

В. В. Задорожний, І. В. Лінський

КЛІНІЧНІ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЗАКОНОМІРНОСТІ ВИНИКНЕННЯ СОМАТИЧНИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ НА АЛКОГОЛЬНИЙ ДЕЛІРІЙ

V. V. Zadorozhnyi, I. V. Linskiy

CLINICAL AND PATHOGENETIC PATTERNS OF THE OCCURRENCE OF SOMATIC DISORDERS IN PATIENTS WITH DELIRIUM TREMENS

Ключові слова: *алкогольний делірій, неіонні осмотично активні речовини сироватки крові, глюкоза крові, сечовина крові, соматичні ускладнення*

Метою дослідження було вивчення у хворих на алкогольний делірій (АлД) змін вмісту в сироватці крові неіонних осмотично активних речовин, а саме сумарної концентрації глюкози та сечовини, залежно від наявності та кількості соматичних ускладнень. У дослідження залучено 570 чоловіків із АлД віком від 18 до 68 років. У 54 пацієнтів констатовано стан відміни алкоголю з тяжкими соматовегетативними проявами (шифр діагнозу F10.3 за МКХ-10), у 211 осіб — наявний «класичний» АлД (F10.4), а у 305 хворих — різні варіанти тяжкого АлД (F10.43). Усі хворі були поділені на чотири групи. Першу групу спостережень становили 222 особи з АлД, психічне захворювання яких не супроводжувалося розвитком соматичних ускладнень. До другої групи увійшли 193 пацієнти з АлД, у яких під час хвороби було встановлено розвиток одного соматичного ускладнення. Третю групу спостережень становили 104 хворих, які мали два соматичних ускладнення. До четвертої групи увійшов 51 хворий на АлД, кожен із яких мав три або чотири соматичних ускладнення. До уваги брали чотири види соматичних ускладнень: порушення функції печінки; порушення функції нирок; розвиток гострої пневмонії; розвиток гострого панкреатиту.

Нам вдалося математично описати раніше невідомий зв'язок між рівнем осмотичності, зумовленої неіонними осмотично активними речовинами сироватки крові, і кількістю соматичних ускладнень. Він виражається такою формулою: $Ur + Gl = 1 \text{ ммоль/л} (1,79N + 9,97)$, де: Ur — концентрація сечовини у сироватці крові, ммоль/л; Gl — концентрація глюкози у сироватці крові, ммоль/л; $Ur + Gl$ — сумарна концентрація неіонних осмотично активних речовин у сироватці крові, ммоль/л; 1,79 — безрозмірний коефіцієнт пропорційності; N — кількість соматичних ускладнень у одного хворого, безрозмірна величина; 1 ммоль/л — коефіцієнт, потрібний для дотримання розмірності лівої та правої частин формули; 9,97 — константа, розмір якої залежить від вибраної системи одиниць вимірювання. Показано, що соматичним ускладненням належить друге місце серед клінічних проявів (після показників важкості психічного статусу) за впливом на виживаність хворих на АлД.

Key words: *delirium tremens, non-ionic osmotically active substances in blood serum, blood glucose, blood urea, somatic complications*

The aim of the study was to study in patients with delirium tremens (DT) changes in the content of non-ionic osmotically active substances in the blood serum, namely the total concentration of glucose and urea, depending on the presence and number of somatic complications. A total of 570 men with DT were included in the study. The age of the patients ranged from 18 to 68 years. In 54 patients, a state of alcohol withdrawal with severe somatovegetative manifestations (diagnosis code F10.3 according to ICD-10) was stated, in 211 people — the presence of “classic” DT (F10.4), and in 305 patients — different variants of severe DT (F10.43). All patients were divided into 4 groups. Observation group 1 consisted of 222 people with DT, whose mental illness was not accompanied by the development of somatic complications. Group 2 included 193 patients with DT, who had one somatic complication during their illness. Observation group 3 consisted of 104 patients who had two somatic complications. Group 4 included 51 patients with DT, each of whom had three or four somatic complications. Four types of somatic complications were taken into account: impaired liver function; impaired renal function; development of acute pneumonia; the development of acute pancreatitis.

We were able to mathematically describe a previously unknown relationship between the level of osmoticity caused by non-ionic osmotically active substances in blood serum and the number of somatic complications in patients with DT. It is expressed by the following formula: $Ur + Gl = 1 \text{ mmol/l} (1.79N + 9.97)$, where: Ur is the concentration of urea in blood serum, mmol/l; Gl is the concentration of glucose in the blood serum, mmol/l; $Ur + Gl$ — concentration of non-ionic osmotically active substances in blood serum, mmol/l; 1,79 — dimensionless proportionality factor; N is the number of somatic complications in one patient, a dimensionless value; 1 mmol/l — the coefficient necessary to comply with the dimensions of the left and right parts of the formula; 9.97 is a constant, the size of which depends on the chosen system of units. It has been shown that somatic complications take the second place among the clinical manifestations (after indicators of the severity of the mental status) in terms of their impact on the survival of patients with DT.

Приєднання соматичних розладів у хворих на алкогольний делірій (АлД) різко змінює клінічну картину, тактику обстеження та лікування, а також суттєво погіршує прогноз захворювання. Своєчасно

передбачити розвиток соматичних ускладнень, превентивними лікувальними заходами знизити їхній ризик — поки що все це є нереалізованим бажанням фахівців [1—4].

