

# Алкогольная болезнь мозга: типология, патогенез, подходы к лечению

СИВОЛАП Ю.П.

Кафедра психиатрии и медицинской психологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

*На основании собственных клинических наблюдений, анализа патогенетических гипотез и современной систематики металкольных психозов предложено понятие алкогольной болезни мозга (АБМ), включающей типичные и атипичные формы. Высказывается предположение, что в основе типичных форм АБМ лежат специфические нейрометаболические изменения, тогда как в развитии ее атипичных форм большое значение имеет конституциональное предрасположение. Рассмотрены принципы рационального лечения АБМ.*

**М**еталкольные (алкогольные) психозы и другие острые расстройства, обусловленные злоупотреблением алкоголем, составляют значительную часть неотложных состояний в психиатрии и наркологии.

Медико-социальная значимость проблемы металкольных психозов определяется их выраженным соматоневрологическим отягощением и относительно высокими (для психиатрической клиники) показателями летальности. К неблагоприятным исходам металкольных психозов относятся тяжелые и нередко необратимые энцефалопатии, развитие которых приводит к стойкой утрате трудоспособности больных.

Течение и прогноз металкольных психозов во многом определяются своевременным и адекватным характером их лечения. Сложность проблемы предупреждения и лечения этих неотложных состояний усугубляется тем, что они нередко манифестируют не в психиатрической или наркологической клинике, а в лечебных учреждениях общего профиля в связи с сопутствующими злоупотреблению алкоголем (либо развившимся вследствие этого злоупотребления) внутренними и хирургическими болезнями.

## Патогенетические механизмы

Данные современных исследований позволяют выделить следующие факторы, лежащие в основе металкольных психических нарушений (а также периферической полинейропатии) [5]:

алиментарный дефицит ряда веществ, необходимых для нормального функционирования нервной ткани (*алиментарный фактор*);

снижение содержания ГАМК в ЦНС и периферических нервных стволах;

экситотоксическое действие глутамата (*глутаматергический фактор*);

изменение активности ацетилхолина и моноаминов; прямое токсическое действие этанола на нервную ткань;

поражение печени и снижение ее функции; повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера.

Перечень веществ, дефицит которых отмечается у больных алкоголизмом, включает витамины, электролиты и аминокислоты.

Основную роль в нарушении нейрометаболических процессов у лиц, злоупотребляющих алкоголем, играет дефицит тиамина (витамина В<sub>1</sub>) [7].

Дефицит тиамина и (или) угнетение процессов фосфорилирования (которое также является характерным биохимическим последствием злоупотребления алко-

лем) приводит к недостаточному образованию тиаминпирофосфата (ТПФ) и снижению активности ТПФ-зависимых ферментов — -кетоглутаратдегидрогеназы ( -КГДГ), пируватдегидрогеназы (ПДГ) и транскетолазы (ТК), катализирующих многие биохимические реакции, в том числе обеспечивающие метаболизм нервной ткани. ТПФ-зависимые ферменты принимают участие в обмене углеводов, метаболизме этанола и синтезе ГАМК. Снижение интенсивности трех перечисленных типов биохимических реакций имеет непосредственное значение для патогенеза АБМ и периферической полинейропатии [5].

Недостаточное содержание ГАМК и аспартата в центральных и периферических нервных образованиях является следствием дефицита тиамина и снижения активности ферментов ТПФ-зависимой группы [5].

Глутамат относится к возбуждающим аминокислотам, является эндогенным лигандом NMDA-рецепторов и находится в антагонистических взаимоотношениях с ГАМК [1, 4]. Синергическое взаимодействие таких факторов, как снижение содержания ГАМК в ткани ЦНС и повышение активности глутамата, приводит к усугублению церебральных металкольных процессов.

