

Клиника периодического течения алкоголизма

ДАРЕНСКИЙ И.Д.

д.м.н., профессор кафедры наркологии ФПО Московской медицинской академии им.И.М.Сеченова, Москва

Обследовались больные алкогольной зависимостью с точки зрения динамики их психического и соматоневрологического состояния. Отмечены периодичность и строгая закономерность в смене состояний больных. Ограниченное число стереотипно повторяющихся состояний, меняясь в определенной последовательности в зависимости от сроков лишения алкоголя, представляет собой цикл заболевания. Описание циклической смены состояний больного алкоголизмом составляет фазную классификацию течения алкогольной зависимости, которая является основой стандартизации оценки состояния наркологических больных и планирования лечения.

Введение

Поступательное, прогрессивное течение наркологических заболеваний находит отражение в стадийной классификации. Развитие симптоматики алкоголизма в виде поступательного изменения степени выраженности и качества клинической картины заболевания и психобиологической реактивности характеризуется этапной динамикой. Одновременно обращает на себя внимание, что выраженность проявлений заболевания неравномерна и носит циклический характер. Острота симптоматики имеет цикличность с традиционным делением заболевания на острый, подострый и хронический периоды течения. Острота периода течения алкоголизма определяется преимущественно временем последнего введения в организм опьяняющей дозы алкоголя извне и, соответственно, концентрацией алкоголя в крови.

Цикличность проявляется в количественной и качественной неустойчивости клинической картины заболевания. Состояния самочувствия сменяются в определенной, жестко установленной последовательности, своеобразны в биохимическом, патофизиологическом и клиническом отношении, число их ограничено. В силу этого наркологические заболевания, и, в частности, алкогольная зависимость относятся к заболеваниям с периодическим течением.

Появление какого-то необычного болезненного, стереотипно повторяющегося состояния в самочувствии больного, прежде всего состояния похмелья, рассматривается как один из признаков развития алкоголизма. Вместе с тем, нельзя представить появление только одного болезненного состояния с периодическим течением. Обычно развивается целая последовательность состояний. Поэтому можно сказать, что вообще появление отчетливой цикличности в изменении состояния больных — один из признаков развития алкогольной зависимости, т.е. появление цикличности в принципе является одним из главных признаков химической, алкогольной, зависимости.

Циклическое течение алкоголизма имеет недостаточную изученность в смысле клинических проявлений и механизмов развития, безусловно, связано с цикличностью нормативных физиологических процессов. Велико влияние гормональных циклов на равномерность течения алкоголизма. Доводы против значения менструального цикла в учащении потребления алкоголя женщинами, не страдающими зависимостью от алкоголя, отнюдь не исключают его роль в циклическом течении алкоголизма. Так, хроническое потребление этанола продлевает стадию дистресса вместе с изменением уровня пролактина в плазме и уровня лютеинизирующего гормона у самок крыс. Причина появления самостоятельного патологического цикла наряду с физиологическими объясняется, в частно-

сти, тем, что эндогенный этанол является своеобразным регулятором психической деятельности по аналогии с нейромедиаторами [22].

Цель работы

Цель данной работы состояла в описании последовательности и клинического содержания клинко-патогенетически разнородных состояний, следующих одно за другим в зависимости от времени приема больным алкоголя.

Материал и методы исследования

Стереотипно повторяющееся однородное по клиническим проявлениям и самочувствию состояние больного в определенный, один и тот же, момент времени в ходе развития циклически, периодически текущего (фазно протекающего) заболевания, отделенное от других состояний, имеющих иные проявления и патогенетические механизмы, мы обозначили понятием *фаза течения заболевания*. С нашей точки зрения понятие *фаза* наиболее точно отражает стереотипно повторяющиеся состояния циклически текущего процесса. Эти понятия традиционно используются в отношении циклически, периодически протекающих заболеваний со строгой стереотипной последовательностью сменяющих одна другую фаз и расстройств, их характеризующих.

Иногда понятие *фазное состояние*, несмотря на смысловую близость к указанным выше понятиям, используется в отношении заболеваний, не имеющих отчетливого циклического течения, а преимущественно — перманентное течение с поступательным развитием. Оно используется для отражения появления кратковременных состояний, определяющихся инородными, факультативными заболеваниями расстройствами, сменяющимися разнородными расстройствами без строгой цикличности, например аффективные расстройства на фоне патохарактерологических расстройств при психопатии. Следует признать неудачным такое использование термина и отметить большую уместность терминов *эпизод*, *инородное состояние* для отражения сути подобных явлений.

При алкоголизме момент наступления отдельной фазы заболевания обычно определяется по времени, прошедшему после принятия или лишения больного алкоголя. Однако при выделении фаз заболевания использовались различные критерии. Состояние рассматривалось как самостоятельная фаза течения алкоголизма, если имело своеобразную этиологию, патогенез, клиническую картину, последовательность и время возникновения от момента лишения алкоголя, а также длительность.

Критериями разделения клинических состояний пациентов и их типизации были *временные* (время употребления

или лишения алкоголя к моменту осмотра и опроса) и *клинико-психопатологические* (нервно-психические) нарушения, наблюдаемые у больных в указанные промежутки времени. В выделении и характеристике состояний принималась во внимание динамика не только психопатологических, но и *неврологических клинических признаков*. А также изучалась динамика *патопсихологических* данных в различные периоды воздержания от алкоголя, нарушений психических функций, не обнаруживаемых при клиническом наблюдении и выявляемых при целенаправленном экспериментально-психологическом исследовании. Различие отдельных фаз оценивалось также по таким критериям, как состояние регуляторных систем, фармакологической реактивности по отношению к лекарствам и алкоголю, состояния различных функций организма, функционирование больного (психологическое, генеративное, семейное, профессиональное, социальное).

Давно и традиционно выделяемые фазы циклического течения алкоголизма, такие, как фазы опьянения и абстиненции, оцениваются по достаточно косному, устоявшемуся перечню симптомов. Признаки этих состояний настолько шаблонны, что достаточно подробно формализованы в шкалы оценки фаз.

С другой стороны, существуют фазы заболевания, менее всего изученные и отличающиеся сравнительно *бедной клинической симптоматикой*. Впрочем, бедной она является при использовании традиционно выделяемых симптомов введения и лишения алкоголя. Использование иных симптомов, специфичность которых для фазного течения доказана, расширяет клинические диагностические возможности [13].

