**О клинико-биологических корреляциях при алкоголизме**

А.Ю. Магалиф

К настоящему времени накоплено огромное количество данных о клинических проявлениях алкоголизма, они разнообразно систематизированы и классифицированы. Корреляции клиники с биологическими исследованиями изучены по таким критериям как пол, возраст, типы личности, наследственность, расовая и внутрирасовая принадлежность, сопутствующие психические заболевания и пр. Понятно, что уделить внимание всему этому в одной лекции невозможно. Я остановлюсь на тех клинико-биологических корреляциях, которые достаточно универсальны и имеют значение для диагностики и частично для терапии. Мы не будем также обсуждать клинико-токсикологические проблемы, лежащие в основе алкогольной болезни организма, т.к. эта тема чрезвычайно обширна. Здесь мы постараемся проследить последовательность развития алкогольной зависимости с момента первых введений в организм этилового спирта (этанола, алкоголя). Благодаря своим физико-химическим свойствам этиловый спирт легко проникает через мембраны (оболочки) клеток, гемато-энцефалический барьер и добирается до мозга. Фармакодинамика этанола такова, что до 90% его всасывается в тонком кишечнике, поэтому равномерное распределение спирта в тканях, в том числе в мозге, достигается с задержкой. Например, выпитые натощак 40 мл спирта (100 мл водки) создают максимальную концентрацию в мозге только через 30-40 минут. Для того, чтобы вызвать опьяняющий, эйфоризирующий эффект необходимо воздействовать на рецепторный аппарат нейронов. В отличие от наркотиков, имеющих к соответствующим рецепторам высокое сродство (например, наркотики опийной группы) молекулы алкоголя не воздействуют непосредственно на рецепторы, а пропитывают липидный слой мембраны нейрона, разжижают её, вызывая процесс флюидизации. В разрыхлённой мембране рецептор утрачивает опору, его конформация изменяется, нейрон реагирует и возникает опьянение.

Соотношение разовой дозы алкоголя и степени опьянения у конкретного человека отражает исходную острую мембранную (нейрональную) толерантность.

До 90% выпитого алкоголя окисляется в печени с помощью двух ферментов: алкогольдегидрогеназы (АДГ) и ацетальдегиддегидрогеназы (АлДГ). В случае сравнительно редкого употребления алкоголя скорость окисления его однократной дозы определяется по формуле: 100 мг спирта на 1 кг веса тела в час у мужчин и соответственно 85 мг у женщин. При повторных употреблениях алкоголя скорость его окисления может увеличиваться за счёт «разгонки» ферментов. Таким образом, способность печени нейтрализовать токсическое действие разовой дозы этанола отражает острую исходную ферментную толерантность. В процессе окисления алкоголя выделяется большое количество энергии (7,1 – 7, 5 ккал из одного грамма), которая эффективно используется тканями.

Экспертами разных стран определены безопасные суточные дозы абсолютного этанола для здорового взрослого человека, которые колеблются от 16 г до 40 г, редко до 60 г.

Определив схематично исходные позиции, перейдём к рассмотрению формирования зависимости. Любое употребление алкоголя в качестве психотропного средства предполагает получение психофизиологического комфорта. Он обеспечивается сочетанием трёх эффектов этанола: седативного, эйфоризирующего и энергизирующего. Они, в свою очередь, основываются на способности алкоголя влиять на нейромедиаторы и на его высокой теплотворности. Многократные повторные употребления алкоголя, активизируя вознаграждающую, подкрепляющую систему мозга (она была открыта в 50-х годах 20-го века), вызывают привыкание к нему. Постепенно базисное чувство комфорта «обрастает» обонятельными и вкусовыми ощущениями, обстановкой употребления, обычаями, привычками и пр. Совокупность всех этих ощущений и привычек формирует алкогольную доминанту, во многом определяющую образ жизни и получившую название «психическая зависимость». Алкогольная доминанта, являясь одной из самых сильных, легко преодолевает один за другим морально-этические барьеры. О влиянии на это таких биологических факторов как возраст, типы личности, конституциональные особенности сказано и написано очень много, не будем на этом останавливаться.