Злоупотребление алкоголем сопровождается формированием сверхчувствительности NMDA-рецепторов, а отмена алкоголя у зависимых лиц вызывает массивное высвобождение глутамата из связи с этими рецепторами и повреждающее действие на ЦНС. Умеренное («психотомиметическое») экситотоксическое действие глутамата приводит к преимущественно функциональным изменениям в ЦНС, клиническим следствием которых является психомоторное возбуждение, вегетативные проявления абстинентного синдрома, судорожные припадки и алкогольный делирий. Более выраженное («цитотоксическое») экситотоксическое действие глутамата вызывает морфологически определяемое и нередко необратимое поражение нервной ткани в связи с апоптозом и гибелью нейронов.

Можно предположить, что даже умеренные экситотоксические эффекты могут приводить к развитию нейродегенеративных изменений той или иной степени. В свете этих представлений становится очевидным, что метаболическая основа алкогольной энцефалопатии формируется в период не алкогольной интоксикации, а острой отмены алкоголя. Отсутствие лечения абстинентных состояний или неадекватная терапия приводят (при взаимодействии с другими факторами) к развитию таких осложнений синдрома отмены, как судорожные припадки и алкогольный делирий, а в более тяжелых случаях — к энцефалопатии Вернике или корсаковскому психозу. При этом, по-видимому, действие отмеченных нейрометаболических факторов (дефицита тиамина и других витаминов,

снижения внутримозгового содержания ГАМК, возбуждающих эффектов глутамата) не является достаточным для развития тяжелой алкогольной энцефалопатии. Возникновение последней возможно лишь у лиц с высокой продолжительностью злоупотребления алкоголем, при наличии выраженных нейроорганических изменений и сопутствующих висцеральных заболеваний. Кроме того, определенное значение придается генетически обусловленной чувствительности нервной ткани к дефициту тиамина и другим, связанным со злоупотреблением алкоголем нейрометаболическим сдвигам [5].

### Вопросы систематики

Современная и практически исчерпывающая классификация психотических и дементных состояний у больных алкоголизмом, представленная Н.Г. Шумским [6], включает различные варианты алкогольного делирия, алкогольные галлюцинозы, бредовые психозы, острые и хронические (в том числе редкие) формы алкогольных энцефалопатий [6].

Многолетнее клиническое наблюдение неотложных состояний у больных алкоголизмом и анализ современных патогенетических гипотез острых алкогольных расстройств позволяет нам предложить понятие *алкогольной болезни мозга* (АБМ) как совокупности психических и неврологических нарушений, возникающей вследствие злоупотребления алкоголем и включающей различные типы металкольных психозов, алкогольные энцефалопатии и алкогольное слабоумие.

АБМ представляет собой единый церебральный патологический процесс, отличающийся выраженным клиническим полиморфизмом.

Следует отметить, что представление о клинико-патогенетическом единстве металкольных психозов не претендует на новизну. Точки зрения, близкие к высказываемой здесь, ранее приводились в работах Н.Г. Шумского, R. Wyss и других авторитетных исследователей [6, 8].

Кроме перечисленных форм металкольных психических расстройств, облигатным инициальным этапом АБМ является синдром отмены алкоголя.

На тесную клинико-психопатологическую взаимосвязь синдрома отмены алкоголя (алкогольного похмельного синдрома) и алкогольного делирия и, более того, на сложность четкого разграничения этих состояний указывал еще С.Г. Жислин [3]. Блестящие описания С.Г. Жислиным постепенного закономерного «вызревания» белой горячки в структуре алкогольного похмельного синдрома, впервые представленные еще в 1932 г., недостаточно оцененные соотечественниками и полностью проигнорированные зарубежными исследователями, не утратили своей актуальности и в наши дни.

К числу неврологических проявлений АБМ следует также относить судорожные припадки, осложняющие синдром отмены алкоголя или развивающиеся в структуре других клинических форм АБМ — алкогольного делирия, энцефалопатии Вернике и корсаковского психоза.

При существующем многообразии типологических вариантов и стадий АБМ ее клинические формы могут быть подразделены на две основные категории: типичные и атипичные.