Кроме того, диагностика и подтверждение бедных симптомами фаз при условии невыраженности симптоматики, либо ее традиционного для фазы полного отсутствия, либо необходимости выявления скрытых для наблюдателя и самого больного намечающихся изменений состояния и назревающего перехода в следующую фазу требуют *использования каких-то неклинических показателей и вспомогательных приемов*. В качестве таких приемов предлагаются показатели гуморальной [18] и иммунной систем [4, 5, 17].

Для определения фазы алкоголизма и подтверждения возможного перехода в иную фазу *используются функциональные и нагрузочные пробы*. При оценке фаз показателен уровень кортизола и его ответ на различные нагрузочные пробы, изменение концентрации адренокортикотропина и кортизола в ответ на введение налоксона, увеличение уровня пролактина в плазме, вызванное инъекцией галоперидола, и т.д.

Определение степени выраженности влечения к алкоголю возможно с использованием клинических опросников или путем оценки состояния вегетативной нервной системы по вегетативной реактивности [20], которое отражает состояние всего организма больного. Состояние алкогольной абстиненции и постабстиненции, тип абстиненции позволяют подтвердить изменение чувствительности сенсорных систем алкоголика к алкогольным раздражителям [30], изменение стресс-чувствительности [21], используются также дексаметазоновый тест [2] и мезатоновая проба для оценки состояния вегетативной нервной системы [25].

Однако в данной работе *главным признаком* разделения состояний больных была *клиническая оценка*. Поэтому следует привести краткое клинико-нозологическое, стадийное описание обследованных больных, так как от этих свойств больных зависят длительность и выраженность

фаз алкоголизма. Общая клинико-нозологическая характеристика обследованных больных позволяет представить четкие признаки отбора больных для исследования.

Обследовались больные алкоголизмом мужчины на 2-й стадии заболевания в различном состоянии в процессе диагностики и антиалкогольного лечения в условиях наркологического стационара. Больные были с периодическими, изменяющимися формами течения, когда периодический прием спиртных напитков чередовался со светлыми промежутками. В исследование включались только простые, неосложненные случаи заболевания алкоголизмом со среднепрогредиентным течением, без резкого изменения прогредиентности течения какой бы то ни было природы и исключением больных психическими заболеваниями, органическим поражением головного мозга, тяжелыми соматическими и неврологическими заболеваниями, как самостоятельными, так и в виде последствий алкоголизма. Это мотивируется тем, что выбранные нами больные составляют подавляющее большинство среди больных алкоголизмом. Их изучение и лечение обуславливают ситуацию в наркологической службе в настоящее время. Всего в процессе данных исследований обследовалось и лечилось 300 больных алкоголизмом.

Результаты исследования

Сравнение распространенности нервно-психических расстройств среди больных алкоголизмом в различные сроки от употребления опьяняющих доз и лишения алкоголя позволило описать алкогольный патологический цикл. В частности, исследование показало значительные временные различия, а также позволило определить время предпочтительного возникновения, тенденцию их динамики и длительность существования.

Определены периоды времени, характеризующиеся стойкой констелляцией симптомов. С учетом этих поправок была проведена *новая периодизация течения заболевания*. Эти данные позволили отметить, что весь период употребления и лишения алкоголя представляет собой континуум из 10 внутренне однородных клинико-патогенетических состояний больных, или, как мы будем называть в дальнейшем, *фаз течения*. В основном эти состояния совпадают с ранее описанными фазами алкогольного цикла, но обнаружены и некоторые различия (рисунок).



Последовательность и относительная продолжительность фаз течения алкоголизма:

1 — фаза алкогольного опьянения в рамках алкогольного абзуса или начальная стадия запоя; 2 — фаза алкогольной абстиненции на фоне опьянения или окончания запоя с низкой толерантностью; 3, 4 — гипер- и гипозэргическая фазы алкогольной абстиненции при полном лишении алкоголя и вне опьянения; 5 — ранняя постинтоксикационная фаза; 6 — фаза становления ремиссии; 7 — плато, фаза стабилизации ремиссии; 8 — фаза эпизодического внешне детерминированного алкогольного опьянения, не приведшего к рецидиву или срыву; 9 — фаза предрецидивного состояния с явлениями "сухой абстиненции", первичным патологическим влечением к алкоголю

Выделены фазы, которые ранее не подвергались детальному анализу — фаза алкогольной абстиненции на фоне алкогольного опьянения, гиперэргическая абстиненция, гипоэргическая абстиненция, ранняя постинтоксикационная фаза и фаза, условно названная *фазой заместительной терапии*. Отмечена неоднородность психопатологических состояний в фазу ремиссии, в связи с чем она была разделена на более однородные фазы *становления ремиссии*, *плато ремиссии* и *предрецидивную*. Фаза алкогольного опьянения по своему патогенетическому значению была разделена на 2 различных состояния, относящихся к однократному употреблению и к содержанию алкогольного абзуса. Фаза "заместительной терапии" не включена в схему, так как не обусловлена спонтанными механизмами самого цикла, а искусственно привнесена извне, хотя и продолжает тем самым череду разнородных состояний больного.

Указанная последовательность фаз течения алкоголизма неукоснительно встречается у всех больных независимо от специфики заболевания. Однако *длительность и выраженность фаз сильно зависят от особенностей течения и давности заболевания*. Зависимость настолько велика, что в ряде случаев фазы оказываются рудиментарными и воспринимаются неопытным наблюдателем как отсутствующие. Выборка больных, обследованных в рамках данной работы, позволила обнаружить именно ту длительность фаз, что указана на схеме (см. описание контингента обследованных больных).

Указанные однородные состояния, или фазы, имели различную длительность. Наименьшую длительность имели фазы острого периода лишения алкоголя — явления алкогольной абстиненции. Наблюдается увеличение длительности фаз по мере отдаления от введения опьяняющих доз алкоголя, начиная с раннего постинтоксикационного периода и кончая плато ремиссии. Причем длительность фазы плато ремиссии колеблется в очень больших пределах, в то время как длительность предшествующих ей фаз не может быть менее указанной длительности. В противном случае не успевает сформироваться ремиссия и период трезвости приобретает характер "светлого промежутка". В результате проведенного анализа были определены средняя продолжительность фаз и симптомы, преобладающие в различные фазы.

При этом обращает на себя внимание то, что синдромы и группы расстройств образуют последовательное доминирование в фазном течении алкоголизма. Определена последовательность, с которой синдромы и группы расстройств определяют клиническую картину в череде фаз.