Просування у бік невідомого краще проводити з добре підготовлених позицій. Визначення рівня

глюкози та сечовини в біологічних рідинах належить до рутинних досліджень і виконується в стаціонарі практично у кожного пацієнта з АлД. Глюкоза та сечовина є основними органічними (неіонними) осмотично активними речовинами сироватки крові. Разом з іншими іонами, насамперед натрію та калію, вони зумовлюють осмотичний тиск крові, а саме його неіонний складник.

Водночас і далі з'являються роботи, які відкривають нові аспекти значення цих біохімічних компонентів крові для осіб з АлД. Обговорюється можлива роль генетично детермінованого рівня глюкози у виникненні потягу до алкоголю [5]. Відзначається наявна кореляція між кількістю спожитого алкоголю та ризиком розвитку цукрового діабету і метаболічного синдрому [6]. У хворих на залежність від алкоголю у стані відміни, що вживають міцні спиртні напої, нерідко виявляється помірна гіпоглікемія [7]. Підвищені рівні глюкози в крові спостерігалися у пацієнтів з неускладненим станом відміни алкоголю [8]. Відомо про наявні «діабетоподібні» зміни рівня глюкози та зниження толерантності до неї у частини хворих на АлД [7—9]. Деякі фахівці вважають парентеральне введення розчинів глюкози особам, що перебувають у важкому стані відміни алкоголю, небезпечним щодо можливої ініціації АлД, і закликають до обережності під час проведення такої терапії [10].

Також широко відомо про зміни рівня сечовини у крові хворих на АлД. У частини осіб в ініціальному періоді хвороби може виявлятися зниження рівня сечовини крові до нижньої межі норми або навіть трохи нижче за неї, що зазвичай трактується як ознаку глибокого катаболічного розладу обміну речовин [11]. Однак у осіб з важким перебігом АлД може спостерігатися і різке, що багаторазово перевищує норму, підвищення рівня азотистих речовин, зокрема сечовини в крові, що зазвичай трактується як ознаку гострої ниркової недостатності, що приєдналася.

Однак у всіх доступних нам роботах значення рівнів сечовини та глюкози у хворих на АлД традиційно розглядають окремо один від одного.

Метою цього дослідження є вивчення у хворих на АлД змін вмісту в сироватці крові неіонних осмотично активних речовин, а саме сумарної концентрації глюкози та сечовини, залежно від наявності та кількості соматичних ускладнень, а також опис можливих тут патогенетичних закономірностей.

Дослідження проводили у клініці Центру невідкладної психіатрії обласної клінічної психіатричної лікарні № 3 м. Харкова, Україна. Загалом у дослідження залучено 570 чоловіків із АлД, які перебували на лікуванні в наркологічному стаціонарі. Відповідно до клінічних особливостей, у 54 пацієнтів констатовано стан відміни алкоголю з тяжкими соматовегетативними проявами (шифр діагнозу F10.3 за МКХ-10), у 211 осіб — «класичний» АлД (F10.4), а у 305 хворих — різні варіанти тяжкого АлД (F10.43).

Усі хворі були поділені на чотири групи. Першу групу спостережень становили 222 особи з АлД, психічне захворювання яких не супроводжувалося розвитком соматичних ускладнень. До групи 2

увійшли 193 пацієнти з АлД, у яких під час хвороби встановлено розвиток одного соматичного ускладнення. Третю групу спостережень становили 104 хворих, які мали два соматичних ускладнення. До групи 4 увійшов 51 хворий на АлД, кожен із яких мав три або чотири соматичних ускладнення.

Вік хворих був у межах від 18 до 68 років. Середній вік хворих групи 1 становив $40,97 \pm 0,74$ роки, пацієнтів групи 2 — $43,67 \pm 0,84$ роки, осіб групи 3 — $46,30 \pm 1,09$ років, хворих групи 4 — $45,06 \pm 1,93$ роки. Лікування проводили відповідно до стандартизованого терапевтичного протоколу.

Брали до уваги і були критеріями включення в дослідження лише чотири варіанти соматичних розладів. Вони гостро виникали та, крім характерної клінічної картини, обов'язково підтверджувалися відповідними параклінічними показниками. Це такі соматичні ускладнення:

1. Порушення функції печінки — виявлялося підвищенням вище норми рівня та порушенням співвідношення пігментів печінки (прямого та непрямого білірубінів) у сироватці крові, а також підвищенням вище норми в крові рівнів аланінової та аспарагінової трансаміназ. При досить високому рівні печінкових пігментів у сироватці крові у хворих спостерігалася жовтушність склер і шкірних покривів.

2. Порушення функції нирок — часто виявлялося змінами діурезу, зниженням рівня свідомості, підтверджувалося підвищенням вище за норму рівнів сечовини та креатиніну в сироватці крові (розвитком азотемії).

3. Виникнення гострого або загострення хронічного панкреатиту — супроводжувалося відповідною клінічною картиною «гострого живота» та підвищенням вище за норму рівня α -амілази в крові та сечі.

4. Виникнення гострої пневмонії — наявні відповідні клінічні прояви та фізикальні дані обов'язково доповнювали рентгенологічною верифікацією.

