

Тромбоцитопения при синдроме отмены алкоголя с делирием

Тетенова Е.Ю.¹ к.м.н., ведущий научный сотрудник
Надеждин А.В.^{1,2} к.м.н., ведущий научный сотрудник; доцент
Колгашкин А.Ю.¹ научный сотрудник
Сокольчик Е.И.^{1,2} к.м.н., начальник отдела, доцент
Шарова Е.В.¹ заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии

1 — ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы»
Москва, Россия

2 — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России»
Москва, Россия

В настоящем сообщении в хронологическом порядке приводятся работы, посвященные изучению предикторов развития алкогольного делирия, в частности тромбоцитопении. Приводятся результаты предварительного исследования, проведенного на небольшой выборке пациентов с тромбоцитопенией при развитии алкогольного делирия. Снижение количества тромбоцитов отмечалось у большей доли пациентов с тяжелым течением синдрома отмены алкоголя, который сопровождался судорожными припадками или алкогольным делирием. Обсуждаются возможные причины снижения тромбоцитов при алкоголизме.

Ключевые слова: тромбоцитопения, алкогольный делирий, синдром отмены алкоголя, тромбоциты, предикторы, судорожные припадки.

Для цитирования: Тетенова Е.Ю., Надеждин А.В., Колгашкин А.Ю., Сокольчик Е.И., Шарова Е.В. Тромбоцитопения при синдроме отмены алкоголя с делирием. *Наркология* 2020; 19(1): 80-84.

DOI: 10.25557/1682-8313.2020.01.80-84

Автор для корреспонденции: Надеждин Алексей Валентинович; **e-mail:** aminazin@inbox.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 09.01.2020.

Thrombocytopenia with alcohol withdrawal syndrome with delirium

Tetenova E.Ju.¹, **Nadezhdin A.V.**^{1,2}, **Kolgashkin A.Ju.**¹, **Sokoltchik E.I.**^{1,2}, **Sharova E.V.**¹

1 — Moscow Research and Practical Centre on Addictions
Moscow, Russia

2 — Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Moscow, Russia

This report presents in chronological order the works devoted to the study of predictors of the development of alcoholic delirium, in particular thrombocytopenia. The results of a preliminary study on a small sample of patients with thrombocytopenia with the development of alcoholic delirium are presented. A decrease in platelet count was observed in a large proportion of patients with severe alcohol withdrawal syndrome, which was accompanied by convulsive seizures or alcoholic delirium. Possible causes of platelet lowering in alcoholism are discussed.

Keywords: thrombocytopenia, delirium tremens, alcohol withdrawal syndrome, platelets, predictors, seizures.

For citation: Tetenova E.Ju., Nadezhdin A.V., Kolgashkin A.Ju., Sokoltchik E.I., Sharova E.V. Thrombocytopenia with alcohol withdrawal syndrome with delirium. *Narkologija [Narcology]* 2020; 19(1): 80-84. (In Russian).

DOI: 10.25557/1682-8313.2020.01.80-84

Corresponding author: Nadezhdin Alexey; **e-mail:** aminazin@inbox.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Accepted: 09.01.2020.

В наркологической практике, как и в любой другой области медицины, есть сложные проблемы, над решением которых работают ученые многих стран. Одной из таких проблем является прогноз развития тяжелых осложнений синдрома отмены алкоголя, в частности — делирия.

Абстинентное состояние (синдром отмены) с делирием (или алкогольный делирий, АД) — преходящее, чаще всего кратковременное, потенциально опасное для жизни острое психотическое состояние, протекающее с расстройством сознания, галлюцинациями и сопутствующими соматическими и неврологическими расстройствами. Оно возникает обычно вследствие полного или частичного прекращения приема вещества (преимущественно алкоголя и некоторых других ПАВ) у лиц с зависимостью от него, употребляющих вещество в течение долгого времени. Может возникать на выходе из тяжелого эксцесса [1].

Частота развития синдрома отмены с делирием наиболее четко коррелирует с уровнем потребления алкоголя. Считается, что чем он выше, тем выше показатели заболеваемости. В среднем их частота составляет около 10% от общего числа лиц, страдающих алкоголизмом [4]. При АД смертность может достигать 8% [14]. В Российской Федерации, по данным официальной статистики, число пациентов с АД, зарегистрированных наркологическими учреждениями, в 2016 году составляло 40,6 на 100 тыс. населения. В течение последних 10 лет отмечается тенденция к снижению общей заболеваемости АД, только за 2015–2018 гг. она уменьшилась с 45,5 до 32,1 на 100 тыс. населения [5].