Основное число расстройств и наибольшая их плотность наблюдаются в ранние фазы, в абстинентную и раннюю постинтоксикационную фазы. Наибольшее разнообразие синдромов наблюдается в фазы алкогольной абстиненции, раннюю постинтоксикационную фазу, фазу становления ремиссии и рецидива. Наименьшее — в фазы плато ремиссии, алкогольного опьянения, алкогольного опьянения на фоне абстиненции. Фаза, близкая по времени к моменту введения алкоголя, отличается психопатологическим многообразием, и наоборот. Это связано с выраженностью фармакологического эффекта введения и лишения алкоголя.

Фазы образуют группы в зависимости от выраженности расстройств. Фазы алкогольного опьянения (1), абстинентных явлений на фоне алкогольного опьянения (2) и алкогольной абстиненции (3 и 4) образуют "периалко-

гольную" группу, отличающуюся наибольшей выраженностью симптомов лишения. Фазы предрецидива (8) и эпизодического алкогольного опьянения (9) — "антиалкогольную" группу. Фазы ранняя постинтоксикационная (5), становления ремиссии (6) и плато ремиссии (7) составляют "экстра-алкогольную группу" с менее выраженными расстройствами. Эти группы графически можно представить как сферы разного диаметра, отражающие прежде всего насыщенность и интенсивность выраженности расстройств.

Прослежено и формализовано не только синдромальное, но и симптоматическое клиническое содержание фаз.

Обнаружена *смещенная во времени клиническая аналогия между фазами*. Фазы алкогольной интоксикации предвосхищают клиническое содержание металкогольных фаз, возникающее через несколько лет. Например, психопатоподобное поведение больного в опьянении становится его повседневным поведением в ремиссии спустя несколько лет течения заболевания. Опьянение проявляет картину будущей алкогольной личности. Негативные расстройства в раннюю постинтоксикационную фазу и фазу становления ремиссии становятся в дальнейшем содержанием фазы плато ремиссии и дефекта.

Обнаружено определенное *соотношение содержания абстинентных расстройств и соматических нарушений в будущем*. В абстиненции обычно обнаруживаются предвестники будущих стойких расстройств уже вне абстиненции. Преходящие соматоневрологические расстройства в абстинентную и раннюю постабстинентную фазы в точности предвосхищают развитие стойких соматических заболеваний как осложнений в последующие годы течения алкогольной зависимости [23]. Больные также локализируют собственные ощущения чаще там, где потом будут наблюдаться проблемы со здоровьем. Объяснение подобного предвосхищения не представляет трудностей и состоит в выявлении *локус минорис резистенции* организма больного в неблагоприятных условиях рецидива алкоголизма.

Отсюда понятно, что с *клинической точки зрения фазы имеют один тезаурус*, или перечень понятий, определяющий их. Например, типы ремиссии соответствуют, с одной стороны, типам деградации личности, с другой, типам интеллектуально-мнестического снижения, и, с третьей, типам абстиненции. "Смещенная аналогия" происходит из-за усиления и углубления патологических форм реагирования. Возникает полная замена патологическими стереотипами нормативной деятельности из-за углубления патофизиологических изменений. Поэтому остановить прогрессивность значит сломать эти стереотипы и препятствовать их углублению.

Существует некая *взаимосвязь смежных фаз по типу маятника расстройств* — симпатoadреналовые расстройства сменяются парасимпатикотонией. Исходя из этого, возможно прогнозирование сроков наступления, продолжительности и клинического содержания фаз по кривой биоритмов больного [3, 26].

По мере поступательного развития заболевания происходит изменение абсолютной и относительной продолжительности фаз. Прежде всего, сокращается длительность фазы плато ремиссии. Фазы предрецидивная и эпизодического одиночного опьянения сокращаются настолько, что создается впечатление их исчезновения. В то же время удлиняется продолжительность других фаз, что выражается в появлении постоянной формы потребления и вынужденном удлинении фазы заместительной терапии.

Происходит также изменение клинического содержания фаз: утяжеляются фазы опьянения и абстиненции, ухудшается постабстинентное состояние, а в фазу ремиссии наблюдается остаточная психопатологическая симптоматика.

Клиническое описание фаз алкоголизма

Клинические исследования показывают, что фазы течения алкоголизма имеют специфическое клиническое содержание с определенной последовательностью смены состояний больного. При всевозможных различиях, обусловленных различными причинами, существует некоторое стереотипное клиническое проявление фаз алкогольного цикла [7, 12].

При введении в организм опьяняющих доз алкоголя у больного возникает клиника алкогольного опьянения. Клиническое содержание фазы алкогольного опьянения обусловлено фармакологическим и токсическим действием алкоголя, из-за чего часто понятия *алкогольное опьянение* и *алкогольная интоксикация* считаются синонимическими. Состояние опьянения длится несколько часов до момента ферментативного расщепления алкоголя. Для фазы алкогольного опьянения характерны: эйфория (45%); дисфория с эксплозивностью; раздражительность и гневливость; вегетативные симпатикотонические проявления (покраснение лица, повышение артериального давления, тахикардия и т.д.); неврологические адrenomиметические расстройства (повышение сухожильных рефлексов, снижение болевой чувствительности и т.д.); выраженное патологическое влечение к алкоголю, которое в данном случае является вторичным, спровоцированным самим опьянением. Особенности поведения больного в состоянии опьянения коррелируют с преморбидным характерологическим радикалом, являясь как бы гротескным проявлением характера больного [10].

Алкогольное опьянение не исчерпывает понятие *рецидива* и может встречаться у больных алкоголизмом не только в рамках алкогольного абзуса или начальной стадии запоя, но и как *одноразовый алкогольный эксцесс*, представляя собой *8-ю фазу алкогольного цикла (АЦ)*. Эпизодическое алкогольное опьянение не является рецидивом при отсутствии иных психопатологических, патофизиологических, психологических, а также названных выше клинико-нозологических признаков заболевания.

В частности, такие эпизоды наблюдаются в предрецидивной части ремиссии и обычно предшествуют рецидиву — так называемый двухступенчатый тип рецидива [6]. Отсутствие перехода первых алкогольных эксцессов в рецидив, т.е. в запой, происходит из-за инволюции клинической симптоматики за время ремиссии (снижение толерантности и т.д.) и характерно для больных с псевдозапойной формой потребления. Однако чаще всего опьянение является началом запоя — «однотупенчатый тип рецидива» (79%). Это происходит у больных с коротким светлым промежутком и, как следствие, с несформированной ремиссией. Опьянение быстро переходит в опьянение с явлениями абстиненции — конечная стадия запоя с низкой толерантностью — 2-й этап двухступенчатого рецидива и *2-я фаза АЦ*.

