

from Adipose Tissue and Its Increase in Obesity. *Journal of Biological Chemistry*, 288 (38), 27138–27149. doi: 10.1074/jbc.m113.485094

10. Yoo, T. W., Sung, K. C., Shin, H. S., Kim, B. J., Kim, B. S., Kang, J. H. et al (2005). Relationship Between Serum Uric Acid Concentration and Insulin Resistance and Metabolic Syndrome. *Circulation Journal*, 69 (8), 928–933. doi: 10.1253/circj.69.928

11. Gutiérrez, A. M., Reboredo, G. R., Mosca, S. M., Catalá, A. (2009). High resistance to lipid peroxidation of bird heart mitochondria and microsomes: Effects of mass and maximum lifespan. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, 154 (3), 409–416. doi: 10.1016/j.cbpa.2009.07.019

12. Baran, B. (2014). Non-alcoholic fatty liver disease: What has changed in the treatment since the beginning? *World Journal of Gastroenterology*, 20 (39), 14219. doi: 10.3748/wjg.v20.i39.14219

13. Solomentseva, T. A. (2004). Nonalcoholic steatohepatitis: mechanism of development, diagnosis, treatment. *Suchasna gastroenterologija*, 6 (20), 25–29.

14. Pavlov, Ch. S., Shylpekova, U. O., Zolotarevskyi, V. B. (2005). Sovremennue predstavleniya o patogeneze, diagnostike i lecheniu fibroza pecheni. *Ros.gurnal hepatologii*, 2, 13–20.

15. Kang, D.-H., Ha, S.-K. (2014). Uric Acid Puzzle: Dual Role as Anti-oxidant and Pro-oxidant. *Electrolytes & Blood Pressure*, 12 (1), 1. doi: 10.5049/ebp.2014.12.1.1

16. Stepanov, U. M. (2006). Klinicheskie osobennosti techeniya nealkogolnogo steatogepatita v zavisimosti ot soputstvuyushix zabolevanij. *Suchasna gastroenterologiya*, 3 (29), 4–7.

17. Özgür, P., Hüseyin, B., Ferhat, Ç., Hüseyin, K., Nuri, D. B. (2013). Association Between Insulin Resistance and Oxidative Stress Parameters in Obese Adolescents with Non-Alcoholic

Fatty Liver Disease. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 5 (1), 33–39. doi: 10.4274/jcrpe.825

18. Polimeni, L. (2015). Oxidative stress: New insights on the association of non-alcoholic fatty liver disease and atherosclerosis. *World Journal of Hepatology*, 7 (10), 1325. doi: 10.4254/wjh.v7.i10.1325

19. Choi, Y.-J., Shin, H.-S., Choi, H. S., Park, J.-W., Jo, I., Oh, E.-S. et al (2014). Uric acid induces fat accumulation via generation of endoplasmic reticulum stress and SREBP-1c activation in hepatocytes. *Laboratory Investigation*, 94 (10), 1114–1125. doi: 10.1038/labinvest.2014.98

20. Kushiyama, A. (2014). Linking uric acid metabolism to diabetic complications. *World Journal of Diabetes*, 5 (6), 787. doi: 10.4239/wjd.v5.i6.787

21. Patterson, R. A. (2002). Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL: important role of uric acid. *The Journal of Lipid Research*, 44 (3), 512–521. doi: 10.1194/jlr.m200407-jlr200

22. Otsuki, M., Kitamura, T., Goya, K., Saito, H., Mukai, M., Kasayama, S. et al (2011). Association of urine acidification with visceral obesity and the metabolic syndrome. *Endocrine Journal*, 58 (5), 363–367. doi: 10.1507/endocrj.k10e-319

23. Firneisz G. (2014). Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: The liver disease of our age? *World J Gastroenterol*, 20 (27), 9072–9089.