В этой связи важным представляется выявление симптомов, позволяющих предсказать развитие тяжелого делирия для своевременного проведения необходимых лечебных мероприятий. Одним из подобных признаков некоторыми зарубежными авторами считается тромбоцитопения.

Самое раннее упоминание тромбоцитопении у лиц с зависимостью от алкоголя относится к 1968 году, когда J. Lindenbaum et al. описали десять эпизодов развития тромбоцитопении у пяти пациентов с АД. После отмены алкоголя отмечалось снижение количества тромбоцитов с последующим быстрым возвращением к нормальному уровню, однако у трех пациентов тромбоцитопения возобновлялась в период от 4 до 8 недель после выписки на фоне возобновления приема этанола. Авторы сочли, что тромбоцитопения вызывается алкогольной интоксикацией, хотя и затруднились сформулировать механизм этого явления [16].

Рассматривая воздействие чрезмерного потребления алкоголя на сердечно-сосудистую систему, R. Fink et al. также обратили внимание на тромбоцитопению

у лиц, госпитализированных в результате массивного употребления алкоголя [9]. К аналогичным результатам пришли и D. Mikhailidis et al. (1986), отметившие, что число тромбоцитов приходит в норму за две-три недели воздержания от употребления алкоголя [17].

Говоря о возможных предикторах развития АД и судорожных припадков U. Berggren et al. (2009) также обратили внимание на такой фактор риска, как снижение числа тромбоцитов (тромбоцитопения). Возможная ассоциация была выявлена в результате ретроспективного когортного исследования 334 пациентов с зависимостью от алкоголя. Все пациенты старше 20 лет проходили лечение в условиях стационара, с диагнозом «алкогольная зависимость» или «синдром отмены алкоголя» в соответствии с DSM-IV. В процессе терапии у 3% пациентов развился АД, а у 2% судорожные припадки. Как среди пациентов с делирием, так среди пациентов с судорожными припадками отмечалась высокая доля лиц с тромбоцитопенией. Чувствительность и специфичность тромбоцитопении, как предиктора развития делирия, составила 70% и 69% соответственно. При этом позитивная прогностическая ценность равнялась 6%, а негативная прогностическая ценность достигла 99%. В случае судорожных припадков чувствительность равнялась 75%, специфичность — 69%, а позитивная и негативная прогностическая ценность была аналогична показателям при делирии. Это позволило авторам исследования сделать вывод о том, что тромбоцитопения чаще встречается у пациентов с такими тяжелыми симптомами отмены алкоголя, как делирий или судорожные припадки, хотя эти результаты, по их мнению, нуждаются в дополнительной проверке [6].

В исследовании, посвященном оценке нескольких факторов риска при синдроме отмены алкоголя, F. Eyer et al (2011), называют следующие значимые предикторы развития АД: низкое содержание калия в сыворотке крови (OR/1 mmol/l 0.33; 95% CI: 0.17-0.65; P = 0.001), низкое содержание тромбоцитов (OR/100.000 0.42; 95% CI: 0.26-0.69; P = 0.001), а также наличие поражений головного мозга (OR 5.8; 95% CI: 2.6-12.9; P < 0.001). В исследовании отмечается, что подобные факторы риска легко выявить при поступлении больного, и использовать для прогнозирования возможных осложнений при отмене алкоголя [8].

В исследовании M. Chayanupatkul et al (2014) отмечается, что тромбоцитопения также часто наблюдается при алкогольном гепатите [7].