С окончанием запоя у больного наблюдается интолерантность и непереносимость алкоголя с постепенным отказом от его употребления. В результате появляются симптомы лишения алкоголя, или явления абстиненции. Наблюдается своеобразная «буря» всевозможных нервно-пси-

хических и соматовегетативных расстройств. Подобные состояния традиционно определяются как алкогольный абстинентный синдром, в данном случае составляющий *2-ю фазу — алкогольной абстиненции на фоне опьянения*.

Расстройства еще более усиливаются при полном лишении больного алкоголя и относятся к *3-й фазе АЦ — алкогольной абстиненции вне опьянения*. Фаза определяется двумя патогенетическими механизмами: фармакологическим эффектом отмены алкоголя (симптомы лишения) и последствиями токсического действия алкоголя (симптомы интоксикации, контаминации).

Явления алкогольной абстиненции, традиционно описываемые как фаза абстиненции, являются неоднородными и составляют *2 периода*. Особенности нервно-психических расстройств зависят, в частности, от времени, прошедшего после лишения алкоголя, и описанные варианты абстиненции часто являются ее периодами.

В первом периоде — *3-й фазе, гиперэргической, дисфорической, фазе гиперстенической астении*, — наблюдающимся в первые 1—2 дня, больные отличаются повышенной двигательной активностью, раздражительностью, гневливостью и дисфоричностью, нарушениями сна. Больных трудно успокоить, они легкомысленны и совершают необдуманные поступки. Назначение нейролептиков и барбитуратов их успокаивает и даже усыпляет. Но после пробуждения больной может вновь употребить алкоголь и обнаружить при этом адrenomиметический эффект.

Во втором периоде, *4-й фазе АЦ — гипозэргической, астенодепрессивной* — больной истощен физически и психически, апатичен и вял, депрессивен и пессимистичен. У него занижены личностная самооценка и оценка собственных сил. Больной находится в пределах кровати или палаты. Много спит без приема таблеток. Просыпаясь, не испытывает влечения к алкоголю.

Указанные этапы течения абстиненции часто воспринимаются как варианты абстиненции. Вариант абстиненции диагностируется по преобладанию какого-то из ее периодов из-за их непропорционального соотношения или незначительной выраженности одного из них, либо причина кроется в том, что врачом обычно наблюдается какой-то один этап, который он и расценивает как тип абстиненции, не замечая последовательной смены состояний и воспринимая клиническую динамику, т.е. переход стенической в гипостеническую фазу как терапевтический ответ на проводимое лечение. Если же врач не был свидетелем наличия стенической фазы, ему будет казаться, что у больного имела место только гипостеническая фаза.

Многочисленные свойственные алкоголизму *соматические осложнения* ярко проявляются именно в абстинентную и раннюю постабстинентную фазы. Чаще всего речь идет о сердечно-сосудистых расстройствах (преходящая артериальная гипертония, стенокардия, инфаркт). Преходящее повышение артериального давления, наблюдаемое в течение алкогольной абстиненции, может быть предиктором будущей стойкой артериальной гипертонии. Высокие показатели артериального давления могут быть косвенным признаком для обнаружения скрытого алкоголизма.

Неврологические осложнения алкоголизма прежде всего состоят в выраженном треморе при алкогольной абстиненции и даже вне ее.

С момента исчезновения или дезактуализации выраженных симптомов лишения и резкого уменьшения выраженности соматовегетативных, аффективных и неврологических расстройств заканчивается фаза абстиненции.

Но явления контаминации не исчерпываются этой фазой, выступают в чистом виде и продолжаются по ее минованию в виде так называемых негативных пограничных расстройств. Последние состоят в психологической декомпенсации, психической интолерантности, снижении функциональной активности головного мозга, преходящих психоорганических расстройствах [11]. Это те нарушения, которые не удается купировать приемом алкоголя после завершения алкогольного эксцесса (67%).

Это состояние длится 21 день после лишения алкоголя и определяется как *ранний постинтоксикационный период* — 5-я фаза патологического АЦ. Заканчивается фаза неустойчивой клинической компенсацией, ее длительность подтверждена не только клиническими данными, но и изменениями уровня отдельных гуморальных и иммунологических показателей [4, 5, 16, 17].

Когда прекращаются явления контаминации и перестает звучать постинтоксикационная симптоматика, *состояние больного определяется как ремиссия*. Главное значение в констатации ремиссии имеет не временной фактор. Безусловно, ремиссия прежде всего определяется по отказу от употребления алкоголя. Однако неверно проводить оценку ремиссии лишь по фактам соблюдения больным трезвости. Понятие *ремиссия* подразумевает не только соблюдение трезвости больными в течение какого-то времени, но и определенное состояние самочувствия и основных регуляторных систем (гормональной, иммунной, центральной нервной системы и личности). Соблюдение трезвости больным в течение длительного времени нельзя рассматривать как ремиссию, если при этом у больного не наблюдается структурности и этапности становления, свойственных ремиссии, не происходит полной редукции клинических проявлений и имеются явления контаминации и патологическое влечение к алкоголю. Поэтому указанный период правильнее назвать *светлым промежутком* в течении алкоголизма. Только при наличии стойкого состояния гомеостатического равновесия основных регуляторных систем можно говорить о достижении терапевтической ремиссии у наркологических больных.

О достижении состояния ремиссии, а не какого бы то ни было иного состояния, сопровождающегося временным отказом от употребления алкоголя, можно судить по ряду клинических и физиологических показателей. Об этом свидетельствует изменение чувствительности сенсорных систем алкоголика (визуальной, акустической, обонятельной и вкусовой) к алкогольным раздражителям. Этот показатель рассматривается как хороший признак эффективности лечения алкогольной зависимости [30], изменение стресс-чувствительности в фазу ремиссии [21], степень выраженности влечения к алкоголю с использованием опросников (в ремиссии это влечение отсутствует или слабо выражено), и, наконец, по вегетативной реактивности [20]. Качество ремиссии оценивается по наличию психопатологических и соматических симптомов, психологическому состоянию и степени социальной адаптации или качеству жизни пациента после лечения в целом.