Регулярное стремление получить психофизиологический комфорт требует повышения доз алкоголя. Это обусловлено главным образом ростом нейрональной толерантности. Сопротивляясь алкогольной интоксикации, организм укрепляет мембрану нейрона с помощью увеличения содержания в ней холестерина и изменением структуры фосфолипидного слоя. В результате, разжижение мембраны сменяется ригидностью, прежние дозы этанола не могут «включить» нейрон и, соответственно, не вызывают желаемого эффекта. Необходимость употребления всё более высоких доз алкоголя способствует активизации этанолокисляющей системы организма и, в первую очередь, АДГ и АлДГ. В результате начальная мощность этого «заводика по переработке спирта» возрастает в несколько раз. Скорость увеличения общей толерантности к этанолу конечно зависит от разных причин (вес тела, частота употребления и пр.), однако установлено, что главным фактором здесь выступает наличие у индивидуума наследуемой сверхактивной АДГ. Уже давно замечено, что высокотолерантная к алкоголю группа является основным поставщиком больных алкоголизмом. По некоторым исследованиям высокая толерантность к алкоголю обнаружена у 40% детей больных алкоголизмом против 10% детей лиц, не страдающих этой болезнью. Установлено также, что высокая толерантность в 20 лет коррелирует с алкоголизмом в 35 лет. По нашим данным более 50% больных второй стадией алкоголизма, обратившихся за помощью, имели наследственную отягощённость по этому заболеванию, и более 40% из них – начальную высокую толерантность.

Постепенно общая устойчивость к алкоголю приобретает постоянный характер, образуется некое плато максимальной величины потребляемого спирта в сутки, независимо от вида напитка. Я называю эту величину этаноловым эквивалентом (эт/экв). Радикальное изменение в клинике алкогольной зависимости возникает при достижении постоянного употребления 200 г эт/экв в сутки и выше. Именно в это время начинаются все драматические события болезни: появляются стойкая утрата дозового и ситуационного контроля, изменённые формы опьянения – амнезия, агрессия, поступки с искажённой мотивацией и пр. На этой же дозе формируется абстинентный синдром и переход во вторую стадию болезни. Наши данные показали, что 95% всех обратившихся к врачу больных достигли указанного уровня устойчивой (хронической) толерантности к алкоголю. 5% составили пациенты с начальной очень низкой толерантностью, среди которых были женщины, соматически ослабленные, а также пациенты, отягощённые органическими расстройствами центральной нервной системы. Хроническая толерантность у них достигала 120-170 г эт/экв. Очень важно, что при достижении хронической толерантности от 200 г эт/экв и выше человек навсегда утрачивает возможность стабильно употреблять меньшие дозы алкоголя. Некий механизм, сформированный в вознаграждающей системе мозга, системе положительного подкрепления, даже через много лет «заставит» употреблять алкоголь в «зафиксированной» дозе.

В механизме потери дозового контроля основную роль играет так называемая критическая (запускающая) доза алкоголя, которая соответствует концентрации этанола в головном мозге. Она бывает двух видов: разовая и кумулятивная. Первая возникает в процессе однократного употребления алкоголя после перерыва не менее двух-трёх дней. В среднем она соответствует 100-150 г эт/экв, выпитых в течение одного часа. Её «запускающее» действие зависит от разных условий: предварительный приём пищи, наличие или отсутствие усталости, эмоционального напряжения и пр.

Вторая развивается в результате суммирования следовых реакций сравнительно небольших доз алкоголя (40-60 г эт/экв) выпиваемых ежедневно и не вызывающих потери дозового контроля. После нескольких дней благополучного употребления этанола, обычно накануне выходных неожиданно исчезает контроль дозы и возникает выраженное опьянение. Сдерживающий психологический фактор срабатывает далеко не всегда.

Особенно заметны клинико-биологические корреляции во второй стадии алкоголизма. Алкогольный абстинентный синдром (ААС) практически целиком обусловлен грубым изменением гомеостаза организма. Механизм его детально изучался, однако ни одна из существующих теорий полностью не может его объяснить. Ни медиаторная теория (например, роль мозгового дофамина), ни метаболическая теория, основанная на роли эндогенного алкоголя и ацетальдегида как регулятора тканевого дыхания, ни ферментная не объясняют всю феноменологию клиники ААС и мгновенного терапевтического эффекта небольших доз этанола. Не будем пытаться объяснить это и мы. Отметим лишь, что на основе этих теорий были разработаны некоторые методики, позволившие более качественно купировать ААС, например, применение дофаминоблокаторов и янтарной кислоты. В целом же терапия ААС остаётся сугубо симптоматической.

