбитуратов. В 50-х годах прошлого века препараты этой группы были скомпрометированы в США, а затем и в Европе из-за их активного и часто бесконтрольного применения, что привело к взрывному росту случаев формирования зависимости. Долгое время к их назначению относились крайне осторожно. В последние годы они вновь стали активно применяться для лечения СОА [122]. По результатам ряда клинических испытаний был сделан вывод о не меньшей эффективности и безопасности фенobarбитала по сравнению с бензодиазепинами [123]. В недавно проведенном исследовании D. Malone и соавт. (2023 г.) было показано, что применение фенobarбитала позволяет значительно сократить продолжительность алкогольных абстинентных расстройств [124].

Барбитураты обладают очень высокой активностью в отношении алкогольной судорожной активности. Они чаще всего назначаются пациентам при неэффективности бензодиазепинов, т.е. при развитии повторного припадка или эпилептического статуса. Тогда применяются барбитураты короткого действия

(например, тиопентал натрия) парентерально. Он эффективен в отношении любой судорожной активности, даже резистентной в отношении всех других противосудорожных средств [125].

Бензодиазепины.

В конце 50-х годов прошлого века были синтезированы бензодиазепины, а в 60-70х они пришли в клиническую практику, заменив на время барбитураты. В настоящее время доказано, что бензодиазепины потенцируют активность ГАМК-ергической системы. При этом активизируется комплекс ГАМК-зависимых каналов, пропускающих ионы хлора внутрь клетки, что приводит к повышению порога возбуждения нейронов. Высказывались предположения, что в мозге существуют особые «бензодиазепиновые» рецепторы, а алкоголь способен изменять чувствительность этих рецепторов [126]. В ходе дальнейших исследований было показано, что бензодиазепины связываются со специфическим участком молекулы подтипа А рецептора ГАМК, алкоголь же на этот процесс никак не влияет [127]. Назначение бензодиазепинов в настоящее время является основным методом лечения СОА. Этот класс препаратов обладает хорошей противосудорожной активностью, анксиолитическим, снотворным действием и высоким терапевтическим индексом. Поэтому они эффективны в отношении вегетативных нарушений, расстройств сна, аффективных расстройств у пациентов с неосложненным СОА, для лечения и профилактики алкогольных судорожных припадков, являются препаратами выбора при ДЕЛ, но для лечения расстройств психотического круга при АПР и ДЕЛ они бесполезны. В настоящее время бензодиазепины при СОА назначаются по трем различным схемам [128].

Наиболее распространенной схемой применения бензодиазепинов при СОА является назначение т.н. фиксированных доз, т.е. равных доз препарата в течение суток с периодичностью, зависящей от фармакокинетики конкретного бензодиазепина. Основная цель при этом – поддержание равновесной концентрации препарата в крови пациента, как бы «фиксация» эффекта. При этом рекомендуется 24-часовой мониторинг клинического состояния пациента, чтобы избежать нарастания седации и появления нежелательных реакций (депрессии дыхания и пр.).

Более безопасная схема предполагает назначение повторных доз бензодиазепаина только при возвращении признаков абстинентных расстройств, т.н. терапия в ответ на симптом (*symptom-triggered treatment, treatment-on-demand*). Данный подход более сложен, поскольку симптомы следует оценивать достаточно часто (чаще всего рекомендуют делать это каждый час) с целью коррекции вводимых доз.

При выборе третьей схемы назначается т.н. нагрузочная, обычно это максимальная разовая доза бензодиазепаина с длительным периодом полувыведения (бромдигидрохлорфенилбензодиазепаина или диазепам) для индукции седативного эффекта. В дальнейшем назначение повторяется каждые 1-2 часа. Предполагается, что такой способ применения бензодиазепинов оправдан для лечения пациентов употреблявшими алкоголь в большом количестве и, соответственно, резистентных к действию седативных препаратов по причине перекрестной толерантности. Однако применение этой схемы несет высокий риск развития нежелательных реакций.

Для лечения у пациентов с СОА судорожных приступов также используются бензодиазепины, назначаемые парентерально.

Антиконвульсанты.

Для лечения СОА традиционно применяются различные антиконвульсанты. Эта группа препаратов очень разнородна, в наркологической практике используются: карбамазепин, вальпроевая кислота, ламотриджин, габапентин и топирамат. Все эти средства влияют на активность ГАМК- и/или NMDA-нейромедиаторных систем, воздействуя на различные ионные каналы, связанные с рецепторами ГАМК и глутамата [129, 130, 131]. Этот факт дает основание авторам данных исследований утверждать, что они назначаются патогенетически. В большинстве случаев антиконвульсанты назначаются в качестве адъювантной терапии пациентам с СОА, полностью или частично резистивным к терапии бензодиазепинами. Вальпроевая кислота может назначаться при алкогольных судорожных припадках, резистентных к бензодиазепинам [125].

Пропофол.

В последние годы в интенсивной терапии судорожных приступов при СОА и алкогольных делириях стал использоваться пропофол [132]. Это относительно новый препарат (он появился в конце 80-х годов прошлого века). Пропофол – препарат ультракороткого действия, который может применяться только внутривенно. Благодаря хорошим фармакокинетическому и фармакодинамическому профилям, за последние три десятилетия он стал наиболее часто используемым внутривенным анестетиком. Хотя структурно пропофол отличается от других седативных препаратов, его клиническое действие и влияние на мозговую активность и внутричерепную гемодинамику сходны с действием барбитуратов короткого действия. Пропофол обладает выраженным тормозящим действием на ЦНС, предположительно за счет прямой активации хлорных каналов, связанных с ГАМК- и NMDA рецепторами [133]. Этот препарат также очень эффективен в отношении алкогольных судорожных припадков [125].

Антипсихотические средства.

Для лечения обманов восприятия и бреда у пациентов с алкогольным делирием и АПР применяются антипсихотические средства [128]. Препараты этой группы в большинстве случаев эффективны в отношении психотических расстройств. Тем не менее, многие исследователи отмечают, что пациентам с ДЕЛ их следует назначать с осторожностью, поскольку они способны понижать порог судорожной активности и повышают вероятность развития тахикардий [134, 135]. Кроме того, при активном применении антипсихотиков клиническая картина может ухудшиться, классический алкогольный делирий может смениться тяжелым (мусситирующим) делирием или перейти в аменцию [136]. Поэтому пациентам с ДЕЛ антипсихотические средства назначаются только при выраженном возбуждении, когда не удастся достичь приемлемого уровня седации с помощью препаратов, влияющих на NMDA- и ГАМК-нейромедиацию. Чаще всего назначается галоперидол парентерально, реже атипичные антипсихотики [137].

При АПР преимущественно применяют атипичные антипсихотические средства, иногда в сочетании с галоперидолом [138]. Известно, что основным механизмом действия антипсихотических препаратов является их способность снижать активность дофаминовой нейромедиаторной системы в ЦНС [139].

Поскольку, как упоминалось выше, существуют доказательства влияния алкоголя на активность дофамина, можно предположить, что антипсихотические средства при расстройствах психотического круга также действуют патогенетически.

Симпатолитические средства.

Поскольку при СОА повышена активность симпатического отдела нервной системы, в терапии алкогольной абстиненции достаточно давно стали применяться симпатолитики. С целью терапии вегетативных нарушений в рамках алкогольных абстинентных расстройств как правило назначаются β -блокаторы. Препараты этой группы являются антагонистами β -адренергических рецепторов, которые в основном расположены в сердце и гладкой мускулатуре сосудов и бронхов. Адренорецепторы подтипа β_1 расположены преимущественно в сердце. При лечении пациентов с СОА в настоящее время применяются в основном селективные β_1 -адреноблокаторы, например атенолол [140]. Действие селективных β_1 -адреноблокаторов направлено на снижение тахикардии и артериальной гипертензии. Неселективные препараты этой группы не рекомендуются, поскольку блокада рецепторов подтипа β_2 может привести к бронхоспазму [141].

Для лечения пациентов с СОА довольно ограниченно, но все же применяется, еще одна группа препаратов, обладающих симпатолитическим действием – агонисты α_2 -адренорецепторов. Эти рецепторы расположены преимущественно в ЦНС и артериолах [142]. Пресинаптические α_2 -адренорецепторы снижают высвобождение норадреналина и аденозинтрифосфата (АТФ) через механизм отрицательной обратной связи. Стимуляция α_2 -адренорецепторов также подавляет поступление кальция в нервное окончание. Снижая активность норадреналиновой нейромедиаторной системы агонисты α_2 -адренорецепторов модулируют активность ионных каналов, что приводит к гиперполяризации клеточной мембраны. Отток калия через активированный канал гиперполяризует возбудимую мембрану и эффективно подавляет возбуждение нейронов. Доказано, что гиперполяризация мембран нейронов является ключевым элементом в механизме действия агонистов α_2 -адренорецепторов [143]. Следовательно, применение препаратов этой группы можно рассматривать как вариант патогенетической терапии СОА. Первый препарат группы агонистов α_2 -адренорецепторов,

одобренный к клиническому применению, клонидин, ранее рекомендовался для лечения пациентов с СОА [144]. Однако он не нашел широкого применения, поскольку оказалось, что при его применении у пациентов с алкогольной абстиненцией часто наблюдалась тяжелая и трудно корректируемая гипотензия. Данный эффект связан с активацией клонидином α_2 -адренорецепторов артериол, это приводит к парезу гладкой мускулатуры стенок этих сосудов, что, на фоне характерной для СОА гиповолемии, может привести к сосудистому коллапсу.

Второй препарат этой группы, дексмедетомидин, обладает преимущественно центральными эффектами. Он активно применяется в настоящее время в анестезиологии и интенсивной терапии [145]. Учитывая достаточно хороший терапевтический профиль дексмедетомидина в последние годы он начал применяться и для терапии пациентов с неосложненным СОА и с алкогольным делирием [146, 147].

Блокаторы кальциевых каналов.

Как альтернативу β -блокаторам для лечения вегетативных расстройств при СОА рассматривались блокаторы кальциевых каналов L-типа [148]. Эти каналы очень широко распространены и находятся в мозге, сердце и кровеносных сосудах. Блокаторы кальциевых каналов широко используются в клинической практике для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. В 70-х годах прошлого века было показано, что некоторые дигидропиридины, в частности нимодипин, оказывают значительное влияние на ЦНС, а именно: улучшает мозговой кровоток, снижает тревогу и судорожную активность. Это привело к более тщательному изучению центральных эффектов блокаторов кальциевых каналов, а затем к рассмотрению возможностей для их потенциального применения в наркологии. Тем не менее, в комплексной терапии СОА препараты этой группы практически нигде не применяются. В последние годы, в связи с открытиями, связанными с влиянием этанола на ионные каналы в ЦНС, интерес к их применению для терапии алкогольной абстиненции, возможно, усилится [149].

Таким образом, существует большое количество различных психофармакологических и других средств, которые применяются для лечения неосложненного СОА и его тяжелых форм. Тем не менее, в последние годы

появляются все новые и новые подходы к терапии этих состояний, проводятся дорогостоящие клинические исследования различных лекарственных препаратов и их сочетаний. Это говорит о том, что вопрос еще не закрыт и существует определенная неудовлетворенность в отношении терапии СОА.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Исследование распространенности различных форм синдрома отмены алкоголя в Москве

Была проведена сплошная выборка пациентов с СОА, поступивших в клинические филиалы «МНПЦ наркологии ДЗМ» в 2022 году [150]. 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.

2.2. Исследования клинических и лабораторных показателей у пациентов с различными формами синдрома отмены алкоголя

Серия исследований клинических и лабораторных показателей у пациентов с различными формами СОА проводилась в течение 2018-2022 гг. в клинических филиалах ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ» [151 - 157]. 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;
- эндогенными психическими заболеваниями;
- с органической патологией ЦНС;
- с зависимостью от других, кроме алкоголя, психоактивных веществ (ПАВ) и острой интоксикацией другими ПАВ;
- с острыми травмами, острыми инфекциями, с декомпенсацией функции сердца, легких, печени и почек.

Был проведен анализ следующих показателей:

Биохимические показатели крови.

Были изучены уровни натрия, калия, кальция, хлоридов, белка, глюкозы, аланинаминотрансферазы (АЛТ); аспартатаминотрансферазы (АСТ), мочевины, креатинина, амилазы крови, лактата 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). Референсные значения исследованных показателей представлены в Приложении А.

Гематологические показатели.

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

Референсные значения исследованных показателей представлены в Приложении А.

Клинические показатели.

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

Было 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. Проводились по три измерения на левой руке, учитывались средние показатели.

В ходе исследования рассчитывались интегральные показатели, которые обычно применяются при изучении центральной гемодинамики (ЦГ), поскольку привычные для психиатра-нарколога значения САД, ДАД и ЧСС отражают состояние сердечно-сосудистой системы крайне опосредованно. Для адекватной оценки состояния ЦГ часто используется значение *сердечного индекса (СИ)* пациентов, который наиболее адекватно отражает состояние системы кровообращения в целом [158]. «Золотым стандартом» для измерения СИ являются инвазивные методы: метод гемодилуции и метод Фика. Эти методы обладают достаточно высокой точностью, однако они технически сложны и часто приводят к развитию осложнений при критических состояниях. Поэтому в настоящее время широко используются неинвазивные методы определения СИ, такие как доплеровское определение скорости аортального кровотока и импедансная реография. Несмотря на преимущества этих методов, они чрезвычайно чувствительны к технической стороне процесса исследования: любые движения пациента приводят к существенному искажению получаемых результатов. При обследовании пациентов с ДЕЛ, для которых характерны выраженный тремор и неконтролируемое психомоторное возбуждение, мы получали недостоверные результаты.

Еще одним методом непрямого измерения сердечного индекса является его вычисление по формуле Старра. Этот метод, как и все другие неинвазивные методы

неточен, однако, при анализе данных, полученных в ходе сравнительного исследования И. Б. Заболотских и соавт. (2008 г.) была обнаружена статистически значимая сильная прямая корреляционная связь между показателями СИ, полученными методом термодиллюции и определенными по формуле Старра [159].

СИ в первую очередь зависит от работы сердца, хотя безусловно, и от других факторов (например, от объема циркулирующей крови (ОЦК) и тонуса сосудов. СИ является отношением минутного объема кровообращения (далее – МОК) к площади поверхности тела (ППТ). ППТ рассчитывался по формуле Дюбуа: $ППТ = 0.007184 \times B^{0.425} \times P^{0.725}$, где B – вес пациента (кг), а P – его рост (см) [160]. В свою очередь МОК определяется ударным объемом сердца (УОС), то есть объемом крови, выбрасываемым левым желудочком за одну систолу, и ЧСС: $МОК = УОС \times ЧСС$. Значение УОС вычислялось по формуле Старра: $УОС = 90,97 + 0,54 \times ПД - 0,57 \times ДАД - 0,61 \times Вп$, где ПД – пульсовое давление (разница между САД и ДАД), Вп – возраст пациента в годах [161]. В норме значение СИ составляет от 2,5 до 4 л/мин \times м².

Еще одним важным показателем, отражающим состояние гемодинамики, является значение *общего периферического сопротивления сосудов* (ОПСС). Оно отражает величину общего сопротивления всей сосудистой системы потоку крови, а, соответственно, нагрузку на сердце. ОПСС может быть найдено по формуле Пуазейля [162]): $ОПСС = 79920 \times СрАД / МОК$, где СрАД – это среднее артериальное давление. СрАД рассчитывался по формуле: $СрАД = 1/3 \times САД + 2/3 \times ДАД$. Референсные значения ОПСС составляют от 1200 до 2500 дин \times с \times см⁻⁵ [163].

Также в ходе исследования проводился расчет *шокового индекса* (ШИ), повышенный уровень которого ($>0,7$), как было показано в многочисленных исследованиях, коррелирует с повышенной смертностью и другими негативными исходами. Его можно использовать в сочетании с другими показателями (в основном данными лабораторных исследований) при принятии клинических решений в отношении пациентов, например о переводе в отделение реанимации [164]. ШИ хорошо коррелирует с дефицитом ОЦК, поэтому чаще всего используется при оценке шока, связанного с острой кровопотерей. Он рассчитывался по формуле: $ШИ = ЧСС / САД$ [165].

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

Было проведено исследование *водородного показателя (pH), парциального напряжения углекислого газа (p_vCO₂), парциального напряжения кислорода (p_vO₂), избытка/недостатка оснований (BE) в венозной крови пациентов.* 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 [166 - 169].

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

Исследование по дизайну было сравнительным, двойным слепым, и плацебо-контролируемым [170]. Исследование проводилось в соответствии с требованиями Национального стандарта РФ ГОСТ Р 52379-2005 "Надлежащая клиническая практика". 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 (NOX) 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. В качестве респираторного оборудования применялся сертифицированный дыхательный аппарат «Ингалит -В2-01», РУ РЗН 2015/2466, предназначенный для дыхания подогретой газово-кислородной смеси по открытому контуру. 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.

Оценка тяжести синдрома отмены алкоголя.

Проводилась ежедневная оценка тяжести абстинентного состояния с помощью Шкалы оценки состояния отмены алкоголя Клинического института фонда исследования зависимостей, пересмотренной – CIWA-Ar (Приложение Г). Оценка проходила после проведения ингаляции ГКС.

Изучение центральной и периферической гемодинамики и транспорта кислорода в динамике.

Как в основной, так и в контрольной группах регистрировались показатели центральной и периферической гемодинамики и транспорта кислорода до и после проведения процедуры ингаляции ГКС. Затем всем пациентам проводилась процедура клинико-психологического тестирования с помощью батареи психологических тестов, а также психофизиологическое исследование.

Измерение показателей центральной и периферической гемодинамики и транспорта кислорода проводили с помощью отечественного серийно выпускаемого прибора «Система интегрального мониторинга СИМОНА-111», РУ ФСР 2008/03787.

Изучались следующие показатели гемодинамики:

Для оценки преднагрузки на сердце использовался показатель *конечного диастолического индекса левого желудочка* (КДИ). При нормальном объеме циркулирующей крови низкий КДИ отражает сниженную диастолическую функцию левого желудочка. Норма КДИ составляет 81 ± 16 мл/м².

Для изучения сократимости миокарда использовалось значение *фракции выброса левого желудочка* (ФВ). Этот показатель отражает процент объема крови, выбрасываемой левым желудочком в аорту. Среднее значение нормы ФВ – 60%. У здоровых людей и спортсменов ФВ может отклоняться на несколько процентов от

индивидуальной нормы, которая обычно стабильно сохраняется в границах 58-67%. Снижение ФВ говорит о развитии сердечной недостаточности.

Для изучения постнагрузки на сердце оценивался *пульсовой индекс периферического сосудистого сопротивления* (ПИПСС). Этот показатель отражает общее сопротивление току крови сосудистой системой. Его нормальные значения составляют $150 \pm 30 \cdot 10^{-3}$ х дин х сек/см⁵/м².

Для изучения транспорта кислорода анализировался *индекс доставки кислорода* (DO2I). Этот показатель зависит от содержания кислорода в артериальной крови и сердечного индекса. Нормальные значения DO2I находятся в пределах 520-720 мл/мин х м².

Исследование психофизиологических показателей.

Для проведения психофизиологических исследований использовался 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.

В начале каждого тестирования испытуемому давались три пробных попытки, предназначенных для лучшего усвоения испытуемым задания теста. Их результаты не учитывались при расчёте показателей обследования. Затем проводилось собственно исследование, применялись следующие тесты.

Сложная сенсомоторная реакция (ССР) – оценка скорости реакций выбора, детерминированных световым стимулом. По ходу теста испытуемый должен был реагировать на загорающиеся в случайном порядке светодиоды касанием щупа соответствующих сенсорных панелей, следуя предъявленным в начале теста инструкциям. Требовалось быстро и правильно отреагировать на предъявляемый стимул. Процесс восприятия и переработки информации (сенсорный и центральный компоненты реакции) прибором учитывался, как латентное время и определялся как время между предъявлением стимула до момента отрыва щупа от центральной панели. Выполнение двигательного действия (моторный компонент

реакции) прибором учитывался, как моторное время и определялся как время между отрывом щупа от центральной панели до касания щупом соответствующей загорающемуся светодиоду верхней панели.

Реакция на движущийся объект (РДО) – усложненный вариант предыдущего теста. Задание заключалось в реагировании на совпадение меток на экране монитора, одна из которых находилась на окружности, другая – двигалась по кругу. Позиции «пуск» и «стоп» при каждой попытке произвольно смещались. Проводился подсчет опережающих, отстающих, точных и ошибочных реакций с последующим усреднением.

Тесты на статическую и динамическую координацию, проводились для исследования зрительно-моторной координации и тремора рук в статике (фиксация щупа в тестовых отверстиях) и в динамике (ведение щупа по ходу тестового паза). При касании щупом краев тестового паза и отверстий прибор информировал испытуемого звуковым сигналом (обратная связь). Проводились исследования *статической координации (СК)* и *динамической координации (ДК)*, фиксировалось среднее интегральное значение (общая продолжительность касаний относительно времени выполнения задания).

Мнемотест (МТ) проводился для оценки показателей кратковременной зрительной образной памяти. При прохождении мнемотеста испытуемому на мониторе предъявлялись световые образы – матрицы в виде таблиц 4x4 с пустыми полями, на которые кратковременно накладывался образ в виде произвольно расположенных закрашенных ячеек (зрительный стимул). После исчезновения наложенного изображения пациент должен был отметить ранее закрашенные поля. Время экспозиции и преэкспозиции составляло 3000мс, постэкспозиции – 1000мс. Производился подсчет среднего времени между реакциями по всей совокупности ответов в секундах.

Проведение психодиагностического исследования.

Психодиагностика проводилась с помощью набора стандартных, валидных психологических тестов, направленных на выявление нарушений устойчивости, концентрации, избирательности, распределения и переключения внимания, динамики работоспособности и кратковременной памяти:

Корректирующая проба (КП) проводилась для оценки следующих показателей внимания: его устойчивости, способностей к концентрации, распределения и переключения внимания. Обследуемым предъявлялся бланк с различными буквами в количестве 40 рядов по 40 букв в каждом. Испытуемые должны были в каждом ряду вычеркивать определенную букву, которая стояла первой. Тест проводился на время с требованием максимальной точности. Время прохождения теста составляло 5 минут. Фиксировалось количество строк (КПС), пройденных испытуемым за время теста, а также, количество ошибок (КПО).

Таблицы Шульце (ТШ). Данный тест проводился с целью оценки устойчивости внимания. Испытуемому поочередно предлагалось пять таблиц, на которых в произвольном порядке располагались числа от 1 до 25. Испытуемый находил, показывал и называл числа в порядке их возрастания. Проба повторялась с пятью разными таблицами. Фиксировалось среднее время по результатам пяти таблиц $(T1 + T2 + T3 + T4 + T5)/5$ (эффективность работы, ЭР), степень вработываемости $(ТШВР= T1 / ЭР)$ и утомляемости $(ТШУТ= T4 / ЭР)$.

Тест Мюнстерберга (ТМ) проводился с целью оценки концентрации и избирательности внимания. На бланке в случайном порядке были напечатаны буквы русского алфавита, среди которых было скрыто 24 слова различной сложности. Все скрытые слова – имена существительные в единственном числе именительного падежа. Испытуемому предлагалось как можно быстрее отыскивать скрытые на бланке слова и подчеркивать их. Фиксировалось время выполнения задания каждым испытуемым (ТМВ) и количество ошибок (ТМО).

Счет (отсчитывание) по Крепелину (СК) проводился с целью оценки устойчивости внимания. Пациенты проводили собой обратный отсчет от 100 по 7, каждый раз из оставшегося числа вычитая 7 с фиксацией количества ошибок.

Тест на заучивание 10 слов (ЗС10) проводился с целью оценки памяти, утомляемости, активности внимания. Использовался вариант с десятью короткими (односложными) словами. Слова подбирались простые, разнообразные, не имеющие между собой никакой связи. Экспериментатор четко и медленно зачитывал все 10 слов, после чего испытуемый в любой последовательности их воспроизводил. Ответ заносился в протокол, после чего экспериментатор вновь

зачитывал все 10 слов и затем фиксировал ответы испытуемого в протоколе. В данном исполнении теста использовалось 5 повторов, после чего спустя час испытуемый должен был вновь их воспроизвести. Фиксировалось среднее арифметическое всех правильно названных слов после 5 стандартных повторов – кратковременная память (ЗС10К) и количество выданных испытуемым слов через час – долговременная память (ЗС10Д).

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.

2.4. Клиническое исследование эффективности диметилноксобутилфосфонилдиметилата (димефосфона) у пациентов с алкогольным делирием

В исследование было включено 80 мужчин, пациентов с диагнозом «Синдром отмены алкоголя, осложненный делирием», F10.4x [171, 172]. Исследование проводилось в соответствии с требованиями Национального стандарта РФ ГОСТ Р 52379-2005 "Надлежащая клиническая практика".

Все включенные в исследование пациенты рандомизированно, с помощью таблицы случайных чисел, были разделены на 2 группы:

- 40 пациентов, получавшие стандартную терапию и 2,25 г (15 мл) димефосфона три раза в сутки внутрь в течение 10 дней – основная группа;
- 40 пациентов, получавшие только стандартную терапию в течение 10 дней – контрольная группа.

Критерии включения пациентов.

- Синдром отмены алкоголя с делирием (диагноз по МКБ-10) (F10.4x).
- Возраст от 20 до 65 лет.

Критерии невключения пациентов.

- Эндокринные и онкологические заболевания, травмы, инфекционные заболевания, дыхательная, сердечная, почечная или печеночная недостаточность, другие, угрожающие жизни, состояния.
- Эндогенные психические заболевания.

Критерии исключения пациентов.

- Ошибочное включение.
- Появление у пациента критериев невключения во время проведения исследования.
- Серьезное отклонение от протокола исследования.

Безопасность пациентов в ходе исследования.

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, парциального давления 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. Лабораторные исследования выполнялись в клиничко-диагностических лабораториях ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ». 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).

Референсные значения изученных показателей представлены в Приложении А.

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

Стандартизированная терапия.

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.

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 [173]. Для обработки массивов данных использовалась программа SPSS 26.

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

В исследование было включено 80 пациентов (мужчин и женщин) с диагнозом синдром отмены алкоголя, проходивших курс лечения в клиниках ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ» в 2021 г. [174-176]. С помощью таблицы случайных чисел они были разделены на две группы: основную и контрольную.

Исследование проводилось в соответствии с требованиями Национального стандарта РФ ГОСТ Р 52379-2005 "Надлежащая клиническая практика".

Пациенты обеих групп получали стандартную фармакотерапию СОА в соответствии с утвержденными МЗ РФ клиническими рекомендациями.

Пациенты основной группы 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. Продолжительность курса фармакотерапии СОА в исследуемых группах составляла 3-7 суток.

Психофармакотерапия назначалась в ходе исследования по показаниям (on-demand). Было проведено сравнение курсовых доз данных препаратов в основной и контрольной группах).

План обследования:

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 (Приложение Е) на 1, 3, 5, 7, 10 и 14 сутки отмены алкоголя. Также проводилась оценка степени выраженности аффективных нарушений по шкалам оценки депрессии Монгмери-Асберг (МАД, Приложение Ж) и оценки тревоги Гамильтона (ШГТ, Приложение И) 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.

Лабораторные исследования выполнялись в клиничко-диагностических лабораториях ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ». 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).

Референсные значения биохимических показателей, анализ которых проводился в ходе исследования приведены в Приложении А.

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

Критерии включения пациентов:

- Синдром отмены алкоголя неосложненный (диагноз по МКБ-10 F10.3).
- Возраст от 20 до 65 лет.
- Получение информированного согласия пациента на участие в исследовании

Критерии невключения пациентов:

- Эндокринные и онкологические заболевания, травмы, инфекционные заболевания, дыхательная, сердечная, почечная или печеночная недостаточность, другие, угрожающие жизни, состояния.
- Эндогенные психические заболевания.
- Отказ больного от участия в исследовании.

Критерии исключения пациентов:

- Ошибочное включение.
- Появление у пациента критериев невключения во время проведения исследования.
- Серьезное отклонение от протокола исследования.
- Решение пациента об отказе от участия в исследовании.

Статистическая обработка полученных результатов:

Поскольку распределение данных в соответствии с критерием Колмогорова-Смирнова было отличным от нормального ($p < 0,05$), 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).

**3.1. Распространенность различных форм синдрома отмены алкоголя в
Москве****3.1.1. Общие данные**

В наркологическую службу города 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. Среди данного контингента больных преобладала возрастная группа 40–59 лет, доля которых составила 48,6%, пациентов в возрасте 60 лет и старше – 35,9%, а доля группы пациентов 18–39 лет составила 15,5%. Распределение пациентов по половому признаку было следующим: 75,8% мужчин и 24,2% женщин. [177].

Распространенность СОА в 2022 году оценивалась 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.

По данным Управления Федеральной службы государственной статистики по г. Москве и Московской области в 2022 году в Москве проживало 12635 тысяч человек, т.е. распространенность СОА составляла 0,03% среди всего населения. Если сравнить число пациентов, обратившихся в стационар с различными формами СОА, с общим числом пациентов с алкогольной зависимостью, зарегистрированных в Москве в 2022 году (48794 человека), то получается, что общая распространенность СОА среди пациентов с алкогольной зависимостью составила 7,15%. Распространенность ДЕЛ составила 2,6%, а АПР – 1,4%. Распространенность алкогольных судорожных приступов (с ДЕЛ и без) среди лиц, зависимых от алкоголя, составила 0,1% [150].

3.1.2. Возрастной и гендерный состав различных форм синдрома отмены алкоголя

Анализ пациентов с различными формами СОА показал, что часть пациентов в группах СОАН, ДЕЛ и АПР поступали с этими диагнозами несколько раз в течение года. В группах с судорожными припадками (СОАС и ДЕЛС) повторных госпитализаций с этими же диагнозами не было.

В группе СОАН наблюдалось 149 пациентов с неоднократными поступлениями, из них 106 с двумя госпитализациями, 23 с тремя, 15 пациентов с четырьмя, 1 с пятью, 6 с тремя и 1 пациент поступил в течение года 7 раз. Неоднократные и частые обращения пациентов в наркологические стационары с целью лечения СОА, могут быть вызваны разными обстоятельствами. В первую очередь, это является отражением степени тяжести алкогольной зависимости, но может быть связано и с другими причинами (например, наличием коморбидных заболеваний, социальными факторами).

В группе ДЕЛ 36 пациентов лечились с данным диагнозом дважды, 11 трижды и 3 пациента четыре раза.

В группе АПР 34 пациента лечились с данным диагнозом два раза, 8 пациентов три раза, 2 пациента четыре раза, 3 пациента 5 раз и один пациент восемь раз.

Необходимо отметить, что число пациентов с повторными госпитализациями в группе АПР было относительно более высоким (6,9%), чем в группе ДЕЛ (3,9%), но данный факт, по-видимому, связан с большей продолжительностью психотического расстройства. Статистически значимых отличий по числу повторных госпитализаций между группами ДЕЛ и АПР найдено не было (критерий $\chi^2=1,8$, $p=0,4$).

Также у части пациентов было несколько госпитализаций с разными диагнозами. Так у 25 пациентов с делирием были повторные госпитализации в связи с СОАН. 21 пациент с АПР также повторно проходили лечение с СОАН. У 21 пациента с ДЕЛ были повторные поступления с АПР, причем один из пациентов с ДЕЛ проходил лечение в 2022 г. трижды, по поводу ДЕЛ, АПР и СОАН. У одного из пациентов с СОАС было повторное поступление с ДЕЛ. У одного из пациентов с ДЕЛС также было еще одно поступление с ДЕЛ. У другого пациента с ДЕЛС было две повторных госпитализации, обе с АПР. Один из пациентов с ДЕЛС проходил лечение еще 4 раза – один раз с ДЕЛ и три раза с СОАН. Возможность развития разных форм СОА требует отдельного рассмотрения, этот вопрос был изучен в ходе клинических исследований.

Распределение пациентов с неосложненным СОА, с ДЕЛ, с АПР и СОАС по полу и возрасту отражено на Рисунках 1, 2, 3 и 4.

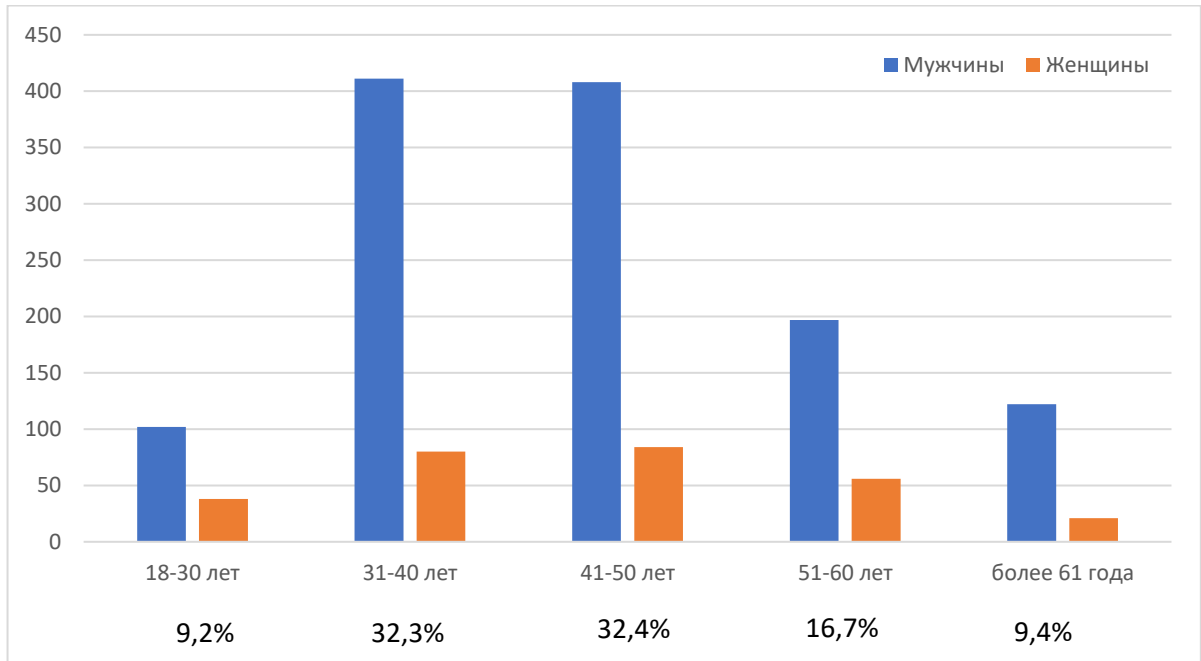


Рисунок 1 - Распределение пациентов с неосложненным СОА по полу и возрасту

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.

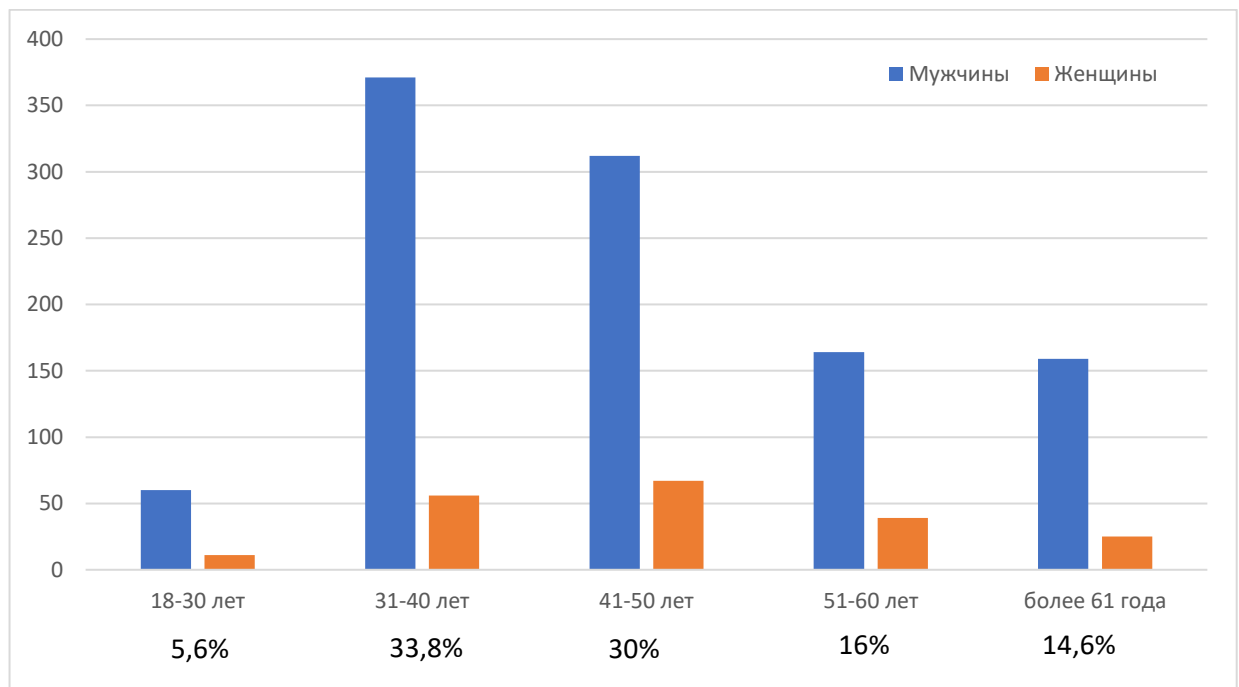


Рисунок 2 - Распределение пациентов с алкогольным делирием по полу и возрасту

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 $\chi^2=0,49$, $p=0,5$).

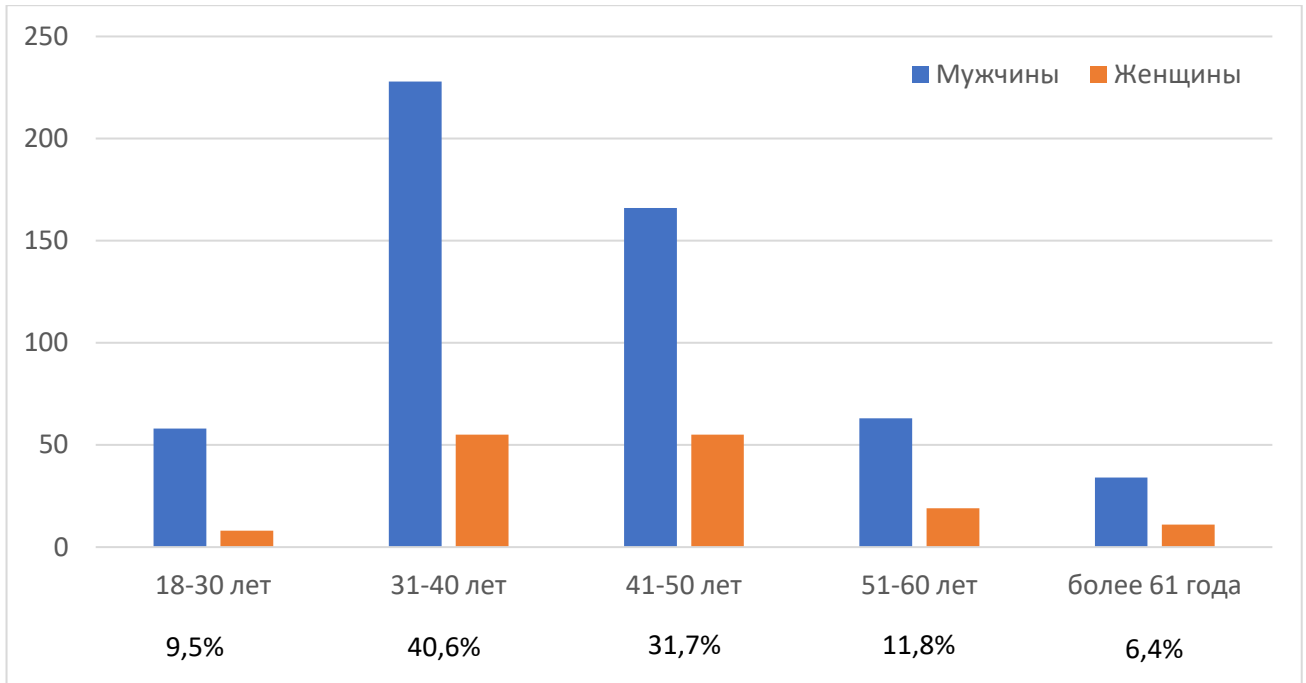


Рисунок 3 - Распределение пациентов с алкогольными психотическими расстройствами по полу и возрасту

В группе пациентов с АПР преобладали пациенты в возрасте 31-40 лет, т.е. пациенты этой группе были несколько 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 $\chi^2=2,59$, $p=0,1$).

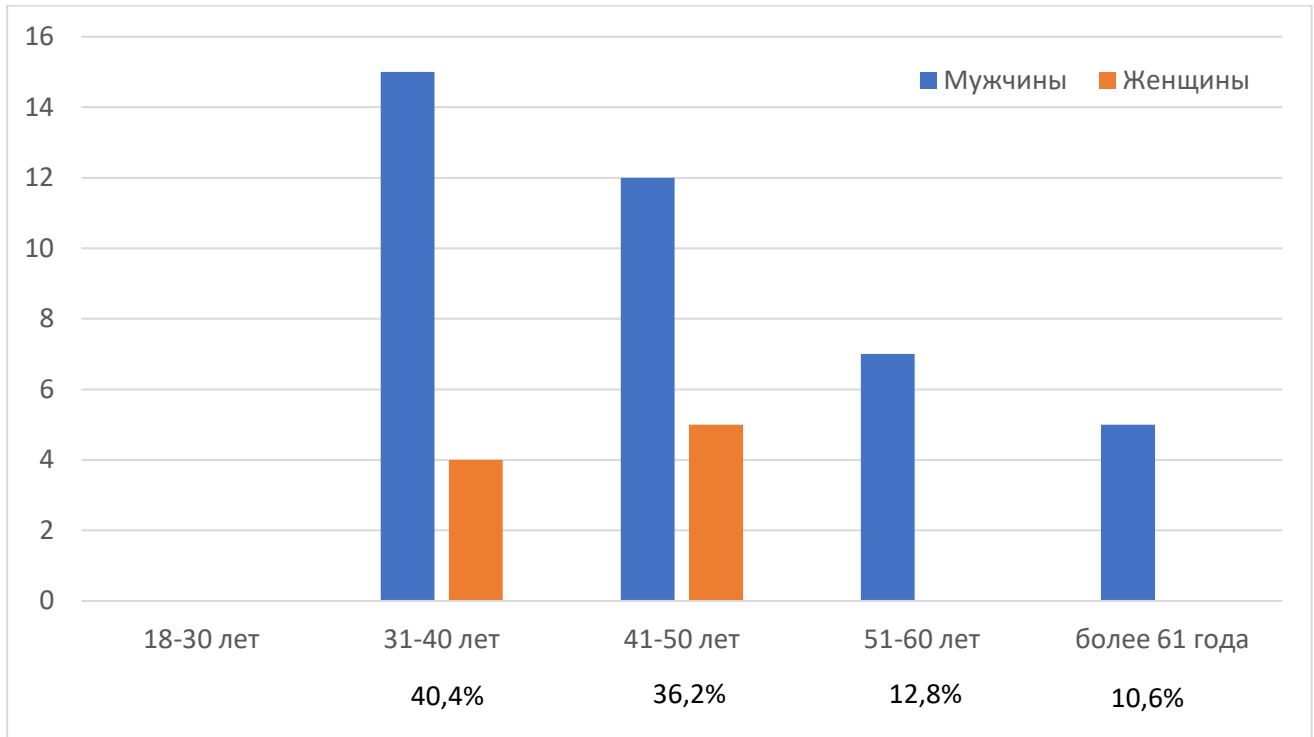


Рисунок 4 - Распределение пациентов с алкогольными судорожными припадками по полу и возрасту

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.