В 2014 году был опубликован систематический обзор и метаанализ исследований, посвященных пре-

дикторам тяжелого синдрома отмены алкоголя, в том числе АД и судорожных припадков [10]. Изначальный массив из 266 эпидемиологических публикаций после скрининга был сокращен до 15 работ, включенных в итоговый метаанализ. Пять из них были посвящены оценке числа тромбоцитов в качестве предиктора тяжелого синдрома отмены алкоголя. В них было рассмотрено 1527 пациентов, у 227 из которых (14,9%) наблюдался АД. Число тромбоцитов у этих пациентов было существенно ниже, чем у пациентов без делирия (MD – 45.64/mm³ в сравнении с отсутствием делирия; 95%CI – 75.95, – 15.33). Это позволило сделать вывод о том, что сниженное число тромбоцитов является предиктором возможного возникновения делирия, судорожных припадков и тяжелого течения синдрома отмены алкоголя. Рассуждая о механизме возникновения тромбоцитопении, авторы указывают, что алкоголь токсичен по отношению к костному мозгу, что приводит к сокращению выработки мегакариоцитов у всех пациентов. Исследователям не удалось найти указаний на то, что этот феномен является дозозависимым. Как известно, тромбоцитопения также отмечается при циррозе печени, поэтому авторы разделяют точку зрения, согласно которой тромбоцитопения может указывать на недавнее массивное употребление алкоголя (binge). В то же время им не удалось определить пороговых показателей тромбоцитопении, которые указывали бы на возможность развития тяжелого течения синдрома отмены алкоголя [10].

Клинические предикторы синдрома отмены алкоголя с делирием у пациентов с судорожными припадками рассматривались и в работе D. Kim et al (2015) [15]. В исследование было включено 97 пациентов (82 мужчины, средний возраст 48,6 ± 13,3 года) у 34 из которых (35,1%) наряду с судорожными припадками развился АД. Авторы считают, что гипергомоцистеинемия и тромбоцитопения являются независимыми факторами риска развития делирия. Проведенный анализ ROC-кривых показал значимую точность прогностической модели (AUC: 0.716; SE: 0.052; P = .0001; 95% ДИ: 0.615-0.804). Диагностическая чувствительность и специфичность составили 72,72% и 69,84% соответственно, при пороговом значении тромбоцитов менее 137 тыс./мкл. Результаты исследования позволяют предположить, что пациенты с гипергомоцистеинемией и тромбоцитопенией нуждаются в интенсивной терапии для профилактики развития АД, поскольку его развитие ассоциируется с повышенной смертностью. Описав низкое число тромбоцитов, как независимый фактор риска развития АД у пациентов с судорожными припадками, авторы затруднились описать механизм действия, лежа-

щий в его основе, предположив, что тромбоцитопения и развитие делирия являются параллельными явлениями, отражающими воздействие на организм продолжительного и массивного употребления алкоголя [15].

В работе, посвященной механизмам возникновения, проявлениям и терапии синдрома отмены алкоголя, указывается, что тромбоцитопения, часто ассоциируемая с АД и судорожными припадками, обладает высокой негативной прогностической ценностью и низкой позитивной прогностической ценностью [13].

В 2017 г. D. Narche et al [12] провели оценку паттернов изменения числа тромбоцитов в ходе развития синдрома отмены алкоголя и постарались выявить возможную связь этого числа с ферментами печени. В исследование были включены 40 пациентов, проходивших 10-дневную программу детоксикации в условиях стационара. Почти у 40% из них развился АД. Число тромбоцитов при поступлении, а также при контроле анализов на 2, 4, 6, 8 дни госпитализации в группе пациентов с делирием было существенно ниже, чем в группе без делирия. При этом количество тромбоцитов постепенно нарастало с первого по десятый день. У 63% пациентов снижение тромбоцитов отмечалось на 4-й день воздержания от алкоголя с последующим ростом к 10-му дню. Число тромбоцитов не зависело от повышения уровней ферментов печени и паттернов употребления алкоголя [12].

Последним по времени систематическим обзором, посвященным клинической оценке состояния пациента, имея в виду возможное возникновение тяжелого синдрома отмены стала публикация E. Wood et al (2018). В ходе ее подготовки авторы проанализировали базы данных MEDLINE и EMBASE за период с 1946 по январь 2018 года с целью поиска статей, посвященных делирию и осложненному синдрому отмены алкоголя. Целью исследования было оценить диагностическую точность клинических данных, симптомов и признаков, позволяющих предсказать риск развития АД, судорожных припадков и тяжелого течения синдрома отмены. В ходе поиска было отобрано 530 исследований, данные 50 из которых соответствовали критериям включения в анализ. Одним из результатов исследования было указание на то, что низкое число тромбоцитов ассоциировалось с риском развития тяжелого синдрома отмены алкоголя [18].