Остановимся на роли алкоголя как главного энергетического продукта во время запоя. Мои многолетние наблюдения показали, что в практическом плане клиническое разделение запоев на истинные и псевдозапои не очень существенно. Гораздо более важно, протекает ли запой с приёмом пищи или без него. Широко известно, что у многих больных после первых же доз алкоголя исчезает аппетит, и приём пищи полностью прекращается. Иногда это происходит на второй или третий день запоя. Запой развивается, так сказать, по «голодной» схеме. Удивительно, но человек, не принимающий пищи, сохраняет относительную активность и работоспособность. При этом можно отметить интересный феномен: если есть возможность беспрепятственного употребления алкоголя, то наиболее комфортно такому больному выпивать небольшими порциями через равные промежутки времени. Эти дозы и промежутки соответствуют скорости окисления и элиминации спирта согласно формуле, упомянутой вначале, но с поправкой на коэффициент «разгонки» ферментов. Обычно при этом окисляется в среднем 20-30 г этанола в час, что соответствует, например, 50-70 г водки или бутылке пива. За сутки такого потребления алкоголя в дозе 200-300 г эт/экв организм получает значительно больше половины необходимой для жизни энергии. Однако «голодный» запой вечно продолжаться не может, так как, во-первых, организм лишается «строительных материалов» (белков, микроэлементов, витаминов), а, во-вторых, нарастает ацетальдегидная тканевая интоксикация и гипоксия. В среднем такие запои длятся от 3-х до 7 дней. Выход из них обычно тяжёлый и его продолжительность в днях иногда приравнивается к продолжительности самого запоя.

Иначе протекают запои с потреблением пищи. Имеются 2 варианта таких запоев. Первый по продолжительности хотя и может значительно превосходить «голодные» запои, однако всё же заканчивается в пределах месяца. Употребление алкоголя часто сдвигается ко второй половине дня. В конце запоя аппетит снижается. Главными причинами прекращения запоя являются стойкая «усталость» от пьянства и снижение работоспособности. ААС протекает гораздо легче, с меньшей выраженностью сомато-неврологических расстройств, чем при «голодных» запоях.

Второй вариант этих запоев характеризуется постепенным переходом на постоянное, многодневное, многомесячное и даже многолетнее практически ежедневное употребление алкоголя в дозах 200-400 г эт/экв. Фактически – это полностью сформированный алкогольный образ жизни. Все эти больные обладают высокой изначальной толерантностью к этанолу. За счёт подавления алкоголем центра насыщения им присущ большой аппетит, а благодаря низкому окислению жиров и углеводов – избыточный вес. Есть устойчивое мнение о том, что эта группа людей страдает не алкоголизмом, а бытовым пьянством, поскольку у них отсутствует ААС. Однако помимо алкогольной деградации личности у этих больных можно обнаружить и абстинентный синдром. Просто в его клинике значительно уменьшен удельный вес сомато-неврологических расстройств, но отчётливо выступают типичные для ААС нарушения сна и аффективные расстройства в виде постоянной раздражительности и дисфории. Здесь можно провести аналогию с абстинетным синдромом при гашишизме. Там тоже нет выраженного сомато-неврологических расстройств, а преобладают нарушения аффекта.

Как известно, в 3-ей стадии алкоголизма происходит катастрофический развал личности, всего организма и социального статуса. Однако анализ работ, посвящённых этой стадии, показал, что наиболее специфичным признаком её является резкое снижение ферментной толерантности в сравнительно молодом возрасте в сочетании с постоянным влечением к алкоголю. По-видимому, происходит падение активности не только АДГ печени, но и мозга. Этим обусловливается продолжительное опьянение даже от небольших доз алкоголя.

Говоря о клинико-биологических корреляциях, следует упомянуть об одном малопонятном феномене. По нашим наблюдениям около 40% всех рецидивов в первый год терапевтической ремиссии возникают с интервалами, кратными приблизительно трём месяцам. Влечение к алкоголю при этом носит компульсивный характер. Попытки объяснить эти рецидивы психологическими причинами не удаются. Было многократно проверено, что психологическая ситуация, которую пациент считает причиной, была недавно гораздо серьёзнее, но не вызвала срыва. Обращаясь за советом к различным специалистам по биохимии и нейрофизиологии, я получил их мнение о том, что биологической причиной этого феномена могут являться: колебания концентрации эндогенного этанола и активности этанолокисляющих ферментов; периоды жизни некоторых белков; хроно-биологические циклы организма и пр. Доказать подобные гипотезы в клинических условиях, так сказать, in vivo, по-моему, невозможно.

В качестве практических рекомендаций следует посоветовать обращать внимание пациентов и его близких на возможность таких рецидивов, а для их профилактики соблюдать режим питания, сна, принимать симптоматическое лечение.

