

УДК 612.821

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn626372>

Результаты проспективного обсервационного исследования лабораторных и клинических показателей у пациентов с синдромом отмены алкоголя

С.И. Уткин^{1,2}, О.Ж. Бузик¹, А.А. Бурцев¹¹ Московский научно-практический центр наркологии, Москва, Россия;² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Поиск маркеров и предикторов осложненных форм алкоголизма, к которым относится алкогольный делирий и острые психотические реакции с галлюцинаторными и бредовыми явлениями относится к актуальным проблемам современной наркологии.

Цель — клиническая апробация модели раннего выявления пациентов с высоким риском развития осложненных форм синдрома отмены алкоголя, основанной на методах лабораторной диагностики.

Материалы и методы. Общее число включенных пациентов — 200, исключено 9 человек, оставшиеся распределились следующим образом: неосложненный синдром отмены алкоголя развился у 98 человек (51,3 %), алкогольный делирий — у 67 (35,1 %) и алкогольное психотическое расстройство — у 26 (13,6 %). Сравнивали уровни калия, натрия, кальция и количество тромбоцитов между группами, исследовали связи между полом, возрастом и уровнем калия у пациентов с алкогольным делирием.

Результаты. Уровни калия, натрия и количество тромбоцитов у пациентов с алкогольным делирием статистически значимо отличались от аналогичных показателей пациентов с неосложненным синдромом отмены алкоголя и психотическим расстройством вследствие употребления алкоголя. Уровень кальция в крови статистически значимо различался у пациентов с алкогольным делирием и неосложненным синдромом отмены алкоголя. Женщины оказались менее чувствительны к метаболическим расстройствам, развивающимся вследствие употребления алкоголя, что проявлялось в меньшей частоте у них делирия. Большая распространенность алкогольного делирия среди пожилых пациентов обусловлена декомпенсацией у них механизмов регуляции метаболизма.

Заключение. Предиктивная модель развития алкогольного делирия, основанная на результатах исследования уровня калия в крови, доказала свою эффективность в условиях клинического применения.

Ключевые слова: синдром отмены алкоголя; алкогольный делирий; психотическое расстройство вследствие употребления алкоголя; электролиты; калий крови; метаболические расстройства; предикторы.

Как цитировать

Уткин С.И., Бузик О.Ж., Бурцев А.А. Результаты проспективного обсервационного исследования лабораторных и клинических показателей у пациентов с синдромом отмены алкоголя // Психофармакология и биологическая наркология. 2024. Т. 15, № 2. С. 163–171. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn626372>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn626372>

Objective predictors for delirium tremens based on physiological and metabolic parameters

Sergei I. Utkin^{1,2}, Oleg J. Buzik¹, Aleksandr A. Burtsev¹

¹ Moscow Scientific and Practical Center for Narcology, Moscow, Russia;

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The search for markers and predictors of complicated forms of alcoholism, which include alcoholic delirium and acute psychotic reactions with hallucinatory and delusional phenomena, is one of the actual problems of modern addiction medicine.

AIM: Clinical validation of a model for early detection of patients at high risk of developing complicated alcohol withdrawal syndrome (AWS) based on laboratory diagnostics.

SUBJECTS AND METHODS: A prospective, cohort, observational study was performed. The study included 200 patients; 9 were excluded. The included patients were distributed as follows: uncomplicated AWS, 98 patients (51.3%); alcohol delirium, 67 patients (35.1%); and alcohol-induced psychotic disorder, 26 patients (13.6%). Potassium, sodium, calcium, and platelet count were compared between the groups, and the relationships between sex, age, and potassium levels in patients with alcohol delirium were studied.

RESULTS: Potassium, sodium, and platelet count were significantly different in patients with alcohol delirium and in those with uncomplicated AWS and alcohol-induced psychotic disorder. Blood calcium levels were significantly different between patients with alcohol delirium and uncomplicated AWS. Women were found to be less sensitive to metabolic disorders that developed as a result of alcohol consumption, as evidenced by lower incidence of delirium. The high prevalence of alcohol delirium among older patients is a consequence of decompensation of metabolic regulation mechanisms.

CONCLUSIONS: Predictive model of alcohol delirium, based on the results of blood potassium level study, proved effectiveness in clinical application.

Keywords: alcohol withdrawal syndrome; alcohol delirium; alcohol-induced psychotic disorder; electrolytes; blood potassium; metabolic disorders; predictors.