Ці соматичні розлади виявляли на 2—5 день перебування у стаціонарі, зазвичай у період найбільшої вираженості психічних розладів. У разі сприятливого перебігу захворювання на тлі відповідної терапії, після усунення психотичних порушень, ці соматичні ускладнення поступово повністю редукувалися з нормалізацією всіх лабораторних показників. При несприятливому перебігу захворювання вони відігравали неабияку роль у результаті захворювання.

Ми виробили критерії виключення із дослідження. Це — деякі інші, суто соматичні захворювання та неврологічні ускладнення з соматичними проявами, які можуть розвиватися у хворих на АлД. Сюди ми записали декомпенсовані прояви гострої та хронічної кардіальної патології, що стосувалося зокрема й пацієнтів із хронічною алкогольною кардіоміопатією. Цей варіант соматичної патології обов'язково проявляється вже на догоспітальному етапі, не виражений його зв'язок із виникненням та особливостями перебігу психозу, не спостерігається суттєвої його динаміки після закінчення періоду психічних розладів. До неврологічних розладів, які нерідко дебютують в період розпалу психозу, і водночас

мають істотні соматичні наслідки, належить гостра алкогольна міопатія. Одна з її форм може супроводжуватися вираженою міоглобінурією з високим ризиком виникнення гострої ниркової недостатності. При іншому, гіпокаліємічному варіанті цієї патології, у крові виявляється різке зниження рівня іонів калію, і на тлі м'язової слабкості додатково можуть розвиватися соматичні розлади. Хоча виникнення гострої алкогольної міопатії збігається в часі з маніфестацією психічних розладів, воно має свої характерні патофізіологічні особливості, варте окремого розгляду і тому хворих з такою патологією ми також виключали з дослідження. Крім того, критеріями виключення з дослідження були різноманітні інфекційні, гострі неврологічні та нейрохірургічні захворювання.

Для оцінки важкості АлД використовували шкалу DRS-R-98 — Delirium Rating Scale-Revised-98 [11; 12]. Ця шкала дає змогу кількісно вимірювати виразність клінічних порушень при АлД. Однак ця шкала не має інструмента з метою оцінки тривалості періоду психічних порушень у наочному вигляді.

Тому тривалість періоду психічних розладів у хворих на АлД встановлювали з використанням запропонованої нами шкали [13] (табл. 1).

Таблиця 1. Шкала оцінки тривалості періоду психічних порушень у хворих на алкогольний делірій

Опис ознаки	Оцінка, бали
Психічних порушень не спостерігалось	0
Тривалість психотичного стану — до 3 діб включно	1
Тривалість періоду психічних порушень — від 4 до 7 діб включно	2
Тривалість періоду психічних порушень — 8 діб або більше	3

Визначали також показник виживаність хворих. Його обчислювали як відношення кількості пацієнтів, виписаних із стаціонару живими, до загальної кількості пролікованих за цей час хворих відповід-

но для кожної з досліджуваних груп; у відсотках. Концентрацію глюкози в сироватці крові визначали глюкозооксидазним методом, сечовини в сироватці крові — уреазним методом [14; 15]. Результати біохімічного дослідження виражали в системі одиниць SI. Концентрацію неіонних осмотично активних речовин у крові, що є об'єктом вивчення в цьому дослідженні, визначали сумою концентрацій сечовини та глюкози в сироватці крові. Крім того, обчислювали відношення концентрацій в крові сечовини та глюкози — як частки від ділення першої величини на другу. Визначення концентрації загального білка в плазмі крові проводили біуретовим методом. Потім, виходячи з цього біохімічного показника, за спеціальною формулою розраховували онкотичний (колоїдно-осмотичний) тиск крові (В. А. Корячкин с соавт., 2001) [16]:

$$OT \text{ (мм Hg)} = 0,33 \times \text{загальний білок крові (г/л)}, \quad (1)$$

де: OT — онкотичний тиск плазми крові, мм Hg.

Онкотичний тиск крові можна визначати в різних одиницях; найчастіше застосовують вимірювання цього показника в міліметрах ртутного стовпчика (мм Hg). В нормі онкотичний тиск плазми крові людини становить 21—28 мм Hg.

Статистичний аналіз отриманих показників виконаний з використанням електронної таблиці Excel з програмного пакета MS Office. Для оцінки достовірності відмінностей між середніми величинами використовували точний метод Фішера. Кореляції між змінними величинами, якщо хоча б одна з них мала ранговий характер, розраховували за методом Спірмена. Силу кореляції оцінювали за шкалою Чеддока. Розраховували також рівень статистичної значущості кореляцій. Статистичні показники вважали значущими при $p < 0,05$.

Ми порівняли найбільш значущі клінічні показники у хворих на АлД залежно від кількості наявних соматичних ускладнень. Такими клінічними показниками вибрані тривалість періоду психічних розладів, оцінка тяжкості клінічних проявів хвороби за шкалою DRS, а також виживаність хворих (табл. 2).