24. Ryu, S., Chang, Y., Kim, S.-G., Cho, J., Guallar, E. (2011). Serum uric acid levels predict incident nonalcoholic fatty liver disease in healthy Korean men. *Metabolism*, 60 (6), 860–866. doi: 10.1016/j.metabol.2010.08.005

25. Beuers, U. (2006). Drug Insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*, 3 (6), 318–328. doi: 10.1038/ncpgasthep0521

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Свінцицький А. С.
Дата надходження рукопису 17.09.2015*

Барабанчик Олена Володимирівна, аспірант, кафедра внутрішньої медицини № 3, Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601
E-mail: vrachst@bigmir.net

УДК 616.89-008.13-036.17-085

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.52156

ПРЕДИКТОРИ ВАЖКОГО СТАНУ ВІДМІНИ АЛКОГОЛЮ У ГОСПІТАЛІЗОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ

© К. Ю. Бєлка

*Перспективне обсерваційне дослідження предикторів важкого стану відміни алкоголю (СВА) включило 336 госпіталізованих пацієнтів. Достовірними предикторами розвитку важкого стану відміни алкоголю були попередні СВА в анамнезі або судоми пов'язані зі СВА, вживання інших психоактивних речовин, тахікардія більше 110 уд./хв., тромбоцитопенія менше 100*10³ тк/л, цироз печінки кл. В та С за Чайлд-Пью*

Ключові слова: стан відміни алкоголю, фактори ризику, предиктори, інтенсивна терапія, зловживання алкоголем

The objective of this study was to develop a prediction model for severe alcohol withdrawal syndrome (AWS) in hospitalized AWS patients.

Methods: 336 patients were admitted to this observational prospective study. Multivariable binary regression models with stepwise selection procedures were conducted providing odds ratio (OR) estimates.

Results: In the multivariable regression, significant predictors of severe AWS were: history of AWS [OR: 29; 95 % confidence interval (CI): 14–68; $p=0,001$]; history of AWS seizures [OR 4; 95 % CI: 1,3–16; $p=0,008$]; history of other psychoactive drugs (e.g. benzodiazepines, opioids) used [OR 3; 95 % CI: 1,3–10; $p=0,04$]; tachycardia [OR 5; 95 % CI: 3–11; $p=0,0001$]; trombocytopenia [OR 3; 95 % CI: 1,5–7]; liver cirrhosis class B [OR 8; 95 % CI: 1,1–344; $p=0,04$] or C by Child-Pugh [OR 4; 95 % CI: 1,1–21; $p=0,03$].

Conclusions: In this large prospective study we determine the predictors of severe AWS course in hospitalized patients, they are: history of AWS or AWS seizures, history of other psychoactive drugs (e. g. benzodiazepines, opioids) used, trombocytopenia, liver cirrhosis class B or C by Child-Pugh

Keywords: alcohol withdrawal syndrome, risk factors, predictors, intensive care, alcohol abuse

1. Вступ

Алкоголізм та зловживання алкоголем є настільки поширеними, що практично кожен лікар стикається з їх ускладненнями у своїй практиці. Алкогольну залежність мають в середньому 20 % госпіталізованих пацієнтів та приблизно у 18 % з цих пацієнтів розвивається стан відміни алкоголю протягом госпіталізації [1]. Розвиток стану відміни алкоголю збільшує тривалість госпіталізації, ризику інфекційних ускладнень, потребу у респіраторній підтримці, підвищує летальність та вартість лікування [2]. Крім того, СВА нерідко може бути безпосередньою причиною звернення за медичною допомогою.

Симптоми СВА звичайно виникають через 6–48 годин після припинення вживання алкоголю та варіюють від помірних до важких – включаючи збудження, судоми, галюцинації, алкогольний делірій. В залежності від важкості СВА, такі пацієнти можуть проходити амбулаторне лікування, лікування в умовах стаціонару або потребувати госпіталізації до ВІТ з проведенням седації та пильного моніторингу вітальних функцій.

2. Обґрунтування дослідження

Дослідження та встановлення предикторів важкого перебігу стану відміни алкоголю може бути ефективним для своєчасного виявлення пацієнтів групи ризику, їх госпіталізації та вибору відповідної лікувальної тактики. В той же час пацієнти, що не мають факторів ризику, можуть проходити амбулаторне лікування. За нашими даними, в Україні не було опубліковано досліджень, які б вивчали фактори ризику розвитку важкого СВА.