3.1.3. Влияние социальных факторов на развитие различных форм синдрома отмены алкоголя

Было проведено исследование социальных условий пациентов с различными формами СОА. Социальный статус оценивался как хороший при наличии у пациента жилья, семьи и работы, как удовлетворительный – при наличии одного или двух признаков из трех. Социальный статус оценивался как

неудовлетворительный при отсутствии всех трех признаков. Распределение пациентов по социальному статусу в исследуемых группах представлен в Таблице 1.

Таблица 1 - Социальный статус пациентов с различными формами СОА

Группа	СОАН	ДЕЛ	АПП	СОАС+ДЕЛС
Социальный статус				
Хороший, %	23,4	27,4	25,4	28,1
Удовлетворительный, %	70,3	68,9	67,2	67,3
Неудовлетворительный, %	6,3	3,7	7,4	4,6

Хотя статистически значимых отличий в социальном статусе между группами не выявлено, было отмечено относительно низкое количество пациентов с неудовлетворительным социальным статусом в группе пациентов с ДЕЛ. Возможно, это связано с истощением у данной группы пациентов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что приводит к ее меньшей реактивности.

3.1.4. Влияние тяжести хронической алкогольной интоксикации на развитие различных форм синдрома отмены алкоголя

Было проведено исследование влияние токсического фактора на развитие различных форм СОА. Оценивалось количество абсолютного алкоголя, потребляемого пациентами сравниваемых групп в сутки во время предшествующего госпитализации запоя, его продолжительность и состав напитков, употребляемых пациентами во время запоев. Полученные результаты отражены в Таблице 2.

Таблица 2 - Количество потребляемого в сутки алкоголя и продолжительность запоя у пациентов сравниваемых групп

Группа	СОАН	ДЕЛ	АПР	СОАС+ДЕЛС
Характеристики запоя				
Количество потребляемого в сутки абсолютного алкоголя, мл	Me140 q140/Q200	Me210 q140/Q280	Me180 q130/Q280	Me220 MU* q160/Q290
Продолжительность запоя, дни	Me6 q4/Q12	Me30 MU* q14/Q90	Me38 MU* q14/Q90	Me30 MU* q14/Q90
Состав алкогольных напитков: 1 -водка, 2 – пиво, 3 -водка и пиво, 4 - вино, %	1 – 50 2 – 5,6 3 – 11,1 4 – 33,3	1 – 96,3 χ^2 * 2 – 1,1 3 – 2,6	1 – 81 χ^2 * 2 - 4,8 3 - 14,2	1 – 82,3 χ^2 * 2 - 1,2 3 – 16,5
Примечание: MU – критерий Манна-Уитни, χ^2 – критерий Пирсона, *- отличия с группой СОАН статистически значимы (p<0,05)				

Полученные данные не отличаются большой точностью, поскольку большинство пациентов после тяжелого запоя не всегда могут адекватно оценить степень своего пьянства. Данные, полученные от родственников тоже не всегда истинны, т.к. многие из них склонны к преувеличению. Тем не менее, сопоставив данные, полученные из обоих источников. можно утверждать, что при развитии алкогольных судорожных припадков, по-видимому, имеет значение как количество потребляемого алкоголя, так и продолжительность запоя. При этом у пациентов с ДЕЛ и АПР основное значение имеет продолжительность хронической алкогольной интоксикации.

Состав потребляемых спиртных напитков в сравниваемых группах очень сильно отличался. Так, оказалось, что значительная часть пациентов в группе СОАН предпочитала вино, тогда как среди пациентов с осложненными формами СОА подавляющее число пациентов употребляли водку. При этом среди пациентов с АПР было больше предпочитающих водку вместе с пивом или только пиво. В группе пациентов с судорожными припадками было много пациентов, предпочитающих водку с пивом.

Обсуждение результатов проведенного исследования.

Распространенность всех форм СОА среди всего населения Москвы составила 0,03%, что более чем на два порядка меньше, чем распространенность в США по данным R. Caetano и соавт. (1998 г.) – 0,5% [25]. Распространенность СОА среди пациентов с алкогольной зависимостью составила 7,15%, что более чем на порядок ниже, чем по данным R. Caetano и соавт. – 86%. Такую существенную разницу можно объяснить тем, что исследователи в США основывались на данных опросов, и в их статистику были включены пациенты как с СОА, так и с похмельем. С другой стороны, далеко не все пациенты с СОА в Москве получали медицинскую помощь в стационарах ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ». В Москве, как и в России в целом распространена практика «выведения из запоя на дому», существуют и частные наркологические клиники, в которых также проводится лечение СОА. Поскольку в государственные клиники обращаются преимущественно пациенты с выраженными абстинентными расстройствами, а также практически все тяжелые пациенты с СОА, можно утверждать, что полученные данные хорошо отражают ситуацию с распространенностью в Москве преимущественно осложнённых форм синдрома отмены алкоголя. Этот факт подтверждается их очень большой представленностью в выборке – 1985 человек (ДЕЛ, АПР и состояния отмены с судорогами). Пациентов, госпитализированных с СОАН, было меньше – 1504 человек. Данные о распространенности тяжелых форм СОА в Москве соответствуют общемировым трендам [150].

Было найдено следующее соотношение тяжелых форм СОА: больше всего было госпитализировано пациентов с ДЕЛ, примерно в 2 раза меньше с АПР, и в 26 раз меньше с судорожными формами синдрома отмены. По сравнению с данными большинства ранее проведенных исследований распространенность АПР оказалась существенно выше, а алкогольных судорожных припадков – значительно ниже. С учетом мощности выборки можно утверждать, что данные о соотношении ДЕЛ и АПР, полученные в настоящем исследовании, являются наиболее приближенными к действительности. Количество же алкогольных припадков, по-видимому, является заниженным, поскольку такие пациенты могли не обращаться за

медицинской помощью после пережитого припадка, или обратиться за помощью к неврологу.

По возрасту группы существенно не отличались, по половому составу тоже: во всех группах соотношение мужчин и женщин составляло примерно 4:1.

Социальный статус пациентов не оказывал существенного влияния на развитие той или иной формы СОА.

Количество алкоголя, потребляемого во время запоя, оказалось статистически значимо выше только у пациентов с алкогольными делириями, осложненными судорожными припадками. У всех пациентов с осложненными формами СОА продолжительность запоев была значительно большей. Все пациенты с осложненными формами СОА употребляли преимущественно крепкие напитки, но среди пациентов с АПР и алкогольными судорожными приступами было довольно много употреблявших одновременно пиво и водку (14 и 16% соответственно, для сравнения, пациенты с ДЕЛ – 2,6%). Данные факты не являются подтверждением того, что предпочтение крепкого алкоголя или сочетания водки и пива приносит особенный вред, а употребление слабоалкогольных напитков или вина не приводит к развитию тяжелых форм СОА. Наиболее существенный вклад в их развитие, несомненно, вносит именно продолжительность запоев, а в случаях развития алкогольных судорожных припадков – и большее количество потребляемого алкоголя.

3.2. Биохимические показатели у пациентов с различными формами синдрома отмены алкоголя

С целью выявления биохимических маркеров было проведено пилотное исследование различных биохимических показателей у пациентов сравниваемых групп. Были исследованы все доступные по данным медицинской документации лабораторные показатели, включенные в клинический, биохимический анализы крови, анализ кислотно-щелочного состояния крови и анализ мочи. После проведенного исследования часть параметров перестали рассматриваться как

маркеры-кандидаты, т.к. существенных отличий между группами найдено не было [151].

3.2.1. Результаты скринингового исследования, направленного на выявление маркеров развития тяжелых форм синдрома отмены алкоголя

В исследование было включено 567 пациентов, из них в группу с алкогольным делирием (ДЕЛ) – 393 человек, в группу с неосложненным синдромом отмены алкоголя (СОАН) – 113 человек, с психотическими расстройствами вследствие потребления алкоголя (АПР) – 56 человек, с синдромом отмены алкоголя, осложненным судорожными припадками (СОАС) – 19 человек, и в группу пациентов с алкогольными делириями, осложненными судорожными припадками (ДЕЛС) – 26 человек. Забор крови для исследований проводился у пациентов всех групп на 2-3 сутки отмены алкоголя, утром, до приема пищи и получения фармакотерапии. Параметры, признанные в ходе пилотного исследования маркерами-кандидатами, были изучены и проанализированы в ходе скринингового исследования, результаты представлены в Таблице 3.

Таблица 3 - Результаты исследования лабораторных показателей в сравниваемых группах

Диагноз	ДЕЛ	СОАН	АПР	СОАС	ДЕЛС	Значимость отличий (p) критерий Н
Показатель						
рН	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
рvO ₂ , мм. рт. ст.	Me45 q35/Q57,7	Me41 q32/Q55	Me38 27,8/53,3	Me66 q46/Q112	Me46 q38,7/Q116	0,057
рvCO ₂ , 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
Эритроциты, x 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, x 10 ⁹	Me123 q90/Q171	Me202,5 q161/Q234	Me162 Q67/238	Me138 q107/Q208	Me118 q70/Q140)	<0,001
Лейкоциты, x 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

Продолжение Таблицы 3

Диагноз	ДЕЛ	СОАН	АПР	СОАС	ДЕЛС	Значимость отличий (p) критерий Н
Показатель						
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
Мочевина, ммоль/л	Me4,34 q2,9/Q6,3	Me3,88 q2,72/Q5,29	Me5,7 q3,16/Q5,95	Me3 q2,19/Q4,8	Me4,1 q3/Q6,3	0,051
Креатинин, мкмоль/л	Me86 q72,3/Q101	Me87 q78/Q99	Me91 q78/Q102	Me74,5 q58,3/Q85,8	Me80,3 q49,5/93,8	0,045
Амилаза, ЕД/л	Me52 q35/Q70,3	Me53,25 q35,28/Q63,5	Me54,3 q27,2/Q73,4	Me52,55 q32,85/Q93,67	Me75,8 q59,9/Q97,5	0,084
Лактат, ммоль/л	Me1,95 q1,5/Q2,55	Me1,6 q1,3/Q2,1	Me1,73 q1,4/Q2,3	Me1,97 q1,61/Q2,57	Me1,84 q1,43/Q2,37	0,174
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 – аспаратаминотрансфераза						

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.

Результаты проведенного исследования по выявлению маркеров развития ДЕЛ приведены в Таблице 4.

Таблица 4 - Результаты логистического анализа статистически значимых данных для выявления маркеров развития алкогольного делирия

В			Среднекв. ошибка	Вальд	Ст. свободы	Знач. р	Exp (В)
Шаг 1а	Тромбоциты	0,028	0,005	35	1	<0,001	1,028
	Константа	-4,7	11,155	12,1	1	<0,001	0,009
Шаг 1б	Тромбоциты	0,014	0,006	6,6	1	0,001	1,027
	Натрий	0,233	0,081	8,2	1	<0,001	1,207
	Константа	-30,23	8,2	14,2	1	0,003	<0,001

Примечание: дальнейшие итерации не проводились, так как оценки параметров изменились менее, чем на 0,001

Полученная регрессионная модель оказалась статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации R^2 Найджелкерка 0,58, модель определяет 58% дисперсии вероятности.

После анализа полученных результатов был сделан вывод о том, что вероятность развития делирия повышается при снижении уровней натрия и тромбоцитов крови, остальные параметры менее чувствительны [151].

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 – 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).

Несмотря на то, что остальные параметры, значимо отличающиеся между группами: количество эритроцитов, уровень трансаминаз, глюкозы, парциальное давление углекислого газа венозной крови ($p\text{vCO}_2$) не оказались прогностически важными, тем не менее их анализ также необходимо провести. При парных сравнениях средних значений этих 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.

Был проведен корреляционный анализ для выявления связей между исследуемыми показателями в группе ДЕЛ, где метаболические отличия были доказаны.

Были обнаружены следующие корреляции.

Уровень калия при развитии ДЕЛ снижался при росте рН крови (коэффициент корреляции Спирмена $\rho = -0,31$; $p < 0,001$), Рисунок 5.

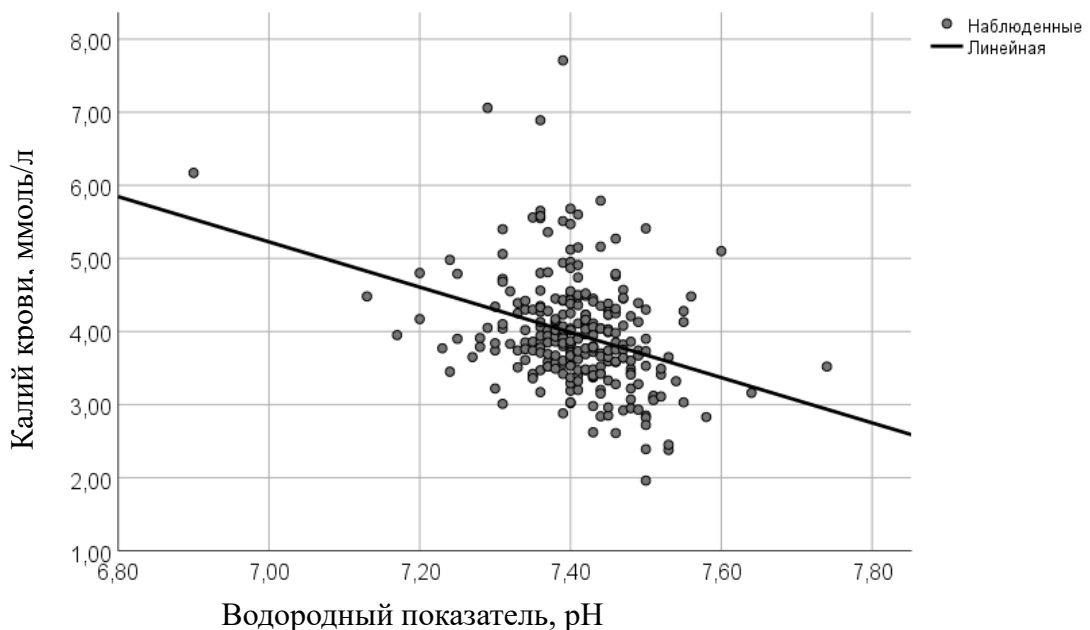


Рисунок 5 - Связь уровня калия и водородным показателем у пациентов с алкогольным делирием

Связь уровней рН и калия крови при ДЕЛ являлась обратной: гипокалиемия сочеталась с алкалозом.

Была также найдена обратная корреляционная связь между уровнем калия в крови и избытком/недостатком оснований ($\rho = -0,29$; $p < 0,001$), Рисунок 6.

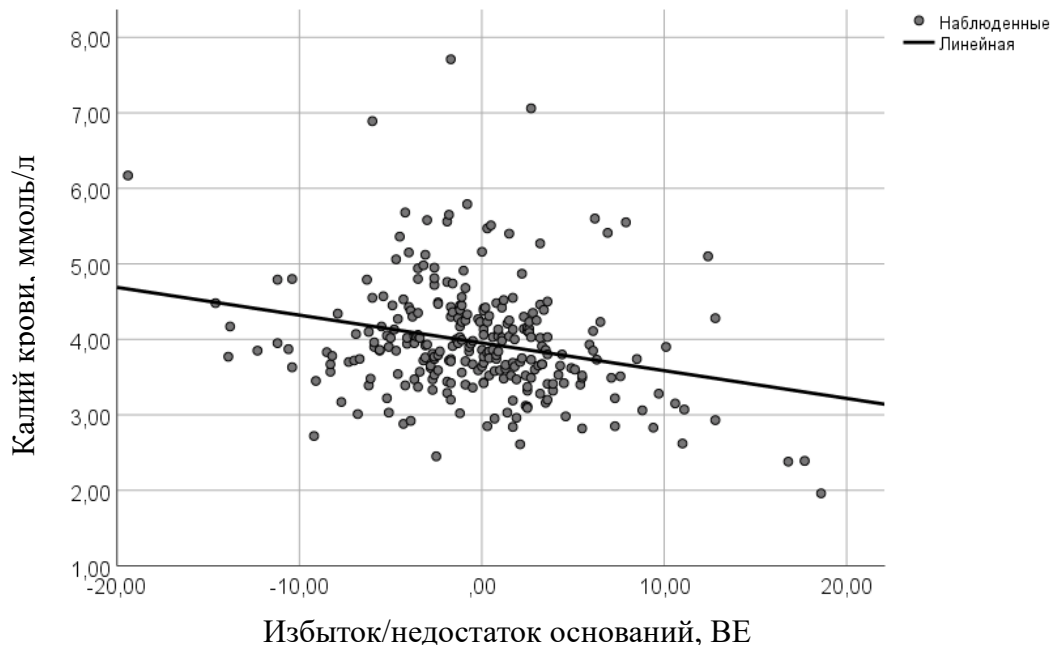


Рисунок 6 - Связь уровня калия с избытком/недостатком оснований у пациентов с алкогольным делирием

На Рисунке 6 видно, что снижение уровня калия крови ведет к переходу ацидотического состояния к нарастающему алкалозу.

Известно, что гипокалиемия тесно связана с метаболическим алкалозом, поскольку калий может замещаться во внутриклеточном пространстве ионами водорода [178].

Была обнаружена прямая связь между уровнями натрия и калия крови ($\rho=0,17$; $p<0,001$), уровнями натрия и хлора ($\rho=0,56$; $p<0,001$). Данный факт можно объяснить тем, что потеря данных ионов происходит одновременно, по причине активации диуреза алкоголем. При этом корреляции между уровнями калия и хлора не было ($\rho=0,12$; $p=0,056$). Это связано с тем, что калий является преимущественно внутриклеточным ионом, тогда как хлор, как и натрий находятся в основном вне клеток.

Была также обнаружена связь между уровнем $pVCO_2$ и количеством тромбоцитов ($\rho=0,11$; $p=0,046$). Были выявлены зависимости между уровнями $pVCO_2$ и глюкозы ($\rho=-0,22$; $p<0,001$), АЛТ ($\rho=-0,19$; $p=0,001$) и АСТ ($\rho=-0,14$; $p=0,014$). Зависимость уровней $pVCO_2$ и глюкозы показана на Рисунке 7.

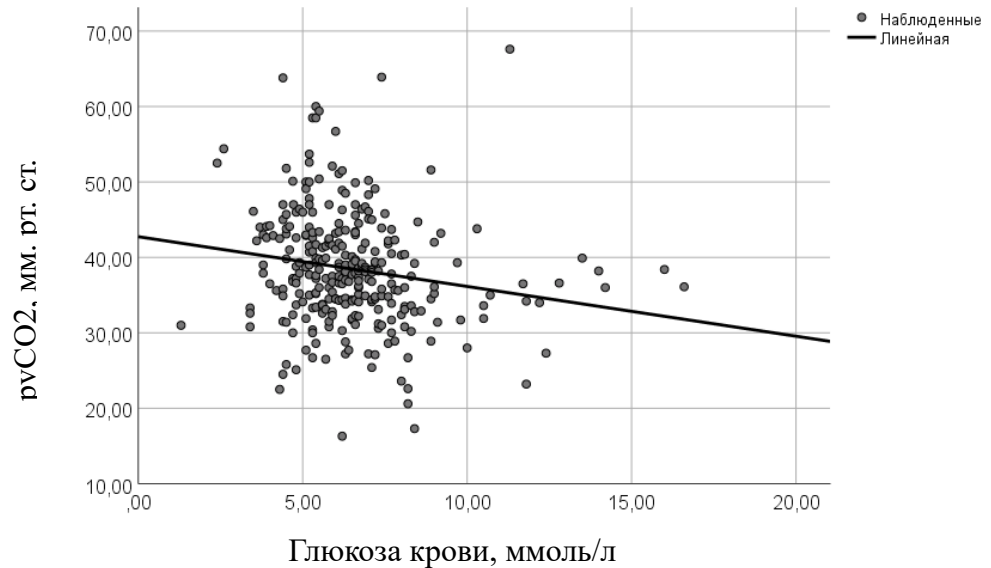


Рисунок 7 - Связь парциального давления углекислого газа в венозной крови и уровня глюкозы у пациентов с алкогольным делирием

Углекислый газ в организме является конечным продуктом окисления биологических субстратов и, таким образом, уровень его парциального давления является производным от уровня энергетического обмена. Снижение уровня $pvcO_2$ может быть связано с несколькими факторами: недостатком кислорода или энергетических субстратов, или с нарушением механизмов окисления в митохондриях. Кислородной недостаточности у пациентов с ДЕЛ нет: напряжение кислорода в венозной крови у них оказалось даже выше, чем у пациентов с СОАН, более высоким был и уровень глюкозы. Еще одной причиной снижения $pvcO_2$ при ДЕЛ может быть гипервентиляция вследствие психомоторного возбуждения. Действительно, такая связь существует: при нарастании возбуждения, которое оценивалось с помощью шкалы RASS, уровень $pvcO_2$ снижался ($\rho=-0,22$; $p<0,001$), Рисунок 8.

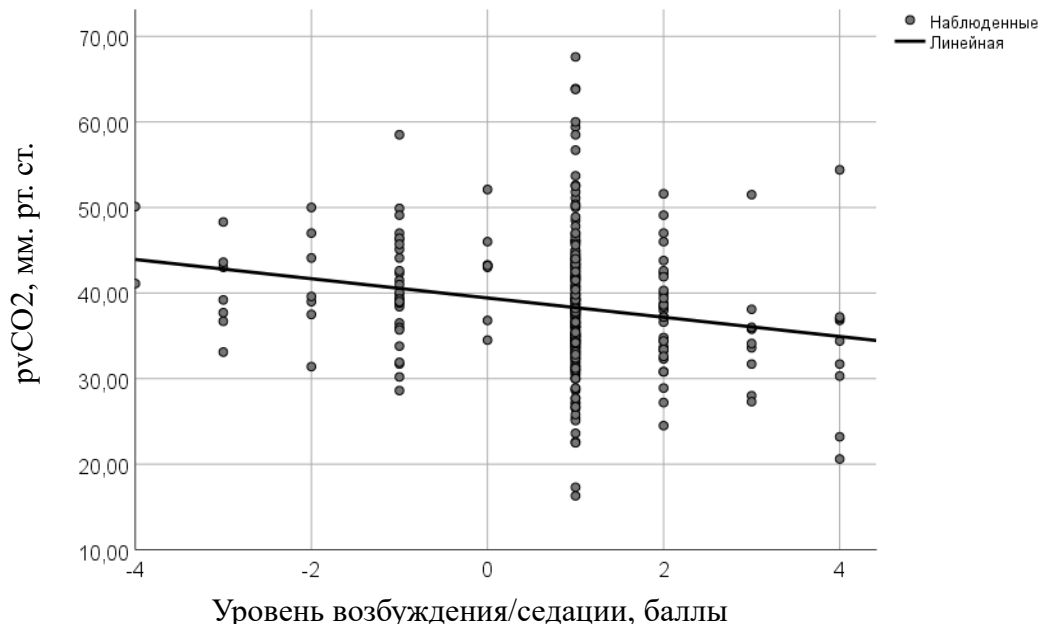


Рисунок 8 - Связь парциального давления углекислого газа в венозной крови и уровня возбуждения седации по шкале RASS у пациентов с алкогольным делирием

Однако корреляции между парциальным давлением кислорода в венозной крови и уровнем возбуждения/седации найдено не было ($\rho=0,07$; $p=0,26$), Рисунок 8.

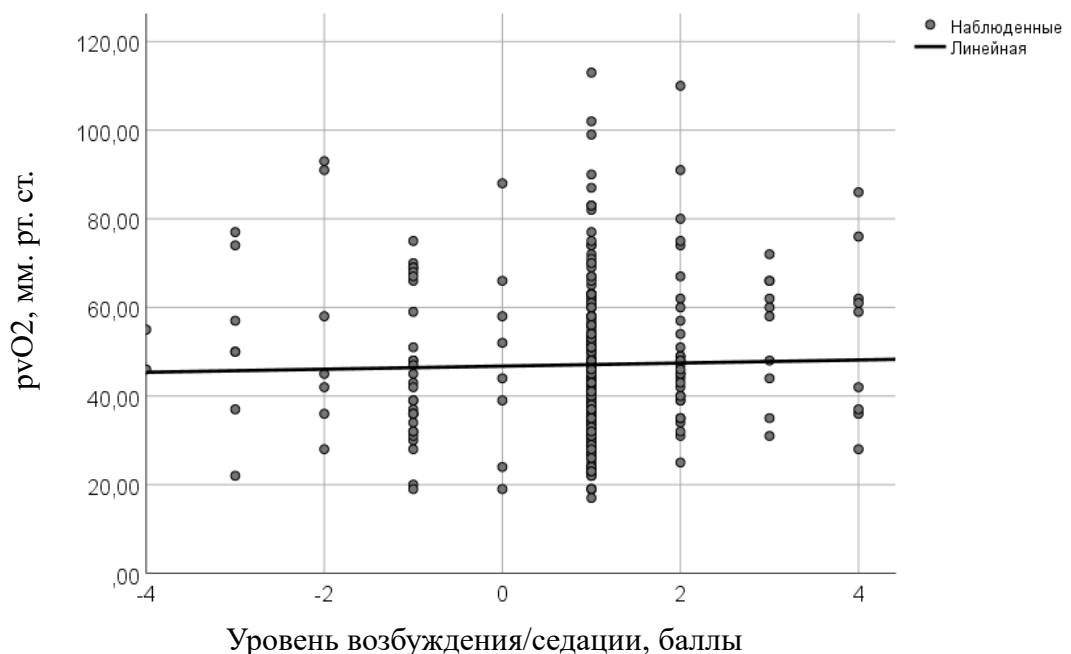


Рисунок 9 - Связь парциального давления кислорода в венозной крови и уровня возбуждения/седации по шкале RASS у пациентов с алкогольным делирием

Следовательно, потребление кислорода при развитии ДЕЛ лимитировано в основном метаболическими причинами, т.е. степенью нарушений энергетического обмена. Его падение приводит к снижению выработки углекислого газа, а

наблюдаемое снижение $pvCO_2$ обусловлено как ростом легочной вентиляции, так и снижением энергетического обмена. Повышение уровня трансаминаз при снижении напряжения углекислого газа в венозной крови, таким образом, можно объяснить повреждением клеток в условиях тканевой гипоксии.

Была обнаружена связь между тяжестью делириев, определенной по шкале Араше-II и избытком/недостатком оснований ВЕ. Функция зависимости между данными показателями оказалась квадратичной ($R^2=0,031$; $p=0,026$), Рисунок 10.

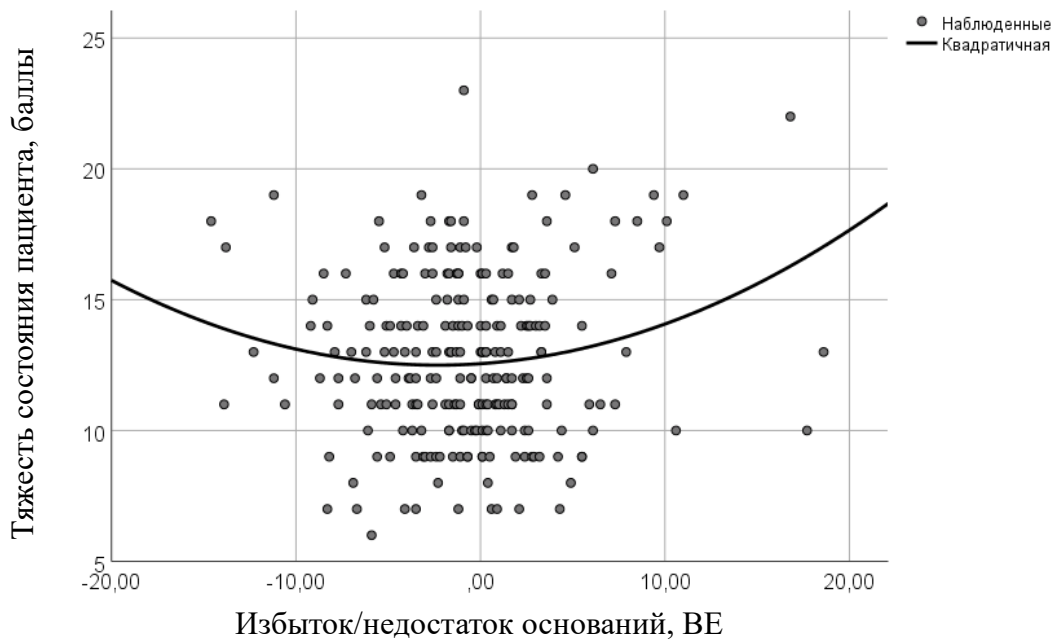


Рисунок 10 - Связь тяжести состояния пациентов (баллы по шкале Араше-II) и избытком/недостатком оснований (ВЕ) у пациентов с алкогольным делирием

На Рисунке 10 видно, что у пациентов с тяжелыми делириями наблюдались выраженные нарушения кислотно-щелочного состояния, как в сторону метаболического ацидоза, так и алкалоза. Накопление кислых продуктов обмена, проявляющееся в виде метаболического ацидоза, связано с нарушением энергетического обмена и накоплением недоокисленных продуктов, тогда как метаболический алкалоз тесно связан с электролитным дисбалансом, в первую очередь с гипокалиемией. Показательно, что при нарастании как ацидоза, так и алкалоза наблюдается нарастание тяжести поражения сознания – переход от гиперактивного делирия к смешанному и гипоактивному, а затем к аменции.

Возрастные особенности метаболизма при развитии алкогольного делирия.

Продолжительность ДЕЛ оказалось связана с возрастом пациентов ($\rho=0,3$; $p=0,001$), зависимость между этими показателями показана на Рисунке 11.

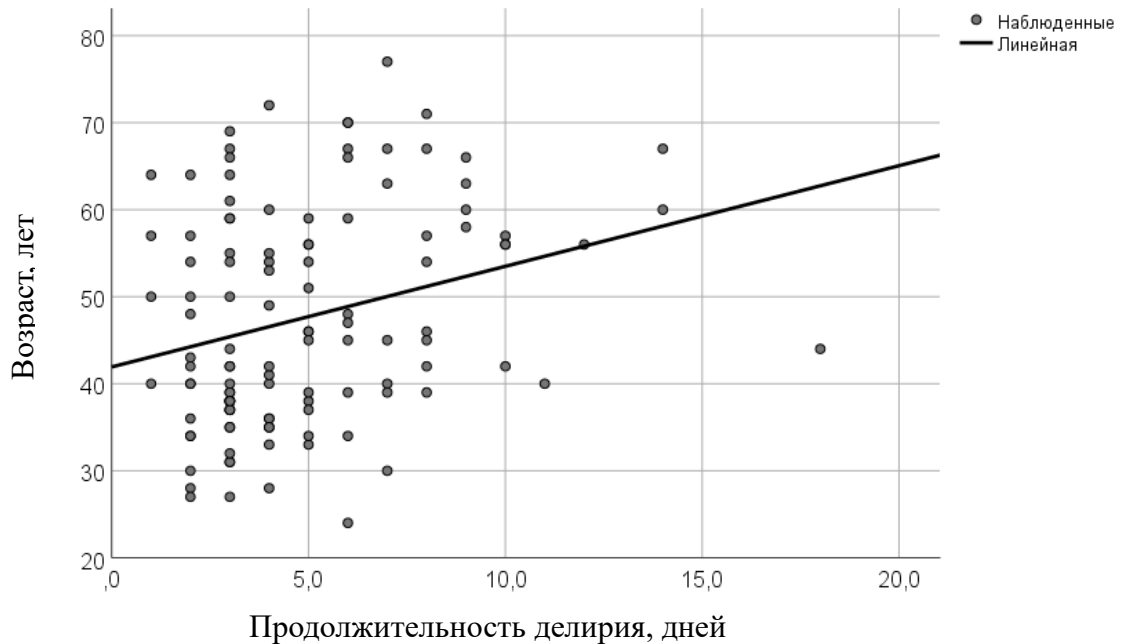


Рисунок 11 - Зависимость между возрастом пациентов и продолжительностью алкогольного делирия

Этот факт демонстрирует снижение компенсаторных возможностей у пожилых пациентов. Об этом же свидетельствует корреляция между возрастом и АЛТ ($\rho=-0,33$; $p<0,001$) и АСТ ($\rho=-0,36$; $p<0,001$).

Была обнаружена зависимость возраста пациентов с ДЕЛ и количества тромбоцитов ($\rho=0,16$; $p=0,005$), Рисунок 12.

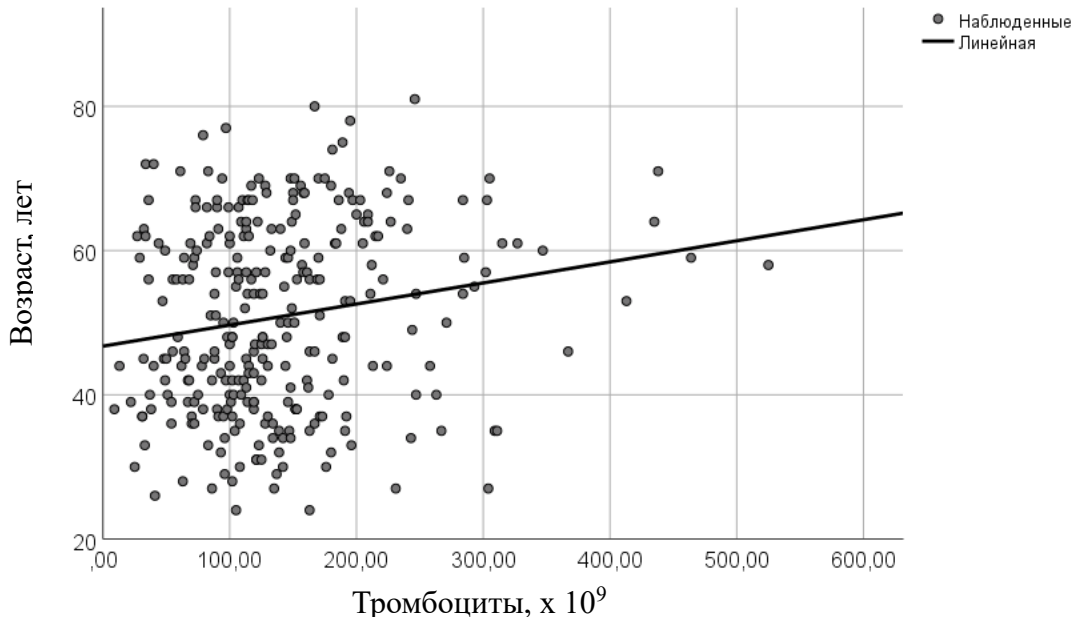


Рисунок 12 - Зависимость между возрастом пациентов с алкогольным делирием и количеством тромбоцитов

Практически такая же связь существует между возрастом и уровнем калия крови ($\rho=0,14$; $p=0,019$), Рисунок 13.

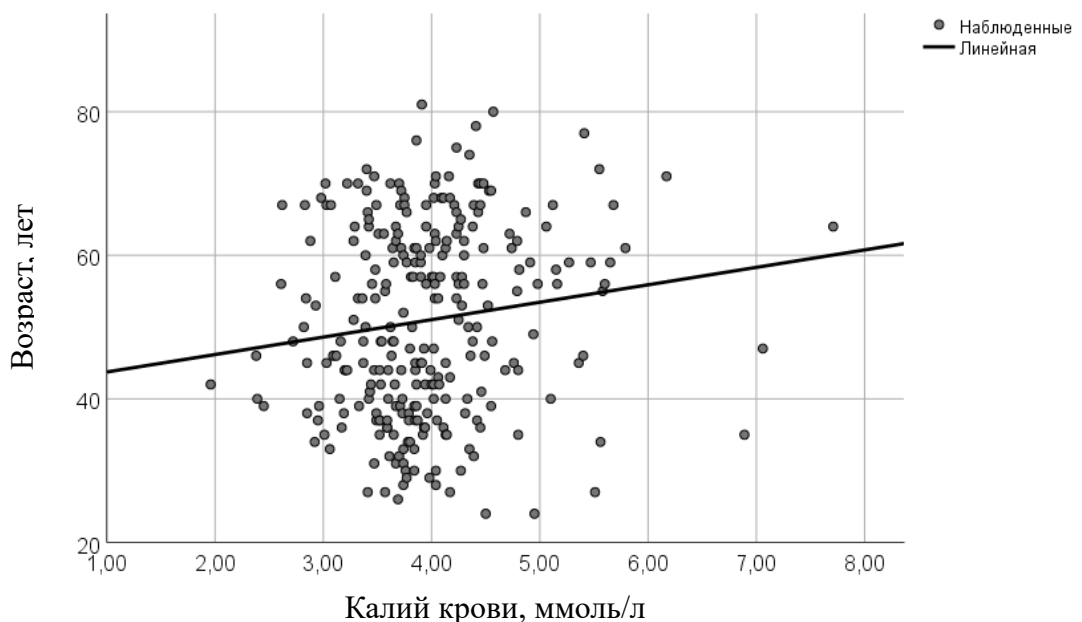


Рисунок 13 - Зависимость между возрастом пациентов с алкогольным делирием и уровнем калия крови

Были также найдены обратные корреляции между возрастом, АЛТ ($\rho=-0,33$; $p<0,001$) и АСТ ($\rho=-0,36$; $p<0,001$), что подтверждает меньшую степень выраженности метаболических нарушений у возрастных пациентов с алкогольными делириями. Существование зависимости возраста пациентов с ДЕЛ, количества тромбоцитов и уровня калия крови подтверждает, что компенсаторные

возможности с возрастом снижаются: вероятность развития алкогольного делирия у пожилых людей повышена даже при относительно небольших метаболических расстройствах.

Гендерные особенности метаболизма при развитии алкогольного делирия.

Мужчины и женщины с ДЕЛ отличались только по уровню калия крови. Результаты сравнительного анализа этого показателя представлена в Таблице 5.

Таблица 5 - 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)

Различие оказалось статистически значимым: $MU=45$, $p=0,035$. Данный факт свидетельствует, что женщины менее чувствительны к метаболическим расстройствам, возникающим вследствие употребления алкоголя, т.к. делирий у них развивается на фоне более выраженной гипокалиемии.

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 [179]. Длительные запои приводят к значимому снижению уровня натрия, что, в свою очередь, приводит к снижению осмоляльности плазмы и падению объема циркулирующей крови (ОЦК). При отмене алкоголя вазопрессин начинает вырабатываться, но повышение артериального давления, связанного с низким ОЦК и симпатикотонией, вызывает рост активности предсердного натрийуретического гормона, поэтому потеря натрия при развитии СОА не прекращается [180]. Снижение уровня калия, который находится преимущественно в клеточном матриксе объяснить сложнее. Гипокалиемия у пациентов с СОА наблюдалась многими исследователями, и ее, как правило, связывали с потерями при рвоте, диарее и алиментарной

недостаточностью [181]. Тем не менее низкие уровни калия при СОА – явление очень распространенное, например, М. Elisaf и соавт. (2002 г.) наблюдали ее у 50 % пациентов с алкогольной абстиненцией. Такую распространенность нельзя объяснить только и преимущественно этими причинами. Поэтому ими было высказано предположение о снижении уровня калия при СОА в связи потерями магния [182]. Уровни магния и калия действительно коррелируют, но первичность гипомагниемии не очевидна.

Низкий уровень калия ранее был отмечен в ряде научных исследований при развитии не только ДЕЛ, но и судорожных припадков [44]. Кроме того, в одной из работ D. Ignjatovic-Ristic и соавт. (2013 г.) была продемонстрирована связь между уровнем гипокалиемии и смертностью пациентов с ДЕЛ [183]. Nardoni A. и соавт. (1982 г.) также наблюдали гипокалиемию у пациентов при развитии ДЕЛ, при этом уровень калия в моче не повышался [184]. Авторы предположили, что причиной гипокалиемии при ДЕЛ является активация симпато-адреналовой системы, и такая связь, по-видимому, существует [185]. Моноамины активируют мембранную Na^+/K^+ -АТФазу, это приводит к накоплению калия внутри клетки и выведению натрия в межклеточное пространство, что, в свою очередь, снижает порог возбуждения нейронов, являющегося, по-видимому, одним из важных механизмов развития ДЕЛ. Тем не менее данная гипотеза не объясняет одностороннюю направленность изменений уровней натрия и калия у пациентов с алкогольным делирием.

Между тем, 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 [186]. 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 внутри и вне клеток формирует порог возбуждения нейронов и влияет на продолжительность периода

рефрактерности, дефицит основных электролитов приводит к переходу нервной системы в состояние неустойчивого равновесия. При этом дисбаланс натрия и калия в сочетании с их дефицитом 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 – до 75% потребления аденозинтрифосфата (АТФ) клеткой [187]. Потери калия приводят к постепенному нарастанию избытка оснований (поскольку калий конкурирует с протонами в дистальных каналцах) 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 парциального давления кислорода в венозной крови. Наиболее вероятно, что основной причиной снижения энергетического обмена при СОА, является ингибирование системы цитохромов АТФ-синтазы ацетальдегидом [188].

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 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 [189]. Это объясняет развитие тромбоцитопении, которую мы наблюдаем при осложненных формах синдрома отмены алкоголя. Полученные данные в отношении тромбоцитопении, гипокалиемии и гипонатриемии при развитии ДЕЛ подтверждают результаты исследований, проведенных Л.Н. Галанкиным и соавт. (2004 г.) и A. Silczuk и соавт. (2020 г.) [87, 91].

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 активному распространению возбуждения в ЦНС и развитию поражения сознания. Поэтому возбуждение при АПР носит локальный характер, проявляясь в виде феноменов обманов восприятия (чаще всего в виде слуховых галлюцинаций), 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.

3.2.2. Результаты проспективного исследования метаболических показателей как предикторов развития алкогольного делирия

Данное исследование проводилось с целью выявления объективных показателей, при изменении которых можно выделить группы риска развития тяжелых форм СОА, в особенности ДЕЛ. Это связано как с наиболее высокой распространенностью этого тяжелого, наиболее опасного для жизни состояния, так и с тем фактом, что у части пациентов психоз развивается уже после поступления в стационар. Пациенты же с АПР, в подавляющем большинстве случаев, поступали в наркологическую больницу уже с развернутым психозом. Варианты СОА с судорожными припадками также очень важно уметь прогнозировать, но в наркологической практике они достаточно редки, их слишком мало, чтобы выявить предикторы в ходе проспективного исследования. Тем не менее удалось провести сравнительное исследование между группами и выявить если не предикторы, то ранние признаки развития АПР и алкогольных судорожных припадков.

После проведения сплошной выборки пациентов, принятых на лечение в клинические филиалы ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ» в исследование с

остаточными явлениями алкогольной интоксикации и с начальными признаками отмены алкоголя были приняты в исследование 841 человек. У части этих пациентов (5,3%) развился ДЕЛ, у большинства – СОАН. В соответствии с критериями включения и невключения в группу ДЕЛ было включено 53, а в группу СОАН – 78 человек. Группы были синхронизированы по таким важным показателям, как возраст, продолжительность алкогольной болезни, продолжительности запоев, количеству потребляемого алкоголя. По гендерному составу группы синхронизировать не удалось, в группе ДЕЛ было больше мужчин, пациенты в этой группе имели несколько лучший социальный статус, что подтверждает данные, полученные в ходе скринингового исследования метаболических показателей. Запой в группе ДЕЛ были более продолжительными, при этом в группу СОАН не вошли пациенты с продолжительностью запоев менее 7 дней, чтобы исключить из сравнения пациентов с легкими проявлениями СОА.