Таблиця 2. Вплив кількості соматичних ускладнень на клінічні показники у хворих на алкогольний делірій

Назва ознаки	Кількість соматичних ускладнень				Достовірність відмінностей між групами, <i>p</i>		
	0	1	2	3	0—1	1—2	2—3
Тривалість періоду психічних розладів, діб	1,09 ± 0,058	1,62 ± 0,066	2,01 ± 0,082	2,23 ± 0,073	< 0,001	< 0,001	< 0,05
Оцінка тяжкості клінічних проявів алкогольного делірію за шкалою DRS, бали	21,62 ± 0,142	23,26 ± 0,149	23,43 ± 0,21	24,25 ± 0,25	< 0,001	< 0,01	< 0,05
Виживаність хворих, %	99,09 ± 0,64	88,83 ± 2,30	76,24 ± 4,25	61,67 ± 6,33	< 0,001	< 0,01	—

Клініцистам добре відомо, що приєднання соматичних розладів суттєво погіршує перебіг захворювання у пацієнтів з АлД. Це дослідження дає змогу кількісно описати це поважання стану за кількома критеріями. З таблиці 2 видно, що тривалість періоду психічних розладів у хворих на АлД послідовно збільшується зі збільшенням кількості соматичних розладів. Приєднання кожного чергового нового соматичного розладу статистично значуще підвищує тривалість психозу. Аналогічно підвищується й інший

клінічний показник — тяжкість клінічних проявів за шкалою DRS. Розрахунки цих двох показників ґрунтуються на зовсім різних та незалежних методичних підходах, тому їх чіткий паралелізм можна вважати аргументом на користь об'єктивності опису психічного стану хворих на АлД в разі виникнення та прогресування соматичної патології.

На кардинальне значення розвитку соматичних ускладнень в маніфестному періоді психозу в осіб з АлД вказує показник виживаності хворих; якщо

ускладнень немає — він майже стовідсотковий. Приєднання тільки одного соматичного ускладнення стрімко та високо достовірно погіршує виживаність пацієнта з АлД. Додавання другого соматичного захворювання також статистично значуще погіршує виживаність осіб з АлД. Подальше приєднання третього та четвертого соматичних ускладнень сприяє подальшому зниженню виживаності хворих на АлД, але у нашому дослідженні це спостерігається лише як тенденція.

Величина виживаності хворих на АлД швидко знижується зі збільшенням кількості соматичних ускладнень. Вже якщо є тільки одне соматичне ускладнення, вона така, що досягає рівня, який спільнота спеціалістів вважає мінімально прийнятним при лікуванні навіть тяжких форм АлД. В разі наявних у осіб з АлД двох або більше соматичних ускладнень виживаність пацієнтів стає катастрофічно низькою. Тому ми проаналізували, скільки реально соматичних ускладнень мають особи з АлД залежно від клінічної форми захворювання. У пацієнтів в стані відміни алкоголю з соматовегетативними розладами

та без ознак психозу середньостатистична кількість соматичних ускладнень, за нашими даними, становить $0,35 \pm 0,067$ одиниці. Для хворих з ознаками «класичного» АлД кількість соматичних ускладнень становить $0,62 \pm 0,057$ одиниць. Коли картина захворювання відповідає тому чи тому клінічному варіанту тяжкого АлД, середня кількість соматичних ускладнень досягає значення $1,46 \pm 0,065$ одиниць. Відмінності в кількості соматичних ускладнень у осіб з різними клінічними варіантами АлД — статистично значущі. Така конкретна кількість соматичних ускладнень залежно від клінічної форми АлД і зумовлює ті показники виживаності і летальності, які фігурують в статистичній звітності про лікування алкогольних психозів та звичні для спеціалістів.

Наведене свідчить, що кількість соматичних ускладнень у хворих на АлД неабияк гостро впливає на їх виживаність. Ми провели дослідження, щоб виявити, які ж клінічні показники найбільшою мірою пов'язані з виживаністю в осіб з АлД. Вивчали парні кореляції між виживаністю хворих та відповідними клінічними показниками (табл. 3).

Таблиця 3. Кореляції між виживаністю та клінічними показниками у хворих на алкогольний делірій

Назва ознаки	Коефіцієнт кореляції	Достовірність кореляції
Кількість соматичних ускладнень	-0,351	< 0,01
Тривалість періоду психічних розладів	-0,458	< 0,01
Оцінка тяжкості клінічних проявів АлД за шкалою DRS	-0,456	< 0,01

Найбільше значення для результату захворювання у осіб з АлД, за даними, наведеними в таблиці 3, мають особливості психічного стану хворих, а саме тяжкість та тривалість психозу. Друге місце за впливом на виживаність хворих АлД серед клінічних показників займає кількість соматичних ускладнень, що згідно з вибраним методичним підходом і відображає менша за силою кореляція.

На нашу думку, неабиякий інтерес становлять зміни концентрації неіонних осмотично активних речовин у крові хворих на АлД залежно від кількості соматичних ускладнень. Водночас істотне значення можуть мати й інші лабораторні показники, як-от співвідношення сечовини та глюкози в сироватці крові та онкотичний тиск плазми крові при різній кількості соматичних ускладнень (табл. 4).