3. Мета дослідження

Метою даного дослідження було визначити фактори ризику важкого перебігу стану відміни алкоголю.

4. Матеріали та методи

Проспективне обсерваційне дослідження було проведене на клінічній базі кафедри анестезіології та інтенсивної терапії – ТОВ «Борис» за період з січня 2013 по червень 2015. Протокол дослідження було затверджено комісією з етики Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. У дослідження включали дорослих пацієнтів зі станом відміни алкоголю, що були госпіталізовані у стаціонарне відділення та відділення інтенсивної терапії.

Критеріями включення у дослідження були: вік від 18 до 75 років, діагностований стан відміни алкоголю за критеріями DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition criteria), підписана пацієнтом або його законним представником інформована згода на участь у дослідженні.

Критеріями виключення з дослідження були: вік молодше 18 років та старше 75 років; неможливість отримати інформовану згоду пацієнта або його законного представника; стан відміни інших психоактивних речовин; вагітність або лактація; важка супутня патологія (черепно-мозкова травма; гострі порушення мозкового кровообігу; дихальна недостатність).

Після включення у дослідження пацієнтів розподіляли на 2 групи:

Група 1 – пацієнти з важким станом відміни алкоголю, які були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії. Критеріями включення у групу 1 були: важкість СВА за шкалою CIWA-Ar (Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale, Revised) ≥ 15 ; збудження за шкалою RASS (Richmond Agitation Sedation Scale) $\geq +2$; галюцинації; судоми.

Група 2 – пацієнти зі станом відміни алкоголю помірною та легкого ступеню, які були госпіталізовані до ВІТ або загальних палат стаціонару. Критеріями включення у групу 2 були: важкість СВА за шкалою CIWA-Ar (Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale, Revised) < 15 ; збудження за шкалою RASS (Richmond Agitation Sedation Scale) $\leq +1$; відсутність галюцинацій, судом.

Для виявлення предикторів важкого СВА були виділені наступні групи факторів ризику:

- 1) демографічні дані (вік, стать);
- 2) наявність СВА або судом у анамнезі;
- 3) вживання інших психоактивних речовин;
- 4) артеріальна гіпертензія (систолический АТ більше 160 мм рт. ст.);
- 5) тахікардія (більше 110 уд/хв);
- 6) наявність супутньої патології: хронічні захворювання печінки, нирок; тромбоцитопенія (менше $100 \cdot 10^3$ mk/L); артеріальна гіпертензія; цукровий діабет.

Статистичний аналіз включав використання логістичної регресії для виявлення статистично достовірних предикторів важкого СВА та порівняння значень (критерій Манна-Уїтні) або частот факторів (подвійний критерій Фішера). Категоріальні дані

представлені як пропорції, неперервні – як медіана та 25–75 квадрантилі. Для визначення нормальності розподілу даних у виборці використовували тест Хі-квадрат, більшість результатів у дослідженні є непараметричними. Вірогідність помилки (p) вважали незначимою при $p < 0.05$.

5. Результати дослідження

У дослідження було включено 336 пацієнтів (210 – у групу 1 та 126 у групу 2). Пацієнти у досліджуваних групах статистично не розрізнялись за віком (медіана віку у групі 1 – 44 (42–47) років; у групі 2 – 43 (40–48) роки) та статтю (у групі 1 жінок було 22, у групі 2 – 7, $p=0,1$).

Статистично значимих відмінностей також не було виявлено серед пацієнтів досліджуваних груп за супутньою патологією – хронічними хворобами печінки ($p=0,5$), нирок ($p=1,0$), артеріальною гіпертензією ($p=0,1$), хронічним обструктивним захворюванням легень, ХОЗЛ ($p=1,0$), цукровим діабетом ($p=0,7$). Розподіл частот предикторів важкого стану відміни алкоголю у досліджуваних групах наведено у табл. 1.