Забор крови для проведения лабораторных анализов проводился сразу же после поступления пациентов в отделения, до назначения им фармакотерапии. Таким образом была реализована возможность оценки именно предиктивных данных, полученных до начала проявления выраженных абстинентных расстройств.

В Таблице 6 приведены результаты проведенного исследования, их сравнение и значимость различий.

Таблица 6 - Результаты проведенного анализа ряда метаболических показателей в основной и контрольной группах

Показатель	ДЕЛ	СОАН	Уровень значимости p, критерий MU
pH	Me7,38 q7,36/Q7,41	Me7,4 q7,37Q7,44	0,006
pV _{O2} , мм.рт. ст	Me35 q23/Q58	41,5 q31/Q56,2	0,19
pV _{CO2} , мм.рт. ст	Me45 q40/Q50	Me41 q39/Q46,3	0,011
Гемоглобин, г/л	Me139 q139/Q149)	Me140 q130,5/Q150,2	0,927
Эритроциты, $\times 10^{12}$	Me4,2 q3,8/Q4,5)	Me4,37 q4/Q4,71	0,072
Тромбоциты, $\times 10^9$	Me129 q88/Q210)	Me190 q155/Q235	0,002
Лейкоциты, $\times 10^9$	Me7 q5,7/Q8,9)	Me8,7q6,1/Q10,9	0,037
Натрий, ммоль/л	Me137 q135/Q140	Me142,5 q140/Q145	<0,001

Продолжение таблицы 6

Показатель	Диагноз	ДЕЛ	СОАН	Уровень значимости p, критерий MU
Калий, ммоль/л		Me3,6 q3,3/Q3,9)	Me4,24 q4/Q4,52	<0,001
АЛТ, ЕД/л		Me66,7 q43/Q96,6)	Me33 q19/Q57	<0,001
АСТ, ЕД/л		Me91,5 q59,6/Q156,8)	Me45 q30,3/Q69,7	<0,001
Глюкоза, ммоль/л		Me4,8 q4,1/Q5,6)	Me4,9 q4,2/Q5,6	0,544
Белок, г/л		Me75,1 q70,2/Q79,6	Me70,2 q66,3/Q74,2	0,003
Мочевина, ммоль/л		Me3,1 q2,1/Q4,7	Me3,9 q2,8/Q5,2	0,026
Креатинин, ммоль/л		Me75,8 q66,5/Q91,5	Me90 q81/Q102	<0,001
Амилаза, ЕД/л		Me40,9 q33,5/Q63	Me57 q39,1/Q64,8	0,2
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 – аспартатаминотрансфераза				

Как видно из приведенных данных, целый ряд метаболических показателей в исследуемых группах значительно отличались, причем отличия некоторых из них (Натрий, Калий, АЛТ, АСТ, Креатинин) статистически были очень значимы ($p < 0,001$).

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 (СрАД).

Построение искусственной нейронной сети имеет ряд преимуществ для выявления предикторов наступления события: этот метод нечувствителен к наличию сильных корреляций между исследуемыми признаками и позволяет корректировать ошибки в измерениях. Выбранная для проведения анализа процедура многослойного перцептрона (Multilayer Perceptron, MLP) создает прогностическую модель для одной целевой переменной (в нашем случае это диагноз) на основании значений переменных факторов [190]. Анализ был проведен

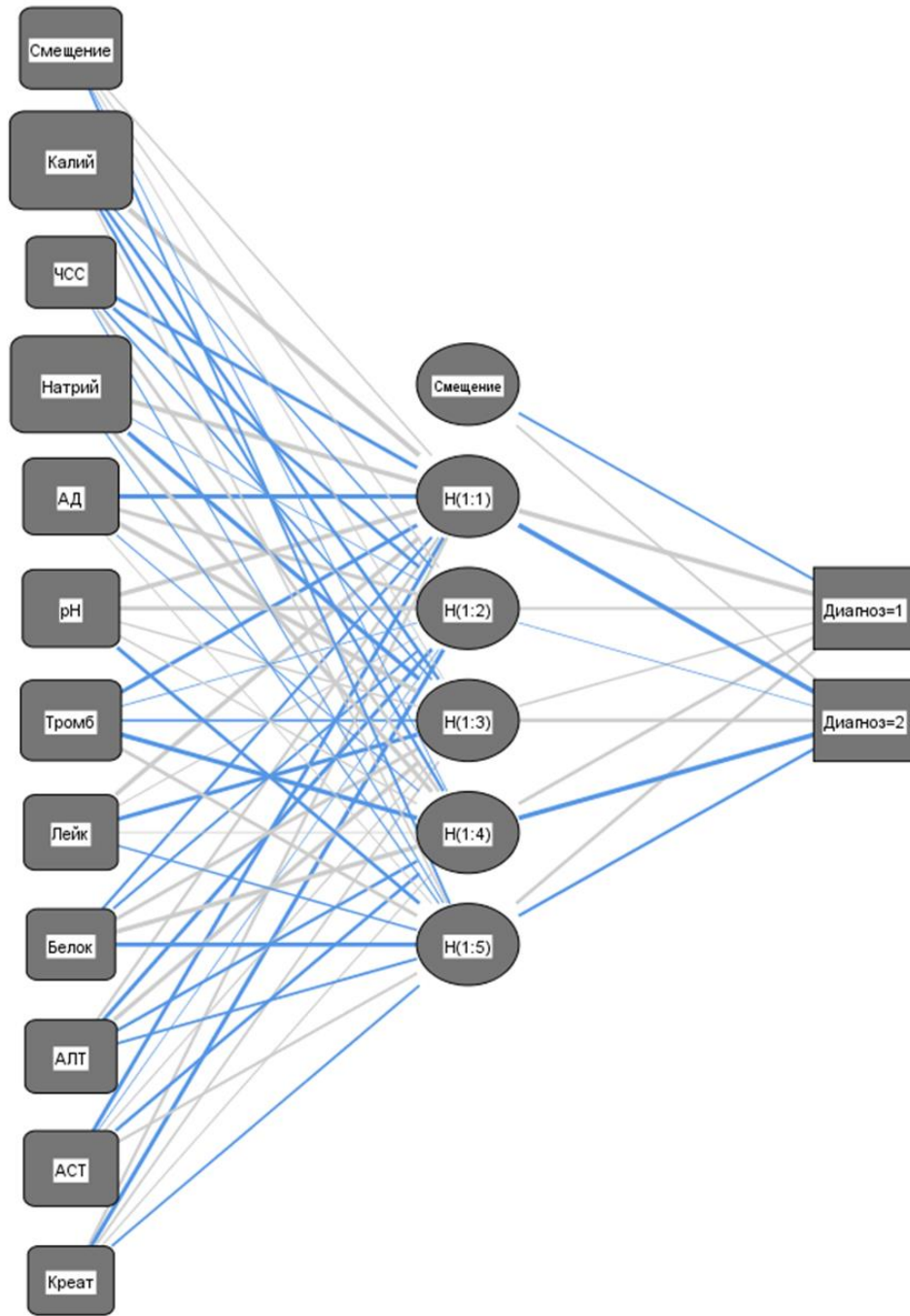
с помощью статистической программы SPSS 26. В Таблице 7 представлена информация о построенной искусственной нейронной сети.

Таблица 7 - Информация о нейронной сети

Входной слой	Ковариаты	1	Калий
		2	ЧСС
		3	Натрий
		4	СрАД
		5	pH
		6	Тромбоциты
		7	Лейкоциты
		8	Белок
		9	АЛТ
		10	АСТ
		11	Креатинин
Функция активации		Гиперболический тангенс	
Зависимые переменные		1	
Скрытые слои	Количество нейронов		2
	Функция активации		Softmax
	Функция ошибки		Перекрестная энтропия
Выходной слой	Функция активации		Softmax
	Функция активации		Softmax

На Рисунке 14 представлена схема проведения анализа нейронной сетью.

— Синаптический вес > 0
 — Синаптический вес < 0



Функция активации скрытого слоя: Гиперболический тангенс

Функция активации выходного слоя: Softmax

Рисунок 14 - Схема проведения анализа искусственной нейронной сетью

На Рисунке 15 представлены ROC-кривые (соотношение чувствительности и специфичности) проведенного нейронного анализа.

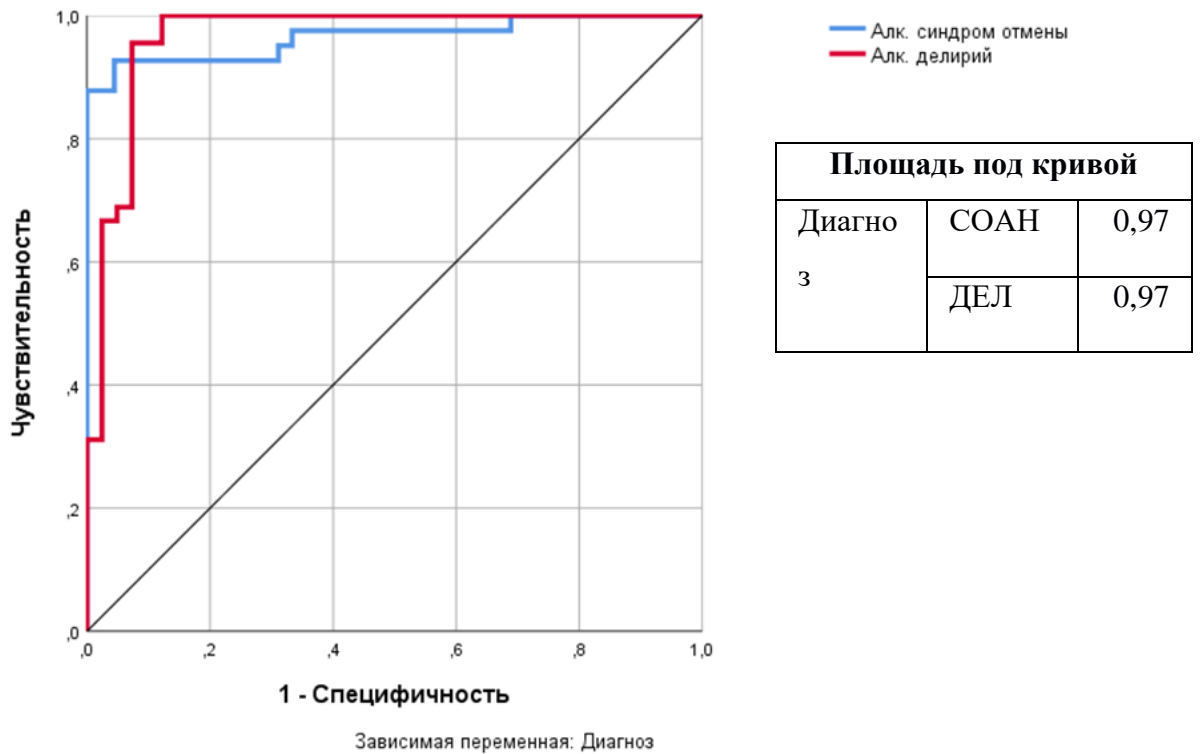


Рисунок 15 - Соотношение специфичности и чувствительности прогностической модели развития делирия с помощью анализа искусственной нейронной сетью

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

На Рисунке 16 представлена нормализованная ценность каждого из независимых критериев, включенных в модель.

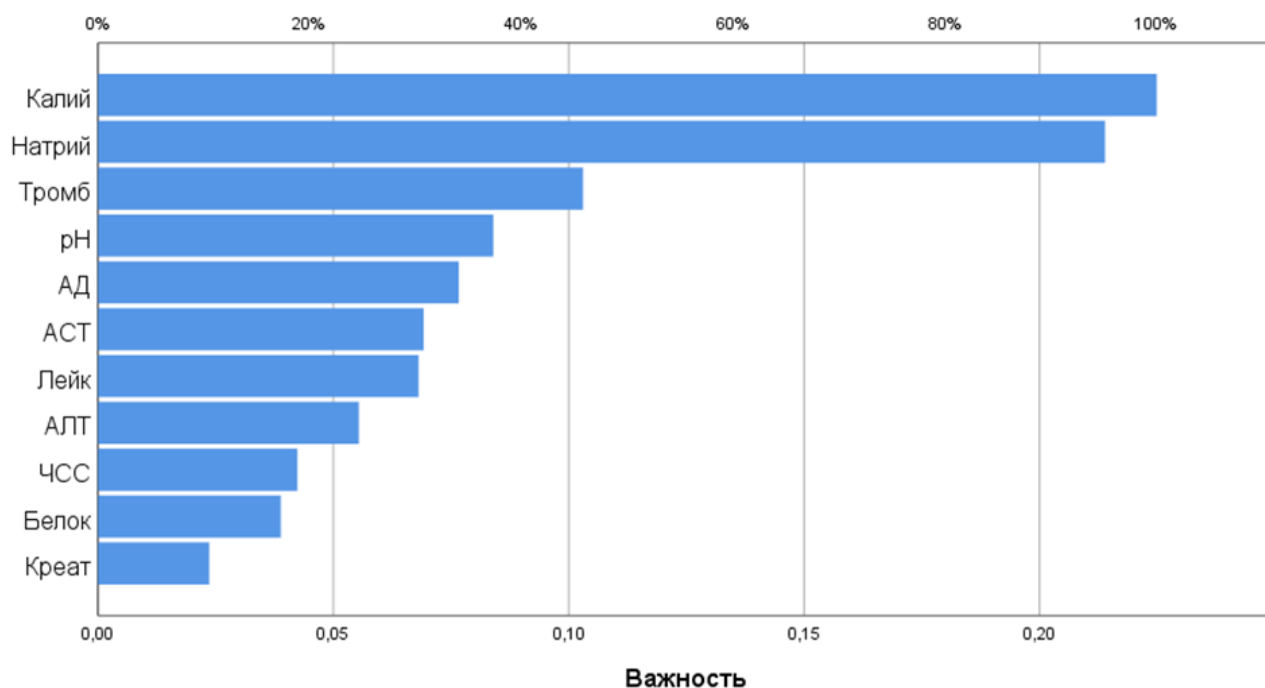
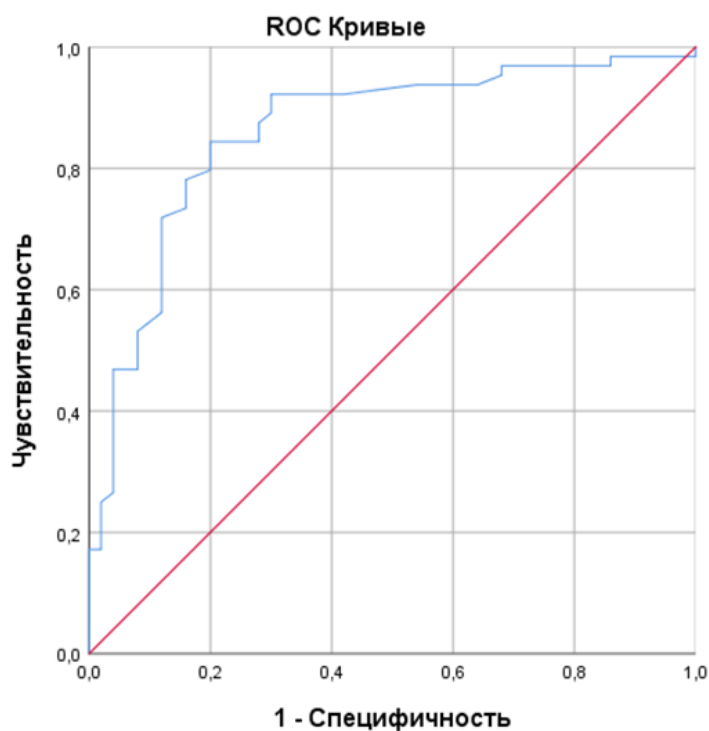


Рисунок 16 - Нормализованная ценность независимых критериев

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 17.



Переменная проверки: Калий

Площадь под кривой: 0,861

Рисунок 17 - Соотношение специфичности и чувствительности прогностической модели развития делирия по уровню калия крови

Значения координат приведенной выше ROC-кривой представлены в Таблице 8.

Таблица 8 - Координаты кривой соотношения специфичности и чувствительности прогноза развития делирия по уровню калия крови

Уровень калия, при котором ДЕЛ вероятен, ммоль/л	Чувствительность	Специфичность
2,68	0,984	1,000
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
3,32	0,969	0,680
3,37	0,953	0,680
3,45	0,938	0,640

Исходя из данных, представленных в Таблице 8, 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.

Несмотря на то, что метод логистической регрессии в данном случае показал меньшую чувствительность по сравнению с анализом, проведенным искусственной нейронной сетью, тем не менее, его предиктивная способность достаточно высока.

Анализ клинических случаев ложноотрицательных и ложноположительных результатов применения предиктивной модели развития ДЕЛ по уровню калия крови.

У 5 пациентов группы ДЕЛ (2,5% от числа набранных пациентов) при поступлении наблюдался относительно высокий уровень калия крови. У двоих таких пациентов развитие делирия можно объяснить погрешностями фармакотерапии, например:

- пациент С., мужчина, 62 лет, поступил на лечение повторно. Запой перед поступлением продолжался около 3 недель, пациент употреблял до 1 литра водки в сутки. Последний прием алкоголя – в день поступления. Поступил с начальными проявлениями алкогольного абстинентного состояния, диагноз при поступлении «синдром отмены алкоголя неосложненный, F10.30». Уровень калия крови при поступлении – 4,1 ммоль/л. Назначенное лечение: инфузионная терапия кристаллоидами 400 мл в сутки, тиамин 100 мг в сутки внутримышечно, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин 5 мг в сутки внутримышечно, глицин 600 мг в сутки внутрь, аминофенилмасляная кислота 500 мг в сутки внутрь, хлорпротиксен 50 мг на ночь внутрь. На следующий день состояние пациента резко изменилось: сознание было помрачено, он дезориентировался во времени и пространстве. Обманов восприятия отмечено не было, пациент был ослаблен, «лежал в кровати, периодически перебирал постельное белье». С диагнозом «синдром отмены алкоголя с делирием, F10.40» был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где психоз в течение 4 суток был купирован.

Анализируя данный клинический пример необходимо отметить, что назначенный пациенту хлорпротиксен обладает холинолитическим действием и мог являться основной причиной развития делириозного расстройства. Об этом свидетельствует и необычный характер психоза: внезапное раннее начало, отсутствие обманов восприятия, быстрое окончание, нехарактерное для алкогольных гипоактивных делириев.

У троих пациентов группы ДЕЛ развитие психоза, по-видимому, было связано с недиагностированной соматической отягощенностью, например:

- пациент М., 52 лет, поступил на лечение повторно, перед поступлением употреблял алкоголь в течение месяца: пиво до 5 литров в сутки. Последний прием алкоголя – за 2 суток до госпитализации. Диагноз при поступлении «синдром отмены алкоголя неосложненный, F10.30». Уровень калия крови при поступлении 3,7 ммоль/л. При этом уровень глюкозы крови был выше нормы (6,45 ммоль/л), отмечался выраженный метаболический ацидоз (дефицит оснований [BE] -11 ммоль/л). В биохимическом анализе крови были отмечены высокие уровни мочевой кислоты (1049 ммоль/л), креатинина (239 ммоль/л), в анализе мочи – кетонурия. Назначенное лечение: инфузионная терапия кристаллоидами 800 мл в сутки, тиамин 150 мг в сутки внутримышечно, пиридоксин 150 мг в сутки внутримышечно, диазепам 10 мг в сутки внутримышечно. На следующий день (третьи сутки отмены алкоголя) состояние пациента ухудшилось: стал возбужденным, дезориентировался во времени и пространстве, разговаривал с несуществующими собеседниками. С диагнозом «синдром отмены алкоголя с делирием, F10.40» был переведен в ОРИТ, где психоз в течение 5 суток был купирован.

В отношении данного пациента необходимо констатировать, что у него действительно развился классический делирий на фоне отмены алкоголя. При этом у него также наблюдалось серьезное нарушение углеводного обмена, возможно вследствие обострения хронического панкреатита, диагностированного хирургом. По этой причине у пациента уровень калия, по-видимому, оставался относительно высоким как результат развития цитолиза.

Ложноположительный случай развития гипокалиемии наблюдался только у одной пациентки из группы СОАН (0,5% от числа набранных пациентов):

- пациентка З., 71 года, поступила на лечение повторно, перед поступлением употребляла алкоголь в течение месяца: водку, около 0,5 литров в сутки. Последний прием алкоголя – за 2 суток до обращения в стационар. Диагноз при поступлении «синдром отмены алкоголя неосложненный, F10.30». Уровень калия крови при поступлении – 2,9 ммоль/л. При этом большинство остальных лабораторных показателей находились в пределах референсных значений, что достаточно необычно для пациентов с хронической алкогольной интоксикацией. Например, уровень аланинаминотрансферазы крови составлял 71 ЕД/л, аспаргатаминотрансферазы – 71,1 ЕД/л, гамма-глутамилтранспептидазы – 64 ЕД/л. Уровень натрия в крови данной пациентки находился на верхней границе нормы (145 ммоль/л) и только уровень тромбоцитов был низким (74×10^9 /л). Назначенное лечение: инфузионная терапия кристаллоидами 400 мл в сутки, адеметионин 400 мг внутримышечно, тиамин 50 мг в сутки внутримышечно, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин 2 мг в сутки внутримышечно, бромизовал 150 мг + кальция глюконат 250 мг + кофеин 10 мг + папаверин 20 мг + фенобарбитал 5 мг по 1 таблетке в сутки внутрь. Состояние пациентки постепенно улучшалось, нарушений сознания, обманов восприятия, расстройств мышления отмечено не было. После купирования синдрома отмены алкоголя пациентка продолжила лечение в стационаре с диагнозом «синдром зависимости от алкоголя F10.212».

В данном случае необходимо отметить, что у пациентки наблюдалась высокая резистентность к токсическому действию алкоголя. Несмотря на наличие выраженной гипокалиемии, делириозного расстройства не было. Как уже было отмечено выше, возможной причиной феномена является большая устойчивость женщин к метаболическим нарушениям в контексте развития ДЕЛ и индивидуальная высокая толерантность пациентки З. к токсическим эффектам алкоголя.

Клинический пример сложной дифференциальной диагностики ДЕЛ

Как уже было отмечено ранее, дифференциальная диагностика СОА бывает непростой задачей. Иногда состояние пациентов с СОА оценивалось при

поступлении как ДЕЛ или АПР (например, если были сведения об обманах восприятия, наблюдавшихся накануне). Иногда пациентам с АПР сначала устанавливался диагноз ДЕЛ. В последующем отсутствие специфических для делирия симптомов помрачения сознания позволяло установить правильный диагноз.

Необходимо отметить, что у 9 человек в группе ДЕЛ (4,5% от числа набранных пациентов и 13,4% от числа ДЕЛ) отмечались сложности в диагностике. Интересен клинический случай пациента с ДЕЛ, диагностированный как АПР:

- пациент Н., 38 лет, поступил на лечение впервые, доставлен бригадой скорой психиатрической помощи. Продолжительность запоя перед поступлением по причине отсутствия объективных данных установить не удалось, сам пациент сообщил, что «не помнит». С его слов он употреблял водку по 0,75 л в сутки. Последний прием алкоголя – в день поступления. Был обнаружен на улице «в неадекватном состоянии, что-то искал, разговаривал с несуществующими собеседниками». При поступлении сознание оценивалось как «ясное», был правильно ориентирован в пространстве и собственной личности, текущую дату называл с ошибкой в месяц. Обманов восприятия при осмотре отмечено не было. Диагноз при поступлении: «преимущественно галлюцинаторное расстройство, вызванное употреблением алкоголя, F10.52». Уровень калия крови при поступлении – 2,9 ммоль/л. По результатам химико-токсикологических исследований в моче пациента был обнаружен ацетон 0,173 г/л и фенобарбитал 3326 нг/мл. Пациент отрицал прием фенобарбитала и содержащих его лекарственных средств (корвалол и пр.). Назначенное лечение: инфузионная терапия кристаллоидами 800 мл в сутки, тиамин 50 мг в сутки внутримышечно, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин 4 мг в сутки внутримышечно, галоперидол 5 мг внутримышечно разово. В течение последующих 6 суток пациент в течение дня был астенизирован, большую часть времени проводил в кровати, но по вечерам у него отмечалось психомоторное возбуждение, иногда он путался в датах и местонахождении, но после наводящих вопросов давал правильные ответы. Пациенту дополнительно, с целью седации, разово, назначался галоперидол в дозе 5 мг внутримышечно на вторые сутки отмены алкоголя, и дроперидол в дозе 5 мг

внутримышечно на 5 сутки отмены. На 6 сутки состояние пациента ухудшилось: с утра отмечалось помрачение сознания, грубая дезориентация во времени и пространстве, психомоторное возбуждение. Видел «вокруг себя пауков», сообщил, что чувствует, как по его телу «ползают клещи и кусают его за ноги». Обмотал ноги одеялом, чтобы «спастись от укусов». Был установлен диагноз «синдром отмены алкоголя с делирием, F10.40».

В данном случае необходимо отметить, что состояние пациента при поступлении действительно было трудно дифференцировать, т.к. синдром отмены алкоголя у него сочетался с интоксикацией фенобарбиталом. Поэтому психоз уже явно манифестировал только на 6 сутки отмены, но гипокалиемия отмечалась уже в первые сутки и являлась предиктором будущего ДЕЛ. Данный пациент был исключен из исследования после получения результатов химико-токсикологических исследований, тем не менее он достаточно интересен, чтобы привести его здесь в качестве клинического примера.

Перспективный маркер синдрома отмены алкоголя с судорожными припадками

В ходе проспективного исследования у пациентов групп ДЕЛ, СОАН, СОАС и ДЕЛС было проведено исследование уровня ионизированного кальция в сыворотке крови. Этот показатель оказался значительно ниже у пациентов в группах с судорожной активностью (критерий Краскелла-Уоллиса, $H=12,89$; $p=0,005$). Интересно, что по данному показателю группы ДЕЛ и СОАН между собой не отличались (критерий Манна-Уитни, $MU=-8,8$; $p=0,56$). Не отличались между собой и группы ДЕЛС и СОАС (критерий Манна-Уитни, $MU=-6,2$; $p=1$).

Данные графически представлены на Рисунке 18.

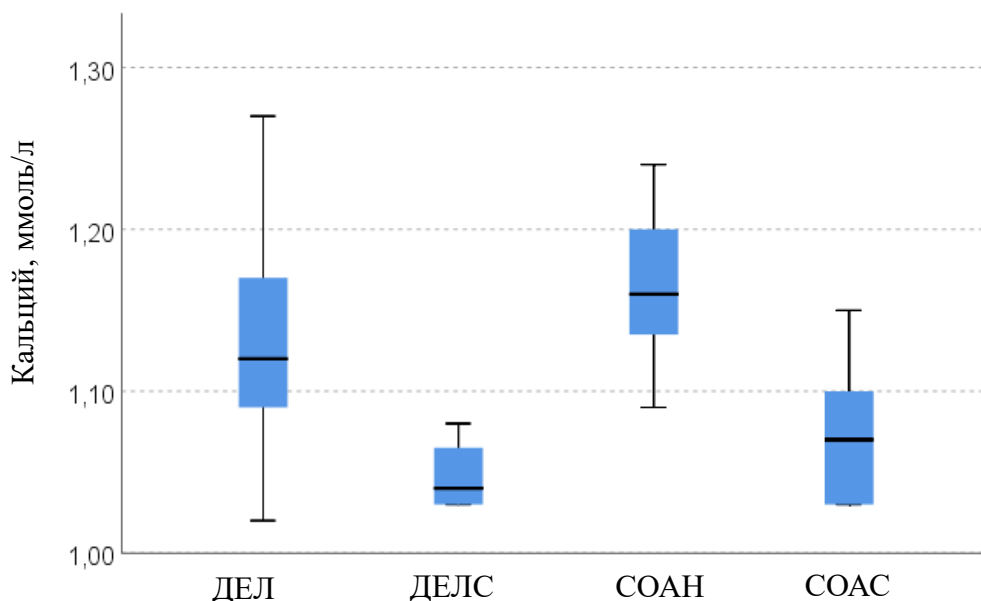


Рисунок 18 - Уровни ионизированного кальция у пациентов с неосложненным синдромом отмены алкоголя, с алкогольным делирием, с синдромом отмены алкоголя с судорожными припадками и с алкогольным делирием с судорожными припадками

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, $p=0,008$). Связь гипокальциемии с судорожными припадками известна давно [191]. Однако даже факт ее наличия при алкогольных судорожных припадках ранее не был описан, хотя в недавних экспериментальных исследованиях были отмечены нарушения кальциевого обмена при алкогольной интоксикации и СОА, и высказано предположение о важной роли гипокальциемии в патогенезе алкоголь-индуцированных судорог [60]. При этом связь между алкогольными судорожными припадками и гипокальциемией была найдена только J. Meyer и соавт., (1977 г.) которые проводили сравнительное исследование пациентов с алкогольной зависимостью в абстинентном состоянии с судорожной активностью и без нее [192].

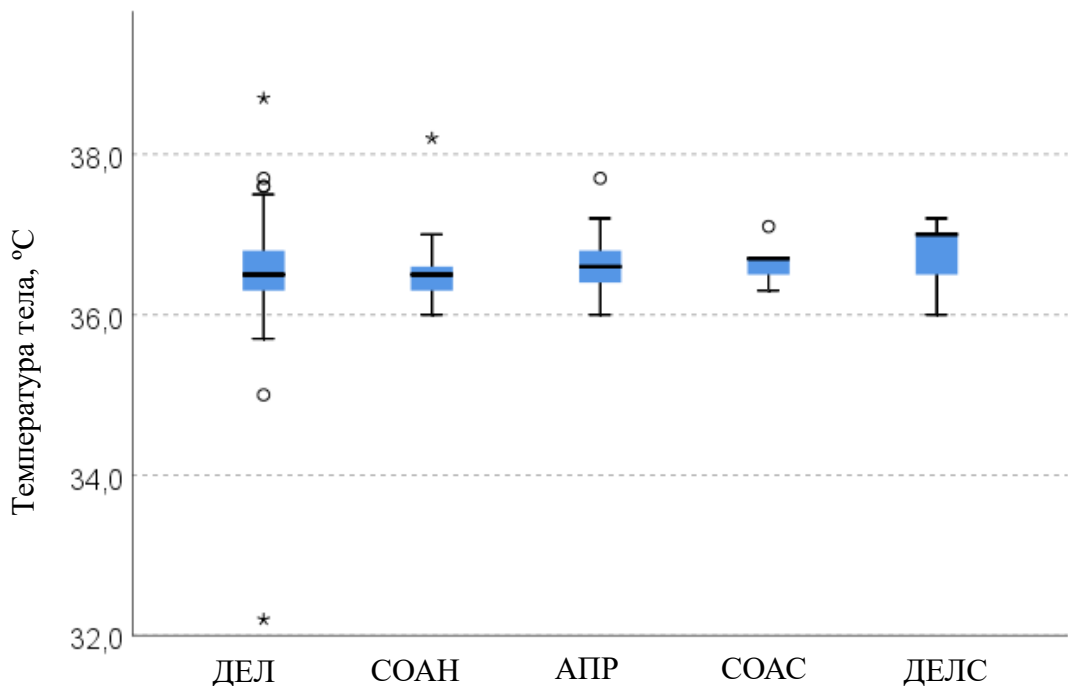
Известна также связь судорожного синдрома и гипонатриемии [193]. Вместе с тем ее значение при судорожных припадках у пациентов с СОА не было до настоящего времени описано. Очевидно, что при сочетанном снижении уровней натрия и кальция вероятность развития судорожного синдрома, очевидно, повышается.

Тем не менее, необходимо констатировать, что ведущим маркером, а возможно одной из ведущих причин развития судорожных припадков при СОА является гипокальциемия. При снижении уровня кальция очень значительно снижается потенциал покоя, при котором происходит активация натриевых каналов. В условиях недостатка ионов кальция натриевые каналы активируются при очень небольшом повышении мембранного потенциала от нормы [194]. Данные процессы клинически проявляются сверхвозбудимостью нервной системы и, следовательно, повышением риска развития судорожных припадков и нарушений ритма сердца. Полученные результаты позволяют предположить, что терапевтическая коррекция уровня кальция может выступать в роли патогенетической терапии и профилактики судорожных припадков у пациентов с СОА на ранних этапах оказания наркологической помощи.

3.3. Клинические показатели у пациентов с различными формами синдрома отмены алкоголя

Температурная реакция у пациентов с различными формами синдрома отмены алкоголя.

Была изучена температурная реакция у пациентов сравниваемых групп, проведено сравнение средних показателей. Значимых отличий между группами обнаружено не было (критерий Краскелла-Уоллиса, $N=7,6$; $p=0,1$). Безусловно, были отмечены отдельные случаи гипертермии, но даже в группе ДЕЛ у большинства пациентов температура тела находилась в пределах нормальных значений. Значения температуры тела у пациентов сравниваемых групп представлены на Рисунке 19.

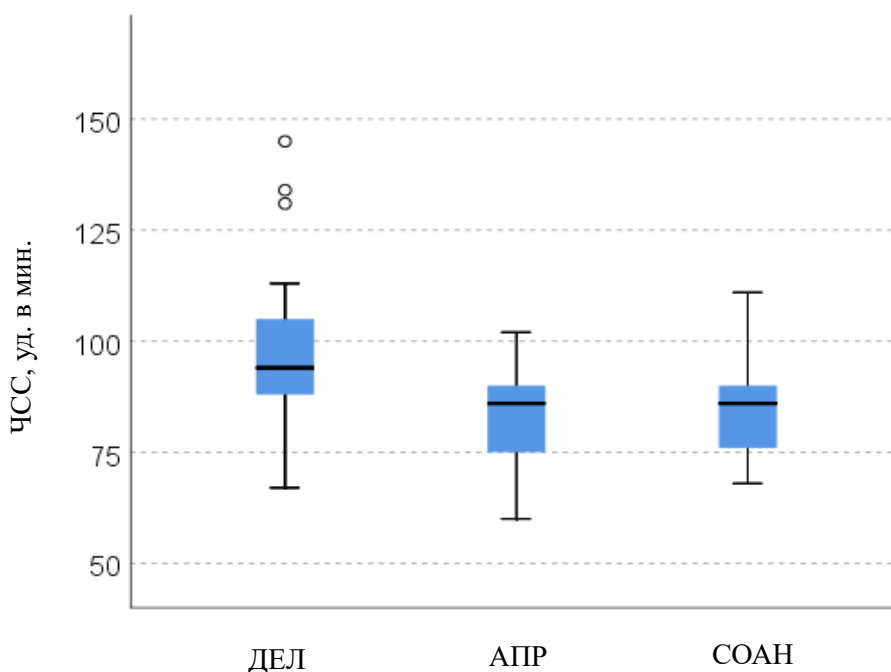


Примечание: ДЕЛ – алкогольный делирий, СОАН – неосложненный синдром отмены алкоголя, АПР – алкогольное психотическое расстройство, СОАС – синдром отмены алкоголя с судорогами, ДЕЛС – алкогольный делирий с судорогами. ° – статистические выбросы, * – сильные выбросы.

Рисунок 19 - Температура тела у пациентов сравниваемых групп

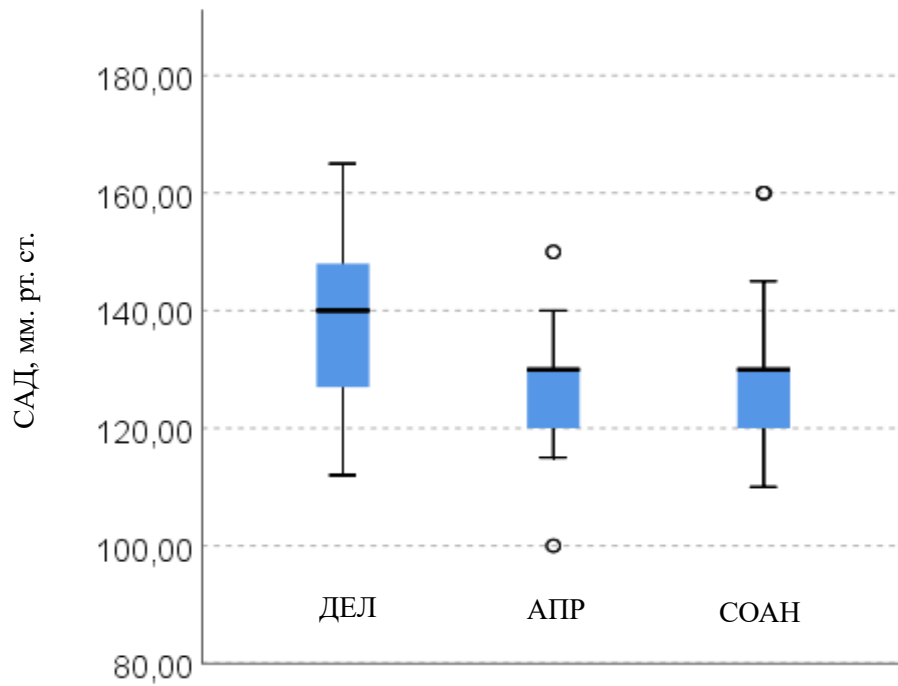
Базовые показатели гемодинамики у пациентов с различными формами синдрома отмены алкоголя.

Поскольку базовые показатели гемодинамики: частота сердечных сокращений (ЧСС), систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД) между группами СОАН и СОАС, а также между группами ДЕЛ и ДЕЛС статистически значимо не отличались, пациенты групп ДЕЛС и СОАС учитывались, соответственно, вместе с пациентами групп ДЕЛ и СОАН. Полученные данные представлены на Рисунках 20, 21 и 22.



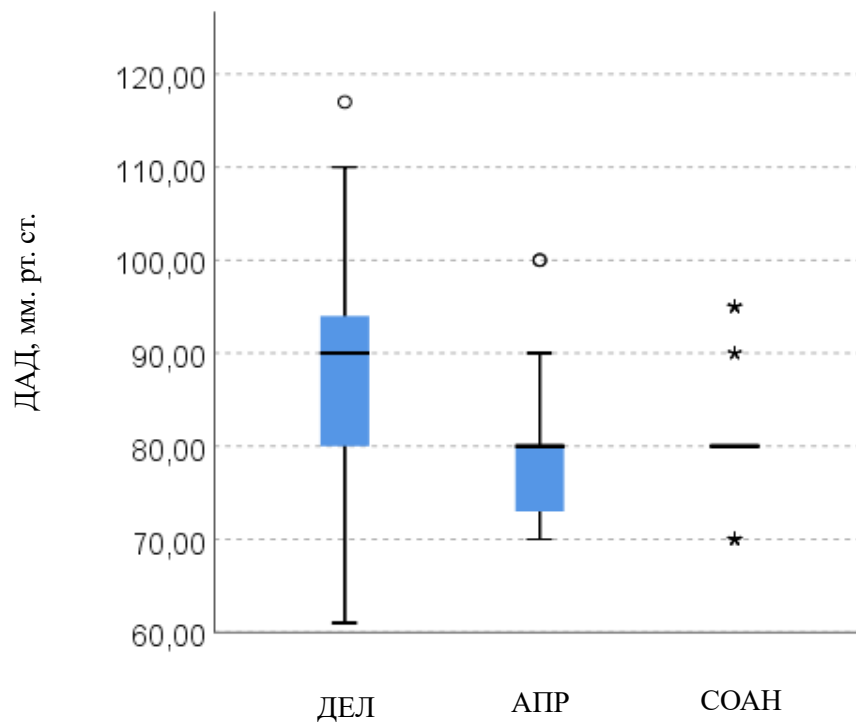
Примечание: ДЕЛ – алкогольный делирий, СОАН – неосложненный синдром отмены алкоголя, АПР – алкогольное психотическое расстройство. ° – статистические выбросы.

Рисунок 20 - Частота сердечных сокращений на третьи сутки отмены алкоголя в сравниваемых группах



Примечание: ДЕЛ – алкогольный делирий, СОАН – неосложненный синдром отмены алкоголя, АПР– алкогольное психотическое расстройство. ° – статистические выбросы.

Рисунок 21 - Систолическое артериальное давление на третьи сутки отмены алкоголя в сравниваемых группах



Примечание: ДЕЛ – алкогольный делирий, СОАН – неосложненный синдром отмены алкоголя, АПР – алкогольное психотическое расстройство. ° – статистические выбросы, * – сильные выбросы.

Рисунок 22 - Диастолическое артериальное давление на третьи сутки отмены алкоголя в сравниваемых группах

Статистический анализ показал, что базовые гемодинамические показатели в группах СОАН и АПР достоверно не отличались. При межгрупповом сравнении показателей пациентов группы ДЕЛ с группами СОАН и АПР с применением критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, были найдены статистически значимые отличия между группами: ЧСС в группах ДЕЛ и АПР (MU 28,93, $p=0,003$); ЧСС в группах ДЕЛ и СОА (MU 27,96, $p<0,001$); САД в группах ДЕЛ и АПР (MU 22,4, $p=0,03$); САД в группах ДЕЛ и СОА (MU 20,89, $p=0,007$); ДАД в группах ДЕЛ и АПР MU 20,8, $p=0,04$; ДАД в группах ДЕЛ и СОА MU 28,96, $p=0,02$.

Поскольку гемодинамические показатели в группах СОА и АПР статистически значимо не отличались, дальнейшее исследование интегральных показателей в динамике проводилось только между группами ДЕЛ и СОА.

Базовые и интегральные показатели гемодинамики у пациентов с неосложненным синдромом отмены алкоголя и с алкогольным делирием в динамике.

Базовые (САД, ДАД, ЧСС) и интегральные (СИ, ОПСС, ШИ) показатели гемодинамики в динамике в сравниваемых группах показаны в таблицах 8 и 9.

Таблица 8 - Показатели гемодинамики в группе ДЕЛ

Отмена алкоголя Показатель	3 сутки	5 сутки	7 сутки
ЧСС, уд. в мин.	Me94 q88/Q105,5	Me86 q75,5/Q98	Me86 q78,75/Q92,5
САД, мм.рт.ст	Me140 q126/Q149	Me132 q118,5/Q143	Me130 q120/Q140
ДАД, мм.рт.ст	Me90 q77,5/Q97	Me80 q73,5/Q93	Me80 q72/Q90,5
СИ, л/мин×м ²	Me1,84 q1,63/Q2,25	Me1,86 q1,37/Q2,12	Me1,74 q1,37/Q1,98
ОПСС, дин×с×см ⁻⁵	Me2189,8 q1931/Q2897,6	Me2235,2 q1698,3/Q3173,7	Me2206,6 q1959,4/Q3054,4
ШИ, усл. ед	Me0,69 q0,64/Q0,76	Me0,65 q0,57/Q0,77	Me0,66 q0,6/Q0,71

Таблица 9 - Показатели гемодинамики в группе СОАН

Отмена алкоголя Показатель	3 сутки	5 сутки	7 сутки
ЧСС, уд/мин	Me86 q76/Q90,5	Me80 q76/Q85,75	Me79 q76 /Q82,5
САД, мм.рт.ст	Me130 q120/Q130	Me122,5 q120/Q130	Me120 118,75/Q131,25
ДАД, мм.рт.ст	Me80 q80/Q80	Me80 q80/Q80	Me80 q80/Q80
СИ, л/мин×м ²	Me1,65 q1,45/Q2,09	Me1,74 q1,34/Q2,05	Me1,62 q1,36/Q1,92
ОПСС, дин×с×см ⁻⁵	Me2375,7 q1861,3/Q2823,6	Me2297,6 q1698,3/Q2662	Me2485,9 q2149,6/Q2739,7
ШИ, усл. ед	Me0,66q0,58/Q0,71	Me0,65 q0,59/Q0,66	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.			