To cite this article

Utkin SI, Buzik OJ, Burtsev AA. Objective predictors for delirium tremens based on physiological and metabolic parameters. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2024;15(2):163–171. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn626372>

ОБОСНОВАНИЕ

Алкогольная зависимость в настоящее время остается самой значимой проблемой для наркологии, что обусловлено ее высокой распространенностью. Так, в России количество пациентов, состоящих под наблюдением в государственных наркологических учреждениях с алкогольной зависимостью и алкогольными психозами, в 2022 г. составило 1051,4 тыс. человек [1]. Наибольшее число пациентов с алкогольной зависимостью обращаются за наркологической помощью в связи с развитием синдрома отмены алкоголя (СОА) — потенциально опасного для жизни состояния [2]. В первую очередь это касается осложненных форм СОА: алкогольного делирия, или белой горячки (ДЕЛ), и психотических расстройств, возникших вследствие отмены алкоголя (АПР).

Распространенность ДЕЛ среди пациентов с алкогольной зависимостью оценивают в 3–5 % [3]. Данные о встречаемости АПР среди зависимых от алкоголя очень разнятся. По мнению наиболее авторитетных исследователей, их доля составляет 0,4–0,7 % [4].

По сведениям J. Perälä и соавт., полученным в ходе большого скринингового исследования в общей популяции, распространенность ДЕЛ среди участников исследования с алкогольной зависимостью составила 0,89 %, а АПР — 4 % [5]. Вероятно, такая разница в оценке распространенности осложненных форм СОА может объясняться сложностью их диагностики.

ДЕЛ традиционно рассматривают как наиболее опасную форму СОА. Действительно, при ДЕЛ нарушается одна из жизненно важных функций — сознание, часто возникают осложнения инфекционной природы. Острая смертность при ДЕЛ может достигать 1–4 % [3]. При АПР основную угрозу представляют нарушения поведения, тесно связанные с расстройствами восприятия, аффектом и бредом. Острая смертность при АПР встречается крайне редко и, как правило, бывает следствием опасных или агрессивных действий самих пациентов. При этом общая подострая смертность после осложненных форм СОА оказалась достаточно велика (37 %) при отсутствии групповых различий в показателях смертности между пациентами с АПР (40,0 %) и ДЕЛ (30,8 %) [5]. Этот факт свидетельствует о том, что любые осложненные формы СОА потенциально крайне опасны и, соответственно, требуют проведения неотложной и адекватной терапии. Дифференциальная диагностика ДЕЛ и АПР на ранних стадиях — нетривиальная задача, и лечение этих форм СОА принципиально различается, поэтому поиск объективных маркеров и предикторов их развития представляется актуальным и практически важным.

В 2020–2021 гг. в МНПЦ наркологии проведено ретроспективное когортное сравнительное исследование клинических и метаболических показателей у пациентов с неосложненным СОА (НСОА) и ДЕЛ [6]. Исследование позволило выявить объективный, статистически значимый

предиктор развития ДЕЛ. Им оказался метаболический показатель — уровень калия в крови, при его снижении вероятность развития ДЕЛ на высоте синдрома отмены значительно возрастала. Кроме того, обследованные группы пациентов с НСОА и ДЕЛ существенно отличались и по другим лабораторным показателям: уровню натрия в крови и числу тромбоцитов.

С целью клинической апробации диагностической модели раннего выявления осложненных форм СОА проведено проспективное исследование с использованием ранее найденных предикторов для выявления пациентов с высоким риском развития ДЕЛ.

Цель и задачи клинического исследования

Цель — клиническая апробация модели раннего выявления пациентов с высоким риском развития осложненных форм СОА, основанной на методах лабораторной диагностики.

Задачи:

- 1) исследовать уровень электролитов (калия и натрия) в крови пациентов с алкогольной зависимостью, госпитализированных в стационарные отделения МНПЦ наркологии после длительных запоев продолжительностью не менее 7 дней;
- 2) изучить количество тромбоцитов в крови этих пациентов;
- 3) проанализировать полученные результаты с помощью статистических методов для клинической апробации алгоритма ранней диагностики осложненных форм СОА (ДЕЛ, АПР).

Дизайн клинического исследования

Исследование было проспективным когортным наблюдательным.

В ходе клинического исследования оценивали следующие параметры:

- возраст;
- пол;
- показатели электролитного баланса (уровень калия, натрия);
- уровень тромбоцитов крови;
- развитие различных форм СОА — НСОА, ДЕЛ, АПР;
- фармакотерапию, назначенную пациентам;
- другие лабораторные показатели (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, клинический анализ мочи).

Клинические проявления исследуемых феноменов соответствовали определениям по МКБ-10.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 200 пациентов.