Таблиці 1

Предиктори важкого стану відміни алкоголю

Фактори ризику	Група 1 (важкий стан відміни алкоголю) n=210	Група 2 (СВА помірного або легкого ст.) n=126	Відношення шансів [95 % ДІ]	p
СВА в анамнезі	145/210	9/126	29 [14; 68]	$p=0,0001$
Судоми, пов'язані зі СВА в анамнезі	24/210	4/126	4 [1,3; 16]	$p=0,008$
Вживання інших психічно-активних речовин в анамнезі	21/210	5/126	3 [1,3; 10]	$p=0,04$
Систолічний АТ \geq 160 мм рт. ст.	33/210	15/126	1,4 [0,7; 3]	$p=0,42$
Пульс \geq 110 уд/хв	72/210	12/126	5 [3; 11]	$p=0,0001$
Тромбоцитопенія	45/210	10/126	3 [1,5; 7]	$p=0,001$
Супутня патологія:				
Цироз печінки кл. А	9/210	3/126	1,9 [0,5; 11]	$p=0,5$
Цироз печінки кл. В	12/210	1/126	8 [1,1; 344]	$p=0,04$
Цироз печінки кл. С	18/210	3/126	3,8 [1,1; 21]	$p=0,03$
Артеріальна гіпертензія	28/210	10/126	1,9 [0,9; 5]	$p=0,11$
Цукровий діабет	5/210	4/126	0,8 [0,2; 4]	$p=0,7$
ХОЗЛ	1/210	1/126	0,6 [0; 50]	$p=1,0$

6. Обговорення результатів

Пацієнти з важким СВА достовірно частіше мали цироз печінки класу В за Чайлд-П'ю (8 пацієнтів з групи 1 та 1 пацієнт з групи 2, $p=0,04$) та клінічно значиму тромбоцитопенію (45/210 проти 10/126 відповідно, $p=0,001$). Також достовірно більше пацієнтів з важким СВА вже мали СВА або судоми в анамнезі (145/210 проти 9/126 та 24/210 проти 4/126 відповідно), вживали інші психоактивні препарати (21/210 проти 5/126), мали тахікардію більше 110 уд./хв. при поступленні (72/210 проти 12/126).

Логістичний регресійний аналіз не виявив статистичної достовірності статі – відношення шансів (ВШ) 1,2 (ДІ 95 % 0,8; 1,4) та віку – ВШ 0,9 (ДІ 95 % 0,9; 1,1), артеріальної гіпертензії при поступленні – ВШ 1,4 (ДІ 95 % 0,7; 3), та супутньої патології: цироз печінки кл. А за Чайлд-П'ю – ВШ 1,9 (ДІ 95 % 0,5; 11), артеріальної гіпертензії – ВШ 1,9 (ДІ 95 % 0,9; 5), цукрового діабету – ВШ 0,8 (ДІ 95 % 0,2; 4), ХОЗЛ – ВШ 0,6 (ДІ 95 % 0; 50).

Факторами, які достовірно збільшували ризики важкого СВА були: наявність СВА або судом пов'язаних зі СВА в анамнезі – ВШ 29 (ДІ 95 % 14; 68) та 4 (ДІ 95 % 1,3; 16) відповідно, супутнє вживання інших психоактивних речовин (бензодіазепіни, опіати тощо) – ВШ 3 (ДІ 95 % 1,3; 10), тахікардія при поступленні більше 110 уд./хв. – ВШ 5 (ДІ 95 % 3; 11) та тромбоцитопенія менше $100 \cdot 10^3$ mk/L – ВШ 3 (ДІ 95 % 1,5; 7), цироз печінки кл. В або С за Чайлд-П'ю – ВШ 8 (ДІ 95 % 1,1; 344) та 3,8 (ДІ 95 % 1,1; 21) відповідно.

Таким чином, за результатами даного дослідження достовірними предикторами розвитку важкого стану відміни алкоголю були попередні СВА в анамнезі або судом пов'язані зі СВА, вживання інших психоактивних речовин, тахікардія більше 110 уд./хв., тромбоцитопенія менше $100 \cdot 10^3$ mk/L, цироз печінки кл. В та С за Чайлд-П'ю.