Сравнивая показатели гемодинамики в группах ДЕЛ и СОАН, мы можем заметить, что у пациентов с делирием ЧСС была значительно выше не только на третьи, но и на седьмые сутки отмены алкоголя, чем у пациентов с неосложненным СОА (Рисунок 23).

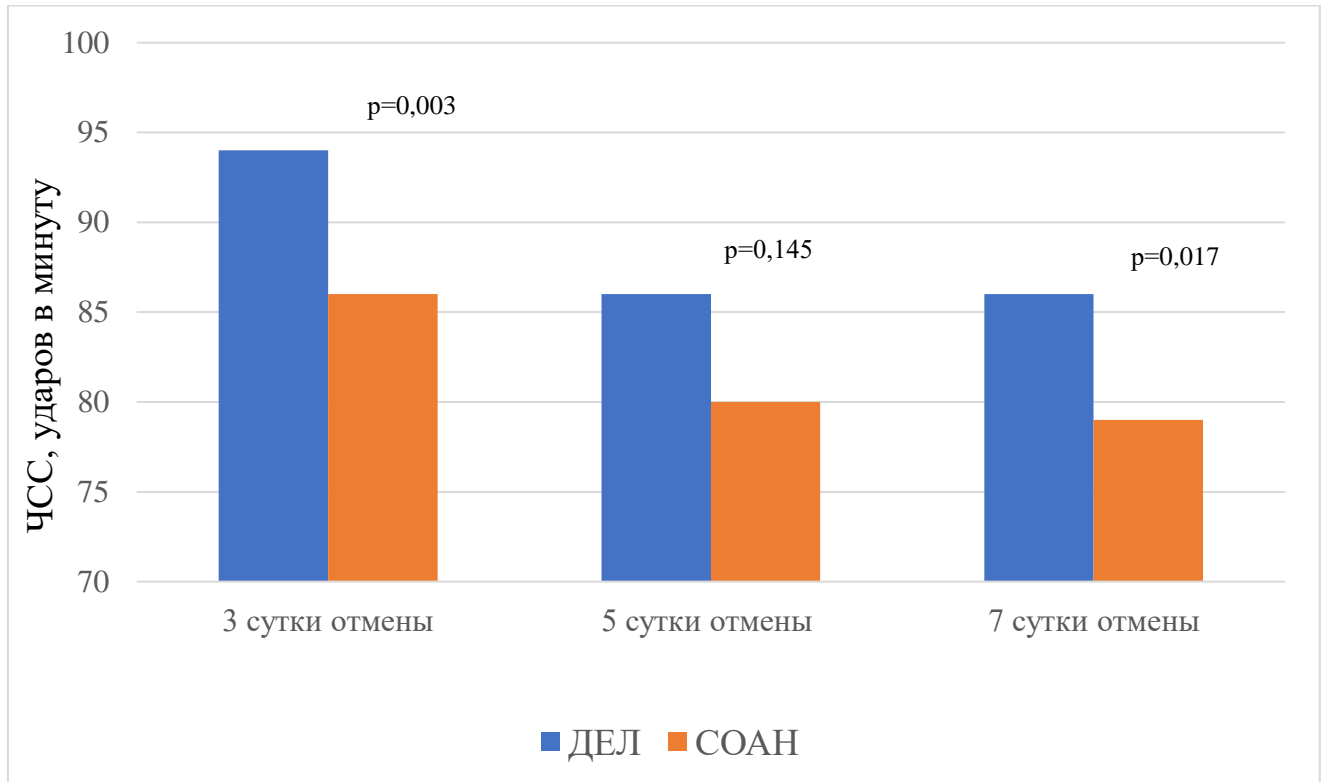


Рисунок 23 - Динамика изменений ЧСС при алкогольном делирии (ДЕЛ) и неосложненном синдроме отмены алкоголя (СОАН)

Систолическое АД также было достоверно выше у пациентов ДЕЛ, его динамика показана на Рисунке 24.

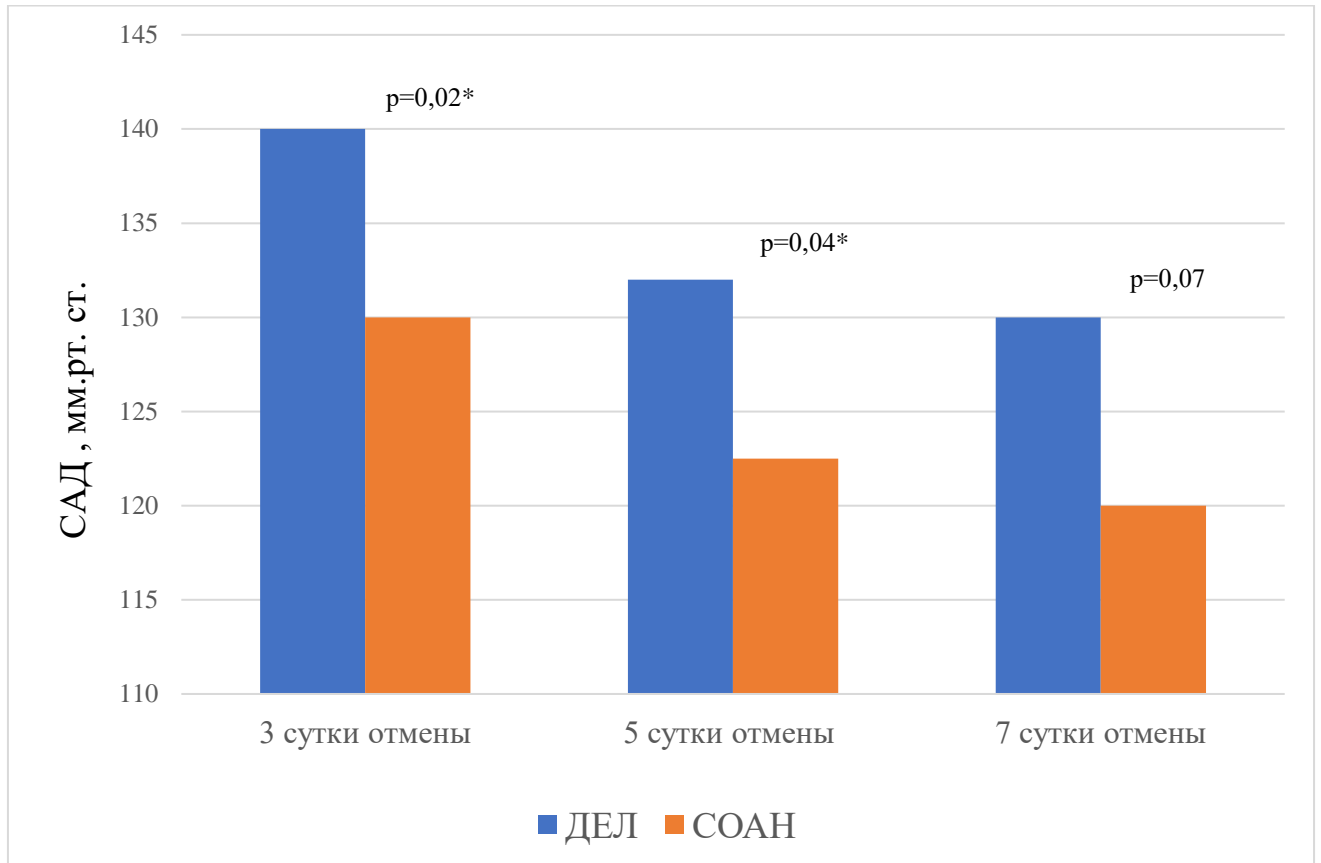


Рисунок 24 - Динамика изменений систолического артериального давления (САД) при алкогольном делирии (ДЕЛ) и неосложненном синдроме отмены алкоголя (СОАН)

Диастолическое давление у пациентов сравниваемых групп значительно различалось только на третьи сутки отмены алкоголя, в последующем динамика этого показателя отличалась стабильностью в обеих группах, достоверных отличий между группами отмечено не было (Рисунок 25).

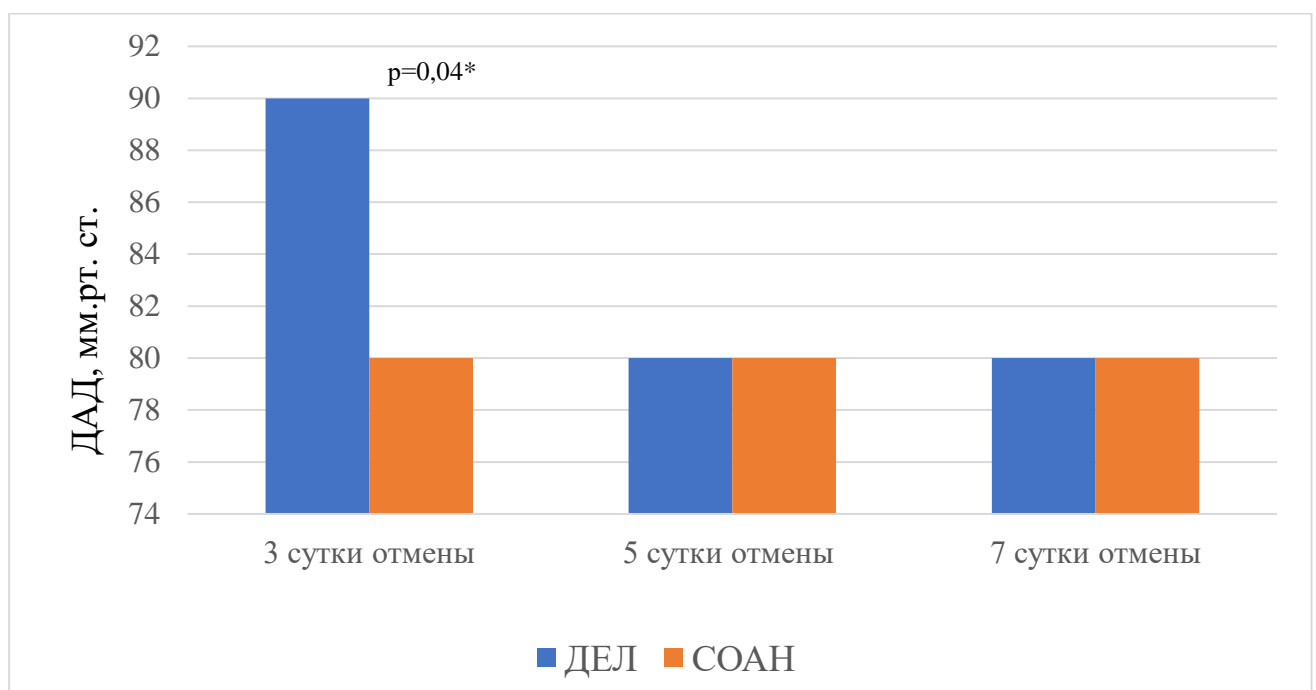


Рисунок 25 - Динамика изменений диастолического артериального давления (ДАД) при алкогольном делирии (ДЕЛ) и неосложненном синдроме отмены алкоголя (СОАН)

Сравнительная динамика изменений интегральных показателей центральной гемодинамики – СИ, ОПСС и ШИ у пациентов с СОАН и ДЕЛ показана на рисунках 26, 27 и 28.

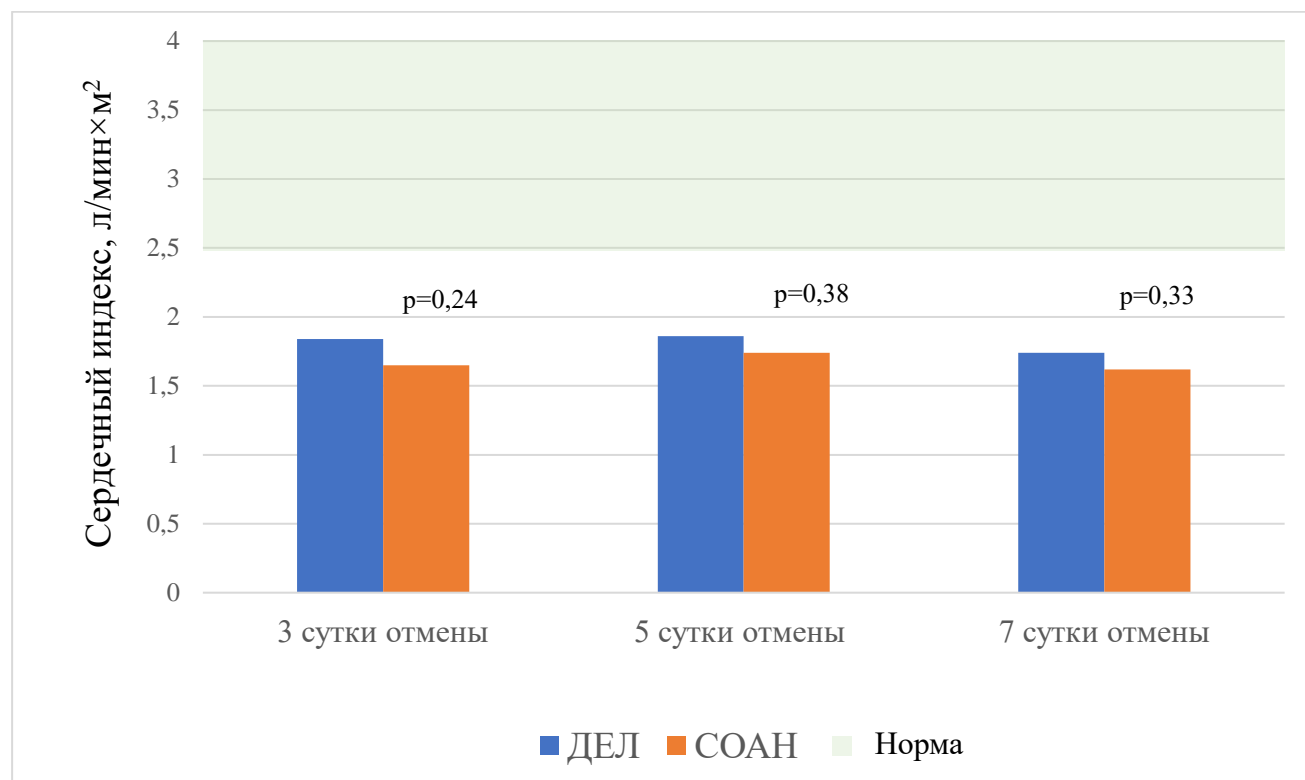


Рисунок 26 - Динамика изменений сердечного индекса при алкогольном делирии (ДЕЛ) и неосложненном синдроме отмены алкоголя (СОАН)

Статистически достоверных отличий СИ в сравниваемых группах в течение всего периода наблюдений не было, но он был существенно ниже возрастной нормы.

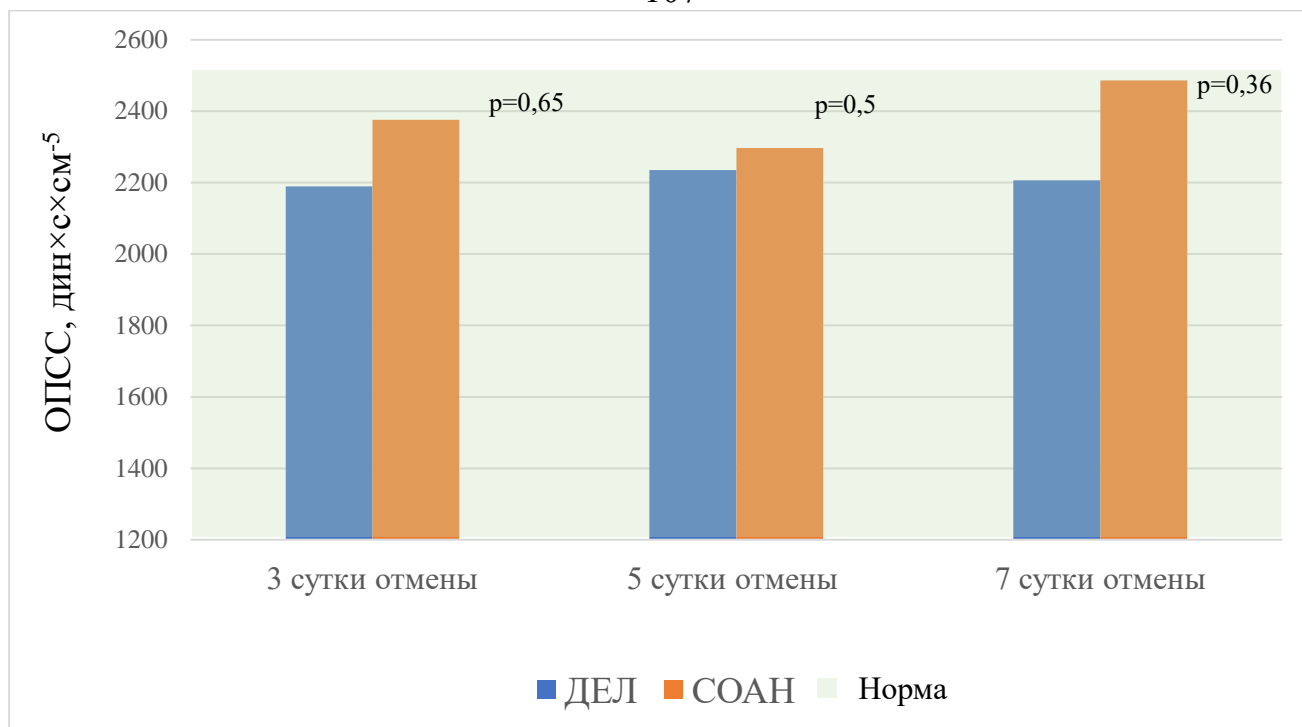


Рисунок 27 - Динамика изменений общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) при алкогольном делирии (ДЕЛ) и неосложненном синдроме отмены алкоголя (СОАН)

Постнагрузка на сердце, которую отражает ОПСС, также, в обеих группах, находилась в пределах референсных значений, статистически значимые отличия между группами не наблюдались.

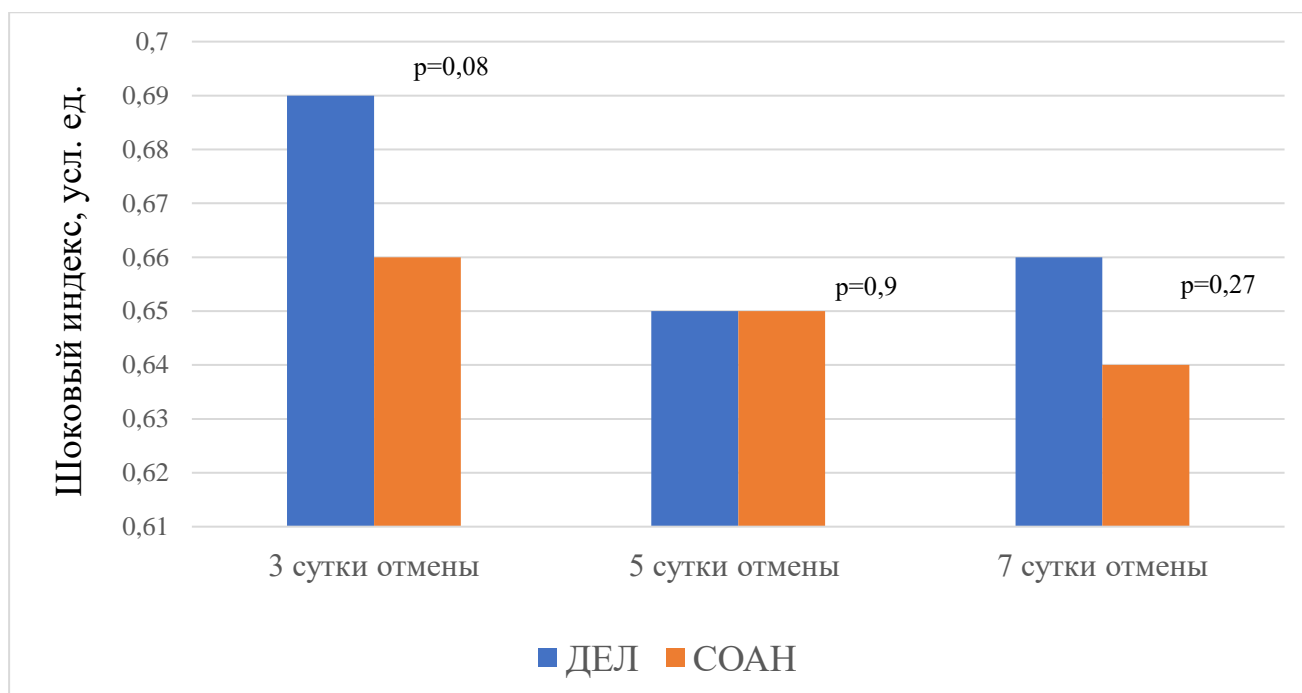


Рисунок 28 - Динамика изменений шокового индекса при алкогольном делирии (ДЕЛ) и неосложненном синдроме отмены алкоголя (СОАН)

Рисунок 28 показывает, что у пациентов с СОАН и с ДЕЛ декомпенсация кровообращения не наблюдалась – ШИ не достигал критичных значений, статистически значимых отличий между группами не было.

Таким образом, по всем интегральным показателям центральной гемодинамики, в течение всего периода наблюдений, сравниваемые группы статистически значимо не отличались.

Результаты корреляционного анализа (КА) исследуемых показателей у пациентов сравниваемых групп на 3 сутки отмены алкоголя

КА показал, что с возрастом СИ линейно снижался, т.е. прослеживалась обратная связь между этими показателями (коэффициент корреляции Спирмена $\rho = -0,48$; $p < 0,001$). Так же, линейно, СИ уменьшался при увеличении продолжительности алкогольной болезни ($\rho = -0,35$; $p = 0,02$). При увеличении количества потребляемого алкоголя в периоде запоя, в абстинентном состоянии наблюдался линейный рост СИ, т.е. связь между этими показателями была прямой ($\rho = 0,42$; $p = 0,001$). При увеличении числа баллов по шкале CIWA-Ar, т.е. при нарастании тяжести состояния пациентов, наблюдался рост СИ ($\rho = 0,4$; $p = 0,02$). КА выявил связи между показателями СИ, аспартатаминотрансферазы (АСТ): $\rho = 0,37$; $p = 0,03$; и аланинаминотрансферазы (АЛТ): $\rho = 0,3$; $p = 0,05$.

Оказалось, что величина ОПСС также линейно связана с возрастом: при его увеличении ОПСС демонстрировал рост ($\rho = 0,4$; $p = 0,005$). Была обнаружена тесная связь между величиной постнагрузки на сердце и количеством потребляемого во время запоя, значения ОПСС снижались ($\rho = -0,39$; $p = 0,03$).

Только у пациентов с ДЕЛ была отмечена связь между величиной шокового индекса и уровнем парциального давления углекислого газа в венозной крови ($p\text{vCO}_2$): $\rho = -0,4$; $p = 0,014$. Для определения характера данной связи был проведен регрессионный анализ. Связь была не линейной, а кубической, график регрессионной кривой показан на Рисунке 29.

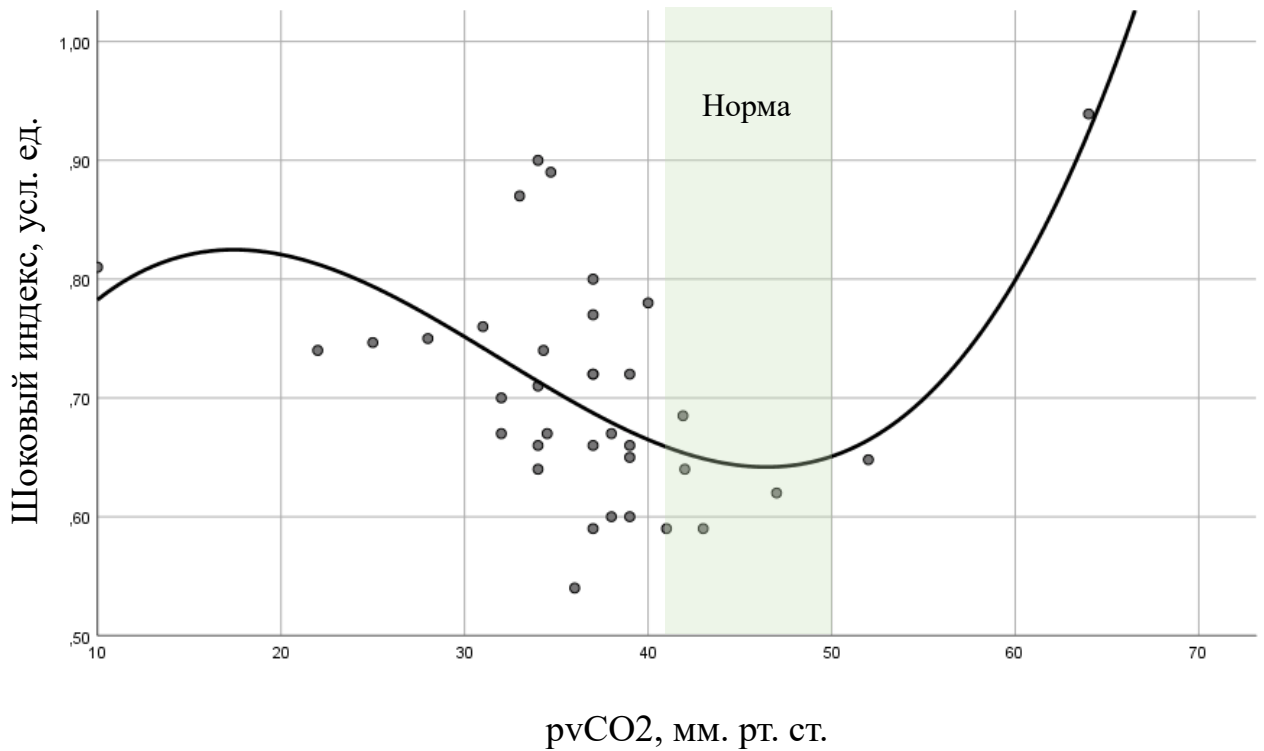


Рисунок 29 - Взаимосвязь показателей шокового индекса и парциального давления углекислого газа ($pvcO_2$) в группе с алкогольным делирием

На Рисунке 29 видно, что уменьшение $pvcO_2$ ниже референсных значений (в норме от 42 до 50 мм. рт. ст.) не приводило к декомпенсации кровообращения, хотя и наблюдалась тенденция к росту ШИ. Необходимо отметить, что у пациентов с ДЕЛ, у которых $pvcO_2$ снижалось ниже нормы: связь между ШИ и $pvcO_2$ становилась линейной, данная зависимость показана на Рисунке 30.

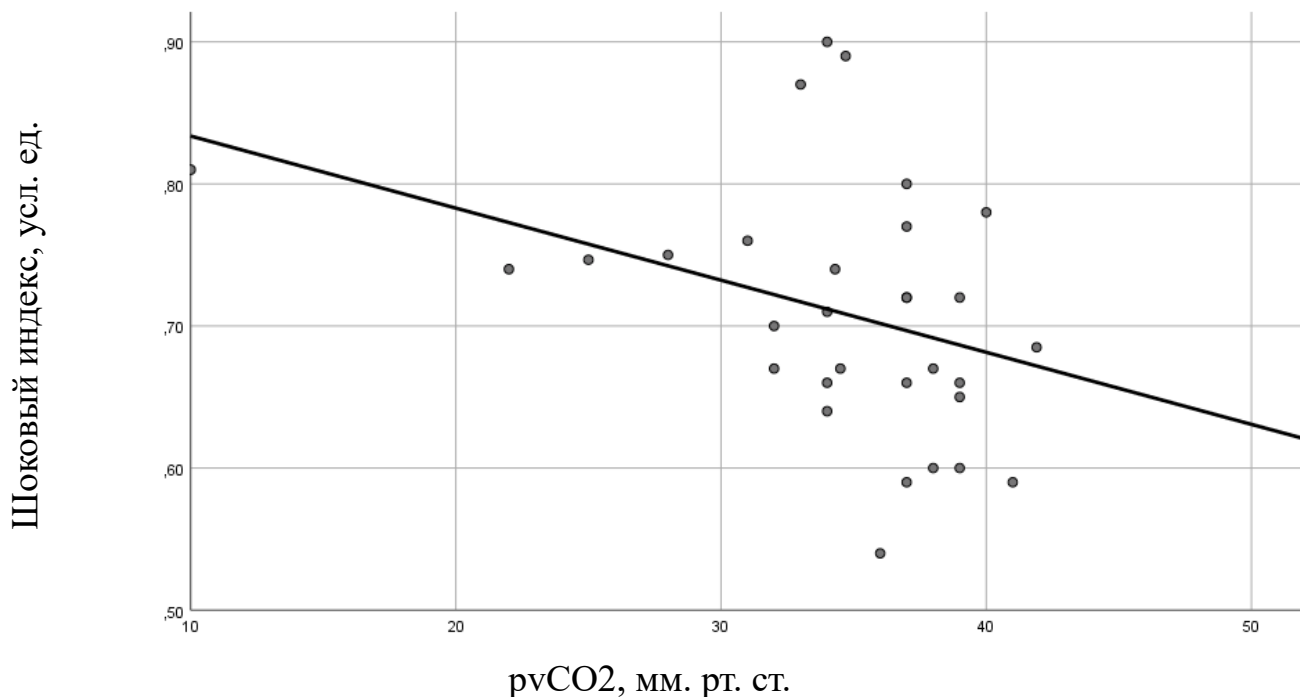


Рисунок 30 - Взаимосвязь показателей шокового индекса и парциального давления углекислого газа ($pvcO_2$), в группе с алкогольным делирием у пациентов с показателями значений $pvcO_2$ ниже нормы.

Результаты корреляционного анализа исследуемых показателей у пациентов сравниваемых групп на 5 сутки отмены алкоголя.

На 5 сутки отмены в обеих группах была отмечена сильная линейная связь между снижением СИ и возрастом пациентов ($\rho=-0,49$; $p<0,001$), но не длительностью заболевания ($\rho=-0,3$; $p=0,052$). Количество потребленного алкоголя также уже не влияло на этот показатель ($\rho=0,1$; $p=0,49$). Интересно, что вектор взаимосвязи между СИ и тяжестью состояния пациентов по шкале CIWA-Ar изменился: на 5 сутки у тяжелых пациентов наблюдался более низкий СИ ($\rho=-0,37$; $p=0,048$).

ОПСС на 5 сутки отмены алкоголя продемонстрировал сильную прямую линейную связь с возрастом ($\rho=0,48$; $p<0,001$) и тяжестью состояния пациентов ($\rho=0,5$; $p=0,005$).

ШИ на 5 сутки отмены оказался линейно связан только с тяжестью состояния пациентов: при ее увеличении шоковый индекс снижался ($\rho=-0,37$; $p=0,048$).

Результаты корреляционного анализа исследуемых показателей у пациентов сравниваемых групп на 7 сутки отмены алкоголя.

СИ у пациентов обеих групп на 7 сутки отмены алкоголя продемонстрировал обратную связь с возрастом ($\rho=-0,48$; $p<0,001$), и прямую – с продолжительностью запоя ($\rho=0,38$; $p=0,006$). Только у пациентов с ДЕЛ к 7 суткам отмены проявилась прямая связь между СИ и уровнем калия крови ($\rho=0,36$; $p=0,03$).

ОПСС в обеих группах оказался в прямой связи с возрастом ($\rho=0,44$; $p=0,001$), а у пациентов с ДЕЛ – в обратной связи с уровнем калия крови ($\rho=-0,35$; $p=0,035$).

Взаимосвязи ШИ с другими показателями к 7 суткам отмены алкоголя уже не прослеживались.

Обсуждение результатов проведенного исследования

Исследование температурной реакции у пациентов сравниваемых групп не выявило статистически значимых межгрупповых отличий. Таким образом, термин «белая горячка» как название алкогольного делирия в настоящее время уже не актуален, хотя некоторые современные авторы видели связь между развитием ДЕЛ и гипертермией [195]. Однако, стойкое повышение температуры тела при алкогольном делирии, по-видимому, все же 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, не вызывают удивления, они 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.

Интересно, что связь СИ с продолжительностью заболевания была отмечена только на 3 сутки отмены алкоголя, т.е. на высоте развития абстинентных расстройств (группа СОА) и в начальном периоде развития делирия (группа ДЕЛ). Можно сделать вывод, что продолжительность алкогольной болезни, безусловно, влияет на состояние миокарда, но это влияние относительно невелико и имеет значение только в самом остром периоде отмены.

На величину СИ имело влияние и количество алкоголя, потребляемого во время запоя, но не его продолжительность. СИ на 3 сутки СОА был пропорционально выше у пациентов с высокой толерантностью. Данная связь также наблюдалась только на 3 сутки отмены алкоголя, в дальнейшем она нивелировалась. По-видимому, увеличение толерантности к алкоголю приводило к увеличению тяжести СОА, что проявлялось, в том числе, большей активацией симпатoadреналовой системы. Данное предположение подтверждается ростом СИ при увеличении тяжести состояния пациентов и наличием прямой связи значений СИ с уровнем АСТ на высоте СОА. Интересно, что в дальнейшем, на 5 и 7 сутки отмены связь между СИ и тяжестью состояния пациентов стала обратной, т.е. у тяжелых пациентов СИ снижался, причем на 5 сутки статистически значимо. Этот факт свидетельствует о быстром истощении возможностей миокарда у пациентов с алкогольной зависимостью при повышенных нагрузках во время СОА.

Большой интерес представляет связь между величиной ШИ и $pVCO_2$ при развитии ДЕЛ. Поскольку углекислый газ в организме человека образуется только в результате окислительных метаболических реакций (т.е. клеточного дыхания), снижение $pVCO_2$ коррелирует со снижением энергетического обмена. По сути, при его снижении мы наблюдали тенденцию к росту ШИ, иными словами повышение вероятности декомпенсации центральной гемодинамики. Данный факт, безусловно, имеет очень важное значение, т.к. показывает, что при наличии дополнительных факторов, влияющих на энергетический обмен (например, снижении газообмена в легких, кровопотере и др.) риск декомпенсации кровообращения значительно возрастает.

Интересна связь между СИ, ОПСС и уровнем калия крови у пациентов с ДЕЛ на 7 сутки отмены. Известно, что уровень калия у пациентов с алкогольным делирием существенно ниже, чем при неосложненном СОА. Калий очень важен для проведения сигнала от синусового узла к миоцитам и для процесса сокращения и расслабления миокарда. Низкий уровень калия, по-видимому, имеет большое значение в патогенезе ДЕЛ и является значимым предиктором его развития. Вместе с тем, в настоящем исследовании мы наблюдали, что в начале делириозного расстройства влияние уровня калия крови на величину СИ было минимальным, но становилось значимым со временем, когда компенсаторные механизмы истощались.

Таким образом, на основании проведенного исследования и полученных выводов можно с уверенностью констатировать, что центральная гемодинамика у пациентов с неосложненным синдромом отмены алкоголя и с алкогольным делирием характеризуется едиными для этих состояний нарушениями. При данных формах алкогольной абстиненции снижается работа сердца на фоне токсического поражения миокарда и угнетения энергетического обмена, что компенсируется за счет развития тахикардии и повышения тонуса сосудов. При классическом алкогольном делирии вклад нарушений центральной гемодинамики в патогенез этого состояния незначителен.

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.

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

Исходя из гипотезы о важной роли нарушений электролитного обмена в развитии СОА было проведено исследование влияния гелиокса (смеси медицинского кислорода и высокоочищенного гелия) на состояние психофизиологических и когнитивных функций у пациентов с неосложненным синдромом отмены алкоголя. Гелий относится к благородным или инертным газам, поскольку он не может в нормальных условиях принимать участие в химических реакциях. Инертность благородных газов обусловлена насыщенностью их внешних электронных оболочек, с предельно замкнутыми и максимально прочными электронными конфигурациями. Однако, опытным путем было установлено, что несмотря на присущую благородным газам химическую индифферентность, в определенных условиях они оказывают отчетливые физиологические эффекты. Считается доказанным, что гелий способен модифицировать активность калиевых каналов. В присутствии гелия ингибируется открытие поры с переходной проницаемостью в митохондриях (mPTP), что приводит к блокаде процессов

апоптоза и гибели клеток [196]. Поскольку, как было показано ранее, обмен калия имеет важное значение при развитии СОА, применение смеси гелия с кислородом в комплексной терапии пациентов с СОА было теоретически обосновано.

Характеристики пациентов, получавших газовой-кислородные смеси (ГКС) основной (гелий+кислород, НОХ) и контрольной (азот+кислород, AIR) групп приведены в Таблице 9.

Таблица 9 - Общая характеристика пациентов

Группы	Пол М/Ж, %	Возраст, лет	Работа (%)	Семья (%)	Наследст венность (%)	Доза алкоголя время запоя, мл	Абс. во мл	Средняя запоя, сутки
Основная (НОХ)	22/8	Me41 q36,5/Q51	45,1	40,2	71,3	Me140 q140/Q280		Me14 q5/Q30
Контроль ная (AIR)	24/6	Me40 q36Q54	46,2	30,8	69,2	Me196 q168/Q336		Me7 q6,5/Q33
Уровень значимос ти, р	0,2	0,9	0,62	0,59	0,98	0,2		0,88

Из приведенных данных видно, что статистически значимых различий по рассматриваемым показателям между основной и контрольной группами не было.

В Таблице 10 представлены результаты сравнения показателей центральной и периферической гемодинамики и транспорта кислорода до и после ингаляций ГКС, применен критерий Уилкоксона.

Таблица 10 - Данные сравнительного анализа показателей центральной и периферической гемодинамики и транспорта кислорода в основной группе (НОХ)

Показатель	2 сутки, до/после ингаляции Ме, (q25; Q75)	Значимость р	5 сутки, до/после ингаляции Ме, (q25; Q75)	Значимость р	7 сутки, до/после ингаляции Ме, (q25; Q75)	Значимость р
КДИ, мл/м ²	71,5(57,5;100,5)/72,5(59;101,5)	0,42	72(61;91)/72,5(61;92)	0,33	71(61;100,5)/73,5(61;102)	0,22
ФВ, %	62(59;64)/62(59;63)	0,37	62(59,64)/62(60,5;63)	0,84	62(61;64)/62(61;63,5)	0,59
ПИПСС, 10 ⁻³ х дин х сек/с м ⁵ /м ²	231(117,5;244)/221(118;250,5)	0,14	176(121,5;216,5)/181(116;211,5)	0,22	180(122,5;207,5)/184,5(116,5;216)	0,45
DO2I, мл/мин-м ²	641,5(536,5;866,5)/674,5(551;911,5)	0,007	661(407,7;793,5)/697,5(565,5;809)	0,004	714(517;905)/732(519;928)	0,004
Примечание: КДИ – конечный диастолический индекс, ФВ – фракция выброса левого желудочка, ПИПСС – пульсовой индекс сосудистого сопротивления, DO2I – индекс доставки кислорода						

Из представленных данных видно, что после ингаляций в основной группе не были зафиксированы значимые изменения центральной и периферической гемодинамики, но значительно повышалась доставка кислорода тканям.

В Таблице 11 представлены результаты сравнения показателей центральной и периферической гемодинамики и транспорта кислорода до и после плацебо процедуры, применен критерий Уилкоксона.

Таблица 11 - Данные сравнительного анализа показателей центральной и периферической гемодинамики и транспорта кислорода в контрольной группе (AIR).

Показатель	2 сутки, до/после ингаляции Me, (q25; Q75)	Значимость р	5 сутки, до/после ингаляции Me, (q25; Q75)	Значимость р	7 сутки, до/после ингаляции Me, (q25; Q75)	Значимость р
КДИ, мл/м ²	63(52;76)/63,5(52;76)	0,84	63(55;86)/61(55;85)	0,66	68(61;98)/68(56;97)	0,3
ФВ, %	59(57;62)/59(57;62)	1	59(56;60)/59(55;60)	0,8	59(56;60)/58(56;60)	0,4
ПИПСС, 10-3 х дин х сек/см ⁵ /м ²	227(203;282)/231(195;269)	0,58	241(138;247)/244(144;256)	0,24	194(127;233)/201(131;247)	0,87
DO ₂ I, мл/мин-м ²	609,5(525;749)/614,5(510;739)	0,15	648(536;768)/610(525;759)	0,03	584(477;775)/569(453;757)	0,03
Примечание: КДИ – конечный диастолический индекс, ФВ – фракция выброса левого желудочка, ПИПСС – пульсовой индекс сосудистого сопротивления, DO ₂ I – индекс доставки кислорода						

Исходя из полученных данных, в контрольной группе в ходе процедур не менялись показатели центральной и периферической гемодинамики. На вторые и седьмые сутки отмены алкоголя в ходе ингаляций снижалась доставка кислорода тканям. Данный факт, по-видимому, связан со снижением компенсаторных возможностей внешнего дыхания у пациентов с синдромом отмены алкоголя – снижение доставки связано с увеличением работы по дыханию, т.к. пациентам необходимо было вдыхать воздух через дыхательную трубку и фильтр.

В Таблице 12 представлены результаты сравнения нейрофизиологических показателей до и после ингаляций ГКС, применен критерий Уилкоксона.

Таблица 12 - Данные сравнительного анализа показателей нейрофизиологического исследования в основной группе (НОХ)

Показатель	2 сутки Me, (q25; Q75)	5 сутки Me, (q25; Q75)	Уровень значимости р	7 сутки Me, (q25; Q75)	Уровень значимости р
ССР	295(210,5;349)	238(172,5;239,5)	0,01	195(175,5;256)	0,005
РДО	3,5(2,4;7,1)	2,7(1,3;3,3)	0,02	5,1(2,3;12,5)	0,06
СК	23,7(10,1;36,9)	3,86(1,28;11,36)	0,001	5,7(0,26;11,74)	0,001
ДК	33,2(22,2;42,7)	34,3(21,9;40)	0,3	26,6(20,3;35,6)	0,05
МТ	10,1(5,8;14)	6,8(5,3;10,8)	0,001	5(3,9;8,1)	0,001

Примечание: ССР – сложная сенсомоторная реакция, РДО – реакция на движущийся объект, СК – статическая координация, ДК – динамическая координация, МТ – тест кратковременной зрительной памяти

В основной группе наблюдалось статистически значимое улучшение всех психофизиологических показателей, особенно в отношении статической координаторной пробы и кратковременной памяти.

В Таблице 13 представлены результаты сравнения нейрофизиологических показателей до и после плацебо ингаляций, применен критерий Уилкоксона.

Таблица 13 - Данные сравнительного анализа показателей нейрофизиологического исследования в контрольной группе (AIR)

Показатель	2 сутки Me, (q25; Q75)	5 сутки Me, (q25; Q75)	Уровень значимости р	7 сутки Me, (q25; Q75)	Уровень значимости р
ССР	340(246;427)	295(212;347)	0,23	244(179;350)	0,004
РДО	3,7(2,2;6,9)	2,9(1,6;3,7)	0,06	2,8(1,6;4,5)	0,9
СК	17,1(6,3;22,3)	13,5(2;21,2)	0,5	7,4(2,8;29,2)	0,17
ДК	43,3(35,4;53)	32(26;42,6)	0,1	26,7(17,9;40,2)	0,09
МТ	7,3(6;8,7)	4,7(3,3;7,4)	0,07	4,6(2,8;7,3)	0,01

Примечание: ССР – сложная сенсомоторная реакция, РДО – реакция на движущийся объект, СК – статическая координация, ДК – динамическая координация, МТ – тест кратковременной зрительной памяти

В контрольной группе только на седьмые сутки наблюдалось восстановление сенсомоторных реакций и кратковременной памяти. В отношении более сложной пробы на время реакции и координаторных тестов статистически значимых улучшений выявлено не было.