Таблиця 4. Вплив кількості соматичних ускладнень на лабораторні показники у хворих на алкогольний делірій

Назва ознаки	Кількість соматичних ускладнень				Достовірність відмінностей між групами, <i>p</i>		
	0	1	2	3 або більше	0 — 1	1 — 2	2 — 3
Концентрація неіонних осмотично активних речовин у сироватці крові, ммоль/л	$9,97 \pm 0,13$	$11,32 \pm 0,32$	$13,78 \pm 0,53$	$15,33 \pm 0,94$	< 0,001	< 0,001	—
Співвідношення концентрацій сечовини та глюкози в сироватці крові, одиниць	$0,86 \pm 0,02$	$1,01 \pm 0,04$	$1,47 \pm 0,12$	$1,47 \pm 0,15$	< 0,001	< 0,001	—
Онкотичний тиск плазми крові, мм Hg	$27,95 \pm 0,21$	$27,05 \pm 0,25$	$27,21 \pm 0,40$	$27,39 \pm 0,55$	< 0,01	—	—

Можна відзначити, що збільшення кількості соматичних ускладнень у хворих на АлД супроводжується закономірним та високо достовірним підвищенням рівня неіонних осмотично активних речовин у сироватці крові; лише при переході від двох ускладнень до трьох або більше підвищення цього показника спостерігається як тільки тенденція. Можливо, це пов'язано з відносно невеликою групою цих спостережень. Також є виразна зміна співвідношення концентрацій сечовини та глюкози крові на користь сечовини. При переході від одного

до трьох соматичних ускладнень співвідношення концентрацій цих речовин збільшується більш ніж у 1,7 раза, і вже далі настає «насичення», коли цей показник далі не змінюється. Онкотичний тиск плазми крові хворих на АлД, за даними нашої роботи, також виявився пов'язаним з кількістю соматичних ускладнень; він найвищий у осіб, що не мають соматичних ускладнень. З виникненням першого ж соматичного ускладнення онкотичний тиск плазми крові достовірно «стрибком» знижується, а надалі, зі збільшенням кількості ускладнень,

вже статистично значуще не змінюється. Виходить, що три лабораторних показники, що стосуються осмотичного стану крові, у хворих на АлД «скоординовано» змінюються залежно від кількості соматичних ускладнень. Це робить дуже ймовірним, що така узгодженість біохімічних змін показників внутрішнього середовища організму, а саме осмотичного стану крові, зумовлена особливістю єдиного центрального механізму регуляції.

Ми зробили спробу математично описати залежність концентрації неіонних осмотично активних речовин у сироватці крові від кількості соматичних ускладнень у одного хворого. Результатом стала така формула:

$$Ur + Gl = 1 \text{ ммоль/л } (1,79N + 9,97), \quad (2)$$

де: *Ur* — концентрація сечовини у сироватці крові, ммоль/л; *Gl* — концентрація глюкози у сироватці крові, ммоль/л; *Ur + Gl* — сумарна концентрація неіонних осмотично активних речовин у сироватці крові, ммоль/л; 1,79 — безрозмірний коефіцієнт пропорційності; *N* — кількість соматичних ускладнень у одного хворого, безрозмірна величина; 1 ммоль/л — коефіцієнт, потрібний для дотримання розмірності лівої та правої частин формули; 9,97 — константа, розмір якої залежить від вибраної системи одиниць вимірювання.

Формула відображає пряму пропорційну залежність концентрації неіонних осмотично активних речовин у сироватці крові від кількості соматичних ускладнень (табл. 5).

Таблиця 5. Порівняння реальних та розрахованих концентрацій неіонних осмотично активних речовин у сироватці крові залежно від кількості соматичних ускладнень у хворих на алкогольний делірій

Кількість соматичних ускладнень, одиниць	Концентрація неіонних осмотично активних речовин у сироватці крові, ммоль/л		Відносна похибка результату, %
	реальна	розрахована	
0	9,97 ± 0,13	9,97	0,00
1	11,32 ± 0,32	11,75	+3,76*
2	13,78 ± 0,53	13,54	-1,74
3	15,33 ± 0,94	15,33	0,00

Примітка. Тут і далі: * — показник не вкладається в діапазон статистичної похибки вимірюваної величини

Три з чотирьох розрахованих показники концентрації неіонних осмотично активних речовин або точно збігаються з реально визначеними біохімічними параметрами, або є в межах статистичної похибки для цього показника. Лише в одному випадку реально визначений і розрахований показники розрізняються на величину, що трохи менше ніж 4 % і ця різниця виходить за межі статистичної похибки для реально визначеної концентрації неіонних осмотично активних речовин.

Як додатковий етап перевірки придатності запропонованої формули для практичного використання виконані розрахунки концентрації неіонних осмотично активних речовин у хворих з різними клінічними формами АлД (табл. 6).

Таблиця 6. Порівняння реальних та розрахованих концентрацій неіонних осмотично активних речовин у сироватці крові залежно від клінічного варіанту захворювання у осіб з алкогольний делірій

Клінічний варіант захворювання	Середня кількість соматичних ускладнень, одиниць	Концентрація неіонних осмотично активних речовин у сироватці крові, ммоль/л		Відносна похибка результату, %
		реальна	розрахована	
Стан відміни алкоголю з тяжкими соматовегетативними розладами (F10.3)	0,35 ± 0,07	10,16 ± 0,34	10,59	-4,19*
«Класичний» АлД (F10.4)	0,62 ± 0,06	10,85 ± 0,23	11,07	-2,03
Тяжкий АлД (F10.43)	1,46 ± 0,07	12,55 ± 0,32	12,57	-0,18

Для двох клінічних ситуацій, що включають «класичний» та тяжкий АлД, розраховані показники повністю збіглися з реально визначеними біохімічними показниками в межах їх статистичної похибки. Ще для одної клінічної групи, а саме стану відміни алкоголю з тяжкими соматовегетативними розладами, різниця виходить за межі статистичної похибки, але загалом є лише трохи більшою за 4 %; можливо, це зумовлено відносно невеликою вибіркою цих спостережень. Загалом можна констатувати, що точність розрахунків концентрації неіонних осмотично активних речовин у сироватці крові залежно від кількості соматичних ускладнень, проведених за запропонованою формулою є прийнятною.