Такі результати співставляються з результатами досліджень інших авторів, так декілька досліджень на тваринах та людях довели, що важкість епізодів відміни алкоголю та їх тривалість, прогресивно збільшується з роками зловживання алкоголем та з кожним новим епізодом відміни [2, 3]. Крім того, судоми в анамнезі [3], при надходженні до клініки [4] та їх кількість [3], також є одними з найбільш важливих факторів ризику важкого стану відміни.

В дослідженнях інших авторів факторами ризику важкого стану відміни були проходження курсів алкогольної реабілітації в анамнезі, попередні епізоди амнезії після вживання алкоголю [4], систолічний артеріальний тиск більше 150 мм. рт. ст. та гіпертермія більше 38 °C [5], тахікардія більше 100 уд./хв [6], супутня медична патологія [7], одночасне вживання інших психотропних препаратів [8]. В одному з найбільш нових опублікованих досліджень, факторами ризику важкого стану відміни з потребою у госпіталізації у ВІТ, були біла раса пацієнта [9], молодий вік та відсутність працевлаштування [10].

7. Висновки

Таким чином, предикторами важкого СВА у госпіталізованих пацієнтів є такі:

- СВА або судом пов'язані зі СВА у анамнезі;
- вживання інших психоактивних речовин;
- тромбоцитопенія менше $100 \cdot 10^3$ mk/L;
- тахікардія більше 110 уд./хв.;
- цироз печінки кл. В або С за Чайлд-П'ю.

Пацієнти зі станом відміни алкоголю, у яких визначено підвищений ризик розвитку важкого СВА потребують ранньої госпіталізації до медичного стаціонару, пильного моніторингу симптомів та вітальних функцій, а також раннього початку стандартної терапії стану відміни алкоголю.

Література

1. Kanny, D. Vital signs: Binge drinking prevalence, frequency, and intensity among adults – United States, 2010 [Text] / D. Kanny, Y. Liu, R. D. Brewer et. al // MMWR. – 2012. – Vol. 61. – P. 14–19.
2. Sarff, M. Alcohol withdrawal syndromes in the intensive care unit [Text] / M. Sarff, J. A. Gold // Critical Care Medicine. – 2010. – Vol. 38. – P. 494–501. doi: 10.1097/ccm.0b013e3181ec5412
3. Hillemecher, T. Indicators for elevated risk factors for alcohol-withdrawal seizures: an analysis using a random forest algorithm [Text] / T. Hillemecher, H. Frieling, J. Wilhelm, A. Heberlein, D. Karagülle, S. Bleich et. al // Journal of Neural Transmission. – 2012. – Vol. 119, Issue 11. – P. 1449–1453. doi: 10.1007/s00702-012-0825-8
4. Eyer, F. Risk assessment of moderate to severe alcohol withdrawal--predictors for seizures and delirium tremens in the course of withdrawal [Text] / F. Eyer, T. Schuster, N. Felgenhauer, R. Pfab, T. Strubel, B. Saugel, T. Zilker // Alcohol and Alcoholism. – 2011. – Vol. 46, Issue 4. – P. 427–433. doi: 10.1093/alcalc/agr053
5. Larson, S. A. Multiple admissions for alcohol withdrawal [Text] / S. A. Larson, M. C. Burton, D. T. Kashiwagi, Z. P. Hugo, S. S. Cha, M. I. Lapid // Journal of Hospital Medicine. – 2012. – Vol. 7, Issue 8. – P. 617–621. doi: 10.1002/jhm.1953
6. Ramos, R. Predictors of severity of alcohol withdrawal in hospitalized patients [Text] / R. Ramos, T. Mallet, A. Divittis, R. Cohen // Journal of Clinical Medicine Research. – 2013. – Vol. 5, Issue 5. – P. 376–380. doi: 10.4021/jocmr1514w
7. Goodson, C. M. Predictors of severe alcohol withdrawal syndrome: a systematic review and meta-analysis [Text] / C. M. Goodson, B. J. Clark, I. S. Douglas // Alcoholism: Clinical and Experimental Research. – 2014. – Vol. 38, Issue 10. – P. 2664–2677. doi: 10.1111/acer.12529
8. Kim, D. W. Clinical predictors for delirium tremens in patients with alcohol withdrawal seizures [Text] / D. W. Kim, H. K. Kim, E.-K. Bae, S.-H. Park, K. K. Kim // The American Journal of Emergency Medicine. – 2015. – Vol. 33, Issue 5. – P. 701–704. doi: 10.1016/j.ajem.2015.02.030
9. Shu, J. E. Alcohol Withdrawal Treatment in the Medically Hospitalized Patient: A Pilot Study Assessing Predictors