В Таблице 14 представлены результаты сравнения показателей когнитивных функций до и после ингаляций ГКС, применен критерий Уилкоксона.

Таблица 14 - Данные сравнительного анализа показателей психодиагностического исследования в основной группе (НОХ)

Показатель		2 сутки Me, (q25; Q75)	5 сутки Me, (q25; Q75)	Уровень значимости р	7 сутки Me, (q25; Q75)	Уровень значимос ти р
Корректиру ющая проба	КПС	21(13;28)	25,5(20,5;29)	0,001	30,5(22,5; 37,5)	0,001
	КПО	3,5(0;8)	1(0;3)	0,07	0,5(0;1)	0,01
Таблицы Шульте	ТШВР	0,9(0,83;1,05)	0,99(0,86;1,0 7)	0,4	1(0,92;1,0 6)	0,1
	ТШУТ	0,98(0,89;1,1)	1,05(0,95;1,1 4)	0,4	1,02(0,96; 1,07)	0,8
Тест Мюнстербе рга	ТМВ	274,5(205,5;42 4,5)	349,5(215,5; 497)	0,8	253,5(144; 371,5)	0,04
	ТМО	5(2,5;10)	1(0,5;5)	0,005	0,5 (0;2)	0,001
Счет по Крепелину		2(1;3,5)	1,5(0;3,5)	0,09	1(0;2,5)	0,06
Заучивание 10 слов	ЗС10К	7,4(6,5;8,2)	7,7(7,3;8,4)	0,09	8,2(7,3; 8,8)	0,02
	ЗС10Д	5(4;6,5)	6(3,5;8)	0,3	7(5,5;8)	0,09
Примечание: КПС – количество проработанных строк текста, КПО – количество ошибок, ТШВР – степень вработываемости, ТШУТ – степень утомления, ТМВ – время выполнения задания, ТМО – количество ошибок, ЗС10К – показатель кратковременной памяти, ЗС10Д – показатель долговременной памяти						

В основной группе на 7 сутки отмены алкоголя отмечалось значимое улучшение внимания, устойчивости по данным корректурной пробы и тесту Мюнстерберга, причем пациенты как сокращали время выполнения задания, так и снижали количество ошибок. Наблюдалось также улучшение кратковременной памяти по данным методики заучивания 10 слов. Таким образом, наблюдалось явное восстановление когнитивных функций в основной группе.

В Таблице 15 представлены результаты сравнения показателей когнитивных функций до и после плацебо ингаляций, применен критерий Уилкоксона.

Таблица 15 - Данные сравнительного анализа показателей психодиагностического исследования в контрольной группе (AIR)

Показатель		2 сутки Me, (q25; Q75)	5 сутки Me, (q25; Q75)	Уровень значимости р	7 сутки Me, (q25; Q75)	Уровень значимости р
Корректирующая проба	КПС	23(18;27)	26(23;28)	0,03	29,5(26;35)	0,06
	КПО	3(1;5)	1(0;1)	0,01	0(0;0,5)	0,07
Таблицы Шульте	ТШВР	0,93 (0,88;0,97)	1,06 (0,95;1,13)	0,01	0,95(0,87; 1,01)	0,6
	ТШУТ	0,98(0,91;1,0 6)	0,93(0,9; 1,11)	0,8	0,97(0,9; 1,03)	0,7
Тест Мюнстерберга	ТМВ	308(279;335)	234(170;356)	0,1	192(149; 304,5)	0,008
	ТМО	3(0;4)	3(1;4)	0,5	2 (0,5;4)	0,2
Счет по Крепелину		0(0;2)	0(0;2)	0,7	0,5(0;1)	0,38
Заучивание 10 слов	ЗС10К	7,6(5,6;8,4)	7,6(7,4;8)	0,6	7,8(7,4;8,5)	0,1
	ЗС10Д	8(5;9)	6(5;8)	0,4	7(4,5;7,5)	0,6
Примечание: КПС – количество проработанных строк текста, КПО – количество ошибок, ТШВР – степень вработываемости, ТШУТ – степень утомления, ТМВ – время выполнения задания, ТМО – количество ошибок, ЗС10К – показатель кратковременной памяти, ЗС10Д – показатель долговременной памяти						

В контрольной группе наблюдалось улучшение внимания к 5 суткам отмены алкоголя по данным корректирующей пробы и работе по таблицам Шульте (в последнем тесте снижалось время прохождения теста, но не снижалась утомляемость). К 7 суткам отмены данные показатели вновь снижались. Достоверно снижалось время прохождения теста Мюнстерберга, но не число ошибок. Стойкого восстановления когнитивных функций в контрольной группе не наблюдалось.

В Таблицах 16 и 17 представлены результаты сравнения степени тяжести абстинентного синдрома по шкале CIWA-Ag при проведении ингаляций ГКС, применен критерий Уилкоксона.

Таблица 16 - Данные сравнительного анализа показателей по шкале CIWA-Ar в основной группе (НОХ)

Показатель	2 сутки Me, (q25; Q75)	5 сутки Me, (q25; Q75)	Уровень значимости P	7 сутки Me, (q25; Q75)	Уровень значимости p
CIWA-Ar, баллы	10(7;15)	3,5(2;6)	0,001	2(0,5;3,5)	0,001

В основной группе наблюдалось постепенное значимое снижение степени тяжести абстинентных расстройств.

Таблица 17 - Данные сравнительного анализа показателей по шкале CIWA-Ar в контрольной группе (AIR)

Показатель	2 сутки Me, (q25; Q75)	5 сутки Me, (q25; Q75)	Уровень значимости P	7 сутки Me, (q25; Q75)	Уровень значимости p
CIWA-Ar, баллы	11(7;12)	5(3;8)	0,007	5(4;7)	0,003

В контрольной группе, так же, как и в основной, тяжесть абстинентных расстройств постепенно снижалась, но значимость отличий в динамику была выше в группе пациентов, получавших гелиокс.

В Таблице 18 приведены данные межгруппового сравнения показателей гемодинамики и транспорта кислорода, применен критерий Манна-Уитни.

Таблица 18 - Данные сравнительного анализа показателей центральной и периферической гемодинамики и транспорта кислорода в основной группе (НОХ) и контрольной группе (AIR) после проведения ингаляций

Показатель	2 сутки, НОХ/AIR Me, (q25; Q75)	Значимость р	5 сутки, НОХ/AIR Me, (q25; Q75)	Значимость р	7 сутки, НОХ/AIR Me, (q25; Q75)	Значимость р
КДИ, мл/м ²	72,5(59;101,5)/ 63,5(52;76)	0,14	72,5(61;92)/61(55; 85)	0,17	73,5(61;102)/ 68(56;97)	0,7
ФВ, %	62(59;63)/ 59(57;62)	0,18	62(60,5;63)/ 59(55;60)	0,006	62(61;63,5)/ 58(56;60)	0,002
ПИПС С,10-3 х дин х сек/см ⁵ /м ²	221(118;250,5)/ 231(195;269)	0,56	181(116;211,5)/ 244(144;256)	0,22	184,5(116,5;216)/ 201(131;247)	0,72
DO2I, мл/мин-м ²	674,5(551;911,5) / 614,5(510;739)	0,03	697,5(565,5;809)/6 10(525;759)	0,05	732(519;928)/569(4 53;757)	0,02
Примечание: КДИ – конечный диастолический индекс, ФВ – фракция выброса левого желудочка, ПИПС – пульсовой индекс сосудистого сопротивления, DO2I – индекс доставки кислорода						

В основной группе наблюдались лучшие значения фракции выброса на 5 и 7 сутки отмены алкоголя, по-видимому, связанное с улучшением сократительной функции сердца на фоне статистически значимого повышения доставки кислорода тканям.

В Таблице 19 приведены данные межгруппового сравнения нейрофизиологических показателей, применен критерий Манна-Уитни.

Таблица 19 - Данные сравнительного анализа показателей нейрофизиологического исследования в основной группе (НОХ) и контрольной группе (AIR) после проведения ингаляций

Показатель	2 сутки НОХ/AIR (q25; Q75) Ме,	Значимость р	5 сутки НОХ/AIR Ме, (q25; Q75)	Значимость р	7 сутки НОХ/AIR, (q25; Q75) Ме	Значимость р
ССР	295(210,5;349)/3 40(246;427)	0,28	238(172,5;239,5)/2 95/(212;347)	0,31	195(175,5;256)/24 4(179;350)	0,37
РДО	3,5(2,4;7,1)/ 2,9(1,6;3,7)	0,39	2,7(1,3;3,3)/ 2,9(1,6;3,7)	0,82	5,1(2,3;12,5)/ 2,8(1,6;4,5)	0,33
СК	23,7(10,1;36,9)/ 17,1(6,3;22,3)	0,35	3,86(1,28;11,36)/ 13,5(2;21,2)	0,16	5,7(0,26;11,74)/ 7,4(2,8;29,2)	0,27
ДК	33,2(22,2;42,7)/ 43,3(35,4;53)	0,05	34,3(21,9;40)/ 32(26;42,6)	0,6	26,6(20,3;35,6)/26, 7(17,9;40,2)	1,0
МТ	10,1(5,8;14)/7,3(6;8,7)	0,27	6,8(5,3;10,8)/ 4,7(3,3;7,4)	0,2	5(3,9;8,1)/4,6(2,8; 7,3)	0,5
Примечание: ССР – сложная сенсомоторная реакция, РДО – реакция на движущийся объект, СК – статическая координация, ДК – динамическая координация, МТ – тест кратковременной зрительной памяти						

Было выявлено только одно статистически значимое отличие между группами – лучшая динамическая координация у пациентов в основной группе по сравнению с контрольной на 2 сутки отмены алкоголя.

В Таблице 20 приведены данные межгруппового сравнения нейрофизиологических показателей, применен критерий Манна-Уитни.

Таблица 20 - Данные сравнительного анализа показателей психодиагностического исследования в основной группе (НОХ) и контрольной группе (AIR) после проведения ингаляций

Показатель		2 сутки НОХ/AIR Me, (q25; Q75)	Значи мость р	5 сутки НОХ/AIR Me, (q25; Q75)	Значим ость р	7 сутки НОХ/AIR Me, (q25; Q75)	Значимо сть р
Корректу рная проба	КПС	21(13;28)/ 23(18;27)	0,27	25,5(20,5;29) / 26(23;28)	0,2	30,5(22,5;3 7,5)/ 29,5(26;35)	0,5
	КПО	3,5(0;8)/3(1;5)	0,82	1(0;3)/ 1(0;1)	0,92	0,5(0;1)/ 0(0;0,5)	-
Таблицы Шульте	ТШВ Р	0,9(0,83;1,05)/ 0,93 (0,88;0,97)	0,83	0,99(0,86;1,0 7)/1,06 (0,95;1,13)	0,08	1(0,92;1,06) /0,95 (0,87;1,01)	0,3
	ТШУ Т	0,98(0,89;1,1)/ 0,98(0,91;1,06)	0,3	1,05(0,95;1,1 4)/0,93(0,9;1, 11)	0,15	1,02(0,96;1, 07)/ 0,97 (0,9;1,03)	0,23
Тест Мюнстербе рга	ТМВ	274,5(205,5;42 4,5)/ 308(279;335)	0,2	349,5(215,5; 497)/ 234(170;356)	0,8	253,5(144;3 71,5)/ 192 (149;304,5)	0,1
	ТМО	5(2,5;10)/ 3(0;4)	0,07	1(0,5;5)/ 3(1;4)	0,4	0,5 (0;2)/ 2 (0,5;4)	0,03
Счет по Крепелину		2(1;3,5)/ 0(0;2)	-	1,5(0;3,5)/ 0(0;2)	-	1(0;2,5)/ 0,5(0;1)	-
Заучивание 10 слов	ЗС10 К	7,4(6,5;8,2)/ 7,6(5,6;8,4)	0,4	7,7(7,3;8,4)/ 7,6(7,4;8)	0,2	8,2(7,3;8,8)/ 7,8(7,4;8,5)	0,2
	ЗС10 Д	5(4;6,5)/ 8(5;9)	0,06	6(3,5;8)/ 6(5;8)	0,3	7(5,5;8)/ 7(4,5;7,5)	0,45
Примечание: КПС – количество проработанных строк текста, КПО – количество ошибок, ТШВР – степень вработываемости, ТШУТ – степень утомления, ТМВ – время выполнения задания, ТМО – количество ошибок, ЗС10К – показатель кратковременной памяти, ЗС10Д – показатель долговременной памяти							

Основная группа продемонстрировала лучший результат (меньшее число ошибок) в тесте Мюнстерберга на 7 суток отмены.

В Таблице 21 приведены данные межгруппового сравнения степени тяжести абстинентного синдрома, применен критерий Манна-Уитни.

Таблица 21 - Данные сравнительного анализа показателей по шкале CIWA-Ar в основной группе (НОХ) и контрольной группе (AIR) после проведения ингаляций

Показатель	2 сутки НОХ/AIR Me, (q25; Q75)	Значимос ть р	5 сутки НОХ/AIR Me, (q25; Q75)	Значимо сть р	7 сутки НОХ/AIR Me, (q25; Q75)	Значимос ть р
CIWA-Ar, баллы	10(7;15)/ 11(7;12)	0,4	3,5(2;6)/ 5(3;8)	0,1	2(0,5;3,5)/ 5(4;7)	0,003

Пациенты основной группы продемонстрировали значимое снижение степени тяжести абстинентных расстройств к 7 суткам отмены алкоголя по сравнению с контролем.

Обсуждение результатов проведенного исследования.

Проведенное исследование показало, что при ежедневных ингаляциях нормоксической гелиево-кислородной смеси у пациентов с неосложненным синдромом отмены алкоголя наблюдалось значимое повышение фракции выброса левого желудочка и доставки кислорода тканям ($p < 0,05$). Данный эффект можно объяснить только восстановлением энергетического обмена. Вследствие этого, пациенты основной группы показали значительно лучшую динамику результатов нейрофизиологических и психодиагностических исследований. Отсутствие статистически значимых отличий по этим тестам между группами вполне ожидаемо, т.к. данные параметры очень индивидуальны и сильно отличаются у разных пациентов. Имеют значение не абсолютные цифры, полученные пациентом при проведении тестирования, а их изменения во времени, что и было продемонстрировано в ходе исследования. Также у пациентов основной группы наблюдалась достоверно лучшая динамика редукции основных проявлений синдрома отмены алкоголя, что, очевидно, также связано с улучшением обменных процессов на фоне коррекции нарушений энергетического обмена.

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

Исходя из гипотезы о важной роли нарушений энергетического обмена в развитии СОА было проведено исследование влияния димефосфона на состояние психофизиологических и когнитивных функций у пациентов с неосложненным синдромом отмены алкоголя. Димефосфон (диметиловый эфир 1,1-диметил-3-оксибутилфосфоновой кислоты) активно влияет на систему тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях. Известно, что введение данного препарата повышает окисление НАД-зависимых субстратов (к которым относится и алкоголь) на 27,7%. Скорость процессов энергетического метаболизма увеличивается на 29,1%, а потребление кислорода митохондриями увеличивается при всех энергетических состояниях клетки. В условиях подавления основного обмена амиталом и антимицином или малонатом введение димефосфона повышает потребление кислорода на 24,1-45,7%. Было обнаружено увеличение уровня цитохромов на 34,5% в присутствии димефосфона [197].

Характеристики сравниваемых групп приведены в Таблицах 22-25.

Таблица 22 - Средний возраст пациентов в сравниваемых группах

Группы	Возраст, лет	Значение MU	Уровень значимости P
Основная	Me47 q38,3/Q59,5	137,5	0,93
Контрольная	Me43,5 q40,3/Q59)		

Таблица 23 - Среднее потребление алкоголя в сутки во время запоя в сравниваемых группах

Группы	Количество абсолютного алкоголя в сутки, мл	Значение MU	Уровень значимости P
Основная	Me350 q300/Q400)	126	0,6
Контрольная	Me350 q200/Q400)		

Таблица 24 - Средняя продолжительность алкогольной болезни в сравниваемых группах

Группы	Продолжительность болезни, лет	Значение MU	Уровень значимости
Основная	Me15 q10/Q20)	88	0,92
Контрольная	Me16 q10/Q20)		

Таблица 25 - Средняя продолжительность запоя в сравниваемых группах

Группы	Продолжительность запоя, дней	Значение	Уровень значимости
Основная	Me13 q17/Q21)	116	0,73
Контрольная	Me14 q14/Q30)		

Как видно из приведенных данных, сравниваемые группы по исходным показателям отличались несущественно, что важно для дальнейшей оценки межгрупповых отличий клинических и лабораторных показателей.

Динамика изменений показателей кислотно-щелочного состояния (КЩС) в сравниваемых группах.

Динамика изменений показателей КЩС представлена в Таблицах 26 и 27, применен критерий Фридмана.

Таблица 26 - Динамика изменений показателей кислотно-щелочного состояния у пациентов основной группы

Показатель	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки	10-е сутки	Значение F	Уровень значимости P
pH	Me7,33 q7,31/Q7,39	Me7,35 q7,33/Q7,39	Me7,39 q7,36/Q7,4)	Me7,4 q7,39/Q7,42	3,74	0,3
PvCO ₂ , мм. рт. ст.	Me34,6 q32,5/Q44,4	Me40,3 q34,4/Q43	Me48 q34,1/Q53,8	Me52 q42,3/Q56,8	14,2 6	0,03*
PvO ₂ , мм. рт. ст.	Me54,5 q38,3/Q71	Me60,5 q40,8/Q68,5	Me48 q30,3/Q53,5	Me44 q30,3/Q53,5	6,1	0,1
BE	Me-3,6 q-6/Q-3,3	Me-1,75 q-4,4/Q3,7)	Me0,7 q-2,37Q/2	Me0,5 q-0,43/Q1	14,6	0,02*

Таблица 27 - Динамика изменений показателей кислотно-щелочного состояния у пациентов контрольной группы

Показатель	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки	10-е сутки	Значение <i>F</i>	Уровень значимости
pH	Me7,34 q7,32/Q7,36	Me7,35 q7,33/Q7,36	Me7,4 q7,36/Q7,43	Me7,41 q7,39/Q7,43	43,2	<0,0001**
рvCO ₂ , мм рт. ст	Me37 q33,8/Q38,9	Me32 q29,1/Q38,2	Me36 q33,4/Q40,8	Me36 q33/Q40,2	7,63	0,054
рvO ₂ , мм рт. ст.	Me50,5 q42,5/Q80,5	Me54,5 q38,3/Q79,8	Me45 q39/Q66,8	Me41 q33/Q53	15,03	0,002*
BE, мэкв/л	Me-3,6 q-8,8/Q-2,6	Me-4,1 q-9,7/Q3,7	Me-2,6 q-4/Q-1,3	Me2,95 q1,2/Q4,43)	25,7	<0,0001**

Примечание: pH – водородный показатель, рvCO₂ – парциальное давление углекислого газа в венозной крови, рvO₂ – парциальное давление кислорода в венозной крови, BE – избыток/недостаток оснований

Очевидно, что динамика изменений показателей КЩС в основной контрольной группах отличалась. Водородный показатель в основной группе менялся несущественно ($p > 0,05$), в то время как в контрольной отличался значительной вариабельностью, что свидетельствует о положительном влиянии димефосфона на обменные процессы (Рисунок 31).

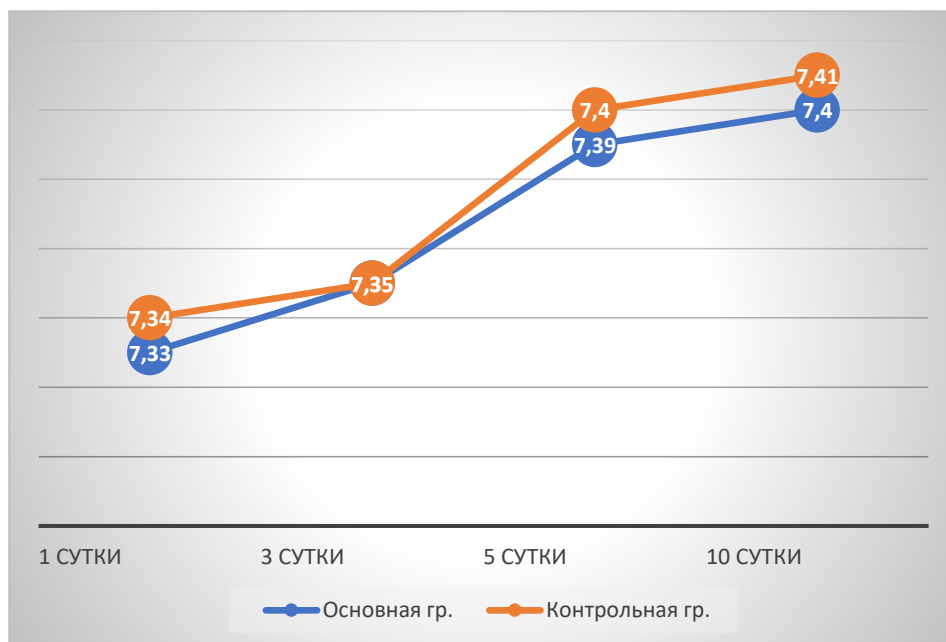


Рисунок 31 - Динамика изменений водородного показателя (pH) в сравниваемых группах

В основной группе был отмечен существенный рост парциального давления углекислого газа в венозной крови, что говорит об активизации процессов тканевого дыхания. В контрольной группе изменения этого показателя не были существенными (Рисунок 32).



Примечание: применен критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, значимость различий высокая: * – $p < 0,05$.

Рисунок 32 - Динамика изменений парциального давления углекислого газа в венозной крови ($pvcO_2$) в сравниваемых группах

В обеих сравниваемых группах наблюдался рост парциального давления кислорода в венозной крови к 3-м суткам наблюдения, что, по-видимому, объясняется восстановлением нарушенной доставки кислорода и постепенным снижением металкогальной интоксикации. В дальнейшем $pvcO_2$ в обеих группах постепенно снижался, что можно объяснить снижением возбуждения и, соответственно, потребностью в кислороде. При этом в основной группе изменения носили более плавный характер и не были статистически значимыми, в отличие от контрольной (Рисунок 33).

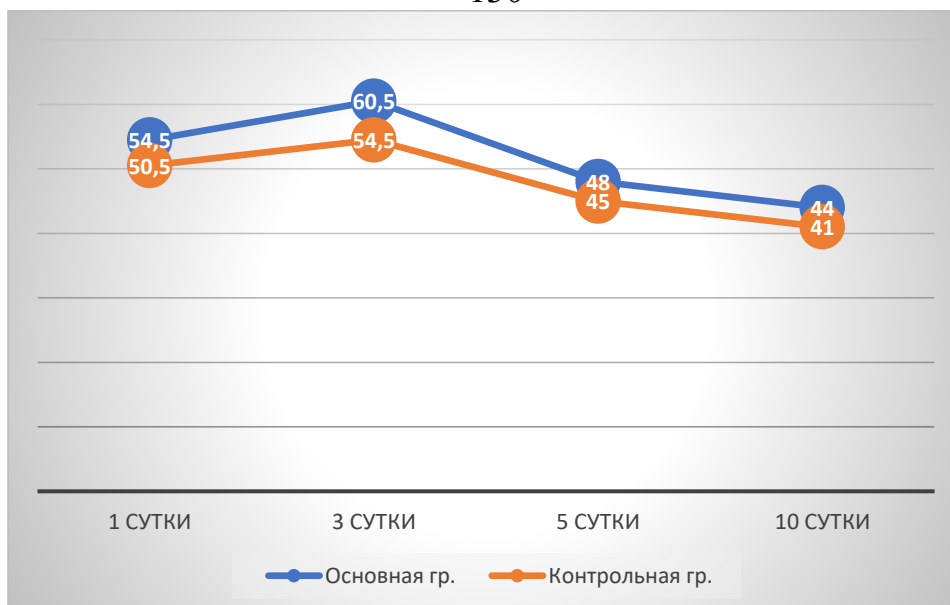
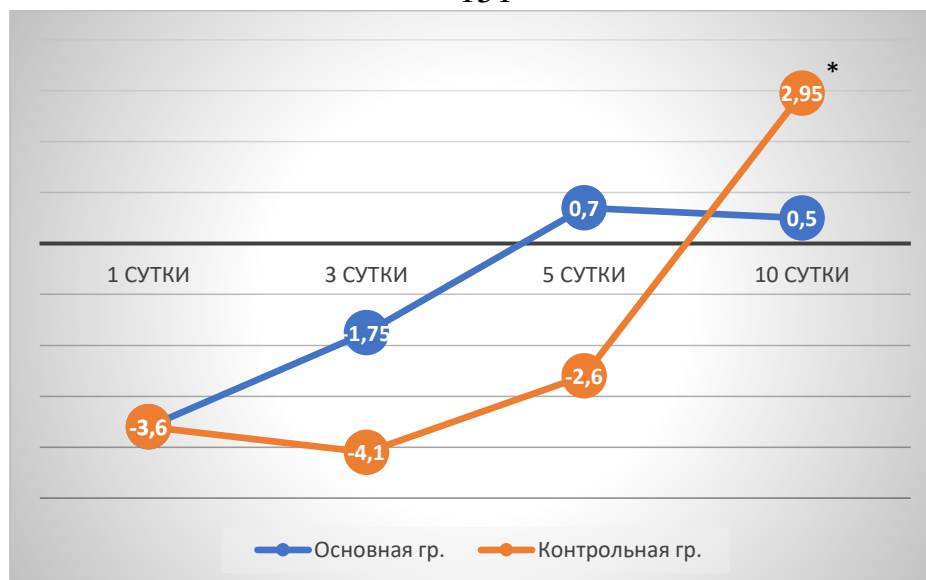


Рисунок 33 - Динамика изменений парциального давления кислорода в венозной крови ($p\text{vO}_2$) в сравниваемых группах

Факт стабилизации $p\text{vO}_2$ под действием димефосфона можно объяснить быстрой нормализацией регуляции функции внешнего дыхания в основной группе, поскольку основным ее регулятором является уровень углекислого газа в крови.

Интересна динамика избытка/недостатка оснований. 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, что говорит о гиперкомпенсации или смене метаболического ацидоза метаболическим алкалозом (Рисунок 34).



Примечание: применен критерий Манна-Уитни, значимость различий высокая: * – $p < 0,05$.
 Рисунок 34 - Динамика значений избытка/дефицита оснований (BE) в сравниваемых группах

Поскольку метаболический алкалоз в основной группе не наблюдался, можно предположить, что димефосфон, как средство, восстанавливающее нарушенный метаболизм, эффективен при лечении пациентов с сочетанными нарушениями КЩС.

Результаты межгрупповых сравнений показали, что в основной группе динамика двух показателей: напряжения углекислого газа в венозной крови и дефицита/избытка оснований были статистически значимо лучше, что говорит об эффективности димефосфона при лечении пациентов с алкогольным делирием. С другой стороны его эффективность при ДЕЛ подтверждает гипотезу о нарушении тканевого дыхания как одного из механизмов развития психоза.

Динамика состояния пациентов сравниваемых групп по данным психометрических шкал.

Состояние пациентов оценивалось с помощью психометрических шкал. По данным шкалы RASS оценивался уровень во возбуждения/седации, с помощью шкалы CIWA-Ag измерялась тяжесть синдрома отмены у пациентов в течение периода делириозных расстройств и по миновании психоза. Шкала DRS-R-98 применялась для оценки степени тяжести ДЕЛ. Динамика изменений клинического состояния пациентов сравниваемых групп представлена в Таблицах 28 и 29, применен критерий Фридмана.

Таблица 28 - Динамика состояния пациентов основной группы

Шкала	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки	10-е сутки	Значение F	Уровень значимости
RASS	Me1 q-1/Q3,5)	Me0 q-1/Q1	Me0 q0,5/Q1	–	3,74	0,3
CIWA-Ar	Me23 q14,5/Q47	Me11 q5/Q19	Me3 q1,5/Q7	Me0 q0/Q1,5)	14,26	<0,0001
DRS-R-98	Me19 q17/Q24	Me19 q7,5/Q22	Me4 q0/Q8	–	13,6	0,001

Таблица 29 - Динамика состояния пациентов контрольной группы

Шкала	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки	10-е сутки	Значение F	Уровень значимости
RASS	1 (-1/2,3)	-1 (-1/0,5)	0 (-0,3/1)	–	3	0,22
CIWA-Ar	36 (15/47)	19 (5,5/26)	6 (1,5/14,5)	2 (0,75/5,5)	52	<0,0001
DRS-R-98	20 (16,5/225,5)	19(15,3/25, 5)	12 (4/17,8)	–	29	<0,0001

Примечание: RASS – Ричмондская шкала ажитации/седации, CIWA-Ar – Шкала оценки состояния отмены алкоголя Клинического института фонда исследования зависимостей, пересмотренная, DRS-R-98 – шкала оценки тяжести делирия

Динамика степени возбуждения по шкале RASS в обеих группах не была значимой, что говорит о хорошем уровне контроля медикаментозной седации. На 10 сутки уровень возбуждения в обеих группах не оценивался, поскольку у всех пациентов к этому моменту нарушения сознания были купированы и аффективный фон выравнился. Тяжесть состояния пациентов по шкалам CIWA-Ar снижалась в обеих группах. Шкала DRS-R-98 применялась только в 1, 3 и 5 сутки наблюдений, к 10 суткам у всех пациентов ДЕЛ закончился.

Были проведены межгрупповые сравнения клинического состояния пациентов основной и контрольной групп. Для проведения сравнений был применен критерий Краскелла-Уоллиса (H), в Таблице 30 приведены значения данного критерия и уровень значимости отличий.

Таблица 30 - Сравнение тяжести состояния пациентов основной и контрольной групп по данным психометрических шкал

Шкала, число баллов	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки	10-е сутки
RASS	H=0,46; p=0,5	H=2; p=0,15	H=0,04; p=0,8	–
CIWA-Ar	H=0,02; p=0,9	H=1,68; p=0,2	H=1,58; p=0,2	H=5,34; p=0,02
DRS-R-98	H=0,06; p=0,8	H=0,73; p=0,4	H=4; p=0,04	–
Примечание: RASS – Ричмондская шкала агитации/седации, CIWA-Ar – Шкала оценки состояния отмены алкоголя Клинического института фонда исследования зависимостей, пересмотренная, DRS-R-98 – шкала оценки тяжести делирия				

Приведенные данные показывают, что динамика улучшения состояния пациентов в основной группе была существенно выше. Шкала DRS-R-98 оказалась более чувствительной – положительное отличие было найдено уже на 5 сутки наблюдений.

Нежелательных реакций при приеме димефосфона отмечено не было.

По данным проведенных биохимических исследований, группы статистически достоверно не отличались по следующим показателям: трансаминазы, билирубин, глюкоза, белок, мочевины, креатинин (применялся критерий Краскелла-Уоллиса, $p > 0,05$). В основной группе была отмечена лучшая динамика восстановления следующих показателей: уровней натрия, калия и хлоридов крови (критерий Краскелла-Уоллиса, $p < 0,05$). По данным проведенных цитологических исследований группы статистически достоверно не отличались по следующим показателям: гемоглобин, средний объем эритроцитов, количество эритроцитов (критерий Краскелла-Уоллиса, $p > 0,05$). В основной группе была отмечена лучшая динамика восстановления следующих показателей до нормальных значений: количество лейкоцитов и тромбоцитов (критерий Краскелла-Уоллиса, $p < 0,05$). 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.

Обсуждение результатов проведенного исследования.

Назначение димефосфона пациентам с алкогольным делирием в сочетании со стандартной инфузионной и психофармакотерапией существенно улучшает динамику редукации психических, неврологических и соматических нарушений. В группе пациентов, принимавших димефосфон, наблюдалось быстрое восстановление нарушенных процессов тканевого дыхания, о чем свидетельствовала существенно лучшая динамика уровня парциального давления углекислого газа в венозной крови. Также о восстановлении метаболических процессов свидетельствовало восстановление компенсаторных возможностей буферных систем крови в основной группе. Так уровень дефицита/избытка оснований у пациентов, принимавших димефосфон, постепенно приходил в норму, тогда как в контрольной группе сначала наблюдалось снижение резерва оснований, а затем выраженный избыток. Димефосфон оказался безопасен для пациентов с алкогольным делирием. Во время и после его введения гемодинамических, соматических и психоневрологических расстройств отмечено не было. Анализ же данных биохимических и цитологических исследований крови пациентов в сравниваемых группах показал лучшую динамику ряда показателей в группе пациентов, принимавших димефосфон. Исходя из вышесказанного, при развитии нарушений кислотно-щелочного баланса у пациентов с алкогольным делирием рекомендуется назначение им димефосфона согласно инструкции по его медицинскому применению в дозе 2,25 г (15 мл) 3 раза в сутки курсом 10 дней.

3.6. Применение аминокислоты глутамина для нутритивной поддержки пациентов с синдромом отмены алкоголя

Глутамин является регулятором энергетического и пластического метаболизма, а также является энергетическим субстратом и составной частью белковых молекул. Было показано, что глутамин влияет на экспрессию многих генов, связанных с метаболизмом, сигнальной трансдукцией, клеточной защитой и репарацией, а также активирует внутриклеточные сигнальные пути [198].

Известно, что у зависимых от алкоголя пациентов наблюдается значительное снижение уровня глутаминна на 1-8 сутки отмены алкоголя, причем его дефицит сохраняется даже после проведения полного курса стандартной терапии [199]. Таким образом, дополнительное введение глутаминна при СОА необходимо для коррекции его дефицита.

Глутамин является предшественником γ -глутамилцистеинилглицина (глутатиона), крайне важного для клеточного метаболизма вещества с антиоксидантной активностью, защищающего клетку от свободных радикалов [200].

Известно, что у пациентов с СОА неэффективность антиоксидантной защиты связана в первую очередь с нарушением обмена глутатиона [201], что также обосновывает применение глутаминна при абстинентном состоянии, вызванном отменой алкоголя.

Глутамин является предшественником основных нейромедиаторов в центральной нервной системе: возбуждающих глутамата и аспартата, и тормозящей гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) [202].

Хорошо известно, что снижение активности ГАМК-ергической системы является одним из важных механизмов в развитии СОА. Синтез ГАМК и ее высвобождение увеличивается при наличии свободного глутаминна, энтеральный прием которого вызывает повышение уровня ГАМК в тканях мозга [203]. Следовательно, глутамин может быть полезным дополнением для лечения ряда расстройств (например, тревоги и судорог), когда требуется усиление ГАМК-ергической передачи, в том числе и при СОА.

В развитии СОА важную роль играет вызванное длительным приемом алкоголя нарушение долговременной синаптической пластичности, т.е. изменение (увеличение или уменьшение) эффективности передачи в определенных синапсах. В этих процессах задействованы в основном глутаматная и ГАМК-ергическая нейромедиаторные системы [204]. Изменение активности этих систем, вызванное алкоголем, влияет на развитие поведения, повышающего вероятность рецидива приема алкоголя [205]. Более того, существуют научные данные о важной роли

нарушения функции глутаматергической системы в развитии патологического влечения к алкоголю в абстинентном периоде [206].

В исследование было включено 80 пациентов. Отказались от участия в исследовании в течение первых суток 2 пациента – по одному в каждой из сравниваемых групп, причина отказа – необходимость выписки в связи с личными обстоятельствами. Таким образом, участие в исследовании приняли 78 пациентов – по 39 человек в основной и контрольной группах [174].

Характеристики сравниваемых групп.

Средний возраст в сравниваемых группах представлен в Таблице 31, применен критерий Манна -Уитни (MU).

Таблица 31 - Средний возраст пациентов в сравниваемых группах

Группы	Возраст, лет	Значение MU	Уровень значимости p
Основная	Me41 q34/Q51	734	0,79
Контрольная	Me42,5 q34/Q52		

Значимых возрастных отличий между группами не было.

Гендерные различия сравниваемых групп представлены в Таблице 32, применен критерий Пирсона (χ^2).

Таблица 32 - Распределение по полу в сравниваемых группах (количество пациентов)

Группы	Мужчины	Женщины	Значение χ^2	Уровень значимости p
Основная	37	2	0,72	0,68
Контрольная	35	4		

Разницы в соотношении мужчин и женщин между сравниваемыми группами не было.

Предпочтения пациентов сравниваемых групп в отношении алкогольных напитков показаны в Таблице 33.

Таблица 33 - Распределение по предпочитаемым напиткам в сравниваемых группах (количество пациентов)

Группы	Водка	Вино	Пиво	Водка+пиво	Значение χ^2	Уровень значимости p
Основная	25	1	5	8	0,25	0,97
Контрольная	27	1	4	7		

По алкогольным предпочтениям группы не отличались.

Среднее потребление алкоголя в сутки в течение запоя в сравниваемых группах показано в Таблице 34.

Таблица 34 - Среднее потребление алкоголя в сутки в сравниваемых группах

Группы	Количество абсолютного алкоголя в сутки, мл	Значение MU	Уровень значимости p
Основная	Me250 q200/Q400	947	0,059
Контрольная	Me300 q250/Q400		

Статистически значимых отличий по количеству алкоголя, выпиваемого в течение запоя между сравниваемыми группами, не было выявлено.

Средняя продолжительность алкогольной болезни в сравниваемых группах представлена в Таблице 35.

Таблица 35 - Средняя продолжительность алкогольной болезни в сравниваемых группах

Группы	Продолжительность болезни, лет	Значение MU	Уровень значимости p
Основная	Me17 q11/Q23	726	0,73
Контрольная	Me15 q8/Q25		

Средняя продолжительность болезни между группами не отличалась.

Средняя продолжительность запоя в сравниваемых группах была следующей, Таблица 36.

Таблица 36 - Средняя продолжительность запоя в сравниваемых группах

Группы	Продолжительность запоя, дней	Значение MU	Уровень значимости p
Основная	Me14 q6/Q30	658,5	0,3
Контрольная	Me10 q7/Q17		

Как видно из приведенных данных, сравниваемые группы по всем исходным показателям отличались не существенно, что важно для дальнейшей оценки межгрупповых отличий клинических и лабораторных показателей.

Динамика и сравнение гематологических показателей

Динамика гематологических показателей у пациентов основной группы представлена в Таблице 37, применен критерий Фридмана (F).

Таблица 37 - Динамика гематологических показателей у пациентов основной группы

Показатель	1 сутки отмены алкоголя	7 сутки отмены алкоголя	14 сутки алкоголя Me	Значение F	Уровень значимости p
Гемоглобин, г/л	Me151 q145/Q164	Me145 q133/Q157	Me150 q139/Q160	10	0,006
Эритроциты, $\times 10^{12}$	Me4,59 q4/Q4,83	Me4,28 q3,86/Q4,63	Me4,45 q4,05/Q4,84	11,58	0,003
Ср. объем эритроцитов, фЛ	Me98 q96/Q104	Me100 q97/Q104	Me98 q96/Q105	9,73	0,008
Лейкоциты, $\times 10^9$	Me7,6 q6,1/Q9,5	Me6,3 5,35/8,05	Me7,75 q5,83/Q8,97	7,76	0,021
Тромбоциты, $\times 10^9$	Me207 q160/Q252	Me195 q169/Q271,5	Me301 q240/Q354,5	17,6	<0,001

Парные сравнения уровней гематологических показателей в основной группе представлены в Таблице 38, применен критерий Уилкоксона (W).

Таблица 38 - Парные сравнения уровней гематологических показателей в основной группе

Показатель	1 - 7 сутки отмены алкоголя Значение W/ скорр. уровень значимости p	7 - 14 сутки отмены алкоголя Значение W / скорр. уровень значимости p
Гемоглобин г/л	0,84/0,005	-0,5/0,18
Эритроциты $\times 10^{12}$	0,82/0,006	-0,73/0,02
Ср. объем эритроцитов, фЛ	-0,48/0,21	0,69/0,027
Лейкоциты $\times 10^9$	0,7/0,023	-0,5/0,116
Тромбоциты $\times 10^9$	0,14/1	-1,04/<0,001

В основной группе уровень гемоглобина, количество эритроцитов и лейкоцитов к 7 суткам СОА увеличилось. К 14 суткам отмены алкоголя количество эритроцитов и их средний объем снизились до исходного уровня. Данная динамика связана с изменениями водно-электролитного баланса (снижением объема циркулирующей крови с последующей его стабилизацией и изменениями осмоляльности). Значительное повышение числа тромбоцитов к 14 суткам отмены алкоголя связано с гиперкомпенсацией тромбоцитопении, наблюдающейся в раннем абстинентном периоде. Динамика гематологических показателей у пациентов контрольной группы представлена в Таблице 39.

Таблица 39 - Динамика гематологических показателей у пациентов контрольной группы

Показатель	1 сутки отмены алкоголя	7 сутки отмены алкоголя	14 сутки алкоголя	Значение F	Уровень значимости p
Гемоглобин г/л	Me146 q133/Q157	Me137 q129/Q151	Me139,5 q128,8/Q150,8	1,98	0,372
Эритроциты ед $\times 10^{12}$	Me4,44 q4,17/Q4,69	Me4,17 q3,89/Q4,4	Me4,29 q3,91/Q4,5	5,05	0,08
Ср. объем эритроцитов фЛ	Me99 q96/Q103	Me100 q98/Q103,75	Me101 q98/Q103,75	4,86	0,09
Лейкоциты ед $\times 10^9$	Me7,7 q6,5/Q9,5	Me6,85 q5,93/Q8,48	Me8,7 q7,4/Q11	15,9	<0,001
Тромбоциты ед $\times 10^9$	Me217 q159/Q285	Me219 q178,5/Q269	Me314 q273,8/Q370,7	10,6	0,005

Парные сравнения уровней гематологических показателей в контрольной группе представлены в Таблице 40.

Таблица 40 - Парные сравнения уровней гематологических показателей в контрольной группе

Показатель	1 - 7 сутки отмены алкоголя Значение W/ скорр. уровень значимости p	7 - 14 сутки отмены алкоголя Значение W/ скорр. уровень значимости p
Лейкоциты	0,38/0,65	-0,1,2/<0,001
Тромбоциты	0,27/1	-0,96/0,005

Очевидно, что в отличие от основной, у пациентов в контрольной группе не наблюдалось восстановление гематологических показателей, т.е. динамика восстановления водно-электролитных нарушений была хуже.

Сравнение гематологических показателей между основной и контрольной группами представлено в Таблице 41.

Таблица 41 - Межгрупповые сравнения гематологических показателей

Показатель	1 сутки отмены алкоголя Значение H/ уровень значимости	7 сутки отмены алкоголя Значение H/ уровень значимости	14 сутки отмены алкоголя Значение H/ уровень значимости
Гемоглобин	3,3/0,07	3,4/0,07	4,9/0,026
Эритроциты	1,1/0,3	0,85/0,36	2,6/0,11
Ср. объем эритроцитов	0,01/0,94	0,002/0,96	0,47/0,5
Лейкоциты	0,24/0,6	0,13/0,7	3,7/0,05
Тромбоциты	0,53/0,47	0,5/0,48	0,4/0,5

При проведении межгрупповых сравнений было обнаружено статистически значимое повышение уровня гемоглобина в основной группе.