Сама по себе ремиссия не является застывшим клиническим образованием и прodelывает в своем развитии определенную эволюцию, проходя этапы становления, плато и предрецидива. На *этапе становления ремиссии* — в 6-й фазе патологического АЦ — наблюдаются эпизодические психопатологические явления, в частности обо-

стрение патологического влечения к алкоголю, невротоподобные и психопатоподобные расстройства. Однако при этом исчезают алгические и сенсорные нарушения, уменьшается выраженность аффективных нарушений. В частности, исчезают отчетливые депрессивные и тревожные расстройства и нарушения ограничиваются неустойчивостью аффекта и поведения. Статус больного остается ситуационно обусловленным, т.е. у больного остаются низкая психическая толерантность и высокая реактивная лабильность. Тремор рук, усиливающийся при волнении и выполнении физически тяжелой или точной работы, сохраняется у больных по минованию начальных фаз лишения алкоголя и наблюдается в эту фазу. Изредка он наблюдается и в более отдаленные фазы течения.

Мы нашли, что продолжительность фазы чаще составляет 1 мес. Литературные данные о длительности фазы становления ремиссии разноречивы, что, впрочем, зависит от обследуемого контингента. Так, тенденция линейного уменьшения продолжительности и интенсивности основных симптомов лишения алкоголя была найдена на протяжении 3, 6 и 12 мес. [30].

Нормализация, т.е. снижение болезненно завышенных объемов коркового серого вещества, задних корковых извилин и боковых желудочков — а это является достаточно убедительным свидетельством нормализации состояния нервной системы, а стало быть и ремиссии — происходит в ходе воздержания от алкоголя достаточно рано. Магнитно-резонансная томография у больных алкоголизмом мужчин с 12-го по 32-й день воздержания от алкоголя показала снижение объема спинно-мозговой жидкости боковых желудочков, объема задних корковых извилин и тенденцию к увеличению объема переднего коркового серого вещества. Нормализация объема третьего желудочка появляется позже, при длительном воздержании, через 2—12 мес. [29].

Плато ремиссии (клиническая стабилизация) — 7-я фаза патологического АЦ — характеризуется устойчивой клинико-психологической компенсацией на уровне, соответствующем стадии заболевания. На невротоподобной стадии в фазу ремиссии преобладают невротоподобные расстройства, на церебрастенической — астенические явления, на энцефалопатической — психоорганический синдром. Исчезают или существенно снижаются психическая интолерантность и реактивная лабильность. Состояние больного в меньшей степени определяется внешними условиями и воздействиями. Алкогольное опьянение может быть только эпизодическим в виде срыва и внешне детерминированным, не приводящим к рецидиву, как указывалось выше при описании 8-й фазы — *эпизодического алкогольного опьянения, не приводящего к рецидиву*.

В целом в эту фазу заболевания редко наблюдаются отчетливые нервно-психические нарушения. Отсутствие каких-либо психопатологических проявлений в ремиссии, т.е. наличие интермиссии, является хорошим прогностическим признаком и свидетельствует о ее длительности.

Тем не менее, у длительно воздерживающихся от употребления алкоголя больных алкоголизмом все же наблюдаются преходящие нервно-психические нарушения в виде аффективных расстройств и астенических реакций. Аффективные расстройства представлены периодически возникающими различной интенсивности явлениями от дисфории до субдепрессии и тревожно-депрессивными расстройствами. При анестетической депрессии больному

кажется, что все вокруг меркнет, не радует, кажется скучным и неинтересным, с ощущением внутренней опустошенности и немотивированной тревогой. Изменения настроения возникают без видимой внешней причины и чаще проявляются в эмоциональной угнетенности, раздражительности и нарушении сна, повышенной тревожности и напряженности. Могут возникнуть чувство вины, страх повторения делирия и смерти. Больные прибегают к приему различных психотропных медикаментов в связи с психическим и физическим дискомфортом. В ряде случаев аффективные сдвиги предшествуют или совпадают с актуализацией влечения к алкоголю и рецидивом заболевания.

Расстройства переплетаются в такие симптомокомплексы, как астенодепрессивный, тревожно-депрессивный, астено-ипохондрический, депрессивно-ипохондрический. Но сочетание симптомов обычно традиционно. В подавляющем большинстве случаев констатируется ограниченное число расстройств. Однако это можно отнести, в частности, на счет того, что сведения получены со слов больных, которые часто не в состоянии квалифицировать свои расстройства.

Подобные эпизодические расстройства кратковременны, слабо выражены и не ведут автоматически к рецидиву заболевания. Они могут быть причиной рецидива заболевания в том случае, если больной сознательно прибегает к алкоголю как к средству самолечения.

Однако рецидив неизбежен при определенной выраженности и структуре психопатологических симптомов. Необязательно, и даже редко, это эмоциональные нарушения, как считают некоторые авторы, рассматривающие, по сути дела, наркологические заболевания как вариант депрессии. *Предрецидивное состояние с явлениями "сухой абстиненции", первичным патологическим влечением к алкоголю — 9-я фаза патологического АЦ* — возникает в условиях клинической декомпенсации с оживлением симптомов лишения, неврозоподобных и психопатоподобных расстройств.

При упоминании о предрецидивном состоянии прежде всего имеется в виду некое общее клиническое впечатление об изменении клинического состояния в отдельные фазы. Общую клиническую оценку состояния больных в предрецидивном состоянии составляет изменение ясности и широты сознания. Больной, ранее ясно воспринимавший и оценивавший окружающее, становится более сосредоточен на себе, своем теле и собственных переживаниях, не отражая в достаточной степени окружающее. Состояние больного определяют нарушение самосознания, наличие критики к себе и к болезни. Внезапно на фоне полного благополучия резко меняется внутренняя картина болезни.

Исчезает критика к заболеванию, которая накануне могла иметь хотя бы частичный характер. Идеаторный компонент влечения к алкоголю приобретает сверхценный или даже бредовой характер, соответственно отражаясь на поведении больных [1, 19]. Изменение больным своего представления о заболевании объясняет непонятный на первый взгляд механизм рецидива, когда больной, до того совершенно уверенный в невозможности употребления алкоголя, вдруг допускает такую возможность и не видит опасности рецидива.

Подобные расстройства в фазу рецидива и предрецидива являются определяющим признаком психотического состояния. Именно поэтому оказывается эффективным использование нейролептиков с антипсихотическим действием в указанную фазу [13].

Клинически более всего эта фаза сходна у одних больных с фазой становления ремиссии, а у других — в тяжелых случаях — с фазой абстиненции. Подобные состояния, как правило, быстро переходят в фазу рецидива или алкогольного опьянения из-за значительной выраженности психопатологии и невозможности больного противостоять ей и управлять собственным поведением, а также вполне объяснимой состоянием и поведением больного недоступности наркологической помощи.