Критерии включения:

- наличие зависимости от алкоголя согласно критериям МКБ-10;

- продолжительность употребления алкоголя не менее 7 дней подряд, последнее употребление спиртного — не более 2 сут до госпитализации.

Критерии не включения:

- эндокринные и онкологические заболевания;
- эндогенные психические заболевания;
- зависимость от других, кроме алкоголя, психоактивных веществ (ПАВ) или острая интоксикация другими ПАВ;
- острые травмы, острые инфекции, острая органная недостаточность.

Критерии исключения: выявление критерия (критериев) не включения в ходе исследования.

Кровь для проведения лабораторных анализов забиралась из вены до начала лечебных мероприятий.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ» (заключение № 01-23 от 31 марта 2023 г.).

Количество тромбоцитов определяли с помощью анализатора Pentra XL 80 (Horiba ABX), референсные значения — $180\text{--}320 \times 10^9/\text{л}$. Концентрацию электролитов в крови оценивали с помощью анализатора GEM Premier 3000 (Instrumentation Laboratory). Референсные значения натрия — $135\text{--}145$ ммоль/л, калия — $3,5\text{--}5,1$ ммоль/л.

Статистическая обработка полученных данных

Описательная статистика полученных качественных данных представлена в виде процентов, количественных — в виде медианы (*Me*) и квартилей — 25 % (*q*) и 75 % (*Q*) (поскольку распределение перечисленных выше данных отличалось от нормального). Отличным от нормального принимали распределение, для которого

рассчитанный критерий Колмогорова – Смирнова был меньше 0,05. Количественные данные для двух независимых групп сравнивали с помощью критерия Манна – Уитни (*MU*), а трех независимых групп — критерия Краскелла – Уоллиса (*H*). Задачу выявления связей между отдельными параметрами при развитии осложненных форм СОА решали с помощью линейного регрессионного анализа, применяли критерий Фишера (*F*).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Была проведена сплошная выборка 200 пациентов с алкогольной зависимостью. Из них исключены 9 пациентов: 1 в связи с развитием пневмонии, 8 по причине выявления при химико-токсикологических исследованиях других ПАВ. Оставшиеся пациенты (191 человек) распределились следующим образом: в группу НСОА включены 98 человек (51,3 %), в группу ДЕЛ — 67 человек (35,1 %) и в группу АПР — 26 человек (13,6 %). Из них мужчин — 162 (84,8 %), женщин — 29 (15,2 %).

Сравнение средних показателей электролитов и тромбоцитов крови в группах НСОА, ДЕЛ и АПР. Медианные значения уровней электролитов и тромбоцитов крови приведены в табл. 1 и 3.

Различия всех трех показателей между группами оказались статистически значимы ($H = 15,8$, $p < 0,0001$).

При проведении парных сравнений с учетом поправки Бонферрони для нескольких испытаний получены результаты, представленные в табл. 2..

Таким образом, уровень калия в крови действительно служит очень надежным предиктором развития ДЕЛ.

Таблица 1. Средние значения уровней калия, натрия и количества тромбоцитов у пациентов сравниваемых групп

Table 1. Mean values of potassium, sodium, and blood platelet counts in patients of the compared groups

Группа	Калий, ммоль/л <i>Me (q/Q)</i>	Натрий, ммоль/л <i>Me (q/Q)</i>	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ <i>Me (q/Q)</i>
НСОА	4,16 (3,8/4,5)	139 (135/142)	151,5 (106/242,8)
ДЕЛ	3,1 (2,8/3,3)	135 (131/138)	104 (74/155)
АПР	4,8 (4,3/4,79)	140,5 (138,2/140,5)	191 (143/192)

Примечание: НСОА — неосложненный синдром отмены алкоголя; ДЕЛ — алкогольный делирий; АПР — психотические расстройства, возникшие вследствие отмены алкоголя.

Note: НСОА — uncomplicated alcohol withdrawal syndrome; ДЕЛ — alcoholic delirium; АПР — psychotic disorders resulting from alcohol withdrawal.

Таблица 2. Результаты парных сравнений уровней калия, натрия и количества тромбоцитов крови в сравниваемых группах

Table 2. Results of pairwise comparisons of potassium, sodium, and blood platelet counts in the compared groups

Группа	Калий критерий <i>H/уровень значимости p</i>	Натрий критерий <i>H/уровень значимости p</i>	Тромбоциты критерий <i>H/уровень значимости p</i>
НСОА — ДЕЛ	$-47,2 / < 0,0001^*$	$-24,5 / 0,001^*$	$-21,9 / 0,004^*$
ДЕЛ — АПР	$-68,2 / < 0,0001^*$	$-35 / 0,002^*$	$-34,6 / 0,002^*$
АПР — НСОА	$-20,9 / 0,08$	$-10,5 / 0,8$	$-12,7 / 0,55$

Примечание: * различия статистически значимы. См. обозначения в табл. 1.