*Типичные формы АБМ* включают синдром отмены алкоголя, пароксизмальные расстройства, классические варианты белой горячки, энцефалопатию Вернике и корсаковский психоз. Отдельные формы этих расстройств мо-

гут закономерно сменять одна другую у одного и того же пациента (как правило, в порядке приведенного здесь перечисления). Общей характеристикой этих форм является преобладание экзогенной психопатологической симптоматики, которая (при неблагоприятном течении процесса) сменяется психоорганической симптоматикой. Особенностью типичных форм АБМ является также сочетание психических и неврологических расстройств. Типичные формы металкольных психозов характеризуются более высокой летальностью по сравнению с атипичными.

*Атипичные формы АБМ* представлены алкогольными психозами эндоформного типа, в том числе психотическими состояниями шизоформного и параноидного спектров: онейроидным делирием и другими атипичными вариантами белой горячки, острыми и хроническими алкогольными галлюцинозами, алкогольным бредом преследования, алкогольным бредом ревности. Неврологические симптомы в структуре атипичных металкольных психозов незначительны или отсутствуют. Исход в энцефалопатию со стойкими когнитивными нарушениями органического типа, а также летальные исходы нехарактерны для атипичных металкольных психозов. Это свидетельствует о меньшей степени органического церебрального поражения при этих формах АБМ по сравнению с типичными металкольными психозами.

Было бы логичным предположить, что выраженные различия психопатологических проявлений и динамики типичных и атипичных форм металкольных психозов объясняются различием патогенетических механизмов, лежащих в основе их развития. Если в основе патогенеза типичных форм АБМ лежат охарактеризованные выше нейрометаболические расстройства и изменение функционирования нервной ткани, то в развитии атипичных психозов, наряду с нейрометаболическими нарушениями, значительную роль, по-видимому, играют генетические и конституциональные факторы, предрасполагающие к эндоформному психопатологическому реагированию при неблагоприятном экзогенном воздействии на мозг.

Предлагаемое нами разделение отдельных форм АБМ на две основные группы в определенной степени соответствует точке зрения А.А. Портнова (2004 г.), полагающего, что все металкольные психозы, развивающиеся вне классического алкогольного делирия, отражают наличие шизофренической конституции (по нашему мнению, в части случаев возможна постановка вопроса не о шизофренической, а о паранойальной конституции у лиц с атипичными металкольными психозами).

Отдельные стадии и формы АБМ подчас трудно поддаются разграничению, что отражает отмеченный выше целостный характер этого церебрального процесса. В ряде случаев почти невозможно отделить тяжело протекающий делирий от формирующейся на его основе энцефалопатии Вернике. Сложность разграничения энцефалопатии Вернике и острых форм корсаковского болезни подтверждает правомерность нередкого использования в зарубежной литературе термина *синдром Вернике—Корсакова*.

Особое значение для клинической практики имеют вопросы прогноза АБМ. Мы считаем, что одним из наиболее достоверных критериев неблагоприятных течения и исхода психозов является смещение соотношения между психопатологическими и неврологическими симптомами в сторону преобладания последних. Наиболее благоприятными в прогностическом смысле являются случаи *delirium tremens*, клинические проявления которых практи-

чески истощаются психопатологической симптоматикой, а неврологическая симптоматика сводится к вегетативным расстройствам (пусть и бурно протекающим). Даже острейшие формы алкогольной белой горячки с крайне обильными галлюцинаторными расстройствами и тяжелым психомоторным возбуждением, не имеющие выраженных неврологических расстройств и висцеральных осложнений, при адекватном лечении почти не представляют опасности неблагоприятного исхода.

Известно, что высокая острота течения психопатологических синдромов, наряду с другими признаками, является критерием хорошего прогноза в психиатрии. Чем острее, например, развиваются психозы у больных шизофренией, тем более благоприятным является прогноз болезни в целом.

Одним из основных признаков ухудшения прогноза металкольных психозов служит смена делириозного помрачения сознания простым (так называемым количественным) снижением его уровня по типу оглушения или сопора. Еще более грозным признаком является трансформация делириозного помрачения сознания в аментивное.

Если стойкая горячая бессонница сменяется сонливостью, а двигательное неистовство — вялостью или возбуждением в пределах постели, можно констатировать переход делирия в неблагоприятную стадию острой энцефалопатии, требующую принципиального изменения лечебных мероприятий в связи с возникновением серьезной угрозы жизни больных.