Существование предрецидивной фазы объясняется спонтанным течением патологического алкогольного цикла. В свою очередь, цикл эндогенно обусловлен многодневными биоритмами, определяющими функциональное состояние систем организма, изменение которых способствует развитию данного состояния. Алкогольный цикл может быть не только эндогенно обусловлен, но и спровоцирован всевозможными неблагоприятными внешними воздействиями (переутомление, конфликты и т.д.), что объясняется участием катехоламинергической нейромедиаторной системы в генезе состояния.

Изменения в чувствительности дофаминовых рецепторов в период алкогольной детоксикации могут предсказывать рецидив. Увеличение чувствительности дофаминовых рецепторов, которое происходит после детоксикации, — благоприятный признак отсутствия рецидива; это может отражать восстановление дофаминергической системы награды от "разрегулирования", вызванного потреблением алкоголя [27]. Равно эндокринные циклические процессы и соответственно гуморальные показатели могут быть маркерами наступления предрецидивного состояния. С ранним рецидивом у пациентов, зависимых от алкоголя, связано снижение уровня гормона роста до детоксикации (в день поступления в больницу). О появлении первых признаков предрецидива свидетельствует увеличение уровня содержания пролактина в плазме крови не менее чем на 30% по сравнению с нормой [14, 15].

На состояние больного существенно влияют лечение и всевозможные лечебные мероприятия. Понятно, что состояние на фоне лечения является особым, отличным от описанных выше, пусть даже оно было таковым накануне лечения. Однако назвать фазу *лечебной* вообще не представляется целесообразным, так как лечение может иметь разное содержание, в том числе и такое, которое не влияет на циклическое течение алкоголизма. Вместе с тем, именно заместительная терапия, использование транквилизаторов и нейролептиков в состоянии повлиять на АЦ как в качественном, так и в количественном отношении, т.е. на продолжительность отдельных фаз и цикла в целом. Поэтому целесообразно обозначить *состояние больного алкоголизмом, получающего патогенетическое лечение, как состояние на фоне заместительной терапии* и выделить его как отдельную, 10-ю, фазу.

В самом деле, нельзя отождествлять состояния больных, находящихся в одной фазе течения АЦ, но получающих различное лечение. Вполне понятно, что состояние больного, получающего в качестве лечения терапевтические дозы нейролептиков и обнаруживающего естественные для этого явления нейролепсии, всесторонне отличается от состояния больных, не получающих подобного лечения, но находящихся в той же стадии заболевания. Подобное представление об оценке состояния больных алкоголизмом отмечено и в МКБ-10, где выделяется состояние воздержания на фоне заместительной терапии. Иные предложения в МКБ-10 по уточнению состояния больных

с алкогольной зависимостью нам представляются сугубо административными и не имеющими патогенетического отношения к течению АЦ. Это относится к предложению по уточнению состояний алкогольной интоксикации и абстиненции, которое заключается фактически в указании диагноза сопутствующего заболевания (кома, эпилептики, делирий и другие психозы), что не составляет сущности алкоголизма и встречается у меньшинства зависимых от алкоголя лиц. Возможность развития сопутствующего заболевания еще не раскрывает патогенетической сущности АЦ и поэтому не может фигурировать в качестве отдельного типичного состояния. В отношении ремиссии в МКБ говорится о синдроме зависимости, полагая, что именно это определяет состояние больного.

Выражение клинического содержания фаз путем факторного анализа

До настоящего времени клинической реальностью, наиболее исчерпывающе определяющей состояние больного алкоголизмом, было такое многообразное клиническое явление, как "патологическое влечение к алкоголю". Однако влечение к алкоголю не позволяло однозначно определять фазу заболевания и конкретную тактику лечения. Сформировать некую новую клиническую реальность возможно путем выделения констелляции симптомов, отличающейся от их традиционной синдромальной принадлежности. Описание новой клинико-патогенетической совокупности, отличающейся от традиционно выделяемой в синдромах, как и составляющих симптомов (аффективные, когнитивные и поведенческие), представляет собой нетрадиционные паттерны симптомов, перечень клинических симптомов и фаз, полученный путем статистического анализа их сочетания. Процедурой, позволяющей это выполнить, является факторный анализ сочетания симптомов, формирующих фактор.

Мы провели градуирование семантического поля заболевания, алкогольного цикла и отдельных фаз, состояний с использованием существующих и вновь выделенных понятий, поиск признаков, способных наиболее информативно описать фазные состояния при алкоголизме и быть отправной точкой при постановке терапевтических задач [9].

Поскольку смысл фактора касается патофизиологической характеристики фазного состояния, то речь идет об одной из первичных факторных патофизиологических составляющих этих симптомов. Это обстоятельство позволяет использовать не все, а только имеющие наибольшую нагрузку по фактору симптомы для экономного опроса и диагностики фазных состояний.

Рассмотрение фазных состояний в указанном факторном пространстве позволило значительно расширить диагностические возможности клинического метода и позволило решить проблему формализации представления сведений о фазном течении алкоголизма как отдельно взятого больного, так и группы больных при клинических исследованиях. Но кроме возможности принципиально новой формы представления клинических сведений, это является и средством изучения клинико-патофизиологических закономерностей, обычно скрытых от наблюдателя.

Становится возможным *определение патогенетических факторов наблюдаемых симптомов* при установлении их факторной нагрузки и отождествлении с патофизиологическими механизмами, характеризующими фактор, а так-

же вскрытие патогенеза фаз при определении патофизиологии констелляции клинических симптомов через их факторный анализ.

Каждая фаза характеризуется несколькими патогенетическими механизмами. Определение этих механизмов возможно через анализ патофизиологии совокупности клинических симптомов, специфичных для изучаемой фазы. Учитывая разнородность симптомов и определяющих их механизмов, трудно выявить сами механизмы и их выраженность традиционным способом. Использование О-типа матрицы при факторном анализе позволяет выявить патогенетические закономерности течения алкоголизма и определить патогенетическую сущность этих состояний по клинико-патофизиологической направленности факторов. Определение взаимной корреляции в процессе факторного анализа позволяет выделить патогенетически однородные группы симптомов (факторы) и по ним оценить выраженность патогенетических механизмов для каждого фактора в отдельности. В свою очередь, факторная нагрузка фаз позволяет количественно оценить их патогенетическое содержание.

Новое представление данных о фазном течении алкоголизма в форме сокращения привлекаемых для этого характеристик, или *аппроксимация данных*, состоит в данном случае в обозначении времени течения заболевания в виде 10 клинически однородных состояний.