Отже, виявилось, що у розвитку соматичних ускладнень у хворих на АлД в період найбільшого «розпалу» психічних розладів, попри давно усталеній традиції, є не зумовлена безліччю різних факто-

рів випадковість, а досить глибока патофізіологічна закономірність. Ця закономірність полягає в прогресивному збільшенні концентрації неіонних осмотично активних речовин в крові з поважанням психозу, і це підвищення рівня осмотично активних речовин у внутрішньому середовищі організму з жорсткою невідоротністю спричиняє послідовний розвиток певних соматичних ускладнень. Ці клініко-патофізіологічні співвідношення математично настільки прості, що описуються елементарною формулою. Вони також цілком відповідають інтуїтивним професійним уявленням лікаря-спеціаліста, що з готовністю очікує виникнення соматичних ускладнень, причому в певній послідовності, у осіб в стані відміни алкоголю та при розвитку АлД. Після того як мине пік розладів, пов'язаний з максимальним розвитком психозу та певною кількістю соматичних ускладнень, в разі благополучного виходу захворювання у осіб з АлД

в реабілітаційному періоді відбувається досить повноцінне відновлення соматичних органів. Нема підстав вважати, що в період розпалу психотичного стану «відказали виснажені внутрішні органи», тим паче що АлД — хвороба досить молодих людей.

Найбільша невизначеність, на нашу думку, є в сфері трактування цих фактів з точки зору патогенезу алкогольної патології та клінічних та терапевтичних наслідків, що впливають з означеної ситуації. Нам здається, розвиток психозу та соматичних ускладнень у осіб в стані відміни алкоголю диктується певним розладом єдиного центрального мозкового механізму. Можливо, саме в цьому є етіологічна специфіка АлД. Спеціалісти добре знають, що алкогольні психози — особливі, як за клінічним перебігом, так і за конкретним набором антипсихотиків, які доцільно застосовувати під час їх лікування. Бензодіазепіни, що не є з точки зору фармакології антипсихотиками, в практиці лікування АлД практично виконують цю функцію. Дуже невеликий перелік нейролептиків показав свою ефективність та безпечність під час лікування алкогольних психозів. Причому цей набір — суцільно емпіричний і не має якогось теоретичного обґрунтування [17—23].

З того факту, що при розвитку соматичних ускладнень АлД підвищуються рівні сечовини та глюкози в сироватці крові, зовсім не впливає, що слід якимсь безпосереднім способом гальмувати ці зміни; ми не вважаємо перспективним цей шлях. Може статися, що критерієм порівняння придатності різних антипсихотичних препаратів для застосування у осіб з АлД може бути їх здатність впливати на рівень концентрації неіонних осмотично активних речовин у крові, однак це припущення ще потребує подальшої експериментальної перевірки.

Проведене дослідження дало змогу дійти таких висновків.

У розвитку соматичних ускладнень у хворих на АлД є конкретна патофізіологічна закономірність; вона полягає в прогресивному підвищенні концентрації неіонних осмотично активних речовин в крові з поважанням психозу, і ця зміна у внутрішньому середовищі організму запускає послідовний розвиток соматичних розладів.

Про центральний, дисрегуляторний характер розвитку соматичних ускладнень у осіб з АлД також свідчить достатньо повноцінне відновлення функцій внутрішніх органів в реабілітаційному періоді в разі благополучного виходу захворювання.

Соматичним ускладненням належить друге місце серед клінічних проявів (після показників важкості психічного статусу) за впливом на виживаність хворих на АлД.

Особливе місце алкогольного делірію серед психозів, зокрема відома вибірковість та емпіричний перелік ефективних для його лікування антипсихотиків, ймовірно можуть бути обґрунтовані саме виявленою патофізіологічною закономірністю щодо ролі при цій патології неіонних осмотично активних речовин.