Note: * differences are significant.

Таблица 3. Средние значения кальция в крови у пациентов сравниваемых групп**Table 3.** Mean blood calcium counts in patients of the compared groups

Группа	Кальций, ммоль/л Референсные значения — 1,13–1,32 <i>Me (q/Q)</i>	Результаты сравнения средних показателей
НСОА	1,16 (1,15/1,20)	$MU = 166,5; p = 0,03^*$
ДЕЛ	1,12 (1,09/1,17)	

Примечание: * различия статистически значимы. См. обозначения в табл. 1.

Note: * differences are significant.

Таблица 4. Возраст и пол пациентов сравниваемых групп**Table 4.** Age and sex of patients in the compared groups

Группа	Возраст, годы <i>Me (q/Q)</i>	Пол, м (%) / ж (%)
НСОА	46 (38/59)	81 (82,7)/17 (17,3)
ДЕЛ	43 (40/56)	59 (88,1)/8 (11,9)
АПР	44 (40/53)	22 (84,6)/4 (15,4)

Примечание. См. обозначения в табл. 1.

Note. See designations in Table 1.

При этом его значения у пациентов с высоким риском развития белой горячки, как правило, ниже нормальных, а при развитии АПР относительно выше показателей, характерных для НСОА. Интересно, что при сравнении групп АПР и НСОА без учета пациентов с ДЕЛ отличие уровней кальция оказалось статистически значимым ($MU = 215,5; p = 0,002$).

Еще одной неожиданной и интересной находкой оказалось различие между средними значениями в уровнях кальция между группами НСОА и ДЕЛ (см. табл. 3). При проведении настоящего исследования в одном из стационаров определение уровня кальция в крови было включено в перечень анализируемых показателей по умолчанию. По этой причине у части пациентов (28 в группе ДЕЛ и 19 в группе НСОА) мы смогли выполнить межгрупповое сравнение по данному параметру. К сожалению, уровень кальция в крови в группе АПР был определен только у 2 пациентов, что недостаточно для корректного сравнения. При этом уровень кальция у этих пациентов был выше, чем средние значения в сравниваемых группах. Соответственно, представляет научный интерес последующее изучение уровня кальция при развитии различных форм СОА в ходе дальнейших исследований.

Полученные результаты показали, что у пациентов с ДЕЛ уровень кальция в крови был существенно ниже, чем при НСОА. Таким образом, можно утверждать, что при развитии белой горячки наблюдается общее снижение концентрации основных катионов (натрий, калий и кальций) в крови, участвующих в поддержании потенциала покоя мембраны нейронов и формировании потенциала действия в нервной системе.

Гендерные и возрастные особенности сравниваемых групп. В табл. 4 представлено распределение пациентов по полу и возрасту.

Статистически значимых отличий между группами выявлено не было.

В каждой группе проведен регрессионный анализ связей между возрастом и полом с уровнем калия крови. Связь между этими показателями была отмечена только у пациентов с ДЕЛ.

Результаты сравнительного анализа уровня калия в крови у мужчин и женщин с ДЕЛ представлены в табл. 5.

Различие оказалось статистически значимым: $MU = 45, p = 0,035$. Данный факт свидетельствует, что женщины менее чувствительны к метаболическим расстройствам, возникающим вследствие употребления алкоголя, так как делирий у них развивается на фоне более выраженной гипокалиемии. Это в свою очередь объясняет большую распространенность ДЕЛ у мужчин.

Средний возраст у мужчин — (46 лет (q40/Q59,5) и женщин — (40,5 года (q38,3/Q44) в группе ДЕЛ существенно не отличался: $MU = 60, p = 0,13$.

При этом в данной группе была обнаружена сильная зависимость уровня калия от возраста: $F = 8,5, p = 0,006$ (рис.).