Способом компактного выражения клинико-патогенетического своеобразия, обобщенной характеристикой каждой из фаз и всего АЦ служат факторные нагрузки фазных состояний по всем факторам. Факторное выражение фазного течения алкоголизма у больного является, по сути дела, диагностическим образом конкретного клинического случая.

Факторное клиническое описание каждой фазы в отдельности позволяет провести *факторную типологию фаз* и *типологию больных в отдельную конкретную фазу заболевания* с использованием R-техники анализа (графы — факторы, выделенные при предшествующем факторном анализе симптомов в отдельные фазы, строки — больные, значения — факторные нагрузки в одну из выбранных для анализа фаз). Анализируется группирование больных и факторов в факторном пространстве по совместной конфигурации с типологией больных по содержанию фактора. Типы фаз определяются по содержанию фактора. Одновременно по числу больных, входящих в фактор, оценивается частота отдельных типов фаз.

При таком анализе наиболее отчетливо определяются 2 типа фаз: гипо- и гиперэргические. Более детальная клиническая факторная таксономия нуждается в дополнительных исследованиях с использованием другой техники факторного анализа.

Однако типология одной фазы, как правило, недостаточна для составления общего представления о больном и течении заболевания. Только крайне тяжелые варианты отдельных фаз дают исчерпывающее определение всего заболевания. С этих позиций проведена *типология не только отдельных фаз АЦ, но и обобщенная характеристика цикла по всем фазам сразу*. Основная цель работы состоит в обратном — в индивидуализации диагноза и описании единичных случаев. Результаты факторного анализа позволяют получить клинико-терапевтический образ отдельно взятого больного.

Лечение

Реальности медицинской практики делают *доступными для наблюдения* 2-, 3-, 4-, 5- и 6-ю фазы АЦ. Патопсихологическое наблюдение становится возможным в 6-ю фазу. Психотерапевтический метод лечения имеет ограничения для применения в различные фазы. Однако психотерапия может проводиться во все фазы при условии адекватного подбора метода психотерапии.

Многочисленные наблюдения больных с алкогольной зависимостью, воздерживающихся от алкоголя в течение 36 мес. после лечения, указывают на наличие *трех этапов лечения*:

стабилизация/управление расстройствами, сопровождаемая когнитивным изменением парадигмы;
дистанцирование от алкогользависимого поведения;
нормализация жизненных процессов [28].

Сущность патогенетического лечения состоит в восстановлении гомеостаза основных регуляторных систем. Тем самым достигается поломка патологического цикла [8].

Следует учитывать, что *терапевтическая реактивность различна в разные фазы АЦ*. В различные фазы течения заболевания наблюдается изменение чувствительности к нейролептикам и качественным особенностям их действия, происходит сужение их терапевтического спектра действия, в фазу абстиненции усиливается их неспецифическое действие. Побочное действие развивается по механизму интоксикации с одурманивающим эффектом. В иные фазы заболевания наблюдается широкий спектр действия нейролептиков, когда регистрируется отчетливое изменение клинической картины в соответствии со специфическими свойствами препарата. В фазы ремиссии наблюдается прежде всего их отчетливое седативное действие.

С наблюдаемым извращением связана эффективность фенотиазинов в течение периода воздержания. Так, обнаружено извращение центрального нейронального эффекта тизерцина. Исследование больных алкоголизмом от 2 до 3 недель и от 6 до 8 недель после лишения алкоголя показало, что с изъятием алкоголя длительно не изменялись региональные метаболические ответы на введение лоразепам [31]. Оценивался ответ центральных дофаминовых рецепторов больных алкоголизмом во время потребления алкоголя и спустя 13 дней после детоксикации. Измерение уровня пролактина в плазме через 30, 60, и 90 мин после внутримышечного введения 5 мг галоперидола показало, что алкогольная детоксикация сопровождается нормализацией низких ответов центральных дофаминергических рецепторов в течение злоупотребления алкоголем [29]. Поэтому индивидуальный постоянный контроль давления крови, сердечного ритма, уровня ацетилхолинэстеразы сывотки крови, функции сна и т.д. в течение лечения каким-либо препаратом является перспективным для увеличения эффективности лечения токсикомании [24].

Преобладание выраженности какой-либо фазы течения алкоголизма предопределяет выбор лечения и терапевтической программы в целом, т.е., если какая-то фаза заболевания отличается относительной выраженностью, она и определяет терапевтический тип конкретного наблюдения. Так, тяжелое течение абстиненции, как правило, требует стационарного лечения и использования urgentных средств лечения.

Равенство абстиненции и псевдоабстиненции по клиническому содержанию при алкоголизме, как и при наркомании, позволяет строить лечение соответствующим образом. Как известно, лечебные программы подразуме-

вают начало лечения с купирования абстинентных расстройств. Поэтому все препараты, оказавшиеся успешными в купировании абстинентных расстройств, могут быть эффективно использованы для устранения псевдоабстиненции. Это означает, что препараты, показавшие себя эффективными для устранения абстиненции, можно применять для профилактики рецидивов.

Заключение

Диагностический подход, отражающий состояние больных на данный момент с выделением ограниченного числа стереотипно повторяющихся состояний, представляет фазную классификацию течения заболевания. Течение алкоголизма с точки зрения смены разнородных состояний, число которых ограничено, *составляет континуум, имеющий форму цикла*. Изучение феноменологии и типологии фаз АЦ позволило *выделить такие фазы течения заболевания*, как фаза алкогольного опьянения в рамках запоя, алкогольной абстиненции на фоне опьянения, абстиненции вне опьянения, гипо- и гиперэргическая, фазы ранней постинтоксикации, становления ремиссии, плато ремиссии, предрецидива, эпизодического алкогольного опьянения вне запоя и заместительной терапии. Значительная роль в течении заболевания и развитии осложнений алкоголизма принадлежит механизмам, действующим в постабстинентную фазу или в фазу ранней постинтоксикации.

Фазы характеризуются преобладанием отдельных патофизиологических механизмов расстройств. Фаза абстиненции определяется фармакологическим эффектом лишения алкоголя; фаза ранней постинтоксикации — последствиями токсической энцефалопатии, прежде всего, проходящими психоорганическими расстройствами; фаза становления ремиссии и предрецидива — спонтанной или спровоцированной декомпенсацией с риском развития рецидива; фаза ремиссии — стойкими последствиями алкоголизма и личностными проблемами.

Обнаруженные закономерности фазного течения алкоголизма дополняются новой формой представления данных о состоянии больного, позволяющей *отобразить все его своеобразие в цифровой форме в виде универсальных показателей — факторов*, полученных в результате статистической процедуры факторного анализа значений выраженности симптомов.