#### Патогенетические подходы к лечению

Рациональная терапия металкольных расстройств включает два основных направления:

1) нейрометаболическая коррекция с восполнением дефицита тиамин и других веществ, необходимых для нормального функционирования нервной ткани (*воздействие на алиментарный фактор патогенеза АБМ*);

2) влияние на психопатологическую симптоматику путем использования препаратов ГАМКергического действия и антагонистов NMDA-рецепторов (*воздействие на глутаматергический фактор патогенеза АБМ*).

Главным компонентом *нейрометаболической терапии* является парентеральное введение тиамин в суточной дозе 100–300 мг. При тяжелых формах полинейропатии (например, при алкогольной болезни бери-бери) и при энцефалопатии Вернике (а также при угрозе ее развития) суточная доза тиамин может достигать 500 мг. В связи с тем, что тиамин относится к водорастворимым витаминам и его избыток быстро экскретируется почками, при использовании повышенных доз предпочтительно не однократное, а дробное введение вещества в течение суток. Наряду с тиамином вводятся другие витамины, в первую очередь витамины группы В и аскорбиновая кислота.

Не менее важным является восполнение дефицита ионов калия и магния.

Систематическое злоупотребление алкоголем, особенно если оно сопровождается нарушениями питания, часто проявляется дефицитом белка. В отличие от дефицита витаминов и электролитов, восполнение дефицита белка путем парентерального введения протеинов или отдельных аминокислот не производится, так как подобные меры могут спровоцировать развитие острой энцефалопатии.

Воздействие на психопатологическую симптоматику острых алкогольных расстройств включает использование ГАМКергических лекарственных средств, в том числе

производных бензодиазепина, барбитуратов и клонидина. Большое значение в купировании острых алкогольных расстройств придается также противосудорожным средствам. Наряду с карбамазепином и вальпроатами с этой целью все чаще используются антиконвульсанты нового поколения — ламотриджин и топирамат.

Патогенетически обоснованным в купировании острых металкольных расстройств считается использование адренергических средств (α-адреноблокаторов и α<sub>2</sub>-адреномиметиков) и антагонистов кальция [2].

Одним из наиболее перспективных подходов к лечению АБМ является использование антагониста NMDA-рецепторов мемантина. Выступая в роли антагониста глутамата, мемантин способен успешно воздействовать на глутаматергический компонент металкольных расстройств и проявлять, таким образом, свойства нейропротектора. Своевременное назначение мемантина, как показывают наши собственные отдельные и пока немногочисленные наблюдения, способно в значительной степени улучшить течение и прогноз АБМ, в том числе таких тяжелых ее форм, как энцефалопатия Вернике.

Формирование корсаковского синдрома служит показанием для назначения ингибиторов холинэстеразы, в том числе донепезила и галантамина.

Главным принципом лечения АБМ (наряду с выбором патогенетически обоснованной стратегии) является своевременное проведение лечебных мероприятий. Назначение тиамин и ГАМКергических лекарственных препаратов на самой ранней стадии болезни — при отмене алкоголя — способно предупредить развитие осложнений абстинентного состояния (например, судорожных припадков). Своевременная адекватная терапия каждой из стадий АБМ дает возможность предотвратить развитие последующих стадий или, по крайней мере, смягчить их проявления, что позволяет уменьшить риск неблагоприятного течения процесса с исходом в корсаковский психоз или алкогольное слабоумие и повысить выживаемость больных.

В лечении металкольных расстройств необходимо следовать «принципу очередности». Распространенной ошибкой в лечении неотложных состояний у больных алкоголизмом является первоочередное проведение капельной инфузии без предшествующего назначения нейрометаболических и ГАМКергических лекарственных средств. Основной терапевтической мишенью АБМ служит не интоксикация метаболитами алкоголя или другими веществами, а описанные выше обменные нарушения в ткани ЦНС, клиническим следствием которых являются психические и неврологические симптомы металкольных расстройств. Простая инфузия плазмозамещающих растворов (особенно растворов глюкозы) не приводит к уменьшению проявлений АБМ, а в ряде случаев способствует ухудшению состояния больных. Поэтому в первую очередь пациентам с острыми алкогольными расстройствами назначаются тиамин и производные бензодиазепина (действие которых может дополняться барбитуратами, антиконвульсантами, адренергическими препаратами и антагонистами кальция) и лишь затем проводятся внутривенные инфузионные процедуры.