Согласно результатам регрессионного анализа у возрастных пациентов с ДЕЛ средний уровень калия в крови статистически значимо выше. Это указывает на большую

Таблица 5. Содержание калия в крови у мужчин и женщин с алкогольным делирием**Table 5.** Blood potassium levels in men and women with alcoholic delirium

Пол пациентов	Калий, ммоль/л <i>Me (q/Q)</i>
Мужчины	3,2 (2,8/3,4)
Женщины	2,7 (2,25/3,1)

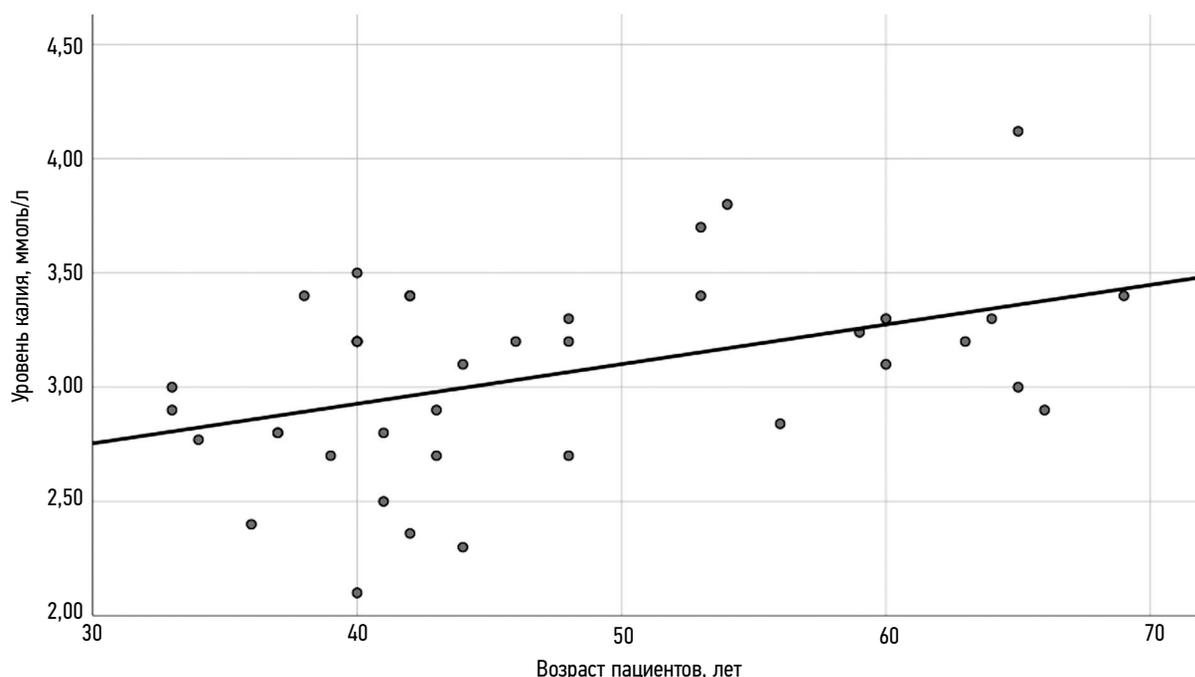


Рис. Зависимость уровня калия от возраста у пациентов с алкогольным делирием

Fig. Dependence of potassium levels on age in patients with alcoholic delirium

чувствительность пожилых пациентов к воздействию метаболических факторов и подтверждается клинической практикой повышения вероятности развития ДЕЛ с увеличением возраста.

Анализ клинических случаев ложноотрицательных и ложноположительных результатов применения предиктивной модели развития алкогольного делирия по уровню калия в крови

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

Пациент С., 62 года, поступил на лечение повторно. Запой перед поступлением продолжался около 3 нед., употреблял до 1 л 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 в крови при поступлении — 4,1 ммоль/л. Назначено лечение: инфузионная терапия кристаллоидами по 400 мл в сутки, тиамин по 100 мг в сутки внутримышечно, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин по 5 мг в сутки внутримышечно, глицин по 600 мг в сутки внутрь, аминокислоты по 500 мг в сутки внутрь, хлорпротиксен по 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, где психоз в течение 4 сут был купирован.

Анализируя данный клинический пример необходимо отметить, что назначенный пациенту хлорпротиксен оказывает холинолитическое действие и мог служить 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, видимо, было обусловлено недиагностированной соматической отягощенностью. Приведем пример.

Пациент М., 52 года, поступил на лечение повторно, перед поступлением употреблял алкоголь в течение месяца: пиво до 5 л в сутки. Последний прием алкоголя — за 2 сут до госпитализации. Диагноз при поступлении — «синдром отмены алкоголя неосложненный, F10.30». Уровень калия в крови при поступлении — 3,7 ммоль/л. При этом уровень глюкозы в крови был выше нормы (6,45 ммоль/л), наблюдался выраженный метаболический ацидоз (дефицит оснований — 11 ммоль/л). В биохимическом анализе крови отмечены высокие уровни мочевины (1049 ммоль/л), креатинина (239 ммоль/л), в анализе мочи — кетонурия. Назначено лечение: инфузионная терапия кристаллоидами по 800 мл в сутки, тиамин по 150 мг в сутки внутримышечно, пиридоксин по 150 мг

в сутки внутримышечно, диазепам по 10 мг в сутки внутримышечно. На следующий день (3-и 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 отделение реанимации и интенсивной терапии, где психоз в течение 5 сут 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-видимому, по этой причине уровень калия оставался относительно высоким как результат развития цитолиза.