Динамика и сравнение метаболических показателей.

Динамика метаболических показателей у пациентов основной группы представлена в Таблице 42.

Таблица 42 - Динамика метаболических показателей у пациентов основной группы

Показатель	1 сутки отмены алкоголя	7 сутки отмены алкоголя	14 сутки отмены алкоголя	Значение F	Уровень значимости p
Натрий, ммоль/л	Me158 q156/Q160,8	Me160 q158/Q161,5	Me160 q158/Q161	0,09	0,95
Калий, ммоль/л	Me4,85 q4,6/Q5,1	Me4,9 q4,56/Q5,1	Me5,2 q4,7/Q5,6	7,12	0,028
Хлор, ммоль/л	Me109 q106,5/Q111,2	Me114 q112,6/Q115	Me115 q112/Q115	15,6	<0,001
Общий белок, г/л	Me73 q67,5/Q78,4	Me70,3 q67/Q73,6	Me70,4 q68,2/Q74,1	7,35	0,025
Глюкоза, ммоль/л	Me4,9 q4/Q5,38	Me4,95 q4,39/Q5,82	Me4,7 q4,43/Q5	3,17	0,2
АЛТ, ед/л	Me71,46 q42/Q117,8	Me87,3 q50/Q138,4	Me77 q47,4/Q98	6,89	0,03
АСТ, ед/л	Me80,5 q46/Q136,4	Me56 q31/Q101,5	Me39 q25,7/Q52,8	17,74	<0,001
ГГТ, ед/л	Me74,6 q48,9/178,5)	Me100,65 q51,3/Q239	Me95 q52,6/Q188	3,77	0,15

Были выявлены статистически значимые изменения уровня калия крови, общего белка, хлоридов и трансаминаз.

Парные сравнения уровней гематологических показателей в основной группе представлены в Таблице 43.

Таблица 43 - Парные сравнения уровней метаболических показателей в основной группе

Показатель	1 - 7 сутки отмены алкоголя Значение W/ скорр. уровень значимости p	7 - 14 сутки отмены алкоголя Значение W / скорр. уровень значимости p
Калий, ммоль/л	1/<0,001	-0,6/0,07
Хлор, ммоль/л	-1/0,001	0,23/1
Общий белок г/л	0,771/0,02	-0,48/0,29
АЛТ, ед/л	-0,67/0,04	0,56/0,12
АСТ ед/л	0,27/0,35	0,7/0,029

Уровень калия в основной группе очень активно восстанавливался к 7 суткам отмены алкоголя, затем рост этого показателя замедлился, но продолжался до 14 суток отмены.

Уровень хлора быстро восстановился к 7 суткам отмены, в дальнейшем прирост этого показателя не был существенным. Уровень общего белка снизился в

7 суткам и затем стабилизировался. Уровень АЛТ вырос в основной группе к 7 суткам отмены с последующим снижением. АСТ последовательно снижался на протяжении всего периода наблюдений.

Динамика гематологических показателей у пациентов контрольной группы представлена в Таблице 44.

Таблица 44 - Динамика метаболических показателей у пациентов контрольной группы

Показатель	1 сутки отмены алкоголя	7 сутки отмены алкоголя	14 сутки отмены алкоголя	Значение F	Уровень значимости p
Натрий, ммоль/л	Me158 q154,8/Q159,3	Me159 q157/Q161	Me160 q159/Q160	7,49	0,024
Калий, ммоль/л	Me4,9 q4,4/Q5,2	Me5 q4,7/Q5,2	Me5,5 q5/Q5,8	4,17	0,125
Хлор, ммоль/л	Me110 q108,8/Q112,8	Me114 q112,2/Q115,4	Me114,8 q113/Q115,8	20,86	<0,001
Общий белок, г/л	Me74,2 q69/Q76,8	Me69,8 q65,8/Q73,5	Me70,9 q64,8/Q74,3	10,64	0,005
Глюкоза, ммоль/л	Me4,53 q4/Q4,82	Me4,64 q4,29/Q5,7	Me4,77 q4,3/Q4,8	1,78	0,4
АЛТ, ед/л	Me66 q35,3/Q89	Me76,5 q36,2/Q156,5	Me62,6 q34,7/Q115	4,46	0,1
АСТ, ед/л	Me72 q40,8/Q105,3	Me55 q36/Q95	Me36,6 q21,6/Q47,7	20,72	<0,001
ГГТ, ед/л	Me104,7 q51,7/Q178,5	Me112 q46,3/Q200,9	Me93,7 q56/Q214,9)	9,9	0,007

В контрольной группе наблюдался рост уровня натрия и хлора, значимые изменения уровней общего белка, АСТ и ГГТ.

Парные сравнения уровней гематологических показателей в контрольной группе представлены в Таблице 45.

Таблица 45 - Парные сравнения уровней метаболических показателей в контрольной группе

Показатель	1 - 7 сутки отмены алкоголя Значение W/ Значимости р	7 - 14 сутки отмены алкоголя Значение W / Значимости р
Натрий, моль/л	-0,32/0,87	-0,46/0,4
Хлор, ммоль/л	-1,29/<0,001	0,14/1
Общий белок, г/л	0,95/0,01	-0,08/1
АСТ, ед/л	0,8/0,02	0,55/0,21
ГГТ, ед/л	0,09/1	0,77/0,03

При парных сравнениях было выявлено, что уровень натрия в контрольной группе менялся крайне медленно, и статистически не значимо между измерениями. Уровень хлора, как и в контрольной группе, продемонстрировал активное восстановление к 7 суткам отмены. Уровень общего белка, как и в основной группе, снизился к 7 суткам наблюдения и стабилизировался. Уровни АСТ и ГГТ последовательно снижались. Сравнение метаболических показателей между основной и контрольной группами представлено в Таблице 46, применен критерий Краскелла-Уоллиса (H).

Таблица 46 - Межгрупповые сравнения метаболических показателей

Показатель	1 сутки отмены алкоголя Значение Н/ уровень значимости р	7 сутки отмены алкоголя Значение Н/ уровень значимости р	14 сутки алкоголя Значение Н/ уровень значимости р
Натрий, ммоль/л	0,36/0,55	1,69/0,19	0,07/0,8
Калий, ммоль/л	0,05/0,8	2/0,16	2/0,15
Хлор, ммоль/л	1,7/0,19	0,007/0,93	2,65/0,1
Общий белок, г/л	0,03/0,86	0,37/0,54	0,18/0,67
Глюкоза	2,27/0,13	0,66/0,42	0,06/0,798
АЛТ, ед/л	0,74/0,39	0,09/0,77	0,68/0,4
АСТ, ед/л	0,58/0,45	0,005/0,95	0,62/0,43
ГГТ, ед/л	0,36/0,47	0,001/0,98	0,06/8

При межгрупповых сравнениях метаболических показателей значимых отличий найдено не было.

Динамика и сравнение показателей КЩС

Динамика показателей КЩС у пациентов основной группы представлена в Таблице 47.

Таблица 47 - Динамика показателей кислотно-щелочного состояния у пациентов основной группы

Показатель	1 сутки отмены алкоголя	3 сутки отмены алкоголя	5 сутки отмены алкоголя	7 сутки отмены алкоголя	Значение F	Уровень значимости p
pH	Me7,38 q7,34/Q7,4	Me7,38 q7,32/Q7,41	Me7,35 q7,31/Q7,38	Me7,33 q7,29/Q7,36	16,69	0,001
p _v CO ₂ , мм. рт. ст.	Me51 q47/58	Me55 q50/59	Me55 q50/Q60	Me59 q55/Q66	21,67	<0,001
p _v O ₂ мм. рт. ст.	Me26 q20/39	Me21,5 q16,3/q30,3	Me23 q19/Q34	Me20,5 q16/Q31,25	11,29	0,01
BE	Me1,5 q0,25/4	Me2 q-0,25/Q4,3	Me1 q-0,25/Q2,3	Me-1 q-1/Q2	16,6	0,001

В основной группе были выявлены существенные изменения показателей КЩС в динамике.

Парные сравнения показателей КЩС в основной группе представлены в Таблице 48.

Таблица 48 - Парные сравнения показателей кислотно-щелочного состояния в основной группе

Показатель	1 - 3 сутки отмены алкоголя Значение W / скорр. уровень значимости p	3 - 5 сутки отмены алкоголя Значение W / скорр. уровень значимости p	5 - 7 сутки отмены алкоголя Значение W / скорр. уровень значимости p
pH	0,29/1	0,35/1	0,5/0,69
p _v CO ₂ , мм. рт. ст.	-0,44/1	-0,02/1	-0,96/0,016
p _v O ₂ , мм. рт. ст.	0,9/0,03	-0,6/0,34	0,53/0,57
BE	-0,2/1	0,98/0,05	0,25/1

Был выявлен существенный рост парциального давления углекислого газа венозной крови в основной группе к 14 суткам отмены алкоголя. Уровень BE продемонстрировал тенденцию к сдвигу кислотно-щелочного равновесия в сторону избытка оснований к 7 суткам отмены.

Динамика показателей КЩС у пациентов контрольной группы представлена в Таблице 49.

Таблица 49 - Динамика показателей кислотно-щелочного состояния у пациентов контрольной группы

Показатель	1 сутки отмены алкоголя Me (q25/Q75)	3 сутки отмены алкоголя Me (q25/Q75)	5 сутки отмены алкоголя Me (q25/Q75)	7 сутки отмены алкоголя Me (q25/Q75)	Значение F	Уровень значимости
pH	7,38(7,32/7,4)	7,365(7,33/7,4)	7,33(7,3/7,36)	7,32(7,3/7,35)	36,4	<0,001
pVCO ₂ , мм. рт. ст.	52 (48/57,25)	53 (50/59)	55(50,5/59,5)	58(54/61)	33,45	<0,001
pVO ₂ , мм. рт. ст.	24,5 (18/39,75)	21(15,75/30,25)	23 (17/30)	20 (17/31)	5,3	0,15
BE мэкв/л	2 (-1/3)	1 (-1/2,5)	-0,5 (-2/2)	-1 (-3/1)	33,5	<0,001

В контрольной группе были обнаружены статистически значимые изменения только в отношении парциального давления углекислого газа венозной крови, водородного показателя и постепенный сдвиг кислотно-щелочного равновесия в сторону ацидоза. Уровень кислорода венозной крови существенно не менялся.

Парные сравнения показателей КЩС в контрольной группе представлены в Таблице 50.

Таблица 50 - Парные сравнения показателей кислотно-щелочного состояния в контрольной группе

Показатель	1 - 3 сутки отмены алкоголя Значение W / скорр. уровень значимости p	3 - 5 сутки отмены алкоголя Значение W / скорр. уровень значимости p	5 - 7 сутки отмены алкоголя Значение W / скорр. уровень значимости p
pH	0,2/1	0,53/0,5	0,46/0,83
pVCO ₂ , мм. рт. ст.	-0,49/0,67	-0,34/1	-0,26/1
BE	0,69/0,3	0,48/1	0,27/1

При проведении парных сравнений оказалось, что показатели КЩС в контрольной группе менялись статистически не значимо.

Сравнение показателей КЩС между основной и контрольной группами представлено в таблице 51.

Таблица 51 - Межгрупповые сравнения показателей кислотно-щелочного состояния

Показатель	1 сутки отмены алкоголя Значение Н/ уровень значимости р	3 сутки отмены алкоголя Значение Н/ уровень значимости р	5 сутки отмены алкоголя Значение Н/ уровень значимости р	7 сутки отмены алкоголя Значение Н/ уровень значимости р
pH	0,99/<0,001	0,82/0,36	2/0,16	0,035/0,85
pVCO ₂	0,24/0,64	0,04/0,85	0,17/0,68	1,3/0,25
pVO ₂	0,34/0,56	0,004/0,95	0,33/0,57	0,03/0,96
BE	0,17/0,68	5,6/0,02	5,1/0,02	2,69/0,1

Динамика состояния пациентов по данным психометрических шкал в сравниваемых группах

Динамика состояния пациентов основной группы по данным психометрических шкал представлена в Таблице 52.

Таблица 52 - Динамика состояния пациентов основной группы по данным клинических шкал

Шкала	1 сутки отмены алкоголя	3 сутки отмены алкоголя	5 сутки отмены алкоголя	7 сутки отмены алкоголя	10 сутки отмены алкоголя	14 сутки отмены алкоголя	Значение F	Уровень значимости р
CIWA-Ar, баллы	Me7 q5/Q10	Me4 q2,5/Q5,5	Me2 q1/Q3	-	-	-	62,85	<0,001
ВАШ, баллы	Me30 q10/50	Me2 q0/27,50	Me0 q0/Q20,5	Me0 q0/Q5	Me0 q0/Q3,75	Me0 q0/Q6,5	70,26	<0,001
МАД, баллы	-	-	-	Me8 q3/Q11,5	Me6 q2/Q9,5	Me4 q2/Q6	21,5	<0,001
ШГТ, баллы	-	-	-	Me7 q4,5/Q15	Me5 q2,3/Q9,5	Me4 q1,5/Q6,5	29,85	<0,001

Примечание: CIWA-Ar – Шкала оценки состояния отмены алкоголя Клинического института фонда исследования зависимостей, пересмотренная, ВАШ – визуальная аналоговая шкала интенсивности патологического влечения к алкоголю, МАД – шкала оценки депрессии Монтгомери-Асберг, ШГТ – шкала оценки тревоги Гамильтона

В основной группе наблюдалась существенная динамика состояния пациентов по данным психометрических шкал.

Парные сравнения состояния пациентов основной группы по данным шкалы CIWA-Ar представлены в Таблице 53.

Таблица 53 - Парные сравнения состояния пациентов по данным шкалы CIWA-Ar в основной группе

Шкала	1 - 3 сутки отмены алкоголя Значение W / скорр. уровень значимости p	3 - 5 сутки отмены алкоголя Значение W / скорр. уровень значимости p
CIWA-Ar	0,97/<0,001	0,8/0,001

В основной группе наблюдалось очень значимое снижение тяжести СОА к 3 суткам отмены, в дальнейшем состояние пациентов улучшалось с меньшей интенсивностью.

Парные сравнения уровня влечения к алкоголю у пациентов основной группы по данным шкалы ВАШ представлены в Таблице 54. Уровень влечения последовательно сравнивался с исходным уровнем с целью нахождения ключевой точки его значимого снижения.

Таблица 54 - Парные сравнения уровня влечения к алкоголю у пациентов в основной группе по данным шкалы ВАШ

Шкала	1 - 3 сутки отмены алкоголя Значение W/ скорр. уровень значимости p	1 - 5 сутки отмены алкоголя Значение W/ скорр. уровень значимости p	1 - 7 сутки отмены алкоголя Значение W / скорр. уровень значимости p
ВАШ, баллы	0,98/63	1,4/0,05	2/<0,001

Дальнейшие итерации не проводились, т.к. была определена ключевая точка значимого снижения влечения к алкоголю между 3 и 5 сутками его отмены.

Парные сравнения состояния пациентов основной группы по данным шкалы оценки уровня депрессии представлены в Таблице 55.

Таблица 55 - Парные сравнения состояния пациентов по данным шкалы МАД в основной группе

Шкала	7 - 10 сутки отмены алкоголя Значение W/ скорр. уровень значимости	10 - 14 сутки отмены алкоголя Значение W / скорр. уровень значимости	7 - 14 сутки отмены алкоголя Значение W / скорр. уровень значимости
МАД, баллы	0,63/0,058	0,46/0,25	1,09/<0,001

Парные сравнения состояния пациентов основной группы по данным шкалы оценки уровня тревоги представлены в Таблице 56.

Таблица 56 - Парные сравнения состояния пациентов по данным шкалы ШГТ в основной группе

Шкала	7 - 10 сутки отмены алкоголя Значение W / скорр. уровень значимости p	10 - 14 сутки отмены алкоголя Значение W / скорр. уровень значимости p	7 - 14 сутки отмены алкоголя Значение W / скорр. уровень значимости p
ШГТ, баллы	0,6/0,065	0,76/0,01	1,36/<0,001

Динамика состояния пациентов контрольной группы по данным психометрических шкал представлена в Таблице 57.

Таблица 57 - Динамика состояния пациентов контрольной группы

Шкала	1 сутки отмены алкоголя	3 сутки отмены алкоголя	5 сутки отмены алкоголя	7 сутки отмены алкоголя	10 сутки отмены алкоголя	14 сутки отмены алкоголя	Значение F	Уровень значимости p
СИWA-Arg, баллы	Me7 q5/Q10	Me4 q2,5/Q5,5	Me2 q1/Q3	-	-	-	53,2	<0,001
ВАШ, баллы	Me14 q0/Q50	Me1 q0/Q43	Me1 q0/Q16	Me0 q0/Q17	Me0 q0/Q10,5	Me0 q0/Q1	53,92	<0,001
МАД, баллы	-	-	-	Me8 q6/Q14	Me8 q4/Q11,5	Me6 q3/Q9	32,3	<0,001
ШГТ, баллы	-	-	-	Me7 q3/Q13	Me6 q3/Q10	Me4,5 q2/Q9,75	24,63	<0,001

Состояние пациентов контрольной группы по данным психометрических шкал менялась очень существенно.

Парные сравнения состояния пациентов контрольной группы по данным шкалы СИWA-Arg представлены в Таблице 58.

Таблица 58 - Парные сравнения состояния пациентов по данным шкалы СИWA-Arg в контрольной группе

Шкала	1 - 3 сутки отмены алкоголя Значение W / скорр. уровень значимости p	3 - 5 сутки отмены алкоголя Значение W / скорр. уровень значимости p
СИWA-Arg	0,89/0,001	0,8/0,002

Тяжесть синдрома отмены у пациентов контрольной группы равномерно снижалась на протяжении всего периода наблюдений.

Парные сравнения уровня влечения к алкоголю у пациентов контрольной группы по данным шкалы ВАШ представлены в Таблице 59. Уровень влечения последовательно сравнивался с исходным уровнем с целью определения ключевой точки его значимого снижения.

Таблица 59 - Парные сравнения уровня влечения к алкоголю у пациентов в контрольной группе по данным шкалы ВАШ

Шкала	1 - 3 сутки отмены алкоголя Значение W / скорр. уровень значимости p	1 - 5 сутки отмены алкоголя Значение W / скорр. уровень значимости p	1 - 7 сутки отмены алкоголя Значение W / скорр. уровень значимости p	1 - 10 сутки отмены алкоголя Значение W / скорр. уровень значимости p
ВАШ, баллы	0,82/1	1,19/0,3	1,57/0,03	2,1/0,001

Дальнейшие итерации не проводились, т.к. была определена ключевая точка значимого снижения влечения к алкоголю между 5 и 7 сутками его отмены.

Парные сравнения состояния пациентов контрольной группы по данным шкалы МАД представлены в Таблице 60.

Таблица 60 - Парные сравнения состояния пациентов по данным шкалы МАД в контрольной группе

Шкала	7 - 10 сутки отмены алкоголя Значение W / скорр. уровень значимости	10 - 14 сутки отмены алкоголя Значение W / скорр. уровень значимости	7 - 14 сутки отмены алкоголя Значение W / скорр. уровень значимости
МАД, баллы	0,74/0,027	0,68/0,049	1,42/<0,001

Парные сравнения состояния пациентов контрольной группы по данным шкалы ШГТ представлены в Таблице 61.

Таблица 61 - Парные сравнения состояния пациентов по данным шкалы ШГТ в контрольной группе

Шкала	7 - 10 сутки отмены алкоголя Значение W / скорр. уровень значимости p	10 - 14 сутки отмены алкоголя Значение W / скорр. уровень значимости p	7 - 14 сутки отмены алкоголя Значение W / скорр. уровень значимости p
ШГТ, баллы	0,52/0,21	0,77/0,023	1,29/<0,001

Данные межгруппового сравнения состояния пациентов по данным психометрических шкал представлены в Таблице 62.

Таблица 62 - Межгрупповое сравнение состояния пациентов в основной и контрольной группах по данным психометрических шкал

Шкала	1 сутки отмены алкоголя Значение Н/ уровень значимос ти р	3 сутки отмены алкоголя Значение Н/ уровень значимос ти р	5 сутки отмены алкоголя Значение Н/ уровень значимос ти р	7 сутки отмены алкоголя Значение Н/ уровень значимос ти р	10 сутки алкоголя Значение Н/ уровень значимос ти р	14 сутки отмены алкоголя Значение Н/ уровень значимос ти р
СИWA Ar	0,7/0,4	0,2/0,65	0,2/0,65	-	-	-
ВAШ	0,047/0,89	0,16/0,9	0,28/0,6	0,45/0,5	0,3/0,58	0,87/0,35
МАД	-	-	-	1,46/0,23	2,9/0,087	2,4/0,118
ШГТ	-	-	-	0,025/0,87	0,83/0,36	1,121/0,29

Значимых отличий при проведении межгрупповых сравнений выявлено не было.

Психофармакотерапия пациентов в ходе исследования и ее анализ.

Поскольку корректный анализ клинических и метаболических показателей без учета проводимой психофармакотерапии невозможен, нами было проведено межгрупповое сравнение курсовых доз психотропных препаратов, полученных пациентами на протяжении всего периода исследования.

Основными препаратами, применяющимися для лечения пациентов с СОА, являются бензодиазепины. Эти средства являются агонистами рецепторов ГАМК, основного тормозящего нейромедиатора в центральной нервной системе. Пациентам, участвовавшим в настоящем исследовании, назначался Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин – препарат длительного действия. Пациенты получали его в индивидуальных дозировках, соответствующих клинической ситуации. Такой подход позволял учитывать индивидуальную чувствительность каждого пациента к бензодиазепинам и наличие у него сопутствующих хронических заболеваний, а соответственно снизить вероятность развития нежелательных явлений в ходе проведения психофармакотерапии. Данный вывод был сделан на основании собственных клинических наблюдений, и он подтверждается недавними исследованиями А Wang и соавт. (2021 г.) [207]. Медианная курсовая доза бромдигидрохлорфенилбензодиазепина в основной группе составила 31,5 мг (q16,5/Q38,5) в контрольной группе – 27,5 мг (q16/Q41,5). Отличие не было значимым: статистика критерия Манна-Уитни (MU) 725, p=0,97.

Также для лечения пациентов с СОА часто применяется карбамазепин, препарат, обладающий противосудорожным и нормотимическим эффектами. Кроме того, препарат снижает влечение к алкоголю. Пациентам, принимавшим участие в исследовании, карбамазепин назначался лечащими врачами по показаниям, средняя курсовая доза в основной группе составила 429 мг, в контрольной – 639,5 мг. Приведены среднеарифметические показатели, медианные значения не корректны по причине небольшого числа наблюдений. Различия между группами также не были значимыми (MU 795,5 $p=0,3$).

Кроме бензодиазепинов и антиконвульсантов в комплексной терапии пациентов с СОА применяются различные антипсихотические средства. Препараты этой группы, помимо собственно антипсихотического эффекта, обладают очень широким спектром фармакологической активности – анксиолитической, снотворной, нормотимической и даже антидепрессивной. Антипсихотики наиболее эффективны при лечении генерализованной формы влечения к психоактивным веществам, в том числе к алкоголю. Эффекты препаратов этой группы по-разному проявляются в зависимости от индивидуальной чувствительности пациентов и дозировки препарата, как разовой, так и суточной. Антипсихотические средства также назначались лечащими врачами в соответствии с клинической ситуацией, использовался достаточно большой ассортимент препаратов этой группы. Так, применялись Галоперидол, Хлорпромазин, Тиаприд, Кветиапин, Тиоридазин, Рисперидон, Хлорпротиксен в различных комбинациях и дозировках. Для сравнения эффекта антипсихотических препаратов их активность была пересчитана в оланзапиновых эквивалентах (ОЭ) [208]. Медианная курсовая доза антипсихотиков в ОЭ у пациентов основной группы составила 24,6 мг (q5,8/Q46), а контрольной группы 23,3 мг (q8/Q51,6). Сравнение между группами по эквивалентной эффективности проведенной антипсихотической терапии также не выявило различий (критерий Манна-Уитни, MU 740,5 $p=0,85$).

Обсуждение результатов проведенного исследования.

Динамика гемодинамических показателей и их сравнения в основной и контрольной группах.

Как в основной, так и в контрольной группе уровень гемоглобина и число эритроцитов крови снижались к 7 суткам отмены алкоголя с последующим частичным восстановлением к 14 суткам. При этом в основной группе уровни гемоглобина и числа эритроцитов восстанавливались намного лучше, отражая лучшую динамику восстановления водно-электролитного баланса. На 14 сутки в контрольной группе гемоглобин был значимо выше. Этот факт позволяет сделать вывод о положительном влиянии глутамина на процессы гемопоэза у пациентов с СОА.

Средний объем эритроцитов был на верхней границе нормы в обеих группах. Повышенные значения этого показателя характерны для СОА и связаны с дисфункцией печени (что подтверждают повышенные уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) у пациентов в данном исследовании) и нарушениями водно-электролитного баланса. При этом динамика изменений данного показателя отличалась: если в основной группе средний объем эритроцитов к 7 суткам повышался, а к 14 снижался до исходных значений, то в контрольной группе этот показатель последовательно рос, и к 14 суткам вышел за пределы верхней границы референсных значений. Эти наблюдения говорят о позитивном влиянии глутамина на водно-электролитный баланс у пациентов с СОА: несмотря на то, что в основной группе уровень трансаминаз был выше (см. сравнение метаболических показателей), средний объем эритроцитов значимо снижался.

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, что отражают результаты и внутри- и межгрупповых сравнений. Можно предположить, что данный факт является отражением меньшей напряженности гуморального иммунитета в основной группе вследствие активации неспецифических иммунных механизмов, что подтверждает гипотезу о положительном влиянии глутамина на иммунитет у пациентов с СОА.

Динамику количества тромбоцитов трудно интерпретировать. Известно, что хроническая алкогольная интоксикация приводит к снижению числа тромбоцитов, причем степень этого снижения коррелирует с тяжестью СОА и уровнем смертности. В данном исследовании у пациентов обеих групп количество тромбоцитов не выходило за пределы нормальных значений. К 7 суткам отмены алкоголя в основной группе оно незначительно снижалось, в контрольной – повышалось. Статистически эти изменения не были существенными ($p > 0,05$). К 14 суткам отмены в обеих группах наблюдался рост числа тромбоцитов до уровня, превышающего исходные значения. При этом транзиторный тромбоцитоз был более выражен в контрольной группе. Учитывая связь уровня тромбоцитов с нарушениями энергетического обмена, можно констатировать, что глутамин оказывал на него положительное влияние.

Динамика метаболических показателей и их сравнения в основной и контрольной группах.

Уровни натрия и калия в обеих группах были исходно повышены и значимо не менялись в течение всего периода исследования, что, по-видимому, является проявлением нарушения активности антидиуретического гормона. Известно, что его продукция снижается во время запоев и достаточно быстро восстанавливается при отмене алкоголя. У пациентов сравниваемых групп потери ионов в течение непродолжительной алкогольной интоксикации были очевидно недостаточны для развития значимых электролитных нарушений. В тоже время потери воды во время запоев привело к повышению концентрации электролитов в сыворотке крови.

Уровень хлора в сыворотке крови в обеих группах резко повысился между 1 и 7 сутками отмены алкоголя и затем уже не менялся. Данный факт связан с коррекцией уровня анионов крови в связи с потерей гидрокарбоната на фоне характерного для СОА метаболического ацидоза.

Уровень общего белка в обеих группах к 7 суткам снижался, причем в контрольной группе в большей степени. Такая тенденция является отражением преобладания катаболических процессов при СОА и свидетельствует о положительном влиянии глутамина на белковый обмен у пациентов с алкогольным абстинентным синдромом.

Уровень глюкозы в обеих группах оставался стабильным. По-видимому, в данной выборке существенного падения энергетического баланса не было, что связано с сохранностью у пациентов компенсаторных возможностей.

Уровень АЛТ в обеих группах к 7 суткам повышался, а затем снижался к 14 суткам. В основной группе подъем АЛТ был значимо большим.

Уровень АСТ в обеих группах последовательно снижался, в контрольной группе значимое снижение было выявлено уже к 7 суткам, а в основной – к 14.

Уровень ГГТ в обеих группах повышался к 7 суткам отмены алкоголя и затем снижался к 14, причем снижение в контрольной группе, в отличие от основной, было статистически значимым.

Динамику трансаминаз можно объяснить постепенным восстановлением метаболических процессов в печени, в основной группе, за счет стимулирующего влияния глутамината они протекали более активно.

Динамики показателей КЩС и их сравнения в основной и контрольной группах.

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. При этом уровень парциального давления кислорода венозной крови ($p\text{vO}_2$) имел тенденцию к снижению (с относительным повышением на 5 сутки отмены алкоголя в обеих группах). 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 глутамината.

Межгрупповые сравнения показателей КЩС показали лучшую тенденцию к нарастанию избытка оснований (BE), что также говорит о позитивном влиянии глутамината на процессы поддержания кислотно-щелочного равновесия при СОА.

Динамика состояния пациентов по данным психометрических шкал и их сравнения.

По шкале CIWA-Ar лучшая динамика снижения абстинентных расстройств наблюдалась в основной группе. По шкале ВАШ снижение влечения к алкоголю в основной группе было зафиксировано уже к 5 суткам отмены алкоголя, а в контрольной только к 7.

Редукция депрессивных расстройств была лучшей в контрольной группе – их значимое снижение наблюдалось уже к 10 суткам (в основной – только к 14). Это наблюдение коррелирует с данными о динамике печеночных ферментов (они были значимо выше в основной группе) – хорошо известна связь между состоянием печени и расстройствами депрессивного круга [209]. Впрочем, возможно речь идет об обострении воспалительных процессов у пациентов с СОА как следствии повышения обменных процессов в присутствии экзогенного глутамин.

По шкале ШГТ наблюдалась лучшая тенденция к снижению уровня тревоги в основной группе.

Межгрупповые сравнения состояния пациентов по данным психометрических шкал отличий не выявили, что, впрочем, было вполне ожидаемо. Как правило, при сравнении результатов психометрических исследований значение имеет только внутригрупповая динамика в связи с большой вариабельностью получаемых с помощью используемых шкал значений.

Анализ проведенной в ходе исследования психофармакотерапии.

Исходя из итогов проведенного анализа психофармакотерапии у пациентов сравниваемых групп, можно сделать вывод, что проводимое лечение не повлияло на результаты, полученные с помощью лабораторных и психометрических исследований.

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. Прием глутамина пациентами с синдромом отмены алкоголя сопровождался относительным повышением уровня трансаминаз крови и ухудшением динамики редукции расстройств депрессивного круга, что можно объяснить стимулирующим влиянием глутамина на метаболические процессы.

Проведенный анализ литературных источников, относящихся к изучаемой проблеме, позволил выявить ряд вопросов, касающихся распространённости, патогенеза, диагностики и лечения различных форм СОА. В соответствии с этим была проведена серия научных и клинических исследований, позволивших продвинуться в изучении данных феноменов. Результаты проведенных исследований использовались при разработке клинических рекомендаций, на основании которых проводится диагностика и лечение наркологических больных в Российской Федерации [210, 211].

1. Проведено исследование распространённости различных форм синдрома отмены алкоголя, возрастных, гендерных и социальных отличий у этих пациентов, госпитализированных в стационары ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ» в 2022 г. Установлено, что частота развития тяжелых форм СОА в Москве составила 4,1% от числа пациентов, находящихся под диспансерным наблюдением с диагнозом «алкогольная зависимость». Распространённость тяжелых форм СОА в общей выборке составила 0,015%. Было найдено следующее соотношение тяжелых форм СОА: наиболее часто у пациентов развивался алкогольный делирий (в 2,6%), психотические расстройства вследствие употребления алкоголя отмечались в 1,4% случаев. Пациенты с судорожными формами синдрома отмены наблюдались в 0,1% случаев.

Полученные данные достоверно отражают распространённость осложненных форм СОА в Москве, адекватно оценить количество пациентов с неосложнённым СОА вряд ли вообще возможно в силу особенностей этого состояния: пациенты достаточно часто не обращаются за медицинской помощью, занимаясь самолечением или обращаются в частные анонимные наркологические клиники. Соотношение металкогольных психозов, то есть представленность алкогольных делириев и психотических расстройств 1,9/1 не соответствует данным большинства отечественных исследований, традиционно оно оценивалось как 10/1, хотя в последних работах отмечался относительный рост АПР [29]. В то же время зарубежные исследователи в недавних работах отмечали, что количество

алкогольных психозов без признаков нарушенного сознания превышает число алкогольных делириев, и отношение ДЕЛ к АПР составляет 1/1,7 [28]. Можно предположить, что вероятность развития различных осложнённых форм СОА зависит от генетических особенностей исследуемой популяции. С другой стороны, нельзя не отметить тренд на снижение распространенности алкогольных делириев и относительный рост числа психотических расстройств, вызванных алкоголем с течением времени.

По возрасту группы существенно не отличались, по половому составу тоже: во всех группах соотношение мужчин и женщин составляло примерно 4:1, что примерно соответствует гендерному составу всех пациентов с зависимостью от алкоголя. В ранее проведенных исследованиях отмечался значительный разброс мнений, касающихся влияния гендерной принадлежности пациентов на развитие осложненных форм СОА [37-48]. Необходимо отметить, что в силу влияния различных факторов, прежде всего социальных, гендерное распределение пациентов с различными формами СОА может значительно отличаться в разные годы и в разных регионах. Сравнительные исследования данного феномена интересны тем, что они позволяют анализировать влияние различных факторов на формирование осложненных форм СОА. Учитывая значительную мощность выборки можно предположить, что проведенное нами исследование показало истинную картину гендерных особенностей алкогольных абстинентных расстройств в Москве и может служить базой для проведения сравнительных межрегиональных исследований в будущем.

Социальный статус пациентов не оказывал существенного влияния на развитие различных форм СОА. Необходимо отметить, что ранее подобные исследования не проводились. Существовало мнение, что плохие социальные условия жизни пациентов способствуют формированию осложненных форм СОА. Однако оказалось, что у пациентов из наиболее неблагополучной группы, которые не имели работы, семьи и жилья реже наблюдались алкогольные делирии. Этот парадокс можно объяснить меньшей реактивностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у этой группы пациентов, но данный факт требует дальнейших исследований.

2. Проведено исследование особенностей потребления алкоголя (вида спиртных напитков, продолжительности запоев, алкогольной толерантности) у пациентов с различными формами синдрома отмены алкоголя.

Количество потребляемого во время запоя алкоголя оказалось статистически значимо выше только у пациентов с алкогольными делириями, осложненными судорожными припадками. У всех пациентов с осложненными формами СОА продолжительность запоев была значительно большей. Пациенты с неосложнённым СОА употребляли крепкие напитки (50%), вино (33,3%), пиво (5,6%) или сочетали водку с пивом (11,1%). Все пациенты с осложненными формами СОА употребляли преимущественно крепкие напитки, но среди пациентов с АПР и алкогольными судорожными приступами было довольно много активно употреблявших одновременно пиво и водку – 14% пациентов с АПР и 16% с судорожными припадками на фоне отмены алкоголя. Пациенты с алкогольным делирием предпочитали употреблять пиво с водкой только в 2,6% случаев. Можно предположить, что сочетание крепких и слабоалкогольных газированных напитков приводит к более существенному поражению метаболических процессов, однако дальнейшие исследования не подтвердили данную гипотезу. Наиболее существенный вклад в развитие тяжелых форм СОА, вносит большая продолжительность запоев, а в случаях развития алкогольных судорожных припадков – и большее количество потребляемого алкоголя. Подобные исследования ранее не проводились, хотя предположения о связи массивного пьянства и осложненных форм СОА высказывались еще в начале прошлого века [73]. В проведенном нами исследовании было доказано, что наиболее значимым фактором развития осложненных форм синдрома отмены алкоголя является длительная алкогольная интоксикация, приводящая к выраженным расстройствам метаболизма.

3. Проведено исследование показателей гемодинамики, газового и электролитного состава, биохимических и гематологических показателей крови у пациентов с различными формами синдрома отмены алкоголя. Выявлены существенные отличия метаболических процессов у таких пациентов. Так, при развитии тяжелых форм синдрома отмены алкоголя оказались нарушенными водно-

электролитный баланс, кислотно-щелочное состояние. Нарушения метаболизма у пациентов с различными формами СОА и отражающие их отклонения лабораторных показателей от нормы были отмечены уже давно рядом авторов [74-81]. Результаты их исследований, несомненно, представляют научный интерес, но имеют ряд недостатков. К ним можно отнести недостаточную жесткость критериев отбора пациентов: в исследования включались пациенты с алкогольным делирием, осложненным политравмой, острым панкреатитом, отравлениями несколькими психоактивными веществами и др., т.е. с состояниями, которые сами по себе могут являться причиной развития делириозного расстройства.

Еще одним недостатком большинства работ была очень маленькая выборка пациентов. Этими недостатками, а возможно и влиянием генетических и социальных особенностей пациентов в различных странах и популяциях, можно, по-видимому, объяснить неоднозначность полученных в ходе приведенных выше исследований, результатов и их противоречивость. При планировании наших исследований данные проблемы учитывались и этих недостатков удалось избежать.

4. Проведенный статистический анализ клинических и лабораторных данных для выявления предикторов и маркеров развития осложненных форм синдрома отмены алкоголя выявил изменения гемодинамики у пациентов с алкогольным делирием, развитие тромбоцитопении, характерной для всех пациентов с тяжелыми формами синдрома отмены алкоголя, но наиболее выраженной при развитии алкогольных делириев. Все выявленные изменения могут быть объяснены истощением депо электролитов в организме и снижением энергетического обмена вследствие длительной алкогольной интоксикации. Снижение содержания калия ранее уже было отмечено как предиктор развития алкогольного делирия, наряду с тромбоцитопенией и высоким уровнем трансаминаз [78]. Однако диагностический порог гипокалиемии не был указан, так же, как и диагностически значимое количество тромбоцитов и трансаминаз. В ходе нашего исследования были подтверждены высокая чувствительность (0,97) и специфичность (0,8) прогностической модели развития делирия при уровне калия в сыворотке крови 3,2 ммоль/л. При меньших значениях калия специфичность модели значимо возрастает. Тромбоцитопения казалась ценным предиктором

развития алкогольного делирия в рамках комплексной модели, включающей также анализ уровня натрия в сыворотке крови пациентов и реализуемой с помощью анализа искусственной нейронной сетью. Прогностическая значимость уровня трансaminaз не была подтверждена. Нами было показано, что надежными маркерами развития делирия являются гипонатриемия ($p < 0,001$) и тромбоцитопения ($p = 0,001$). Маркерами развития алкогольных психотических расстройств оказались повышенный уровень калия ($p = 0,017$), снижение количества тромбоцитов ($p = 0,029$) и уровня натрия ($p = 0,037$). Маркерами развития СОА с судорожными припадками оказалась гипокальциемия ($p = 0,005$) и гипокалиемия ($p = 0,026$), а маркером алкогольного делирия с судорожными припадками – низкие уровни кальция ($p = 0,005$), калия ($p = 0,033$) и хлора ($p = 0,047$) в сыворотке крови пациентов. Маркеры осложненных форм СОА были впервые найдены в ходе нашего исследования.

5. На основании статистического анализа полученных данных выявлены следующие варианты нарушения метаболизма у пациентов с синдромом отмены алкоголя:

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

Б. Вариант, характерный для пациентов с алкогольным делирием. Он проявляется 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. Он проявляется нестабильностью показателей электролитного состава крови с тенденцией к умеренной гиперкалиемии и метаболическому ацидозу. Для этого варианта была характерна умеренная тромбоцитопения с последующим переходом в относительный тромбоцитоз.

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

6. На основании статистического анализа полученных данных была разработана прогностическая модель для раннего выявления групп риска развития осложненных форм синдрома отмены алкоголя. В ее основе лежит анализ метаболических показателей, относящихся к ранним предикторам развития алкогольного делирия. Такими предикторами оказались: уровни натрия, калия, хлора в сыворотке крови пациентов, количество тромбоцитов крови. Анализ данных показателей позволил выявить пациентов с высоким риском развития алкогольного делирия уже на этапе ранних проявлений синдрома отмены. Диагностическая ценность прогностической модели составила 83%. Было доказано, что наиболее чувствительным и достаточно специфичным предиктором развития алкогольного делирия являлся уровень калия в сыворотке крови. Прогностическая модель, основанная на его анализе, позволила установить правильный диагноз в 75% случаев. Наблюдающаяся тенденция к повышению уровня калия у пациентов с психотическими расстройствами вследствие употребления алкоголя (с алкогольными галлюцинозами и др.) позволяла провести дифференциальную диагностику алкогольных делириев и алкогольных психотических расстройств в 97% случаев. Наконец, выявленное статистически значимое снижение уровня кальция в сыворотке крови пациентов с алкогольными судорожными припадками на фоне синдрома отмены, дает возможность выявить эту группу пациентов и представляется более надежным, чем известные клинические признаки (симптомы Хвостека и латентной тетании).

7. Проведенный анализ эффективности существующих методов лечения пациентов с различными формами синдрома отмены алкоголя показал, что основными применяющимися средствами являются лекарственные препараты, влияющие на активность ГАМК-ергической системы, в первую очередь бензодиазепины. Также активно применяются барбитураты. Все эти лекарственные

средства облегчают вход хлора в нейроны, снижая порог их возбуждения. При этом вопросы восстановления нарушенного электролитного баланса, который, собственно, и приводит к нарастанию процессов возбуждения в центральной нервной системе в известных нам руководствах по лечению синдрома отмены алкоголя практически не рассматривались.

Несмотря на наличие убедительных доказательств нарушения энергетического обмена, вызванного длительным приемом алкоголя, общепризнанных рекомендаций, касающихся восстановления нарушенных процессов клеточного дыхания практически нет. Исключением является только широкое применение тиамин. В России достаточно активно применяется практика назначения пациентам с синдромом отмены алкоголя препаратов янтарной кислоты, восстанавливающих обменные процессы в цикле Кребса, но в других странах данный подход не распространен.

8. Были разработаны новые комбинированные подходы к диагностике и терапии пациентов с различными формами синдрома отмены алкоголя. С учетом данных, полученных в ходе проведенных основными задачами терапии синдрома отмены алкоголя, являются нормализация энергетического и водно-электролитного обмена. Для стабилизации энергетического обмена необходимо снижать потребности мозга в кислороде, что возможно только с помощью контролируемой седации. При неосложненном синдроме отмены алкоголя возможно применение фиксированных доз бензодиазепинов, при осложненных формах, в первую очередь при алкогольных делириях, необходимо применять эти препараты по схеме «терапия в ответ на симптом» (symptom-triggered treatment, therapy on demand). Состояние пациентов, получающих психофармакотерапию по этой схеме, необходимо оценивать не реже чем раз в час. Бензодиазепины назначаются в максимальной разовой дозе при повышении уровня возбуждения более 1 балла по шкале RASS. В случаях недостаточной эффективности бензодиазепинов необходимо применять другие ГАМК-ергические средства – барбитураты (фенобарбитал), противосудорожные средства (габапентин). В тяжелых случаях, когда возбуждение сохраняется несмотря на применение такой терапии, применяются средства для наркоза (тиопентал натрия, пропофол,

дексмедетомидин). Проведение седативной терапии в любом случае должно быть управляемым: необходимо оценивать реакцию пациента на назначенные препараты и корректировать последующие дозы, избегая излишней седации. Поскольку средства для наркоза могут вызывать угнетение функции внешнего дыхания, их назначение возможно только в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Кроме снижения энергетических потребностей необходимо проводить метаболическую терапию, направленную на восстановление процессов тканевого дыхания. Необходимо назначение витаминов группы В, препаратов янтарной кислоты. При ацидотических состояниях эффективен димефосфон. Назначение глутамина, являющегося важным компонентом дыхательной цепи и предшественником ГАМК, позволяет значительно улучшить прогноз пациентов в плане восстановления когнитивных функций.