Список літератури

1. Wojnar, M. The Role of Somatic Disorders and Physical Injury in the Development and Course of Alcohol Withdrawal Delirium / M. Wojnar, Z. Bizoń, D. Wasilewski // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1999. Vol. 23, Issue 2. P. 209—213. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1999.tb04101.x>.
2. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline / Mayo-Smith M. F., Beecher L. H., Fischer T. L. [et al.] // *Arch Intern Med*. 2004; 164: 1405—12.
3. Grover S. Delirium Tremens: Assessment and Management / S. Grover, A. Ghosh // *J Clin Exp Hepatol*. 2018 Dec; 8(4): 460—470. DOI: 10.1016/j.jceh.2018.04.012.
4. Kurzemnieks, K. Analysis of risk factors in patients with alcohol delirium who have been treated at the riga psychiatry and narcology center in 2018 // *European Psychiatry*. 2021. 64(S1), S819—S819. DOI: 10.1192/j.eurpsy.2021.2165.
5. Rahman A. Delirium Tremens / A. Rahman, M. Paul. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482134/>.
6. Blood glucose level, alcohol heavy drinking, and alcohol craving during treatment for alcohol dependence: results from the Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence (COMBINE) Study / [Leggio L., Ray L. A., Kenna G. A., Swift R. M.] // *Alcohol Clin Exp Res*. 2009 Sep; 33(9): 1539—44. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2009.00982.x.
7. Abnormal glucose metabolism in men with alcohol withdrawal syndrome / Pach D., Radomska M., Groszek B. [et al.] // *Przegl Lek*. 2014; 71(9): 469—74. PMID: 25632784.
8. Chandini S. Factors associated with delirium tremens: A retrospective chart study / S. Chandini, A. Z. Sequeira, P. J. Mathai // *Muller Journal of Medical Sciences and Research*. 2013; 4 (2): 86—9. DOI: 10.4103/0975-9727.118234.
9. Dobrzański T. Plasma immunoreactive insulin and somatotropic in delirium tremens and alcoholic hallucinosis / T. Dobrzański, D. Pieschl // *J Stud Alcohol*. 1976 Mar; 37(3): 327—33. DOI: 10.15288/jsa.1976.37.327.
10. Сиволап Ю. П. Фармакотерапія в наркології / Ю. П. Сиволап, В. А. Савченков ; под ред. Н. М. Жарикова. Москва : Медицина, 2000. 352 с.
11. Trzepacz P. T. A symptom rating scale for delirium / P. T. Trzepacz, R. W. Baker, J. Greenhouse // *Psychiatry Res*. 1988 Jan; 23(1): 89—97. PMID: 3363018.
12. Validation of the Delirium Rating Scale-Revised-98: comparison with the delirium rating scale and the cognitive test for delirium / Trzepacz P. T., Mittal D., Torres R. [et al.] // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2001 Spring; 13(2): 229—42. DOI: 10.1176/jnp.13.2.229.
13. Задорожний В. В. Шкала оценки длительности алкогольного делирия. У зб.: *Матеріали XVIII Української наук.-практ. конф. «Довженківські читання»*. Харків : Плейда, 2018. С. 51—52.
14. Меньшиков В. В. Лабораторные методы исследования в клинике : справочник. Москва : Медицина, 1987. 368 с.
15. Magarian G. J. Clinical significance in alcoholic patients of commonly encountered laboratory test results / G. J. Magarian, L. M. Lucas, K. L. Kumar // *West J Med*. 1992 Mar; 156(3): 287—94. PMID: 1595246.
16. Корячкин В. А. Клинические функциональные и лабораторные тесты в анестезиологии и интенсивной терапии : руководство / В. А. Корячкин, В. И. Страшнов, В. Н. Чуфаров. СПб. : С.-Петербург. мед. изд-во, 2001. С. 73.
17. Møller F. Veronalbehandling af delirium tremens. *Ugeskr Laeger* 1978; 71: 1253—9.
18. Kramp P., Rafaelsen O. J. Delirium tremens: a double-blind comparison of diazepam and barbitol treatment // *Acta Psychiatr Scand* 1978; 58: 174—90.
19. Woo E. Massive benzodiazepine requirements during acute alcohol withdrawal / E. Woo, D. J. Greenblatt // *Am J Psychiatry*. 1979; 136: 821—3.

20. Hemmingsen R. Delirium tremens and related clinical states: psychopathology, cerebral pathophysiology and psychochemistry: a two-component hypothesis concerning etiology and pathogenesis / R. Hemmingsen, P. Kramp // *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1988; 345: 94—107. PMID: 3067544.

21. Intravenous flunitrazepam in the treatment of alcohol withdrawal delirium / Pycha R., Miller C., Barnas C. [et al.] // *Alcohol Clin Exp Res.* 1993; 17: 753—7. DOI: 10.1111/j.1530-0277.1993.tb00835.x.

22. Hack J. B. Resistant alcohol withdrawal: does an unexpectedly large sedative requirement identify these patients early? / J. B. Hack, R. S. Hoffmann, L. S. Nelson // *J Med Toxicol* 2006; 2: 55—60. DOI: 10.1007/BF03161171.

23. A strategy of escalating doses of benzodiazepines and phenobarbital administration reduces the need for mechanical ventilation in delirium tremens / [Gold J. A., Rimal B., Nolan A., L. S. Nelson] // *Crit Care Med.* 2007; 35: 724—30. DOI: 10.1097/01.CCM.0000256841.28351.80.

References

1. Wojnar, M., Bizoń, Z. and Wasilewski, D. (1999), The Role of Somatic Disorders and Physical Injury in the Development and Course of Alcohol Withdrawal Delirium. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 23: 209-213. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1999.tb04101.x>.

2. Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL et al. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 1405-12.

3. Grover S, Ghosh A. Delirium Tremens: Assessment and Management. *J Clin Exp Hepatol.* 2018 Dec; 8(4): 460-470. doi: 10.1016/j.jceh.2018.04.012.

4. Kurzemnieks, K. (2021). Analysis of risk factors in patients with alcohol delirium who have been treated at the riga psychiatry and narcology center in 2018. *European Psychiatry*, 64(S1), S819-S819. doi: 10.1192/j.eurpsy.2021.2165.