for Medical or Psychiatric Complications [Text] / J. E. Shu, A. Lin, G. Chang // Psychosomatics. – 2015. – Vol. 56, Issue 5. – P. 547–555. doi: 10.1016/j.psym.2014.12.002

10. Karila, L. Delirium tremens [Text] / L. Karila, R. Zarndini, M. Lejoyeux // Rev Prat. – 2014. – Vol. 64, Issue 10. – P. 1349–1352.

References

1. Kanny, D., Liu, Y., Brewer, R. D. et. al (2012). Vital signs: Binge drinking prevalence, frequency, and intensity among adults – United States, 2010. MMWR, 61, 14–19.
2. Sarff, M., Gold, J. A. (2010). Alcohol withdrawal syndromes in the intensive care unit. Critical Care Medicine, 38, 494–501. doi: 10.1097/ccm.0b013e3181ec5412
3. Hillemecher, T., Frieling, H., Wilhelm, J., Heberlein, A., Karagülle, D., Bleich, S. et. al. (2012). Indicators for elevated risk factors for alcohol-withdrawal seizures: an analysis using a random forest algorithm. Journal of Neural Transmission, 119 (11), 1449–1453. doi: 10.1007/s00702-012-0825-8
4. Eyer, F., Schuster, T., Felgenhauer, N., Pfab, R., Strubel, T., Saugel, B., Zilker, T. (2011). Risk Assessment of Moderate to Severe Alcohol Withdrawal – Predictors for Seizures and Delirium Tremens in the Course of Withdrawal. Alcohol and Alcoholism, 46 (4), 427–433. doi: 10.1093/alcalc/agr053
5. Larson, S. A., Burton, M. C., Kashiwagi, D. T., Hugo, Z. P., Cha, S. S., Lapid, M. I. (2012). Multiple admissions for alcohol withdrawal. Journal of Hospital Medicine, 7 (8), 617–621. doi: 10.1002/jhm.1953
6. Ramos, R., Mallet, T., Divittis, A., Cohen, R. (2013). Predictors of severity of alcohol withdrawal in hospitalized patients. Journal of Clinical Medicine Research, 5 (5), 376–380. doi: 10.4021/jocmr1514w
7. Goodson, C. M., Clark, B. J., Douglas, I. S. (2014). Predictors of Severe Alcohol Withdrawal Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 38 (10), 2664–2677. doi: 10.1111/acer.12529
8. Kim, D. W., Kim, H. K., Bae, E.-K., Park, S.-H., Kim, K. K. (2015). Clinical predictors for delirium tremens in patients with alcohol withdrawal seizures. The American Journal of Emergency Medicine, 33 (5), 701–704. doi: 10.1016/j.ajem.2015.02.030
9. Shu, J. E., Lin, A., Chang, G. (2015). Alcohol Withdrawal Treatment in the Medically Hospitalized Patient: A Pilot Study Assessing Predictors for Medical or Psychiatric Complications. Psychosomatics, 56 (5), 547–555. doi: 10.1016/j.psym.2014.12.002
10. Karila, L., Zarndini, R., Lejoyeux, M. (2014). Delirium tremens. Rev. Prat., 64 (10), 1349–1352.

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Глумчер Ф. С.
Дата надходження рукопису 15.09.2015*

Белка Катерина Юрївна, асистент, кафедра анестезіології та інтенсивної терапії, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601; лікар-анестезіолог, відділення анестезіології та інтенсивної терапії, Клініка «Борис», пр. Миколи Бажана, 12а, м. Київ, Україна, 02140
E-mail: ekateryna.belka@gmail.com