Коррекция водно-электролитного обмена является непростой задачей [100]. Восполнение пониженных уровней натрия, кальция и хлора происходит достаточно быстро, поскольку эти электролиты находятся преимущественно во внеклеточном пространстве. Восстановление запасов калия, который преимущественно находится в клеточном матриксе, происходит в течение нескольких дней и только при условии адекватной коррекции энергетического обмена.

При развитии психотического расстройства вследствие употребления алкоголя, нарушения водно-электролитного и энергетического обмена не носят столь выраженный характер, как при алкогольном делирии, и через 3-4 суток после прекращения приема алкоголя признаков их нарушения у таких пациентов, как правило, уже нет. Назначение им седативной терапии, инфузии электролитных растворов уже нецелесообразно, необходимо проведение лечения психотических расстройств антипсихотическими препаратами. В случаях выявления отклонений электролитного состава сыворотки крови, кислотно-основного дисбаланса в ходе лабораторной диагностики пациентов с признаками психотических расстройств, к их терапии должна включать инфузии электролитных растворов и метаболическую терапию.

В отношении пациентов с судорожными припадками на фоне отмены алкоголя терапия проводится исходя из тех же принципов. Им необходимо проводить коррекцию уровней электролитов в сыворотке крови, в первую очередь кальция. Также очень важно стремиться к поддержанию седативного эффекта бензодиазепина или барбитурата (при резистентности пациента к бензодиазепинам) на постоянном уровне.

Подводя итог, эффективные комбинированные подходы к диагностике и терапии пациентов с различными формами синдрома отмены алкоголя включают, помимо известной психофармакотерапии, следующие диагностические и терапевтические мероприятия:

А. необходимо проведение анализа уровней натрия, калия, хлора, кальция, а также кислотно-щелочного состояния всем пациентам после запоев продолжительностью более одной недели; при выявлении отклонений этих показателей от нормы, необходим их динамический контроль (не реже одного раза в сутки) до нормализации показателей;

Б. необходимо проведение инфузионной терапии электролитными растворами пациентам с нарушенным водно-электролитным балансом с целью его восстановления;

В. необходимо применение препаратов, восстанавливающих энергетический обмен (препараты янтарной кислоты, глутамин, димефосфон, дыхательная смесь гелия с кислородом) для лечения пациентов с признаками нарушенного энергетического обмена – ацидозом или алкалозом, гипокалиемией, тромбоцитопенией.

ВЫВОДЫ

1. 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 ВЕ), 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

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

МКБ-10 – международная классификации болезней 10 пересмотра

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

NMDA – N-метил-D-аспартат (глутамат)

T – температура тела

САД – систолическое артериальное давление

ДАД – диастолическое артериальное давление

ПД – пульсовое давление

СрАД – среднее артериальное давление

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЦГ – центральная гемодинамика

СИ – сердечный индекс

МОК – минутный объем крови

ППТ – площадь поверхности тела

УОС – ударный объем сердца

ФВ – фракция выброса левого желудочка

КДИ – конечный диастолический индекс левого желудочка

ОППС – общее периферическое сопротивление сосудов

ПИПСС – пульсовой индекс периферического сосудистого сопротивления

DO₂I – индекс доставки кислорода

ШИ – шоковый индекс

ОЦК – объем циркулирующей крови

КЩС – кислотно-щелочное состояния крови

pH – водородный показатель

$p\text{vCO}_2$ – парциальное напряжение углекислого газа в венозной крови

$p\text{vO}_2$ – парциальное напряжение кислорода в венозной крови

BE – избыток/недостаток оснований

Me – медианное значение показателя

q – 25% квартиль

Q – 75% квартиль

χ^2 – непараметрический критерий Пирсона для сравнения категориальных данных

MU – непараметрический критерий Манна-Уитни для сравнения двух независимых выборок

W – непараметрический критерий Уилкоксона для сравнения двух зависимых выборок

F – непараметрический критерий Фридмана для нескольких связанных выборок

H – непараметрический критерий Краскелла-Уоллеса для сравнения нескольких независимых выборок

ρ – непараметрический коэффициент корреляции Спирмена

ROC – статистический метод, позволяющий оценить качество бинарной классификации

MLP – многослойный перцептрон, использованный с целью бинарной классификации

ГКС – газово-кислородная смесь

НОХ – смесь гелия с кислородом 20:80

AIR – смесь азота с кислородом 20:80, аналог воздуха без углекислого газа и других примесей

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

ССР – сложная сенсомоторная реакция

РДО – реакция на движущийся объект

СК – тест на статическую координацию

ДК – тест на динамическую координацию

МТ – тест на кратковременную зрительную память

КП – корректурная проба, тест на способность к концентрации внимания

КПС – количество строк, пройденных испытуемым за время корректурной пробы

КПО – количество ошибок, совершенных во время выпотления корректурной пробы

ТШ – таблицы Шульте, тест на устойчивость внимания

ТШВР – степень вработываемости, определенная с помощью таблиц Шульте

ТШУТ – степень утомляемости, определенная с помощью таблиц Шульте

ЭР – эффективность работы, определенная с помощью таблиц Шульте

ТМ – тест Мюнстерберга для оценки избирательности внимания

ТМВ – время выполнения теста Мюнстерберга

ТМО – количество ошибок во время выполнения теста Мюнстерберга

СК – счет (отсчитывание) по Крепелину, тест на способность выполнять математические операции с фиксацией количества ошибок

ЗС10 – тест на заучивание 10 слов для оценки памяти

ЗС10К – результат выполнения теста на заучивание 10 слов, оценка кратковременной памяти

ЗС10Д – результат выполнения теста на заучивание 10 слов, оценка долговременной памяти

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Обзор ВОЗ. Алкоголь. URL: https://www.who.int/health-topics/alcohol#tab=tab_1 (дата обращения: 01.05.2024) Режим доступа: открытый
2. The global health observatory. Alcohol, total per capita (15+) consumption (in litres of pure alcohol) (SDG Indicator 3.5.2) URL: [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/total-\(recorded-unrecorded\)-alcohol-per-capita-\(15-\)-consumption](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/total-(recorded-unrecorded)-alcohol-per-capita-(15-)-consumption) (дата обращения: 01.05.2024). Режим доступа: открытый.
3. Позднякова, М.Е. Употребление алкоголя в России в условиях пандемии COVID-19 / М.Е. Позднякова, В.В. Брюно // Социологическая наука и социальная практика. - 2022. - Т. 10. – № 3. - С. 25–44.
4. Позднякова, М.Е. Распространенность алкогольных проблем в России в периоды социально-экономических кризисов / М.Е. Позднякова, В.В. Брюно // Социология и право. - 2023; Т. 15. – № 4. С. 466-484.
5. Kuznetsova, P.O. Alcohol mortality in Russia: assessment with representative survey data // Population and Economics. – 2020. - Vol. 4. – № 3. - P. 75–95.
6. Jargin, S.V. Some aspects of alcohol-related mortality in Russia: Commentary on the article by P. Kuznetsova published in issue 4 (3) / 2020 of the Population and Economics Journal // Population and Economics. – 2021. – Vol. 5, №. 3. – P. 24-29.
7. Kattimani, S. Clinical management of alcohol withdrawal: A systematic review / S. Kattimani, B. Bharadwaj // Ind Psychiatry J. – 2013. Vol. 22. – № 2. – P. 100-108.
8. Психические расстройства и расстройства поведения (F00 - F99). Класс V МКБ-10, адаптированный для использования в Российской Федерации. Москва 1998 г. URL: https://psychiatr.ru/download/1998?view=1&name=МКБ-10_с_гиперссылками.pdf (дата обращения: 01.05.2024) Режим доступа: открытый.
9. Saitz, R. Introduction to alcohol withdrawal // Alcohol Health Res World. – 1998. Vol. 22. – № 1. – P. 5-12.
10. Даренский, И. Д. Аддиктивный цикл / И. Д. Даренский. – Москва : Логос, 2008. – 255 с. – Текст: непосредственный.

11. Varlinskaya, E.I. Acute ethanol withdrawal (hangover) and social behavior in adolescent and adult male and female Sprague-Dawley rats / E.I. Varlinskaya, L.P. Spear. // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2004. Vol. 28. № 1. - P. 40-50.
12. Interventions for treatment and/or prevention of alcohol hangover: Systematic review / R. Jayawardena, T. Thejani, P. Ranasinghe, D. Fernando, J.C. Verster // *Hum Psychopharmacol.* – 2017. - Vol. 32. – № 5. Электрон. версия. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hup.2600> (дата обращения: 01.05.2024)
13. Boness, C.L. Assessment of Withdrawal and Hangover is Confounded in the Alcohol Use Disorder and Associated Disabilities Interview Schedule: Withdrawal Prevalence is Likely Inflated / C.L. Boness, S.P. Lane, K.J. Sher // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2016. - Vol. 40. – №8. - P. 1691-1699.
14. Жислин, С.Г. Очерки клинической психиатрии. / С.Г. Жислин ; - М.: Медицина, 1965. - 320 с.
15. Руководство по психиатрии: В 2-х т. Т.2/ А.С. Тиганов, А.В. Снежневский, Д.Д. Орловская и др.; Под ред. А.С.Тиганова. - М.: Медицина, 1999. - 784 с.
16. Инструкция к биологически активной добавке к пище «АЛЕКОЛ®». URL: <https://alekol.ru/instruction/?ysclid=lvkr9avvit790109583> (дата обращения: 01.05.2024). Режим доступа: свободный
17. Патент № 2211030 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/135. Способ диагностики патологического влечения к алкоголю и опиатам: № 2002112443/14: заявл. 14.05.2002: опубл. 27.08.2003 / С.И. Уткин, Н.В. Стрелец, Н.Н. Деревлев; заявитель Научно-исследовательский институт наркологии.
18. Патент № 2670910 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/0476. Способ диагностики патологического влечения к алкоголю: № 2017122784: заявл. 27.06.2017: опубл. 25.10.2018 / Н.А. Бохан, А.Ф. Аболонин; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук" (Томский НИМЦ)
19. Basu, S. Role of hippocampal neurogenesis in alcohol withdrawal seizures / S. Basu, H. Suh // *Brain Plast.* – 2020. – Vol. 6. – № 1. – P. 27-39.

20. European Handbook of Neurological Management. Vol. 1, 2nd Edition / N.E. Gilhus, M.P. Barnes, M. Brainin. - Libros de Medicina, 2010. – 584 p.
21. Hughes, J.R. Alcohol withdrawal seizures // *Epilepsy Behav.* – 2009. - Vol. 15. – № 2. - P. 92-97.
22. Karlsson, I. Drugs that induce delirium // *Dement Geriatr Cogn Disord.* – 1999. - Vol. 10. – № 5. P. 412-415.
23. Распространенность и факторы риска делирия при COVID-19 / Ю. Г. Тихонова, М. А. Кинкулькина, А. В. Волков и др. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2023. – Т. 123, № 7. – С. 86-92.
24. Alcohol withdrawal in past-year drinkers with unhealthy alcohol use: Prevalence, characteristics, and correlates in a national epidemiologic survey / O. Livne, R. Feinn, J. Knox et al. // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2022. - Vol. 46. – № 3. - P. 422-433.
25. Caetano, R. Prevalence, trends, and incidence of alcohol withdrawal symptoms: analysis of general population and clinical samples. / R. Caetano, C.L. Clark, T.K. Greenfield // *Alcohol Health Res World.* – 1998. – № 22. – P. 73–79
26. Наркология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Н. Н. Иванца, М. А. Винниковой. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 704 с.: ил. - (Серия "Национальные руководства").
27. Schuckit, M.A. Recognition and management of withdrawal delirium (delirium tremens) // *N Engl J Med.* – 2014. - Vol. 371. – № 22. – P. 2109-2113.
28. Alcohol-induced psychotic disorder and delirium in the general population / J Perala, K. Kuoppasalmi, S. Pirkola et al. // *Br J Psychiatry.* – 2010. – Vol. 197. – № 3. – P. 200-206.
29. Алексин, Д. С. Особенности наблюдающихся в настоящее время алкогольных психозов / Д. С. Алексин, А. Ю. Егоров // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2011. – Т. 111, – № 11-2. – С. 20-27.
30. Alcohol-related seizures / N.K. Rathlev, A.S. Ulrich, N. Delanty, G. D'Onofrio // *J Emerg Med.* – 2006. – Vol. 31. – № 2. – P. 157-163.
31. Hauser, W.A. Alcohol, seizures, and epilepsy / W.A. Hauser, S.K.C. Ng, J.C.M. Brust // *Epilepsia.* - 1988; - Vol. 29. – № 2. – P. 66-78.

32. Clinical predictors for delirium tremens in patients with alcohol withdrawal seizures / D.W. Kim, H.K. Kim, E.K. Bae et al. // *Am J Emerg Med.* – 2015. – Vol. 33. – № 5. – P. 701-704.
33. Немцов, А. В. Потребление алкоголя и алкогольные психозы / А. В. Немцов, А. К. Нечаев, Л. А. Панченко // *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 1989. – Т. 89. – № 2. – С. 93-97.
34. Судорожный синдром при алкоголизме / В.В Донской., Н.С. Суханова, А.М. Гусев, М.В. Колонтай // *Омский психиатрический журнал.* - 2014; - Т. 2. – № 2. – С. 20-23
35. Rigler, S.K. Alcoholism in the elderly / S.K. Rigler // *Am Fam Physician.* – 2000. – Vol. 61. – № 6. – P. 1710-1716.
36. Lynskey, M.T. Alcohol and other drug use disorders among older-aged people / M.T. Lynskey, C. Day, W. Hall // *Drug Alcohol Rev.* – 2003. – Vol. 22. – № 2. – P. 125-33.
37. Буторина, Г.В. Клинические особенности острых алкогольных психозов у больных различного возраста / Г. В. Буторина // *Клинические проблемы алкоголизма.* – Л.: Медицина, 1974. – С. 41-79.
38. Стаценко, Н.П. Некоторые клинико-эпидемиологические данные изучения сезонности алкогольных психозов в возрастном аспекте / Н.П. Стаценко, М.Г. Усов // *Вопросы клиники, профилактики и лечения алкоголизма и токсикоманий: Мат. III Всесоюзн. научно-практ. конф.* – М., 1980. – С.122-125.
39. Alcohol-related phenotypes and platelet serotonin concentration / G. Nedic Erjavec, J. Bektic Hodzic, S. Repovecki et al. // *Alcohol.* – 2021. - ;№ 97. – P. 41-49.
40. Differences in the course of alcohol withdrawal in women and men: a Polish sample / M. Wojnar, D. Wasilewski, H. Matsumoto, A. Cedro // *Alcohol Clin Exp Res.* – 1997. – Vol. 21. – № 8. – P. 1351-1355.
41. Alcohol Withdrawal Syndrome in Women vs Men: Analysis of 1496 Cases at a Single Site / F.J. Canales, J. Davis, N. Girgla et al. // *Am J Crit Care.* – 2022. – Vol. 31. – № 3. – P. 212-219.

42. The histories of withdrawal convulsions and delirium tremens in 1648 alcohol dependent subjects / M.A. Schuckit, J.E. Tipp, T. Reich et al. // *Br J Addict.* – 1995. – № 90. – P. 1335–1347.
43. The impact of gender on clinical characteristics and outcome in alcohol withdrawal / P.G. O'Connor, R.I. Horwitz, L.D. Gottlieb et al. // *J Subst Abus Treat.* – 1993. – № 10. – P. 59–61.
44. Risk assessment of moderate to severe alcohol withdrawal - predictors for seizures and delirium tremens in the course of withdrawal / F. Eyer, T. Schuster, N. Felgenhauer et al. // *Alcohol Alcohol.* – 2011. – № 46. – P. 427–33.
45. Risk factors for delirium tremens in patients with alcohol withdrawal syndrome in a hospital setting / R. Monte, R. Rabunal, E. Casariego et al. // *Eur J Intern Med.* – 2009. – № 20. – P. 690–694.
46. Factores epidemiológicos y sociodemográficos asociados al síndrome de abstinencia alcohólica complicado / R. Monte-Secades, M. Blanco-Soto, J.A. Diaz-Peromingo et al. // *Rev Clin Esp.* – 2017. – № 217. – P. 381–386.
47. Соколова, Е. П. Особенности алкогольных психозов у женщин (сравнительное клинико-статистическое исследование): специальность 14.00.18 «психиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Соколова Елена Павловна; Московский научно-исследовательский институт психиатрии. – Москва, 1974. - 34 с
48. Частота встречаемости алкогольных психозов в разных возрастных группах у мужчин и женщин, и влияние социальных факторов на формирование психоза / В.В Курбанова., Н.А. Цацко, С.М. Кабакова, Д.А. Василина // Научно-образовательный журнал для студентов и преподавателей «StudNet». - 2020. – №9. – С. 1561-1573. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/chastota-vstrechaemosti-alkogolnyh-psihozov-v-raznyh-vozrastnyh-gruppah-u-muzhchin-i-zhenschin-i-vliyanie-sotsialnyh-faktorov-na?ysclid=lvc4pr4xcl897352247>. (дата обращения: 01.05.2024)
49. Genetic heterogeneity and the classification of alcoholism / C.R. Cloninger, S. Sigvardsson, S.B. Gilligan et al. // *Adv Alcohol Subst Abuse.* – 1988. – Vol. 7. – № 3-4. – P. 3-16.

50. FKBP5 moderates alcohol withdrawal severity: human genetic association and functional validation in knockout mice / M.C. Huang, M.L. Schwandt, J.A. Chester et al. // *Neuropsychopharmacology*. – 2014. – Vol. 39. – № 8. – P. 2029-2038.
51. The A9 allele of the dopamine transporter gene is associated with delirium tremens and alcohol-withdrawal seizure / P. Gorwood, F. Limosin, P. Batel et al. // *Biol Psychiatry*. – 2003. – Vol. 53. – № 1. – P. 85-92.
52. Genetic polymorphisms in the DRD2, DRD3, and SLC6A3 gene in elderly patients with delirium / B.C. van Munster, M. Yazdanpanah, M.W. Tanck et al. // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. – 2010. – Vol. 153. – № 1. – P. 38-45.
53. Сочетание полиморфизма генов DAT и DBH с семейной отягощенностью по алкогольной зависимости увеличивает риск развития судорожных приступов и алкогольных психозов у мужчин / А. О. Кибитов, Д. В. Иващенко, В. М. Бродянский и др. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2016. – Т. 116. – № 12. – С. 68-80.
54. Tsai, G. The role of glutamatergic neurotransmission in the pathophysiology of alcoholism / G. Tsai, J.T. Coyle // *Annu Rev Med*. 1998;49: 173-84. doi: 10.1146/annurev.med.49.1.173
55. Changes in GABA(A) receptor gene expression associated with selective alterations in receptor function and pharmacology after ethanol withdrawal / E. Sanna, M.C. Mostallino, F. Busonero et al. // *J Neurosci*. – 2003. – Vol. 23. – № 37. – P. 11711-11724.
56. Qiang, M. Chronic intermittent ethanol treatment selectively alters N-methyl-D-aspartate receptor subunit surface expression in cultured cortical neurons / M. Qiang, A.D. Denny, M.K. Ticku // *Mol Pharmacol*. – 2007. – Vol. 72. – № 1. - P. 95-102.
57. Sari, Y. Effects of chronic alcohol and repeated deprivations on dopamine D1 and D2 receptor levels in the extended amygdala of inbred alcohol-preferring rats / Y. Sari, R.L. Bell, F.C. Zhou // *Alcohol Clin Exp Res*. – 2006. – Vol. 30. – № 1. – P. 46-56.
58. Influence of dopaminergic transmission on severity of withdrawal syndrome in alcoholism / A. Heinz, K. Schmidt, S.S. Baum et al. // *J Stud Alcohol*. – 1996. – Vol. 57. – № 5. – P. :471-474.

59. Kovacs, G.L. Plasma catecholamines in ethanol tolerance and withdrawal in mice / G.L. Kovacs, M. Soroncz, I. Tegyei // *Eur J Pharmacol.* – 2002. – Vol. 448. – № 2-3. – P. 151-156.
60. Changes in plasma noradrenaline and serotonin levels and craving during alcohol withdrawal / A.A. Patkar, R. Gopalakrishnan, P.C. Naik et al. // *Alcohol Alcohol.* – 2003. – Vol. 38. – № 3. – P. 224-31.
61. Association between amino acid alterations and hallucinations in alcoholic patients / L. Branchey, M. Branchey, T.M. Worner et al. // *Biol Psychiatry.* – 1985. – Vol. 20. – № 11. – P. 1167–1173.
62. Harris, R.A. Ethanol's molecular targets / R.A. Harris, J.R. Trudell, S.J. Mihic // *Sci Signal.* – 2008. 1(28): re7. URL: https://www.researchgate.net/publication/51407136_Ethanol's_Molecular_Targets (дата обращения: 01.05.2024)
63. A discrete alcohol pocket involved in GIRK channel activation / P. Aryal, H. Dvir, S. Choe, P.A. Slesinger // *Nat Neurosci.* – 2009. – Vol. 12. – № 8. – P. 988-995.
64. N'Gouemo, P. Voltage-Sensitive Calcium Channels in the Brain: Relevance to Alcohol Intoxication and Withdrawal / P. N'Gouemo // *Handb Exp Pharmacol.* -2018. – № 248. – P. 263-280.
65. Selye, H. Stress and the general adaptation syndrome / H. Selye // *Br Med J.* -1950. – Vol. 1. – № 4667. – P. 1383-1392.
66. Effect of repeated exposure to alcohol on the response of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of the rat: I. Role of changes in hypothalamic neuronal activity / S. Lee, E.D. Schmidt, F.J. Tilders, C. Rivier // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2001. – Vol. 25. – № 1. – P. 98-105.
67. Hormonal changes in noncirrhotic male alcoholics during ethanol withdrawal / M. Valimaki, R. Pelkonen, M. Harkonen, R. Ylikahri // *Alcohol Alcohol.* – 1984. – Vol. 19. – № 3. – P. 235-42.
68. Seki, M. A study on hyperprolactinemia in female patients with alcoholics / M. Seki, K. Yoshida, Y. Okamura // *Arukuru Kenkyuto Yakubutsu Ison.* – 1991. – Vol. 26. – № 1. – P. 49-59.

69. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion / M.E. Freeman, B. Kanyicska, A. Lerant, G. Nagy // *Physiol Rev.* – 2000. – Vol. 80. – № 4. – P. 1523-1631.
70. Alcohol intake and incidence of type 2 diabetes in men / M. Wei, L.W. Gibbons, T.L. Mitchell et al. // *Diabetes Care.* – 2000. – Vol. 23. – № 1. – P. 18-22.
71. Vasopressin and alcohol: a multifaceted relationship / K.M. Harper, D.J. Knapp, H.E. Criswell, G.R. Breese // *Psychopharmacology (Berl).* – 2018. – Vol. 235. – № 12. P. 3363-3379.
72. Persistent alterations of vasopressin and N-terminal proatrial natriuretic peptide plasma levels in long-term abstinent alcoholics / W.K. Doring, M.N. Herzenstiel, H. Krampe et al. // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2003. – Vol. 27. – № 5. – P. 849-861.
73. Краепелин, Е. *Clinical psychiatry* / Е. Краепелин - New York: Macmillan & co. Ltd., 1912. - 562 p. – Текст : непосредственный.
74. Метаболические нарушения при алкогольном абстинентном синдроме и возможности их коррекции / Н.М. Кротенко, Короткова Е.И., Бойко А.С. и др. // *Фундаментальные исследования.* – 2014. – № 10-6. – С. 1127-1131.
75. Метаболические параметры периферической крови при алкогольном абстинентном синдроме / С.В. Павлова О.В. Белоцеркович., А.А. Сумароков. И др. *В. Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* - 2008. – № 4. - С. 33-36.
76. Клинико-биохимические соотношения при алкогольном абстинентном синдроме, острых алкогольных психозах и на этапе формирования терапевтической ремиссии / Е.С. Забродина, И.М. Рослый, Д.И. Малин, В.М. Медведев // *Российский психиатрический журнал.* – 2008. – № 5. – С. 40-47.
77. McKeon, A. The alcohol withdrawal syndrome / A. McKeon, M.A. Frye, N. Delanty // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2008. – Vol. 79. – № 8. – P. 854-862.
78. Goodson, C.M. Predictors of severe alcohol withdrawal syndrome: a systematic review and meta-analysis / C.M. Goodson, B.J. Clark, I.S. Douglas // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2014. – Vol. 38. – № 10. – P. 2664–2677.
79. PET and SPECT findings in alcohol hallucinosis: case report and super-brief review of the pathophysiology of this syndrome / M. Soyka, S. Dresel, M. Horak et al. // *World J Biol Psychiatry.* – 2000. – Vol. 1. – № 4. – P. 215–218.

80. Зверев, В.В. Острая церебральная недостаточность у больных тяжёлыми формами алкогольных психозов / В.В. Зверев, А.П. Черемской, В.И. Лысенко // *Общая реаниматология*. – 2006. – Т. 2. – № 1. – С. 51-53.
81. Thayer, W.S. Comparative effects of chronic ethanol consumption on the properties of mitochondria from rat brain and liver / W.S. Thayer, H. Rottenberg // *Alcohol Clin Exp Res*. – 1992. – Vol. 16. – № 1. – P. 1-4.
82. Степанова, И.П. Метаболические реакции при ацетальдегидной интоксикации / И.П. Степанова, Л.А. Берендяева, И.В. Конева // *Омский научный вестник*. – 2006. – Т. 8. – № 44. – С. 174-176.
83. Комиссарова, И.А. Механизмы действия этанола и подходы к коррекции обменных нарушений при хронической алкоголизации / И.А. Комиссарова, Ю.С. Ротенберг, А.П. Мастеропуло. - М.: ВНИИМИ, 1986. - 73 с. – Текст : непосредственный.
84. Naorah, J. Reduction of brain mitochondrial β -oxidation impairs complex I and V in chronic alcohol intake: the underlying mechanism for neurodegeneration / J. Naorah, T.J. Rump, H. Xiong– 2013. – Текст : электронный // *PLoS One* : электронный журнал. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0070833> - дата публикации: 13.09.2024. Режим доступа: открытый.
85. Nassir, F. Role of mitochondria in alcoholic liver disease / F. Nassir, J.A. Ibdah // *World J Gastroenterol* – 2014. – Vol. 20. – № 9. – P. 2136-2142.
86. Качаев, А.К. Клинико-гемодинамическая типизация больных алкоголизмом с различными нарушениями центрального кровообращения / А.К. Качаев, И.В. Левенец // *Ж неврологии и психиатрии им СС Корсакова*. 1991. - Т. 91, – №2. - С. 67-70.
87. Галанкин, Л.Н. Алкогольный делириозный шок. / Л.Н. Галанкин, Г.А. Ливанов, В.В. Буров. – СПб, 2004. - 214 с. – Текст : непосредственный.
88. Neuropsychiatric background of alcohol hallucinosis: a SPECT study / Y. Kitabayashi, J. Narumoto, K. Shibata et al. // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. – 2007. – Vol. 19. – № 1. – P. 85.
89. Fehm, H.L. The selfish brain: competition for energy resources / H.L. Fehm, W. Kern, A. Peters. // *Prog Brain Res*. – 2006. – № 153. – P. 129-140.

90. Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation / J.A.H.R. Claassen, D.H.J. Thijssen, R.B. Panerai, F.M. Faraci // *Physiol Rev.* – 2021. – Vol. 101. – № 4. – P. 1487-1559.
91. Silczuk, A. Alcohol-induced thrombocytopenia: Current review /A. Silczuk, B. Habrat // *Alcohol.* – 2020. – №. 86. – P. 9-16.
92. Ethanol Induces Platelet Apoptosis / L. Liu, M. Chen, L. Zhao et al. // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2017. – Vol. 41. – № 2. – P. 291-298.
93. The voltage-dependent anion channel (VDAC): function in intracellular signalling, cell life and cell death / V. Shoshan-Barmatz, A. Israelson, D. Brdiczka, S.S. Sheu // *Curr Pharm Des.* – 2006. – Vol. 12. – № 18. – P. 2249-2270.
94. Renaud, S.C. Effects of alcohol on platelet functions / S.C. Renaud, J.C. Ruf. // *Clin Chim Acta.* – 1996. – Vol. 246. – № 1-2. – P. 77-89.
95. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of delirium tremens in hospitalized patients with alcohol withdrawal / Y.E. Yildirim, G. Umut, C. Evren et al. // *Alcohol.* – 2023. – №. 109. – P. 43-48.
96. Характеристика эритроцитов и уровень гормонов у больных алкоголизмом / Т.П. Ветлугина, В.Б. Никитина. Н.И. Кисель и др.// *Современные проблемы науки и образования.* – 2022. – №. 4. – С. 104.
97. Classical blood biomarkers identify patients with higher risk for relapse 6 months after alcohol withdrawal treatment / F.J. Raabe, E. Wagner, J. Weiser et al. // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 2021. – Vol. 271. – № 5. – P. 891-902.
98. Erythrocyte mean cell volume correlation to drinking pattern in heavy alcoholics / H. Tonnesen, L. Hejberg, S. Frobenius, J.R. Andersen // *Acta Med Scand.* – 1986. – Vol. 219. – № 5. – P. 515-518.
99. Guthrie, S.K. The treatment of alcohol withdrawal / S.K. Guthrie // *Pharmacotherapy.* – 1989. – Vol. 9. – № 3. – P. 131-143.
100. Абдуллаев, Т. Ю. К вопросу о дифференцированном подходе к инфузионной терапии у больных алкоголизмом / Т. Ю. Абдуллаев, С. И. Уткин // *Вопросы наркологии.* – 2018. – № 8(168). – С. 54-75.

101. Brain hydration during alcohol withdrawal in alcoholics measured by magnetic resonance imaging / M.A. Smith, J.D. Chick, H.M. Engleman et al. // *Drug Alcohol Depend.* – 1988. – Vol. 2. – № 1. – P. 25-28.
102. РАКИТИН, М. М. Металкогольные психозы (клиника и лечение) / М. М. РАКИТИН, В. Р. АГАРОНОВ // *Наркология.* – 2007. – Т. 6, № 1(61). – С. 63-70.
103. Thompson, W.L. Management of alcohol withdrawal syndromes / W.L. Thompson // *Arch Intern Med.* – 1978. – Vol. 138. – № 2. – P. 278-83.
104. Treatment of Severe Alcohol Withdrawal / K.J. Schmidt, M.R. Doshi, J.M. Holzhausen et al. // *Ann Pharmacother.* – 2016. – Vol. 50. – № 5. – P. 389-401.
105. Long, D. The emergency medicine management of severe alcohol withdrawal / D. Long, B. Long, A. Koyfman // *Am J Emerg Med.* – 2017. – Vol. 35. – № 7. – P. 1005-1011.
106. Wolfe, S.M. The relationship of hypomagnesemia and alkalosis to alcohol withdrawal symptoms / S.M. Wolfe, M. Victor // *Ann N Y Acad Sci.* – 1969. – Vol. 162. – № 2. – P. 973-984.
107. Wilson, A. A double-blind, placebo-controlled trial of magnesium sulfate in the ethanol withdrawal syndrome / A. Wilson, B. Vulcano // *Alcohol Clin Exp Res.* – 1984. – Vol. 8. – № 6. – P. 542-545.
108. Magnesium for alcohol withdrawal / M. Sarai, A.M. Tejani, A.H. Chan // *Cochrane Database Syst Rev* – 2013. URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008358.pub2/full>.
Дата публикации: 05.06.2013. Режим доступа: открытый.
109. Tonnesen, E. Delirium tremens and hypokalemia / E. Tonnesen // *Lancet.* – 1982. – Vol. 2. – № 8289. – P. 97.
110. B- complex vitamins in liver disease of the alcoholic / C.M. Leevy, H. Baker, W. Tenhove et al. // *Am J Clin Nutr.* – 1965. – № 16. – P. 339-46.
111. Уткин, С.И. Эффективность мексидола (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината) в составе инфузионной терапии алкогольного абстинентного синдрома / С.И. Уткин // *Вопросы наркологии.* – 2010. – № 2. – С. 36-41.

112. Цитофлавин в детоксикации зависимых от алкоголя больных / А.И. Минко., И.В. Линский, В.Н. Кузьминов., и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113. – № 6. – С. 35-40.
113. Эффективность включения ремаксола в терапию алкогольного абстинентного синдрома / М.А. Винникова, С.И. Уткин, А. Ю. Ненастьева, М. В. Захаров // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 1. – С. 40-46.
114. Williams, R. Alcoholism: The Nutritional Approach. / Williams R. - Austin, TX: University of Texas Press, 1959. - 118 p. – Текст : непосредственный.
115. Уткин, С. И. Опыт применения препарата Аминосол КЕ в наркологической практике / С. И. Уткин // Вопросы наркологии. – 2002. – № 1. – С. 47-49.
116. The use of a food supplementation with D-phenylalanine, L-glutamine and L-5-hydroxytryptophan in the alleviation of alcohol withdrawal symptoms / T. Jukic, B. Rojc, D. Boben-Bardutzky // Coll Antropol. – 2011. – Vol. 35. – № 4. – P. 1225-1230.
117. Уткин, С. И. Применение лечебного плазмафереза в комплексной терапии зависимых от алкоголя пациентов / С. И. Уткин, Н. Н. Деревлев, И. И. Литвинская // Наркология. – 2017. – Т. 16, № 9(189). – С. 44-51.
118. Кузнецов, А. В. Опыт применения лечебного ксенонового наркоза в комплексной терапии больных алкогольной зависимостью в период абстинентных и постабстинентных расстройств / А. В. Кузнецов, С. А. Шамов, Д. Б. Цыганков // Российский медицинский журнал. – 2007. – № 6. – С. 19-22.
119. Lopez-Munoz, F. The history of barbiturates a century after their clinical introduction / F. Lopez-Munoz, R. Ucha-Udabe, C. Alamo // Neuropsychiatr Dis Treat. – 2005. – Vol.1. – № 4. – P. 329-343.
120. Fours, J. Le penthiobarbital par voie intra-musculaire dans la prévention et le traitement du delirium tremens / J. Fours // Anesth Analg (Paris). – 1958. – Vol. 15. – № 4. – P. 577-592.
121. Loscher, W. How theories evolved concerning the mechanism of action of barbiturates / W. Loscher, M.A. Rogawski. // Epilepsia. – 2012. – Suppl. 8. – P. 12-25.
122. Phenobarbital for acute alcohol withdrawal: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study / J. Rosenson, C. Clements, B. Simon et al. // J Emerg Med. – 2013. – Vol. 44. – № 3. – P. 592-598.

123. Use of Phenobarbital in Alcohol Withdrawal Management - A Retrospective Comparison Study of Phenobarbital and Benzodiazepines for Acute Alcohol Withdrawal Management in General Medical Patients / M. Nisavic, S.H. Nejad, B.M. Isenberg et al. // *Psychosomatics*. – 2019. – Vol. 60. – № 5. – P. 458-467.
124. Phenobarbital versus benzodiazepines in alcohol withdrawal syndrome / D. Malone, B.N. Costin, D. MacElroy et al. // *Neuropsychopharmacol Rep*. – 2023. – Vol. 43. – № 4. – P. 532-541.
125. Уткин, С. И. Неотложные состояния в наркологии / С. И. Уткин. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2023. – 176 с. – ISBN 978-5-9704-8015-1. – Текст : непосредственный.
126. Mohler, H. Benzodiazepine receptor: demonstration in the central nervous system / H. Mohler, T. Okada // *Science*. – 1977. – Vol. 198. – № 4319. – P. 849-851.
127. Rudolph, U. GABA-based therapeutic approaches: GABA_A receptor subtype functions // U. Rudolph, H. Mohler // *Curr Opin Pharmacol*. – 2006. – Vol. 6. – № 1. – P. 18-23.
128. Alcohol withdrawal syndrome: diagnostic and therapeutic methods / F. Attilia, R. Perciballi, C. Rotondo et al. // *Riv Psichiatr*. – 2018. – Vol. 53. – № 3. – P. 118-122.
129. Antiglutamatergic strategies for ethanol detoxification: comparison with placebo and diazepam / E.M. Krupitsky, A.A. Rudenko, A.M. Burakov et al. // *Alcohol Clin Exp Res*. – 2007. – Vol. 31. – № 4. – P. 604-11.
130. Carbamazepine and valproate as adjuncts in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a retrospective cohort study / F. Eyer, M. Schreckenber, D. Hecht et al. // *Alcohol Alcohol*. – 2011. – Vol. 46. – № 2. – P. 177-84.
131. High-dose gabapentin for the treatment of severe alcohol withdrawal syndrome: a retrospective cohort analysis / A. Levine, L. Carrasquillo, J. Mueller et al. // *Pharmacotherapy*. – 2019. – Vol. 39. – № 9. – P. 881–888.
132. Long, D. The emergency medicine management of severe alcohol withdrawal / D. Long, B. Long, A. Koyfman // *Am J Emerg Med*. – 2017. – Vol. 35. – № 7. – P. 1005-1011.

133. Hara, M. Propofol activates GABA_A receptor-chloride ionophore complex in dissociated hippocampal pyramidal neurons of the rat / M. Hara, Y. Kai, Y. Ikemoto // *Anesthesiology*. – 1993. – Vol. 79. – № 4. – P. 781-788.
134. Hedges, D. Antipsychotic medication and seizures: a review / D. Hedges, K. Jeppson, P. Whitehead // *Drugs Today (Barc)*. – 2003. – Vol. 39. – № 7. – P. 551-557.
135. Antipsychotics and risk of QT prolongation: a pharmacovigilance study / C. Bordet, P. Garcia, F. Salvo et al. // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2023. – Vol. 240. – № 1. – P. 199-202.
136. Стрелец, Н.В. Причины возникновения, клиника и терапия острых психозов, развившихся в ходе стационарного лечения у больных алкоголизмом и наркоманиями / Стрелец Н.В., Уткин С.И. // *Ж. Вопросы наркологии*. – 1998. – № 2. – С. 19-22.
137. Antipsychotics for treatment of delirium in hospitalised non-ICU patients / L. Burry, S. Mehta, M.M. Perreault // *Cochrane Database Syst Rev*. URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005594.pub3/full>.
Дата публикации: 18.06.2018. Режим доступа: открытый.
138. Treatment of Alcohol-Induced Psychotic Disorder (Alcoholic Hallucinosis)-A Systematic Review / B. Masood, P. Lepping, D. Romanov, R. Poole // *Alcohol Alcohol*. – 2018. – Vol. 53. – №. 3. – P. 259-267.
139. Vernaleken, I. Imaging studies - differential action of typical and atypical antipsychotics in a network perspective / I. Vernaleken, P. Cumming, G. Grunder // *Pharmacopsychiatry*. – 2008. - Suppl. 1. – P. 60-69.
140. Randomized clinical trial of atenolol in patients with alcohol withdrawal / M.L. Kraus, L.D. Gottlieb, R.I. Horwitz, M. Anscher // *N Engl J Med*. – 1985. – Vol. 313. – № 15. – P. 905-909.
141. Oliver, E. Beta-blockers: Historical Perspective and Mechanisms of Action / E. Oliver, F. Mayor Jr, P. D'Ocon // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. – 2019. – Vol. 72. – № 10. – P. 853-862.
142. Khan, Z.P. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role / Z.P. Khan, C.N. Ferguson, R.M. Jones // *Anaesthesia*. – 1999. – Vol. 54. – № 2. – P. 146-165.

143. Birnbaumer, L. Receptor-effector coupling by G proteins / L. Birnbaumer, J. Abramowitz, A.M. Brown // *Biochim Biophys Acta*. – 1990. – Vol. 1031. – № 2. – P. 163-224.
144. Bjorkqvist, S.E. Clonidine in alcohol withdrawal / S.E. Bjorkqvist // *Acta Psychiatr Scand*. – 1975. – Vol. 52. – № 4. – P. 256-263.
145. Lee, S. Dexmedetomidine: present and future directions / S. Lee // *Korean J Anesthesiol*. – 2019. – Vol. 72. – № 4. – P. 323-330.
146. Ferenchak, T.A. The Addition of Dexmedetomidine as an Adjunctive Therapy to Benzodiazepine Use in Alcohol Withdrawal Syndrome: A Literature Review / T.A. Ferenchak // *J Addict Nurs*. – 2017. – Vol. 28. – № 4. – P. 188-195.
147. Woods, A.D. The use of dexmedetomidine as an adjuvant to benzodiazepine-based therapy to decrease the severity of delirium in alcohol withdrawal in adult intensive care unit patients: a systematic review / A.D. Woods, R. Giometti, S.M. Weeks // *JBIC Database System Rev Implement Rep*. – 2015. – Vol. 13. – № 1. – P. 224-52.
148. Little, H.J. Calcium channel antagonists decrease the ethanol withdrawal syndrome / H.J. Little, S.J. Dolin, M.J. Halsey // *Life Sci*. – 1986. – Vol. 39. – № 22. – P. 2059-2065.
149. Little, H.J. L-Type Calcium Channel Blockers: A Potential Novel Therapeutic Approach to Drug Dependence / H.J. Little // *Pharmacol Rev*. – 2021. – Vol. 73. – № 4. – P. 127-154.
150. Уткин, С. И. Распространенность различных форм синдрома отмены алкоголя в Г. Москве / С. И. Уткин, И. А. Зайцев // *Вопросы наркологии*. – 2024. – Т. 36, № 2. – С. 98-116.
151. Уткин, С. И. Алкогольный делирий: особенности метаболизма и предикторы развития / С. И. Уткин // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2021. – Т. 121, № 7. – С. 64-69.
152. Уткин, С. И. Объективные предикторы развития алкогольного делирия на основе физиологических и метаболических показателей / С. И. Уткин, О. Ж. Бузик, Д. В. Дюжев // *Вопросы наркологии*. – 2021. – № 12(207). – С. 17-30.
153. Уткин, С. И. Прогноз развития алкогольного делирия у пациентов с алкогольной зависимостью в раннем абстинентном периоде / С. И. Уткин, О. Ж.

Бузик, Д. В. Дюжев // 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 года. – Санкт-Петербург: федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2022. – С. 205.

154. Метаболические нарушения у пациентов с осложненными формами синдрома отмены алкоголя / С. И. Уткин, О. Ж. Бузик, А. А. Бурцев, И. А. Зайцев // Вопросы наркологии. – 2023. – Т. 35, № 6. – С. 25-35.

155. Уткин, С. И. Результаты проспективного обсервационного исследования лабораторных и клинических показателей у пациентов с синдромом отмены алкоголя / С. И. Уткин, О. Ж. Бузик, А. А. Бурцев // Психофармакология и биологическая наркология. – 2024. – Т. 15, № 2. – С. 163-171.

156. Уткин, С. И. Нарушения гемодинамики при синдроме отмены алкоголя / С. И. Уткин, О. Ж. Бузик // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2024. – Т. 32, № 3. – С. 401-412.

157. 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.