Как известно, тромбоциты являются первой линией защиты от кровотечений. Они образуются из мегакариоцитов в костном мозге. Микросреда костного мозга регулирует пролиферацию, дифференцировку и образование тромбоцитов. Это регулируется цитокинами и хемокинами. Тромбопоэтин, который вырабатывается главным образом в печени, является наи-

более мощным стимулятором тромбопоэза и образования новых тромбоцитов, на созревание которых уходит примерно 7–10 суток. Сокращение их продолжительности жизни может быть из-за усиления разрушения тромбоцитов в селезенке. Таким образом, неиммунная тромбоцитопения может возникнуть из-за снижения выработки тромбоцитов в костном мозге, увеличения разрушения тромбоцитов и секвестрации (выключение из циркуляции этих форменных клеток крови). Тромбоцитопения при злоупотреблении алкоголем может быть связана с циррозом печени, гиперспленизмом и дефицитом фолиевой кислоты. Тромбоцитопения в этом случае представляет собой сочетание снижения выработки тромбопоэтина в печени и секвестрации тромбоцитов в селезенке. При хроническом алкоголизме возможна еще одна причина снижения тромбоцитов, связанная с мегалобластной анемией из-за недостатка витамина B_{12} и фолиевой кислоты [2, 11]. Однако, мы наблюдали тромбоцитопению при алкоголизме при отсутствии тяжелых декомпенсированных заболеваний печени или клинически явного дефицита этих витаминов. При прекращении потребления алкоголя количество тромбоцитов постепенно увеличивается и восстанавливается до нормального количества, примерно, за 10 дней.

В 2016 году мы провели небольшое пилотное ретроспективное исследование с целью предварительного тестирования этой гипотезы на российской популяции больных. Было проанализировано 32 медицинских карты стационарных больных с диагностированным алкогольным делирием (30 мужчин и 2 женщины). Все пациенты находились на лечении в ГБУЗ МНПЦ наркологии ДЗМ по поводу синдрома отмены алкоголя с делирием. Медианный возраст составил 50,5 [38,2; 57,5]. У 12 (37,5%, 95% ДИ: 22,93 – 54,75) пациентов, перенесших АД, выявлена тромбоцитопения (референсные значения лаборатории для тромбоцитов $130\text{--}400 \times 10^9/\text{л}$), поэтому мы отбирали пациентов уровнем тромбоцитов ниже $130 \times 10^9/\text{л}$ и оценивали динамику количества тромбоцитов, уровень трансаминаз печени, МСV, СОЭ, длительность запоев, среднесуточную толерантность в алкоголю, наличие в анамнезе или в период госпитализации судорожных припадков, динамику и вид делирия (гипоактивный, гиперактивный, смешанный). Данные, полученные на выборке недостаточной мощности, не позволили нам выявить какие-либо значимые закономерности, за исключением того, что максимальное снижение уровня тромбоцитов отмечалось на «пике» развития АД и возвращалось к референсным значениям на 8–10-й день лечения. У трех пациентов (25%, 95% ДИ: 8,00 – 53,23) с АД и тромбоцитопенией при поступлении тромбоци-

ты находились в референсных значениях и продемонстрировали снижение только в период развития АД.

В этой связи мы разделяем точку зрения, что тромбоцитопения может использоваться в комплексной оценке факторов риска развития тяжелого синдрома отмены или АД. Для этого необходимо проведение многоцентрового исследования с достаточной мощностью выборок и релевантными группами сравнения. Кроме того, важно изучить различные механизмы снижения количества тромбоцитов крови при злоупотреблении алкоголем. Это может происходить за счёт снижения продукции (заболевания печени, токсическое воздействие этанола, вирусные инфекции и др.) или повышенной деструкции (инфекции, посттрансфузионная тромбоцитопения, спленомегалия) или в результате повышенного потребления или за счет сочетания указанных причин.

Планируя такую научную работу, необходимо учесть, что при гематологическом исследовании важным является преаналитический этап, позволяющий исключить причины, искажающие результат. Возможные ошибки измерения тромбоцитов возникают при неправильном взятии крови (например, взятие крови с гепарином или цитратом натрия в качестве антикоагулянта или при агглютинации/агрегации эритроцитов), длительности времени исследования, неправильном хранении крови, неправильной транспортировке и, наконец, неправильной калибровке гематологических анализаторов [3].