Ложноположительный случай гипокалиемии отмечен только у одной пациентки из группы НСОА (0,5 % числа набранных пациентов). Приведем пример.

Пациентка З., 71 год, поступила на лечение повторно, перед поступлением употребляла алкоголь в течение месяца: водку около 0,5 л в сутки. Последний прием алкоголя — за 2 сут до обращения в стационар. Диагноз при поступлении — «синдром отмены алкоголя неосложненный, F10.30». Уровень калия в 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, активность аланинаминотрансферазы в крови составляла 71 ЕД/л, аспартатаминотрансферазы — 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). Назначено лечение: инфузионная терапия кристаллоидами по 400 мл в сутки, адеметионин по 400 мг внутримышечно, тиамин по 50 мг в сутки внутримышечно, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин по 2 мг в сутки внутримышечно, бромизовал по 150 мг + кальция глюконат в дозе 250 мг + кофеин в дозе 10 мг + папаверин в дозе 20 мг + фенobarбитал в дозе 5 мг по 1 таблетке в сутки внутрь. Состояние пациентки постепенно улучшалось, нарушений сознания, обманов восприятия, расстройств мышления не наблюдалось. После купирования СОА пациентка продолжила лечение в стационаре с диагнозом «синдром зависимости от алкоголя F10.212».

В данном случае у пациентки отмечена высокая резистентность к токсическому действию алкоголя. Несмотря на выраженную гипокалиемию, делириозного расстройства не было. Как уже указано выше, причиной феномена могла быть большая устойчивость женщин к метаболическим нарушениям в контексте развития ДЕЛ и индивидуальная высокая толерантность пациентки к токсическим эффектам алкоголя.

Клинический пример сложной дифференциальной диагностики алкогольного делирия

Как уже отмечали, дифференциальная диагностика СОА бывает непростой задачей. Иногда состояние пациентов с СОА оценивают при поступлении как ДЕЛ или АПР (например, если были сведения об обманах восприятия, наблюдавшихся накануне). Иногда пациентам с АПР сначала устанавливали диагноз ДЕЛ. В последующем отсутствие специфических для делирия симптомов помрачения сознания позволяло установить правильный диагноз.

Стоит подчеркнуть, что у 9 человек в группе ДЕЛ (4,5 % числа набранных пациентов и 13,4 % числа ДЕЛ) возникли 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», со слов, 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 зарегистрировано не было. Диагноз при поступлении «преимущественно галлюцинаторное расстройство, вызванное употреблением алкоголя, F10.52». Уровень калия в крови при поступлении — 2,9 ммоль/л. По результатам химико-токсикологических исследований в моче пациента обнаружен ацетон в концентрации 0,173 г/л и фенobarбитал в концентрации 3326 нг/мл. Пациент отрицал прием фенobarбитала и содержащих его лекарственных средств (корвалол и пр.). Назначено лечение: инфузионная терапия кристаллоидами по 800 мл в сутки, тиамин в дозе 50 мг в сутки внутримышечно, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин в дозе 4 мг в сутки внутримышечно, галоперидол в дозе 5 мг внутримышечно разово. В течение последующих 6 сут пациент в дневное время 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 назначен галоперидол в дозе 5 мг внутримышечно на 2-е сутки отмены алкоголя и дроперидол в дозе 5 мг внутримышечно на 5-е сутки отмены. На 6-е сутки состояние пациента ухудшилось: с утра наблюдались 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 диагностирован «синдром отмены алкоголя с делирием, F10.40».