158. Руководство по критической медицине: в 2 т. /Под ред. Ж.-Л. Венсана. Пер. с англ. под науч. ред. Е.В. Григорьева - СПб: "Человек", 2019. – Т.1. – 952 с., с илл. – ISBN: 978-5-93339-435-8. – Текст : непосредственный

159. Патент № 2384291 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/02. Способ определения ударного объема сердца у больных без пороков сердца : № 2008136301/14 : заявл. 08.09.2008 : опубл. 20.03.2010 / И. Б. Заболотских, С. В. Григорьев, П. И. Данилюк, Н. В. Трембач.

160. Du Bois, D. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known / D. Du Bois, E.F. Du Bois // Nutrition. – 1989. – Vol. 5. – № 5. – P. 303-311.

161. Starr, I. Clinical tests of the simple method of estimating cardiac stroke volume from blood pressure and age / I. Starr // *Circulation*. – 1954. – Vol. 9. – № 5. – P. 664-681.
162. Основы физиологии человека. Учебник для высших учебных заведений / Под ред. акад. РАМН Б. И. Ткаченко: в 2 т. - СПб., 1994. Т. 1. 567 с. – Текст : непосредственный
163. Артериальные сосуды и возраст / АМН СССР; В. П. Бисярина, В. М. Яковлев, П. Я. Кукса; - Москва : Медицина, 1986. - 221 с., с илл. – Текст : непосредственный
164. Shock index in the emergency department: utility and limitations / E. Koch, S. Lovett, T. Nghiem et al. // *Open Access Emerg Med*. – 2019. – № 11. – P. 179-199.
165. Allgower, M. Shock index / M. Allgower, C. Burri // *Dtsch Med Wochenschr*. – 1967. – Vol. 92. – № 43. – P. 1947–1950.
166. Гржибовский, А. М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения) / А. М. Гржибовский // *Экология человека*. – 2008. – № 6. – С. 58-68.
167. Гржибовский, А. М. Анализ количественных данных для двух независимых групп / А. М. Гржибовский // *Экология человека*. – 2008. – № 2. – С. 54-61.
168. Гржибовский, А. М. Корреляционный анализ / А. М. Гржибовский // *Экология человека*. – 2008. – № 9. – С. 50-60.
169. Григорьев, С. Г. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач / С. Г. Григорьев, Ю. В. Лобзин, Н. В. Скрипченко // *Журнал инфектологии*. – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 36-45.
170. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности смеси гелия и кислорода в комплексной терапии пациентов с синдромом отмены алкоголя / С. И. Уткин, Т. Ю. Абдуллаев, Т. В. Сивач [и др.] // *Вопросы наркологии*. – 2019. – № 3(174). – С. 64-84.
171. Алкогольный делирий: метаболические нарушения и их лечение / С. И. Уткин, Д. В. Дюжев, Д. К. Жариков, Р. В. Куликовский // *Вопросы наркологии*. – 2023. – Т. 35, № 1. – С. 21-35.
172. Уткин, С. И. Применение диметилксобутилфосфонилдиметилата (димефосфон) для коррекции нарушений метаболизма при алкогольном делирии / С. И. Уткин // *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.

173. Старовойтов, В. В. Сравнительный анализ оценок качества бинарной классификации / В. В. Старовойтов, Ю. И. Голуб // Информатика. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 87-101.

174. Уткин, С. И. Применение специализированного пищевого продукта для диетического лечебного питания «Глутамин-плюс» для нутритивной поддержки пациентов с синдромом отмены алкоголя средней степени тяжести / С. И. Уткин, А. Ю. Ненастьева // Наркология. – 2023. – Т. 22, № 5. – С. 46-54.

175. Уткин, С. И. Влияние нутритивной поддержки на метаболизм пациентов с синдромом отмены алкоголя / С. И. Уткин, А. Ю. Ненастьева // Медицина. – 2023. – Т. 11, № 4(44). – С. 79-89.

176. Уткин, С. И. Перспективы применения глутамина при синдроме отмены алкоголя / С. И. Уткин // 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.

177. Психические и поведенческие расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, в Москве в 2021–2022 годах. Статистический сборник / составители А.В. Масякин, Е.Ю. Харитonenкова, Е.И. Боровков и др. // М.: ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ», 2024. 37 с. URL: <https://narcologos.ru/upload/medialibrary/b92/2v0416ue9s48creeyz3jhdond2q6qxc7.pdf>. (дата обращения: 15.05.2024). Режим доступа: открытый.

178. Une hypokaliemie chronique / M.P. Otto, V. Cheminel, L. Crevon et al. // Ann Biol Clin (Paris). – 2011. – Vol. 69. – № 4. – P. 459-464.

179. Eisenhofer, G. Effect of ethanol ingestion on plasma vasopressin and water balance in humans / G. Eisenhofer, Johnson RH // Am J Physiol. – 1982. – Vol. 242. – № 5. – P. 522-527.

180. Involvement of plasma atrial natriuretic peptide in protracted alcohol withdrawal / F. Kiefer, F. Andersohn, H. Jahn et al. // Acta Psychiatr Scand. – 2002. – Vol. 105. – № 1. – P. 65-70.

181. Magnesium, Calcium, Potassium, Sodium, Phosphorus, Selenium, Zinc, and Chromium Levels in Alcohol Use Disorder: A Review / J. Baj, W. Flieger, G. Teresinski et al. // *J Clin Med.* – 2020. – Vol. 9. – № 6. – P. 1901.
182. Hypokalaemia in alcoholic patients / M. Elisaf, E. Liberopoulos, E. Bairaktari, K. Siamopoulos // *Drug Alcohol Rev.* – 2002. – Vol. 21. – № 1. – P. 73-76.
183. Risk factors for lethal outcome in patients with delirium tremens - psychiatrist's perspective: a nested case-control study / D. Ignjatovic-Ristic., N. Rancic, S. Novokmet et al. // *Ann Gen Psychiatry.* – 2013. – Vol. 12. – № 1. – P. 39.
184. Hypopotassemia during delirium tremens / A. Nardoni., R. Copetti., S. Baldissera et al. Pathogenesis and clinical significance // *Minerva Med.* – 1982. – Vol. 73. – № 43. – P. 3059-3062
185. Hypokalaemia in alcohol withdrawal caused by high circulating adrenaline levels / P. Manhem, L.H. Nilsson, A.L. Moberg et al. // *Lancet.* – 1984. Vol. 1. – I. 8378. – P. 679.
186. Structural basis for the ethanol action on G-protein-activated inwardly rectifying potassium channel 1 revealed by NMR spectroscopy / Y. Toyama, H. Kano, Y. Mase et al. // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2018. – Vol. 115. – № 15. – P. 3858-3863.
187. Howarth, C. Updated energy budgets for neural computation in the neocortex and cerebellum / C. Howarth, P. Gleeson, D. Attwell // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2012. – Vol. 32. – № 7. – P. 1222-1232.
188. Сравнительная оценка изменений функциональных показателей митохондрии клеток головного мозга крыс разного пола и возраста при хронической интоксикации 5- и 10%-ным раствором этанола / Т. А. Попова, Г. Х. Хусайнова, В. Н. Перфилова и др. // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* – 2018. – Т. 104, – № 3. – С. 312-326.
189. Rozalski, M. Adenosine diphosphate receptors on blood platelets: potential new targets for antiplatelet therapy / M. Rozalski, M. Nocun, C. Watala // *Acta Biochimica Polonica.* – 2005. – Vol. 52. – № 2. – P. 411–415.
190. Kriegeskorte, N. Neural network models and deep learning // N. Kriegeskorte, T. Golan // *Curr Biol.* – 2019. – Vol. 29. – № 7. – P. 231-236.

191. Bove-Fenderson, E. Hypocalcemic disorders / E. Bove-Fenderson, M. Mannstadt // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* – 2018. – Vol. 32, – № 5. – P. 639-656.
192. Meyer, J.G. Electrolyte changes and acid base balance after alcohol withdrawal, with special reference to rum fits and magnesium depletion // J.G. Meyer, K. Urban // *J Neurol.* – 1977. – Vol. 215. – № 2. – P. 135-140.
193. Adroge, H.J. Diagnosis and Management of Hyponatremia: A Review / H.J. Adroge, B.M. Tucker, N.E. Madias // *JAMA.* – 2022. – Vol. 328, – № 3. – P. 280-291.
194. Alberts B. *Molecular Biology of the Cell - 6th edition.* / Alberts B. - New York: W.W. Norton & Company, 2015. – 1465 p. – ISBN 978-1-3157-3536-8. – Текст : непосредственный.
195. Predictors of mortality in patients with delirium tremens / A. Khan, P. Levy, S. DeHorn et al. // *Acad Emerg Med.* – 2008. – Vol. 15. – № 8. – P. 788-790.
196. Noble gases without anesthetic properties protect myocardium against infarction by activating prosurvival signaling kinases and inhibiting mitochondrial permeability transition in vivo / P.S. Pagel, J.G. Krolikowski, Y.H. Shim et al. // *Anesth Analg.* – 2007. – Vol. 105. – № 3. – P. 562-569.
197. Анчикова, Л.И. К механизму действия отечественного препарата димефосфона / Л.И. Анчикова, И.Х. Валеева, И.А. Студенцова // *Казанский медицинский журнал*, – 2005, – Т. 86, – № 2, – С. 92- 97.
198. Molecular mechanisms of glutamine action / R. Curi, C.J. Lagranha, S.Q. Doi et al. // *J. Cell. Physiol.* – 2005. – № 204. – P. 392–401.
199. Разводовский, Ю. Е. Аминокислоты в патогенезе и лечении алкоголизма / Ю. Е. Разводовский // *Наркология.* – 2010. – Т. 9, № 6(102). – С. 88-97.
200. Liu, D., Chen Z. The regulatory effects of glutamine on illness and health / D. Liu, Z. Chen // *Protein Pept Lett.* – 2011. – Vol. 18. – № 7. – P. 658-62.
201. Нарушение обмена глутатиона при алкоголизме / В. Е. Высокогорский, Е. С. Ефременко, Д. Е. Быков и др. // *Омский научный вестник.* – 2011. – № 1(104). – С. 9-12.
202. Roles of glutamine in neurotransmission / J. Albrecht, M. Sidoryk-Węgrzynowicz, M. Zielinska, M. Aschner // *Neuron Glia Biol.* – 2010. – Vol. 6. – № 4. – P. 263-276.

203. Wang, L. Oral L-glutamine increases GABA levels in striatal tissue and extracellular fluid / L. Wang, T. J. Maher, R. J. Wurtman // *FASEB J.* – 2007. – Vol. 21. – № 4. – P. 1227-1232.
204. Naassila, M. Neurobiological bases of alcohol addiction / Naassila M. // *Presse Med.* – 2018. – Vol. 47. – № 6. – P. 554-564.
205. Burnett, E.J. Glutamatergic plasticity and alcohol dependence-induced alterations in reward, affect and cognition / E.J. Burnett, L.J. Chandler, H. Trantham-Davidson // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2016. – № 65. – P. 309-320.
206. Craving in alcohol-dependent patients after detoxification is related to glutamatergic dysfunction in the nucleus accumbens and the anterior cingulate cortex / J. Bauer, A. Pedersen, N. Scherbaum, et al. // *Neuropsychopharmacology.* – 2013. – Vol. 38. – № 8. – P. 1401-8.
207. Iatrogenic Delirium in Patients on Symptom-Triggered Alcohol Withdrawal Protocol: A Case Series / A. Wang, A. Park, R. Albert et al. // *Cureus.* – 2021. – Vol. 13 – № 6. – электронная версия. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8248506/>. – Дата публикации: 01.07. 2021.
208. Филилеева, О. В. Эквивалентные дозировки антипсихотических препаратов / О. В. Филилеева, С. Н. Мосолов // *Современная терапия психических расстройств.* – 2019. – № 3. – С. 36-44.
209. Грищенко, Е. Б. Депрессии и патология печени: современные возможности терапии / Е. Б. Грищенко, М. И. Щекина // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2014. – Т. 16, – № 4. – С. 52-57.
210. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя. Алкогольное абстинентное состояние (синдром отмены алкоголя). Клинические рекомендации. Пересмотр 2022 года / М. А. Винникова, А. Ю. Ненастьева, С. И. Уткин и др. // *Наркология.* – 2022. – Т. 21, № 2. – С. 3-13.
211. 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.

ПРИЛОЖЕНИЕ А. Референсные значения исследованных показателей

Таблица А.1 - Референсные значения исследованных показателей

Показатель	Референсные значения
Показатели кислотно-щелочного баланса	
Водородный показатель рН	7,32 - 7,42
Парциальное давление кислорода рvO ₂ , мм. рт. ст.	24 - 40
Парциальное давление углекислого газа рvCO ₂ , мм.рт. ст.	41 - 51
Избыток оснований ВЕ	-2 - 0
Гематологические показатели	
Гемоглобин, г/л	125 - 170
Эритроциты, x 10 ¹²	4 - 6
Средний объем эритроцитов, Фл	80-100
Тромбоциты, x 10 ⁹	130 - 400
Лейкоциты, x 10 ⁹	4 - 9
Биохимические показатели	
Натрий, ммоль/л	135 - 145
Калий, ммоль/л	3,5 – 5,1
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,13 – 1,32
Хлор, ммоль/л	98-107
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л	5 - 40
Аспартатаминотрансфераза, ЕД/л	5 - 38
Гамма-глутамилтрансфераза, ЕД/л	5-50
Глюкоза, ммоль/л	4 - 6,1
Общий белок, г/л	65 - 85
Мочевина, ммоль/л	2,5 - 8,3

Продолжение Таблицы А.1

Показатель	Референсные значения
Креатинин, мкмоль/л	71 - 115
Амилаза, ЕД/л	20 - 100
Лактат, ммоль/л	0,5-2,2
Интегральные показатели гемодинамики	
Сердечный индекс, л/мин×м ²	2,5 - 4
Общее периферическое сопротивление сосудов, дин×с×см ⁵	1200 - 2500
Пульсовой индекс периферического сосудистого сопротивления, 10 ⁻³ х дин х сек/см ⁵ /м ²	120 - 180
Шоковый индекс	0,5 - 0,7
Конечный диастолический индекс левого желудочка мл/м ²	65 - 97
Фракция выброса левого желудочка, %	58 - 67
Индекс доставки кислорода мл/мин х м ²	520 - 720

ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Ричмондская шкала возбуждения/седации RASS

- Пациент агрессивен, возникают эпизоды выраженного психомоторного возбуждения: +4 балла;
- Пациент возбужден, мечется, его активность носит разрушительный характер (вырывает катетер, опрокидывает мебель и пр.), он с трудом удерживается: +3 балла;
- Пациент патологически активен, но возбуждение умеренное, чаще бесцельное: +2 балла;
- Пациент беспокоен, тревожен, неусидчив, но в целом упорядочен: +1 балл;
- Пациент спокоен, доступен продуктивному контакту: 0 баллов;
- Пациент заторможен или сонлив, реагирует на оклик, открывает глаза, фиксирует взор более 10 секунд: -1 балл;
- Пациент заторможен или спит, реагирует на оклик, открывает глаза, но фиксирует взор менее 10 секунд: -2 балла;
- Пациент сильно заторможен или спит, на оклик реагирует двигательной активностью и/или открывает глаза, взор не фиксирует: -3 балла;
- Пациент не реагирует на оклик, но отвечает двигательной активностью и/или открывает глаза в ответ на сжатие мочки уха или кончика пальца: -4 балла;
- Пациент не реагирует ни на оклик, ни на сжатие мочки уха или кончика пальца: -5 баллов

**ПРИЛОЖЕНИЕ В. Интегральная система оценки тяжести состояния
АРАСНЕ II**

Физиологические параметры АРАСНЕ II

Показатель	Значение								
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Температура (ректальная), С°	≥ 41	39-40,9	-	38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-32,9	30-31,9	≤ 29,9
Среднее АД, мм рт. ст. (СрАД= 2ДАД+ САД.) / 3)	≥ 160	130-159	110-129	-	70-109	-	50-69	-	≤ 49
ЧСС (1/мин)	≥ 180	140-179	110-139	-	70-109	-	55-69	40-54	≤ 39
ЧДД (1/мин)	≥ 50	35-49	-	25-34	12-24	10-11	6-9	-	≤ 5
Оксигенация, мм рт. ст. $FiO_2 \geq 50\%$, то $A-aDO_2 = (FiO_2 \times 713) - PaCO_2 - PaO_2$ или $FiO_2 < 50\%$, учитывать только PaO_2	≥ 500	350-499	200-349	-	< 200 70	61-70	-	55-60	< 55
pH крови	≥ 7,7	7,6-7,69	-	7,5-7,59	7,33-7,49	-	7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
HCO_3^- сыворотки крови, ммоль/л	≥ 52	41-51,9	-	32-40,9	22-31,9	-	18-21,9	15-17,9	< 15
Na^+ сыворотки крови, ммоль/л	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149	-	120-129	111-119	< 110
K^+ сыворотки крови, ммоль/л	≥ 7	6-6,9	-	5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9	-	< 2,5
Креатинин сыворотки крови, мг/100 мл	≥ 3,5	2-3,4	1,5-1,9	-	0,6-1,4	-	< 0,6	-	-
Гематокрит, %	≥ 60	-	50-59,9	46-49,9	30-45,9	-	20-29,9	-	< 20
Лейкоциты, /мм ³ x 1000 клеток	≥ 40	-	20-39,9	15-19,9	3-14,9	-	1-2,9	-	< 1
Неврологический статус по шкале комы Глазго	3	4-6	7-9	13-15	-	-	-	-	-

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЧДД – частота дыхательных движений

Оценка возраста

Возраст	Балл
До 44	0
45—54	2
55—64	3
65—74	5
Более 75	6

Приложение Г. Шкала оценки тяжести состояния отмены алкоголя CIWA-Ar

Пациент (Ф.И.О.) _____ Дата ____ ____ ____ Время ____: ____ Концентрация паров алкоголя в выдыхаемом воздухе (мкг/л или %) при первой оценке _____ Каждые 4 часа: Пульс (ЧСС) в 1 мин: _____; Артериальное давление: _____/_____/_____	
1) Тошнота и рвота. Спросите: « <i>Испытываете ли Вы тошноту? Было ли у Вас рвота?</i> » 0 нет ни тошноты ни рвоты 1 лёгкая тошнота без рвоты 4 подкатывающая тошнота с позывами на рвоту 7 постоянная тошнота, частые позывы на рвоту и рвота	2) Тревога. Спросите: « <i>Вам тревожно? Вы испытываете беспокойство?</i> » 0 нет тревоги, спокоен/спокойна 1 слегка тревожен/тревожна 4 умеренно тревожен(на), или старается контролировать себя так, что тревогу можно заподозрить 7 выраженно тревожен, тревога эквивалентна панике при делирии или при острых психотических реакциях
3) Тремор (Дрожь пальцев рук). Попросите: « <i>Вытяните вперёд руки и расставьте пальцы</i> » Наблюдается: 0 нет тремора 1 не виден, но можно ощутить, приставив кончики пальцев к кончикам пальцев 4 умеренный при вытянутых руках 7 выраженный, даже в любом положении рук	4) Ажитация (Беспокойство). Наблюдение: 0 нормальная активность 1 активность несколько выше нормальной 4 умеренная суетливость и беспокойство 7 ходит взад-вперёд на протяжении большей части беседы, или постоянно мечется
5) Пароксизмальная потливость (Озноб). Наблюдение: 0 не заметна потливость 1 едва заметная потливость, влажные ладони 4 явные капли пота на лбу 7 обильная потливость	6) Тактильные нарушения. Спросите: « <i>Ощущаете ли Вы какое-нибудь покалывание, жжение, онемение или ползание мурашек на коже или под кожей?</i> » 0 нет 1 очень лёгкое жжение, покалывание или онемение 2 лёгкое жжение, покалывание или онемение 3 умеренное жжение, покалывание или онемение 4 умеренные тактильные галлюцинации 5 выраженные тактильные галлюцинации 6 исключительно выраженные тактильные галлюцинации 7 непрекращающиеся тактильные галлюцинации
7) Слуховые нарушения («Голоса»). Спросите: « <i>Не беспокоят ли Вас звуки вокруг? Не кажутся ли они очень резкими? Пугают ли они Вас? Вы что-нибудь слышите, что Вас беспокоит? Слышите ли Вы что-нибудь такое, чего на самом деле нет?</i> » 0 отсутствуют 1 в очень лёгкой степени резкость звуков или пугающий характер звуков 2 в лёгкой степени резкость звуков или пугающий характер звуков 3 в умеренной степени резкость звуков или пугающий характер звуков 4 умеренно выраженные слуховые галлюцинации 5 выраженные слуховые галлюцинации 6 исключительно выраженные слуховые галлюцинации 7 непрекращающиеся слуховые галлюцинации	8) Головная боль, тяжесть в голове. Не оценивайте головокружение! Спросите: « <i>Вы не испытываете каких-либо необычных ощущений в голове? Нет ощущения, что голова как будто стянута обручём?</i> » 0 отсутствует 1 очень лёгкая 2 лёгкая 3 умеренная 4 умеренно выраженная 5 выраженная 6 очень выраженная 7 исключительно выраженная

<p>9) Визуальные нарушения. Спросите: <i>«Не кажется ли Вам свет очень ярким? Не кажутся ли изменёнными цвета? Не режет ли свет глаза? Вы что-нибудь видите, что Вас беспокоит? Видите ли Вы что-нибудь такое, чего на самом деле нет?»</i> 0 отсутствуют</p> <p>1 в очень лёгкой степени резкость звуков или пугающий характер звуков</p> <p>2 в лёгкой степени резкость звуков или пугающий характер звуков</p> <p>3 в умеренной степени резкость звуков или пугающий характер звуков</p> <p>4 умеренно выраженные зрительные галлюцинации</p> <p>5 выраженные зрительные галлюцинации</p> <p>6 исключительно выраженные зрительные галлюцинации</p> <p>7 непрекращающиеся зрительные галлюцинации</p>	<p>10) Ориентировка и нарушение ясности сознания. Спросите: <i>«Какое сегодня число? Где Вы? Кто я?»</i> 0 ориентирован и может производить сложение чисел 1 не может производить сложение чисел и не уверен в дате</p> <p>2 дезориентирован в дате не более, чем на 2 календарных дня</p> <p>3 дезориентирован в дате более, чем на 2 календарных дня</p> <p>4 дезориентирован в месте и/или в личности</p>
<p>РЕЗУЛЬТАТ (максимум – 67 баллов) _____</p>	

ПРИЛОЖЕНИЕ Д. Шкала тяжести делирия DRS-R -98***Нарушение цикла сон-бодрствование***

Оцените режим сна-бодрствования, используя все доступные источники информации, в том числе сведения от семьи, сиделок, самого пациента, а также из отчетов медицинского персонала. Попробуйте отличить сон от отдыха с закрытыми глазами.

0. Отсутствует

1. Легкое нарушение непрерывности ночного сна или единичные случаи сонливости в течение дня

2. Умеренное нарушение цикла сон-бодрствование (например, засыпает во время разговора; спит в течение дня; ночью несколько раз просыпается на короткие промежутки времени, и это сопровождается спутанностью сознания или изменением поведения; или ночной сон очень короток)

3. Тяжелое нарушение цикла сон-бодрствование (например, инверсия суточного ритма; или тяжелая циркадная фрагментация с несколькими периодами сна и бодрствования; или тяжелая бессонница)

Нарушения восприятия и галлюцинации

Иллюзии и галлюцинации могут быть любой сенсорной модальности. Простые, если они являются несложными по организации – например, звуки, шум, цвет, пятна или вспышки и сложные, если они многогранны, например, голоса, музыка, люди, животные или какие-либо сцены. Оценивайте на основании данных из истории болезни, сведений, полученных от медперсонала, сиделки или путем непосредственного наблюдения.

0. Отсутствуют

1. Легкие расстройства восприятия (например, чувство дереализации или деперсонализации; или пациент не в состоянии отличить сон от реальности)

2. Присутствуют иллюзии

3. Присутствуют галлюцинации

Бредовые идеи

Бред может быть любого типа, но чаще всего персекуторный (преследования). Оценка тяжести основывается на данных, полученных из истории болезни пациента, а также от семьи, медицинского персонала или сиделки. Оценивайте идеи как бредовые, если маловероятно, что они соответствуют действительности, однако пациент убежден в их истинности, и его невозможно разубедить логическими доводами. Бредовые идеи не могут быть объяснены культуральной или религиозной принадлежностью пациента.

0. Отсутствуют

1. Легкая подозрительность, настороженность или отгороженность

2. Необычные или сверхценные идеи, которые не достигают уровня бреда или правдоподобны

3. Бредовые идеи

Лабильность аффекта

Оцените аффект пациента по внешнему проявлению его эмоций, а не на основании описания того, что пациент чувствует.

0. Отсутствует

1. Эмоции несколько изменены или не соответствуют ситуации; меняются на протяжении нескольких часов; пациент, в основном, контролирует эмоции

2. Аффект часто не соответствует ситуации и меняется каждые несколько минут; пациент обычно не может контролировать эмоции, хотя реагирует на замечания, сделанные другими

3. Тяжелая стойкая эмоциональная расторможенность; аффект меняется очень быстро, не соответствует ситуации; пациент не реагирует на замечания, сделанные другими

Речь

Оцените аномалии разговорной, письменной речи, а также невербальной коммуникации, которые нельзя объяснить культуральной принадлежностью (речевой диалект) или заиканием. Обратите внимание на беглость речи, грамматический строй, разборчивость, смысловое содержание и называние предметов. Если необходимо, оцените невербальную сферу - понимание и

называние предметов или действий: попросите пациента следовать отдаваемым вами командам или указаниям.

0. Нормальная речь

1. Легкие речевые нарушения, в том числе трудности в подборе слов или названий, или снижение беглости речи
2. Умеренное ухудшение, включая трудности в понимании речи или дефицит смыслового наполнения (семантического содержания) речи
3. Тяжелые речевые нарушения, включая бессмысленную речь, словесную окрошку, мутизм или значительное снижение разборчивости речи

Формальные нарушения мышления

Оцените формальные нарушения мышления в устной и письменной речи. Пропустите этот пункт, если пациент не может говорить или писать.

0. Нормальное мышление

1. Поверхностное (тангенциальное) или обстоятельное мышление
2. Иногда мысли слабо связаны друг с другом по ассоциациям, но большую часть времени понятны
3. Мышление почти все время бессвязное

Двигательное возбуждение

Оценка производится на основе собственных наблюдений, а также наблюдений других людей (членов семьи во время посещения, медицинского персонала). Не включать дискинезии, тики или хорею Гентингтона.

0. Нет беспокойства или возбуждения

1. Легкое моторное возбуждение или незначительная суетливость
2. Умеренное двигательное возбуждение, включая резкие движения, неусидчивость, суетливость, удаление пациентом системы для внутривенных инфузий из вены
3. Тяжелое двигательное возбуждение, например, агрессия; или необходимость ограничения или изоляции пациента

Моторная заторможенность

Оценка производится на основании собственных наблюдений или наблюдений других людей (членов семьи во время посещения, медицинского персонала). Не

оценивайте компонент ретардации, вызванный симптомами болезни Паркинсона. Не оценивайте сонливость или сон.

0. Нет замедления произвольных движений

1. Легкое снижение частоты, спонтанности или скорости движений, в такой степени, что это несколько мешает обследованию

2. Умеренное снижение частоты, спонтанности или скорости движений до уровня, когда это мешает в работе или самообслуживании

3 Тяжелая моторная заторможенность с минимумом спонтанных движений

Ориентировка

Пациентам, которые не могут говорить, можно предоставить несколько вариантов ответов в визуальной или звуковой форме. Позвольте больному при назывании даты ошибиться на срок до 7 дней (вместо 2), если он находится в больнице уже более 3 недель. Дезориентировка в личности означает, что пациент не узнает знакомые лица; напротив, она сохранна, если пациент, несмотря на нарушения речи, связанные с называнием (см. пункт «Речь»), узнает знакомых людей. Дезориентировка в личности является наиболее тяжелой, когда пациент не имеет представления о собственной идентичности; дезориентировка такой тяжести при делирии встречается редко. Дезориентировка в личности, как правило, возникает позже дезориентировки во времени и/или пространстве.

0. Ориентирован в личности, месте и времени

1. Дезориентирован во времени (например, более чем на 2 дня, или неправильно называет месяц или год); либо в месте (например, пациент неверно называет место, город или страну); но не оба вида дезориентировки сразу.

2. Дезориентирован как во времени, так и в месте

3. Дезориентирован в личности

Нарушение внимания

У пациентов с сенсорными дефицитами, интубированных больных, а также в случаях, когда движения рук пациента ограничены, внимание необходимо проверять с помощью другой, чем письмо, модальности. Внимание может быть оценено как (либо) непосредственно во время диагностического интервью (будут заметны, например, словесные персеверации = навязчивые повторения;

отвлекаемость, или трудности со сменой психологической установки в зависимости от изменения контекста беседы), так и (либо) с помощью специальных тестов, например, числовых рядов.

0. Пациент активен и внимателен

1. Легкая отвлекаемость или небольшие затруднения в поддержании внимания, которые возможно устранить устными замечаниями. При формальном тестировании: незначительные ошибки и несущественная задержка ответов

2. Умеренное нарушение внимания с трудом фокусировки и удержания внимания. При формальном тестировании: пациент делает много ошибок, нуждается в постоянных побуждениях к сосредоточению, в противном случае прекращает выполнение задания.

3. Серьезные трудности фокусировки и/или поддержания внимания, с большим количеством неполных или неправильных ответов; или неспособность следовать инструкциям. Пациент отвлекается на посторонние звуки или события в окружающей среде.

Кратковременная память

Определите способность пациента воспроизвести информацию (например, из трех пунктов, представленных в устной или визуальной форме) по истечении двух-трех минут. При формальном тестировании, прежде чем Вы приступите к оценке памяти, убедитесь, что пациент запомнил эти 2-3 элемента. Количество попыток запомнить, а также количество подсказок можно отметить на бланке исследования. Не позволяйте пациенту повторять или записывать то, что он запомнил; в течение 2-3 последующих минут пациент должен быть отвлечен. После этого попросите его вербально или невербально воспроизвести информацию, которую он запомнил. Дефицит краткосрочной памяти, обнаруженный в ходе интервью, тоже может быть использован для оценки.

0. Кратковременная память не страдает

1. Воспроизводит 2/3 элементов; может вспомнить третий элемент после подсказки категории, к которой этот элемент относится

2. Воспроизводит 1/3 элементов; может вспомнить другие элементы после подсказки категорий, к которым эти элементы относятся

3. Воспроизводит 0/3 элементов

Долговременная память

Может быть оценена формальным тестированием или в беседе путем воспроизведения личностных (например, история заболевания, или какая-либо информация, или случай из жизни пациента, которые могут быть подтверждены из другого источника), или прочих культурально релевантных событий из прошлого. Если используется формальное тестирование, то пациенту дают в вербальной или зрительной модальности для запоминания 3 элемента. После того, как пациент их запомнил (и исследователь убедился в этом), для оценки долговременной памяти воспроизвести их пациент должен не ранее, чем через 5 минут. Не позволяйте пациенту повторять или записывать то, что он запомнил; в течение 5 последующих минут нужно отвлечь пациента. Если долговременная память оценивается в беседе на общие темы, необходимо принять во внимание, что некоторые пациенты могут иметь неполное образование или умственную отсталость. Оценка тяжести нарушения долговременной памяти может производиться всеми возможными способами, включая выводы о качестве долговременной памяти на события недавнего/далекого прошлого, сделанные во время интервью, а также формальное тестирование долговременной памяти на недавнее прошлое, путем запоминания и воспроизведения трех элементов.

0. Нет значимого дефицита долговременной памяти

1. Вспоминает 2/3 элементов и/или обнаруживает небольшие проблемы с воспроизведением из долговременной памяти другой информации
2. Вспоминает 1/3 элементов и/или имеет умеренные трудности с воспроизведением из долговременной памяти другой информации
3. Вспоминает 0/3 элементов и/или имеет значительные трудности с воспроизведением из долговременной памяти другой информации

Зрительно-пространственная ориентация

Оцените формально и неформально. Обратите внимание на проблемы пациента с поиском маршрута: дороги к дому, пути к палате внутри отделения (например, пациент путает палату или вовсе не находит дороги). Оцените формально путем рисования или копирования какого-либо рисунка, складывания паззла или

графического изображения маршрута, карты, или узнавания облика известных столиц, и т.д. Примите во внимание любые возможные нарушения зрительного анализатора, которые могут повлиять на выполнение задания.

0. Нет ухудшения

1. Легкое снижение. В целом, рисунок и большинство деталей верны, или большинство деталей паззла собраны правильно. Однако есть небольшие трудности с поиском маршрута движения

2. Умеренное ухудшение с искажением оценки восприятия общего плана; и/или несколько ошибок в деталях или частях рисунка или головоломки; или необходимость неоднократных подсказок, чтобы не заблудиться в новой обстановке; трудность поиска знакомых объектов в окружающем пространстве

3. Тяжелые нарушения при формальном тестировании, и/или неспособность найти маршрут, несмотря на любое количество подсказок.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ DRS-R-98

Эти три критерия могут оказать дополнительную помощь в дифференцировке делирия от других расстройств с диагностическими или исследовательскими целями. Они не входят в общую оценку тяжести.

Острота появления симптомов

Оцените остроту появления начальных симптомов последнего расстройства или эпизода, а не всего заболевания с самого начала. Отделите появившуюся делириозную симптоматику от симптомов присутствовавшего ранее психического расстройства. Например, если у пациента с тяжелой депрессией возник делирий, связанный с передозировкой препарата, оценивайте остроту появления симптомов делирия, а не депрессии.

0. Нет существенных отличий от обычного или многолетнего базового поведения

1. Симптоматика нарастала постепенно, в течение периода от нескольких недель до месяца

2. Острое изменение поведения или личности произошло в течение периода от нескольких дней до недели

3. Резкое изменение поведения произошло за период от нескольких часов до 1 дня

Колебания тяжести симптомов

Оцените нарастание и убывание тяжести одного или группы симптомов в течение определенного периода времени.

Обычно оценивают когнитивную, аффективную сферы, интенсивность галлюцинаций, расстройств мышления, нарушений речи. Обратите внимание на то, что нарушения восприятия, как правило, возникают периодически; однако с утяжелением делирия становятся непрерывными несмотря на то, что тяжесть остальных симптомов продолжает волнообразно изменяться.

0. Нет колебаний тяжести симптоматики

1. Тяжесть симптомов меняется на протяжении часов

2. Тяжесть симптомов меняется в течение нескольких минут

Соматическая патология

Оцените возможность того, что какая-либо физиологическая, соматическая или медикаментозная проблема является причиной возникновения оцениваемых делириозных симптомов. Многие пациенты имеют подобные проблемы, однако они могут не видеть причинно-следственной связи между этой проблемой и возникшими симптомами.

0. Отсутствует или в настоящее время не может являться причиной

1. Имеется какое-либо соматическое заболевание, которое могло повлиять на психическое состояние

2. Наркотики, инфекции, нарушения метаболизма, поражение ЦНС или другие проблемы со здоровьем, которые точно могли являться причиной возникновения расстройств поведения или психического расстройства.

**ПРИЛОЖЕНИЕ Е. Визуально-аналоговая шкала влечения к алкоголю
(ВАШ)**

Оценка влечения к алкоголю у пациента по визуальной аналоговой шкале:

Уважаемый пациент!

Пожалуйста, отметьте степень выраженности вашего влечения (тяги) к алкоголю, которую вы испытываете в данный момент:

Вам необходимо поставить вертикальную черту на горизонтальной линии в том месте, которое наиболее соответствует степени выраженности влечения к алкоголю, которое вы испытываете. Левая точка линии соответствует отсутствию какого бы то ни было влечения, правая точка линии соответствует непереносимому влечению к употреблению алкоголя.

0

50

100

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж. Шкала Монтгомери – Асберг для оценки депрессии (МАД)

1 Объективные (видимые) признаки подавленности

Проявления угнетенности, уныния, отчаяния (более выраженных, чем при обычном временном снижении настроения) в речи, в мимике и позе. Оцениваются в соответствии с глубиной снижения настроения.

- A. Отсутствие
- B. Выглядит подавленным, но настроение легко улучшается
- C. Выглядит подавленным и несчастным большую часть времени
- D. Выглядит крайне подавленным и угнетенным все время

2 Субъективные признаки подавленности

Сообщение пациента о депрессивном настроении независимо от того, насколько оно проявляется внешними признаками. Включает упадок духа, угнетенность или чувство беспомощности и безнадежности. Оценивается в соответствии с интенсивностью, продолжительностью и степенью того, насколько, по описанию пациента, сниженное настроение связано с внешними событиями.

- A. Эпизодическая подавленность, связанная с внешними обстоятельствами
- B. Печальное или подавленное настроение, легко поддающееся улучшению
- C. Глубокое чувство угнетенности или уныния; настроение еще подвержено влиянию
внешних событий
- D. Постоянное и неизменное чувство подавленности, отчаяния или угнетенности

3 Внутреннее напряжение

Чувство болезненного дискомфорта, смятения, раздражения, психического напряжения, доходящего до паники, сильного страха или душевной боли.

- A. Спокойное состояние; только чувство внутреннего напряжения
- B. Эпизодическое чувство раздражения или болезненного дискомфорта
- C. Постоянное чувство внутреннего напряжения, периодическая паника, преодолеваемая
больным с большим трудом
- D. Неослабевающий крайне выраженный страх или душевная боль; непреодолимая паника

4 Недостаточный сон

Уменьшение продолжительности или глубины сна в сравнении с привычными для пациента характеристиками сна.

- A. Обычный сон
- B. Незначительно затрудненное засыпание или несколько укороченный, поверхностный или прерывистый сон
- C. Укороченный сон, не менее 2 часов
- D. Менее 2–3 часов сна

5 Снижение аппетита

Утрата аппетита. Оценивается в соответствии со степенью утраты желания поестъ или усилий заставить себя принять пищу.

- A. Нормальный или повышенный аппетит
- B. Несколько сниженный аппетит
- C. Отсутствие аппетита; пища не имеет вкуса
- D. Необходимость принуждения для приема пищи

6 Нарушение концентрации внимания

Трудности собраться с мыслями вплоть до утраты способности сконцентрироваться. Оценивается в соответствии с интенсивностью, частотой и степенью утраты способности концентрировать внимание.

- A. Нет нарушений концентрации
- B. Эпизодически трудно собраться с мыслями
- C. Затруднения концентрации и длительного сосредоточения со снижением способности читать или поддерживать разговор
- D. Утрата способности читать или участвовать в разговоре без значительных усилий

7 Апатия

Затруднения начать какую-либо деятельность или замедленность начала и выполнения повседневной деятельности.

- A. Отсутствие затруднения начать какую-либо деятельность; отсутствие замедленности
- B. Затруднения начать какую-либо деятельность
- C. Затруднения начать простую повседневную деятельность, выполнение которой требует дополнительных усилий
- D. Полная апатия; неспособность выполнить что-либо без посторонней помощи

8 Утрата способности чувствовать

Субъективное ощущение снижения интереса к окружающему миру или деятельности, обычно доставляющей удовольствие. Снижение способности адекватно эмоционально реагировать на внешние события или людей.

- A. Нормальный интерес к окружающему и людям
- B. Снижение способности получать удовольствие от того, что обычно интересно
- C. Утрата интереса к окружающему; утрата чувств к друзьям и знакомым
- D. Ощущение эмоционального паралича, утраты способности испытывать гнев, печаль или

удовольствие, полной или даже болезненной утраты чувств к близким и друзьям

9 Пессимистические мысли

Идеи собственной вины, малоценности, самоуничтожения, греховности или раскаяния.

- A. Отсутствие пессимистических мыслей
- B. Эпизодические идеи неудачливости в жизни, самоуничтожения или малоценности

- С. Постоянное самообвинение или конкретные, но еще рациональные, идеи виновности или греховности; нарастающая пессимистическая оценка будущего
- Д. Бредовые идеи полного краха, раскаяния или неискупимого греха; абсурдное и непоколебимое самообвинение

10 Суицидальные мысли

Чувство, что жить больше не стоит, что естественная смерть — желаемый исход; суицидальные мысли и приготовления к самоубийству.

- А. Жизнь приносит удовольствие или воспринимается такой, какая она есть
- В. Усталость от жизни; эпизодические мысли о самоубийстве
- С. Возможно, лучше умереть; суицидальные мысли становятся привычными, а самоубийство рассматривается как возможный способ решения проблем при отсутствии конкретных суицидальных планов или намерений
- Д. Конкретное планирование совершения самоубийства при первой возможности; активные приготовления к самоубийству

Баллы начисляются следующим образом:

за каждый ответ А начисляется 0 баллов

за каждый ответ В начисляется 2 балла

за каждый ответ С начисляется 4 балла

за каждый ответ D начисляется 6 баллов

Если вы затрудняетесь с ответом, при наличии промежуточных состояний, возможно начисление

нецелых баллов, например, 1, 3, 4, 5 и др.

Подведение итогов

Максимальное количество баллов — 60

От 0 до 15 баллов — нет депрессии

От 16 до 25 баллов — малый депрессивный эпизод

От 26 до 30 баллов — умеренный депрессивный эпизод

Более 30 баллов — большой депрессивный эпизод

Общее количество баллов _____

ПРИЛОЖЕНИЕ И. Шкала Гамильтона для оценки тревоги (ШГТ)

Каждый показатель оценивается по 5-балльной шкале от 0 (отсутствует) до 4 (тяжелый).

Тревожное настроение	Озабоченность, ожидание наихудшего	0 1 2 3 4
Напряжение	Вздрагивания, легко возникающая плаксивость, беспокойство, дрожь	0 1 2 3 4
Страхи	Боязнь темноты, незнакомых людей, одиночества	0 1 2 3 4
Инсомния	Затруднение засыпания, прерывистый сон, ночные кошмары	0 1 2 3 4
Интеллектуальные нарушения	Затрудненная концентрация внимания, снижение памяти	0 1 2 3 4
Депрессивное настроение	Снижение интереса к деятельности, ангедония, бессонница	0 1 2 3 4
Соматические жалобы (мышечные)	Боли в мышцах, бруксизм	0 1 2 3 4
Соматические жалобы (чувствительные)	Звон в ушах, нечеткость зрения	0 1 2 3 4
Сердечно-сосудистые симптомы	Тахикардия, сердцебиение, боль в грудной клетке, ощущение предобморочного состояния	0 1 2 3 4
Респираторные симптомы	Чувство давления в грудной клетке, ощущение удушья, одышка	0 1 2 3 4
Желудочно–кишечные симптомы	Дисфагия, тошнота или рвота, запор, снижение массы тела, чувство перенаполнения желудка	0 1 2 3 4
Мочеполовые симптомы	Учащение мочеиспускания или императивные позывы на мочеиспускание, дисменорея, импотенция	0 1 2 3 4
Вегетативные симптомы	Сухость во рту, приливы, бледность, потливость	0 1 2 3 4

Поведение при беседе	Беспокойство, тремор, беспокойная походка	0 1 2 3 4
----------------------	---	-----------------

Общая оценка: _____

[Анализ]

Оценка 6 и меньше – симптомов тревоги нет.

Оценка от 7 до 13 – могут быть тревожные расстройства.

Оценка от 14 до 20 – тревога.

Оценка от 21 до 28 – симптоматическая тревога.

Оценка более 29 — пациент с выраженным тревожным состоянием.

В целом оценка в 14 баллов является пограничной.