Список литературы

1. Благов Л.Н. Клинико-патогенетический аспект опиоидной зависимости // Наркология. — 2005. — №5. — С. 48.
2. Буров Ю.В. с соавт. Типы алкогольной абстиненции и дексаметазоновый тест // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1987. — №3. — С. 424—428.
3. Валентик Ю.В. Континуальная психотерапия больных алкоголизмом: Автореф. дисс. на соискание ученой степени д.м.н. — М., 1993. — 70 с.
4. Гамалея Н.Б., Даренский И.Д. и др. Клинико-иммунологическая эффективность применения иммуномодулятора тактивина у наркологических больных // IX Российский национальный конгресс "Человек и лекарство." Тезисы докладов. — М., 2002. — С. 97.
5. Гамалея Н.Б., Ульянова Л.И., Даренский И.Д. и др. Нарушения в системе клеточного иммунитета у больных алкоголизмом и перспективы их коррекции с помощью иммуномодулятора тактивина // Вопросы наркологии. — 2000. — №3. — С. 54—60.
6. Даренский И.Д. Побочное действие сенситизирующей антиалкогольной терапии // Поиск новых лекарственных средств

и их использование в клинике: Тезисы докладов научно-практической конференции. — Чита, 1990. — ч. 1. — С. 150—151

7. Даренский И.Д. Фазное течение алкоголизма // Медико-биологические и социальные аспекты наркологии: Сб. науч. тр. — М., 1997. — С. 21—28.

8. Даренский И.Д. Фазы алкоголизма (клинико-терапевтическое исследование: Автореф. дисс. на соискание ученой степени д.м.н. — М., 1997. — 48 с.

9. Даренский И.Д. Оценка фазного течения алкоголизма // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1998. — №10. — С. 12—16.

10. Даренский И.Д. Тенденции диагностики психической индивидуальности в психотерапии // Психотерапия. — 2004. — №4. — С. 12—17.

11. Даренский И.Д. Клиническая компенсация у больных с алкогольной энцефалопатией // Российский медико-биологический вестник. — Рязань, 2000. — №1—2. — С. 46—49.

12. Даренский И.Д. Циклы течения алкоголизма // Материалы IX Международной конференции. — Ставрополь, 2001. — С. 78—81.

13. Даренский И.Д. Расширенная клиническая оценка состояния наркологических больных // Наркология. — 2003. — №8. — С. 34—38.

14. Даренский И.Д., Гамалея Н.Б. Способ предупреждения рецидивов алкоголизма // Авторское свидетельство на изобретение №2135190. Приоритет 180496. Зарегистр. в госреестре изобр. 270899. Бю 24.

15. Даренский И.Д., Гамалея Н.Б. Способ лечения алкоголизма // Авторское свидетельство на изобретение №2136295. Приоритет 020496. Зарегистр. в госреестре изобр. 100999. Бю 25.

16. Даренский И.Д., Гамалея Н.Б. Клинический эффект тактивина у больных алкоголизмом в период лишения алкоголя // Вопросы наркологии. — 1995. — №1. — С. 58—64.

17. Даренский И.Д., Гамалея Н.Б. Применение иммуномодулятора тактивина при лечении больных алкоголизмом: Учебное пособие для врачей. — 1997. — 21 с.

18. Даренский И.Д., Мельников А.В. Влияние электротранквилизации на некоторые гормональные показатели у больных алкоголизмом // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1996. — №1. — С. 67—69.

19. Демина М.В. "Внутренняя" картина наркологической болезни. — М., 2004. — 59 с.

20. Кравченко С.Л. Психофизиологические методы диагностики патологического влечения к алкоголю у женщин // Вопросы наркологии. — 1991. — №1. — С. 15—18.

21. Ли В.А. Психофизиология эмоционального стресса у больных алкоголизмом с различным преморбидом // Вопросы клинической и лечения психозов. — Фрунзе, 1980. — ч. 1. — С. 27—37.

22. Морозов Ю.Е. Циклы метаболизма этанола и психика человека // Циклы природы и общества. — Ставрополь, 2001. — С. 96—99.

23. Плетнев В.А. Висцеральные нарушения в структуре алкогольного абстинентного синдрома у женщин как отражение особенностей преморбиды и течения алкогольной болезни // Вопросы наркологии. — 1993. — №3. — С. 17—22.

24. Пятницкая И.Н., Найденова Н.Г., Горюшкин. Принципы оценки реактивности в клинической картине алкоголизма и зависимости в течение лекарственной терапии // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова — 1983. — Т. 83, №2. — С. 243—249.

25. Уткин С.И. Клинико-физиологические признаки актуализации патологического влечения у больных героиновой наркоманией и хроническим алкоголизмом: Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. — М., 2004. — 20 с.

26. Харламов А.Н., Фрейдлина М.С. Прогнозирование острого инфаркта миокарда по кривой биоритмов больного // Циклы природы и общества. — Ставрополь, 2001. — С. 121—122.

27. Markianos M., Moussas G., Lykouras L., Hatzimanolis J. Dopamine receptor responsivity in alcoholic patients before and after detoxification // Drug Alcohol Depend. — 2000. — Jan 1; 57, №3. — P. 261—265.

28. Murphy S.A., Hoffman A.L. An empirical description of phases of maintenance following treatment for alcohol dependence // Subst Abuse. — 1993. — 5, №2. — P. 131—143.

29. Pfefferbaum A., Sullivan E.V., Mathalon D.H., Shear P.K., Rosenbloom M.J., Lim K.O. Longitudinal changes in magnetic resonance imaging brain volumes in abstinent and relapsed alcoholics // Alcohol Clin Exp Res. — 1995. — Oct; 19, №5. — P. 1177—1191.

30. Timofeev M.F. Influence of acupuncture and pharmacotherapy on sensitivity of sensory systems to alcohol irritants in patients with alcoholism // Am. J. Chin. Med. — 1996. — 24, №2. — P. 177—184.

31. Volkow N.D., Wang G.J., Overall J.E., Hitzemann R., Fowler J.S., Pappas N., Frecka E., Piscani K. Regional brain metabolic response to lorazepam in alcoholics during early and late alcohol detoxification // Alcohol Clin Exp Res. — 1997. — Oct; 21, №7. — P. 1278—1284.

CLINIC OF PERIODIC CURRENT ALCOHOLISM

DARENSKY I.D. Dr.med.sci., professor faculty addictology, Faculty postdiplom of vocational training MMA, Moscow