В настоящее время в связи с социальными переменами, постоянными психологическими нагрузками большую популярность получило практически ежевечернее употребление крепких и слабоалкогольных напитков в количестве 80-120 г эт/экв. В выходные дни эта доза может повышаться. С точки зрения клинико-биологических корреляций происходит следующее. Этиловый спирт, оказывая положительный седативный эффект, одновременно сильно воздействует на структуру ночного сна. Уже давно установлено, что активность мозга во время ночного сна больше, чем в бодрствовании, что сам ночной сон отнюдь не только отдых, а некая «другая жизнь» мозга. Качество ночного сна определяется наличием примерно 5-ти полноценных циклов, включающих фазы медленного и быстрого сна. Только в этом случае мозг подготовлен к последующим нагрузкам. Установлено также, что этанол грубо нарушает стройную организацию сна, в частности углубляя стадии медленного сна с последующей их полной депривацией. Кроме того, поздний приём алкоголя приводит к гипоксии мозга. Результатом этого является снижение работоспособности, быстрая астенизация с нарушением внимания, раздражительностью и, как следствие, повторное употребление алкоголя в качестве универсального, но патологического адаптогена. Таким образом, формируется порочный круг. Кроме того, регулярное употребление алкоголя как седативного средства для пресловутого «снятия стресса» неуклонно подавляет естественную устойчивость к эмоциональным и физическим нагрузкам. Это, в свою очередь, приводит к значительному снижению порога эмоционального реагирования и продолжению злоупотребления алкоголем.

В заключение несколько слов о специфической биологической терапии алкоголизма. К сожалению, можно констатировать, что, несмотря на огромные усилия, нейро- и психофармакология к настоящему времени не создали ни одного препарата центрального действия, способного стойко устранить сформировавшуюся хроническую мембранную (нейрональную) толерантность к алкоголю. Все широко используемые лекарства, влияющие на многочисленные звенья патогенетической цепи алкоголизма, действуют опосредованно и необходимы лишь для комплексной терапии и поддержания ремиссии. Только два препарата, применяемые в мировой практике с начала 90-х годов, имеют относительно специфическое, но, к сожалению, нестойкое воздействие на центральный механизм алкогольной зависимости. Это препараты «Налтрексон» и «Акампросат». Первый, являясь специфическим антагонистом опиоидных рецепторов мозга, широко применяется для поддержания ремиссии при опийной наркомании. Его использование при алкоголизме обусловливается участием этих рецепторов в формировании механизма влечений, а косвенно в механизмах перекрёстной зависимости психоактивных средств. Действительно на фоне налтрексона иногда значительно снижается эйфоризирующее действие этанола, уменьшается влечение к нему, меняется клиника опьянения. При ежедневном приёме налтрексона уменьшается частота употребления алкоголя. К сожалению, все эти эффекты исчезают вскоре после прекращения его применения.

Механизм центрального антиалкогольного действия акампросата до конца не изучен. Считается, что он связан с тропностью препарата к ГАМК-эргической и глутаматэргической системам мозга. Результаты его применения напоминают то, что наблюдается и при курсовом лечении налтрексоном: больные в целом пьют реже и меньше. По некоторым литературным данным можно судить о том, что ремиссия после окончании лечения акампросатом сохраняется продолжительное время.

**Список литературы**

Успенский А.Е. /Токсикологическая характеристика этанола// Итоги науки и техники. Токсикология. – М. – 1984 – Т. 13 – с. 6-56.

Нужный В.П. / Механизмы и клинические проявления токсического действия алкоголя. //Руководство по наркологии./ Под ред. чл.-корр. РАМН проф. Н.Н. Иванца. – Медпрактика – М., 2002 – Т.1.- 443 с. – с.74-93.

Wise Roy A. /Addiction becomes a brain disease // Neuron. – 2000. – 26, №1. – с.74-33.

Nille Urs / Zur Neurobiologie des Alkoholismus// Abhaengigkeiten. – 2000. – 6, №3. – с.27-31.

Schuckit M.A. / Genetic studies reveal several “types” of alcoholism // Brown Univ. Dig. Addict. Theory and Appl. – 1999. – 18, №11. – с.5.

С.И. Головко, С.Ю. Зефиров, А.И. Головко, Л.С. Шпиленя, Ю.А. Некрасов. /Акампросат – новое лекарственное средство для лечения алкоголизма. (Обзор). //Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2000. - №3. – с.70-73.

Swift R.M., Whelihan W., Kuznetsov O., Buongiorno G., Hsuing H. / Naltrexone – induced alterations in human ethanol intoxication. // Am – J – Psychiatry. – 1994. – 10.