Важным также является полнота изучения тромбоцитарного роста кроветворения, недостаточно только посчитать их количество, необходимо оценить все тромбоцитарные показатели: средний объем тромбоцитов (MPV), ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW), тромбокрит (PCT), а также относительно новые показатели – фракцию незрелых тромбоцитов (IPF), средний тромбоцитарный компонент (MPC), чтобы иметь полное представление о функциональной активности тромбоцитов у пациентов с АД.

Список литературы

1. Брюн Е.А., Агибалова Т.В., Бедина И.А., Бузик О.Ж., Винникова М.А., Кошкина Е.А., Михайлов М.А., Надеждин А.В., Поплевченков К.Н., Тетенова Е.Ю., Андрусенко А.А., Бульгина И.Е., Колгашкин А.Ю., Сокольчик Е.И., Шарова Е.В. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ. Абстинентное состояние (синдром отмены) с делирием. Клинические рекомендации. Проект. *Наркология* 2018; 17(11): 3-27.
2. Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Егорова Е.К., Калинина М.В., Колошейнова Т.И. и др. Дифференциальная диагностика тромбоцитопений. *Онкогематология* 2017; (1): 78-87.

3. Методические рекомендации. Гематологические анализаторы. Интерпретация анализа крови. 2007. № 2050-PX, 84.
4. Руководство по наркологии. Под редакцией Н.Н. Иванца. М.: Медпрактика, 2002. Т.1, 233с.
5. Социально значимые заболевания населения России в 2018 году (Статистические материалы) [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskij-sbornik-2018-god> (дата обращения: 11.10.2019).
6. Berggren U., Fahlke C., Berglund K.J., Blennow K., Zetterberg H., Balldin J. Thrombocytopenia in early alcohol withdrawal is associated with development of delirium tremens or seizures. *Alcohol Alcohol* 2009; 44(4): 382-386.
7. Chayanupatkul M., Liangpunsakul S. Alcoholic hepatitis: A comprehensive review of pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol* 2014; 20(20): 6279-6286.
8. Eyer F., Schuster T., Felgenhauer N., Pfab R., Strubel T., Saugel B., Zilker T. Risk assessment of moderate to severe alcohol withdrawal-predictors for seizures and delirium tremens in the course of withdrawal. *Alcohol Alcohol* 2011; 46(4): 427-433.
9. Fink R., Hutton R.A. Changes in the blood platelets of alcoholics during alcohol withdrawal. *J Clin Pathol.* 1983; 36(3): 337-340.
10. Goodson C.M., Clark B.J., Douglas I.S. Predictors of severe alcohol withdrawal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 2014; 38(10): 2664-2677.
11. Greenberg E.M., Kaled E.S. Thrombocytopenia. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2013; 25(4): 427-434.
12. Harshe D.G., Thadasare H., Karia S.B., et al. A Study of Patterns of Platelet Counts in Alcohol Withdrawal. *Indian J Psychol Med.* 2017; 39(4): 441-444.
13. Jesse S., Bräthen G., Ferrara M., Keindl M., Ben-Menachem E., et al. Alcohol withdrawal syndrome: mechanisms, manifestations, and management. *Acta Neurol Scand.* 2017; 135(1): 4-16.
14. Karila L., Zarndini R., Lejoyeux M. Delirium tremens. *Rev Prat.* 2014; (10): 1349-1352.
15. Kim D.W., Kim H.K., Bae E.K., Park S.H., Kim K.K. Clinical predictors for delirium tremens in patients with alcohol withdrawal seizures. *Am J Emerg Med.* 2015; 33(5): 701-704.
16. Lindenbaum J., Hargrove R.L. Thrombocytopenia in alcoholics. *Ann Intern Med.* 1968 Mar; 68(3): 526-532.
17. Mikhailidis D.P., Jenkins W.J., Barradas M.A., et al Platelet function defects in chronic alcoholism. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293(6549): 715-718.