В данном случае необходимо отметить, что состояние пациента при поступлении действительно было трудно дифференцировать, так как СОА у него сочетался с интоксикацией фенобарбиталом. Именно поэтому психоз явно манифестировал только на 6-е сутки отмены, но гипокалиемия была выявлена уже в первые сутки и служила предиктором будущего ДЕЛ. Данный пациент был исключен из исследования после получения результатов химико-токсикологических исследований, тем не менее клинический пример достаточно интересный.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проспективное исследование подтвердило заявленную в нашей предыдущей работе прогностическую значимость уровня калия в крови как предиктора развития ДЕЛ у пациентов с алкогольной зависимостью, что свидетельствует о наличии тесной связи между патогенезом ДЕЛ и нарушениями электролитного обмена. Существует зависимость между приемом алкоголя и уровнем калия — этанол специфически взаимодействует с калиевыми каналами внутреннего выпрямления (GIRK3). Калий после такого взаимодействия выходит из клетки, что приводит к гиперполяризации клеточной мембраны и, соответственно, к повышению потенциала покоя [7]. Клинически это проявляется в виде седации. Употребление алкоголя также сопровождается увеличением диуреза (по причине ингибирования этанолом продукции антидиуретического гормона) и снижением концентрации в крови основных электролитов (калия, натрия и хлоридов) [8]. При длительной алкогольной интоксикации (запоях) у пациентов с ДЕЛ потеря электролитов становится существенной [9]. Это приводит к нарушению градиентов концентрации натрия и калия между клеточным и межклеточным пространствами и, как следствие, к уменьшению потенциала покоя нейронов. При снижении уровня кальция очень значительно уменьшается потенциал покоя, при этом натриевые каналы активируются. В условиях недостатка ионов кальция натриевые каналы активируются при очень небольшом повышении мембранного потенциала от нормы [10]. Эти процессы клинически проявляются сверхвозбудимостью нервной системы и, следовательно, повышением риска развития судорожных припадков, нарушений ритма сердца, психозов.

В результате проведенного нами исследования было установлено, что, в отличие от пациентов с ДЕЛ, у пациентов с АПР уровни калия и натрия крови становятся относительно высокими. Мы можем предположить, что это связано с большей, возможно генетически обусловленной, эффективностью компенсаторных механизмов, направленных на удержание электролитов в организме. Именно поэтому возбуждение при АПР носит локальный характер, судорожные припадки и поражение сознания

для них нехарактерны. Данная гипотеза объясняет и относительно меньшую представленность ДЕЛ у женщин (у которых преимущественно регистрируют АПР). Получает объяснение и большая распространенность ДЕЛ среди пожилых пациентов, обусловленная недостаточностью механизмов компенсации электролитных потерь, возникших вследствие употребления алкоголя.

ВЫВОДЫ

1. Уровни калия, натрия и количество тромбоцитов у пациентов группы ДЕЛ статистически значимо отличались от аналогичных показателей пациентов групп НСОА и АПР.
2. Уровень кальция в крови статистически значимо различался между группами НСОА и ДЕЛ.
3. Женщины менее чувствительны к метаболическим расстройствам, развивающимся вследствие употребления алкоголя, что проявляется в меньшей частоте ДЕЛ.
4. Большая распространенность ДЕЛ среди пожилых пациентов обусловлена декомпенсацией у них механизмов регуляции метаболизма.
5. Предиктивная модель развития ДЕЛ, основанная на результатах исследования уровня калия крови, доказала свою эффективность в условиях клинического применения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. *С.И. Уткин, О.Ж. Бузик, А.А. Бурцев* — написание статьи, анализ данных; *С.И. Уткин* — разработка общей концепции.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. *S.I. Utkin, O.Z. Buzik, A.A. Burtsev* — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; *S.I. Utkin* — general concept discussion.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Здравоохранение в России 2023. Статистический сборник / под ред. С.Н. Климаева, В.В. Гарина, И.В. Медведевой. Москва, 2023. 179 с.
2. Airagnes G., Ducoutumany G., Laffy-Beaufils B., et al. Alcohol withdrawal syndrome management: Is there anything new? // *Rev Med Interne*. 2019. Vol. 40, N 6. P. 373–379. doi: 10.1016/j.revmed.2019.02.001
3. Schuckit M.A. Recognition and management of withdrawal delirium (delirium tremens) // *N Engl J Med*. 2014. Vol. 371, N 22. P. 2109–2113. doi: 10.1056/NEJMra1407298
4. Soyka M. Prevalence of alcohol-induced psychotic disorders // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2008. Vol. 258, N 5. P. 317–318. doi: 10.1007/s00406-008-0767-1
5. Perälä J., Kuoppasalmi K., Pirkola S., et al. Alcohol-induced psychotic disorder and delirium in the general population // *Br J Psychiatry*. 2010. Vol. 197, N 3. P. 200–206. doi: 10.1192/bjp.bp.109.070797
6. Уткин С.И., Бузик О.Ж., Дюжев Д.В. Объективные предикторы развития алкогольного делирия на основе физиологических и метаболических показателей // *Вопросы наркологии*. 2021. № 12. С. 17–30. EDN: AYLAHW doi: 10.47877/0234-0623_2021_12_17
7. Bodhinathan K., Slesinger P.A. Molecular mechanism underlying ethanol activation of G-protein-gated inwardly rectifying potassium channels // *PNAS USA*. 2013. Vol. 110, N 45. P. 18309–18314. doi: 10.1073/pnas.1311406110
8. Rubini M.E., Kleeman C.R., Lamdin E. Studies on alcohol diuresis. I. The effect of ethyl alcohol ingestion on water, electrolyte and acid-base metabolism // *J Clin Invest*. 1955. Vol. 34, N 3. P. 439–447. doi: 10.1172/JCI103092
9. Liamis G.L., Milionis H.J., Rizos E.C., et al. Mechanisms of hyponatraemia in alcohol patients // *Alcohol Alcohol*. 2000. Vol. 35, N 6. P. 612–616. doi: 10.1093/alcalc/35.6.612
10. Alberts B. *Molecular biology of the cell*. 6th ed. Garland Science, 2015. 1465 p.