5. Rahman A, Paul M. *Delirium Tremens*. [Updated 2021 Aug 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482134/>.

6. Leggio L, Ray LA, Kenna GA, Swift RM. Blood glucose level, alcohol heavy drinking, and alcohol craving during treatment for alcohol dependence: results from the Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence (COMBINE) Study. *Alcohol Clin Exp Res.* 2009 Sep;33(9):1539-44. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2009.00982.x.

7. Pach D, Radomska M, Groszek B, Hydzik P, Gilis-Januszewska A, Pach J. Abnormal glucose metabolism in men with alcohol withdrawal syndrome. *Przegl Lek.* 2014; 71(9): 469-74. PMID: 25632784.

8. Chandini S, Sequeira AZ, Mathai P J. Factors associated with delirium tremens: A retrospective chart study. *Muller Journal of Medical Sciences and Research.* 2013; 4 (2): 86-9. DOI: 10.4103/0975-9727.118234.

9. Dobrzański T, Pieschl D. Plasma immunoreactive insulin and somatotropin in delirium tremens and alcoholic hallucinosis. *J Stud Alcohol.* 1976 Mar;37(3):327-33. doi: 10.15288/jsa.1976.37.327.

10. Sivolap Yu. P., Savchenkov V. A. ; pod red. N. M. Zharikova. *Farmakoterapiya v narkologii.* Moskva : Medicina, 2000. 352 s.

11. Trzepacz P. T., Baker R. W., Greenhouse J. A symptom rating scale for delirium. *Psychiatry Res.* 1988 Jan; 23(1): 89-97. PMID: 3363018.

12. Validation of the Delirium Rating Scale-Revised-98: comparison with the delirium rating scale and the cognitive test for delirium / Trzepacz P. T., Mittal D., Torres R. [et al.].

J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2001 Spring; 13(2): 229-42. DOI: 10.1176/jnp.13.2.229.

13. Zadorozhnyj V. V. *Shkala ocenki dlitel'nosti alkohol'nogo delirija.* U zb.: Materialy XVIII Ukrainskoi nauk.-prakt. konf. "Dovzhenkivski chytannia". Kharkiv : Pleiada, 2018. S. 51—52.

14. Men'shikov V. V. *Laboratorye metody' issledovaniya v klinike : spravochnik.* Moskva : Medicina, 1987. 368 s.

15. Magarian GJ, Lucas LM, Kumar KL. Clinical significance in alcoholic patients of commonly encountered laboratory test results. *West J Med.* 1992 Mar; 156(3): 287-94. PMID: 1595246.

16. Koryachkin V. A., Strashnov V. I., Chufarov V. N. *Klinicheskie funkcional'ny'e i laboratorny'e testy' v anesteziologii i intensivnoj terapii : rukovodstvo.* SPb. : S.-Peterburg. med. izd-vo, 2001. S. 73.

17. Møller F. Veronalbehandling af delirium tremens. *Ugeskr Laeger.* 1978; 71: 1253-9.

18. Kramp P, Rafaelsen OJ. Delirium tremens: a double-blind comparison of diazepam and barbitol treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1978; 58: 174-90.

19. Woo E, Greenblatt DJ. Massive benzodiazepine requirements during acute alcohol withdrawal. *Am J Psychiatry.* 1979; 136: 821-3.

20. Hemmingsen R, Kramp P. Delirium tremens and related clinical states: psychopathology, cerebral pathophysiology and psychochemistry: a two-component hypothesis concerning etiology and pathogenesis. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1988; 345: 94-107. PMID: 3067544.

21. Pycha R, Miller C, Barnas C, Hummer M, Stuppäck C, Whitworth A, Fleischhacker WW. Intravenous flunitrazepam in the treatment of alcohol withdrawal delirium. *Alcohol Clin Exp Res.* 1993; 17: 753-7. doi: 10.1111/j.1530-0277.1993.tb00835.x.

22. Hack JB, Hoffmann RS, Nelson LS. Resistant alcohol withdrawal: does an unexpectedly large sedative requirement identify these patients early? *J Med Toxicol.* 2006;2:55-60. doi: 10.1007/BF03161171.

23. Gold JA, Rimal B, Nolan, Nelson LS. A strategy of escalating doses of benzodiazepines and phenobarbital administration reduces the need for mechanical ventilation in delirium tremens. *Crit Care Med.* 2007; 35: 724-30. doi: 10.1097/01.CCM.0000256841.28351.80.

Надійшла до редакції 21.07.2022

ЗАДОРОЖНИЙ Володимир Володимирович, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу невідкладної психіатрії і наркології Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІНПН НАМН України»), м. Харків; e-mail: zadorozhnyi_vladimir@ukr.net

ЛІНСЬКИЙ Ігор Володимирович, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, доктор медичних наук, професор, завідувач відділу невідкладної психіатрії та наркології, директор ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків; e-mail: i_linskiy@yahoo.com

ZADOROZHNYI Vladimir, MD, PhD, Leading Researcher of the Department Emergency Psychiatry and Narcology of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" ("INPN of NAMS of Ukraine" SI), Kharkiv, Ukraine; e-mail: zadorozhnyi_vladimir@ukr.net

LINSKIY Ihor, corresponding member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of emergency psychiatry and narcology, Director of the "INPN of NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine; e-mail: i_linskiy@yahoo.com