18. Wood E., Albarqouni L., Tkachuk S., et al. Will this adult patient develop severe alcohol withdrawal? The Rational Clinical Examination Systematic Review. *JAMA* 2018; 320(8): 825-833.
2. Melikjan A.L., Pustovaja E.I., Egorova E.K., Kalinina M.V., Koloshejnova T.I. i dr. Differencial'naja diagnostika trombocitopenij [Differential diagnosis of thrombocytopenia]. *Onkogematologija [Oncohematology]* 2017; (1): 78-87. (In Russ.)
3. Metodicheskie rekomendacii. Gematologicheskie analizatory. Interpretacija analiza krvi. [Guidelines. Hematological analyzers. Interpretation of a blood test.] 2007. № 2050-PX 84. (In Russ.)
4. Rukovodstvo po narkologii. [Handbook to addiction. Edited by N.N. Ivanets]. Moscow: Medpraktika, 2002. 233 p. (In Russ.)
5. Social'no znachimye zabojevanija naselenija Rossii v 2018 godu (Statisticheskie materialy) [Socially significant diseases of the Russian population in 2018 (Statistical materials)] Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskij-sbornik-2018-god> Accessed: 11.10.2019. (In Russ.)
6. Berggren U., Fahlke C., Berglund K.J., Blennow K., Zetterberg H., Balldin J. Thrombocytopenia in early alcohol withdrawal is associated with development of delirium tremens or seizures. *Alcohol Alcohol* 2009; 44(4): 382-386.
7. Chayanupatkul M., Liangpunsakul S. Alcoholic hepatitis: A comprehensive review of pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol* 2014; 20(20): 6279-6286.
8. Eyer F., Schuster T., Felgenhauer N., Pfab R., Strubel T., Saugel B., Zilker T. Risk assessment of moderate to severe alcohol withdrawal-predictors for seizures and delirium tremens in the course of withdrawal. *Alcohol Alcohol* 2011; 46(4): 427-433.
9. Fink R., Hutton R.A. Changes in the blood platelets of alcoholics during alcohol withdrawal. *J Clin Pathol.* 1983; 36(3): 337-340.
10. Goodson C.M., Clark B.J., Douglas I.S. Predictors of severe alcohol withdrawal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 2014; 38(10): 2664-2677.
11. Greenberg E.M., Kaled E.S. Thrombocytopenia. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2013; 25(4): 427-434.
12. Harshe D.G., Thadasare H., Karia S.B., et al. A Study of Patterns of Platelet Counts in Alcohol Withdrawal. *Indian J Psychol Med.* 2017; 39(4): 441-444.
13. Jesse S., Bräthen G., Ferrara M., Keindl M., Ben-Menachem E., et al. Alcohol withdrawal syndrome: mechanisms, manifestations, and management. *Acta Neurol Scand.* 2017; 135(1): 4-16.
14. Karila L., Zarndini R., Lejoyeux M. Delirium tremens. *Rev Prat.* 2014; (10): 1349-1352.
15. Kim D.W., Kim H.K., Bae E.K., Park S.H., Kim K.K. Clinical predictors for delirium tremens in patients with alcohol withdrawal seizures. *Am J Emerg Med.* 2015; 33(5): 701-704.
16. Lindenbaum J., Hargrove R.L. Thrombocytopenia in alcoholics. *Ann Intern Med.* 1968 Mar; 68(3): 526-532.
17. Mikhailidis D.P., Jenkins W.J., Barradas M.A., et al Platelet function defects in chronic alcoholism. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293(6549): 715-718.
18. Wood E., Albarqouni L., Tkachuk S., et al. Will this adult patient develop severe alcohol withdrawal? The Rational Clinical Examination Systematic Review. *JAMA* 2018; 320(8): 825-833.

References

1. Brijun E.A., Agibalova T.V., Bedina I.A., Buzik O.Zh., Vinnikova M.A., Koshkina E.A., Mihajlov M.A., Nadezhdin A.V., Poplevchenkov K.N., Tetenova E.Ju., Andrusenko A.A., Bulygina I.E., Kolgashkin A.Ju., Sokol'chik E.I., Sharova E.V. Psihicheskie i povedencheskie rasstrojstva, vyzvannye upotrebleniem psihoaktivnyh veshhestv. abstinentnoe sostojanie (sindrom otmeny) s deliriem. Klinicheskie