REFERENCES

1. Klimaev SN, Garin VV, Medvedeva IV, editors. *Health care in Russia 2023. Statistical compendium*. Moscow, 2023. 179 p. (In Russ.)
2. Airagnes G, Ducoutumany G, Laffy-Beaufils B, et al. Alcohol withdrawal syndrome management: Is there anything new? *Rev Med Interne*. 2019;40(6):373–379. doi: 10.1016/j.revmed.2019.02.001
3. Schuckit MA. Recognition and management of withdrawal delirium (delirium tremens). *N Engl J Med*. 2014;371(22):2109–2113. doi: 10.1056/NEJMra1407298
4. Soyka M. Prevalence of alcohol-induced psychotic disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2008;258(5):317–318. doi: 10.1007/s00406-008-0767-1
5. Perälä J, Kuoppasalmi K, Pirkola S, et al. Alcohol-induced psychotic disorder and delirium in the general population. *Br J Psychiatry*. 2010;197(3):200–206. doi: 10.1192/bjp.bp.109.070797
6. Utkin SI, Buzik OZh, Dyuzhev DV. Objective predictors for delirium tremens based on physiological and metabolic indicators. *Journal of addiction problems*. 2021;(12):17–30. EDN: AYLAHW doi: 10.47877/0234-0623_2021_12_17
7. Bodhinathan K, Slesinger PA. Molecular mechanism underlying ethanol activation of G-protein-gated inwardly rectifying potassium channels. *PNAS USA*. 2013;110(45):18309–18314. doi: 10.1073/pnas.1311406110
8. Rubini ME, Kleeman CR, Lamdin E. Studies on alcohol diuresis. I. The effect of ethyl alcohol ingestion on water, electrolyte and acid-base metabolism. *J Clin Invest*. 1955;34(3):439–447. doi: 10.1172/JCI103092
9. Liamis GL, Milionis HJ, Rizos EC, et al. Mechanisms of hyponatraemia in alcohol patients. *Alcohol Alcohol*. 2000;35(6):612–616. doi: 10.1093/alcalc/35.6.612
10. Alberts B. *Molecular biology of the cell*. 6th ed. Garland Science, 2015. 1465 p.

ОБ АВТОРАХ

***Сергей Ионович Уткин**, канд. мед. наук, доцент; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0001-7867-1830; eLibrary SPIN: 5153-6237; e-mail: utkin_s_i_1@staff.sechenov.ru

Олег Жанович Бузик, д-р мед. наук, профессор. ORCID: 0000-0001-9470-6781; eLibrary SPIN: 7140-5795; e-mail: buzic58@bk.ru

Александр Александрович Бурцев, канд. мед. наук. ORCID: 0000-0003-2710-1285; eLibrary SPIN: 3639-8319; e-mail: burtsev@mail.ru

AUTHORS INFO

***Sergey I. Utkin**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor; Sechenov University, Moscow 119048, Trubetskaya street, 8, Bild 2; ORCID: 0000-0001-7867-1830; eLibrary SPIN: 5153-6237; e-mail: utkin_s_i_1@staff.sechenov.ru

Oleg Zh. Buzik, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor. ORCID: 0000-0001-9470-6781; eLibrary SPIN: 7140-5795; e-mail: buzic58@bk.ru

Aleksandr A. Burtsev, MD, Dr. Sci. (Medicine). ORCID: 0000-0003-2710-1285; eLibrary SPIN: 3639-8319; e-mail: burtsev@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author