Необходимо принимать во внимание, что при нарастании удельной доли неврологических расстройств в структуре психопатологических синдромов и формировании энцефалопатии ведущая роль в лечении придается тиамину и мемантину. Развитие у больных амнестическо-

го симптомокомплекса может также представлять показания для назначения антихолинэстеразных средств. Препараты ГАМКергического действия при переходе процесса в энцефалопатическую стадию должны отменяться в связи с их способностью усугублять когнитивный дефицит. У больных с энцефалопатией эти препараты могут применяться в минимально достаточных количествах лишь при наличии специальных показаний (например, судорожных припадков).

Дискуссионным вопросом клинической наркологии является целесообразность применения нейролептиков в лечении металкольных психозов. Нейролептики, в отличие от препаратов нейрометаболического, ГАМКергического и глутаматергического действия, являются не патогенетическим, а симптоматическим средством лечения АБМ. Применение нейролептиков может приводить к угнетению гемодинамики, нарушению микроциркуляции и усилению трофических нарушений у лиц с металкольными психозами.

Мы считаем целесообразными следующие принципы нейролептической терапии АБМ:

1) применение нейролептиков для симптоматического воздействия на психотическую симптоматику допустимо при недостаточной эффективности патогенетических подходов к лечению;

2) чем больше в клинической картине выражена неврологическая симптоматика, тем в большей степени нейролептики противопоказаны больным;

3) нейролептики являются необходимым средством лечения атипичных металкольных психозов и в значи-

тельно меньшей степени показаны для типичных форм АБМ;

4) предпочтителен выбор препаратов с отсутствием антихолинергической активности, минимальным каталептогенным и гемодинамическим влиянием.

### Список литературы

1. Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э. Нейрофармакология антагонистов NMDA-рецепторов. — СПб.: Невский диалект, 2000. — 296 с.
2. Волчегорский И.А., Мельник В.И. Сравнительный анализ эффективности средств медикаментозного купирования алкогольного абстинентного синдрома// Российский психиатрический журнал. — 2004. — № 6. — С. 15—19.
3. Жислин С.Г. Очерки клинической психиатрии. — М.: Медицина, 1965. — 319 с.
4. Орловская Д.Д. Структурно-функциональные основы деятельности мозга: Руководство по психиатрии. В 2-х томах/ Под ред. А.С. Тиганова. — М.: Медицина, 1999. — Т. 2. — С. 110—126.
5. Сиволап Ю.П. Современное состояние учения С.С. Корсакова об алкогольном полиневритическом психозе// Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. — 2004. — Т. 104, № 11. — С. 74—78.
6. Шумский Н.Г. Алкогольные (металкольные) психозы: Руководство по психиатрии. В 2-х томах/ Под ред. А.С. Тиганова. — М.: Медицина, 1999. — Т. 2. — С. 304—338.
7. Thomson A.D., Cook C.C.H., Touquet R., Henry J.A. The royal college of physicians report on alcohol: guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and emergency department// Alcohol. — 2002. — Vol. 37, № 6. — P. 513—521.
8. Wyss R. Клиника алкоголизма/ Клиническая психиатрия. — М.: Медицина, 1967. — С. 166—191.

### ALCOHOL BRAIN DISEASE: TYPOLOGY, PATHOGENESIS, AND TREATMENT APPROACHES

SIVOLAP YU.P.

*On the basis of clinical observation, analysis of pathogenesis hypotheses, and contemporary typology of alcohol psychoses the concept of alcohol brain disease (ABD) including typical and atypical forms was proposed. It was assumed that the specific neurometabolic disturbances form the basis of the typical variants of ABD while the constitutional predisposition plays a main role in the forming of the atypical ones. The principles of rational treatment of ABD were considered.*