

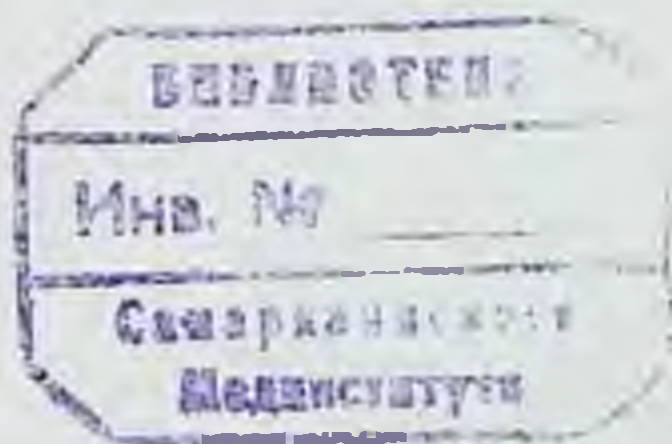
Министерство здравоохранения РСФСР
МОСКОВСКИЙ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПСИХИАТРИИ

На правах рукописи

Е. И. СКУГАРЕВСКАЯ

**АФФЕКТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА И УРОВЕНЬ
БИОГЕННЫХ АМИНОВ У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМ АЛКОГОЛИЗМОМ**

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук



Москва, 1968

Министерство здравоохранения РСФСР
МОСКОВСКИЙ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПСИХИАТРИИ

На правах рукописи

Е. И. СКУГАРЕВСКАЯ

АФФЕКТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА И УРОВЕНЬ
БИОГЕННЫХ АМИНОВ У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМ АЛКОГОЛИЗМОМ

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва, 1968

Работа выполнена в республиканской психиатрической больнице в г. Минске (главный врач А. И. Бортницкий), биохимические исследования проведены на кафедре общей химии Минского медицинского института (заведующий кафедрой — кандидат химических наук, доцент Э. А. Бандарин).

Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор И. И. Лукомский, доктор медицинских наук, профессор Л. И. Ландо.

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор И. В. Стрельчук.

Доктор медицинских наук, профессор В. И. Добрынина.

Автореферат разослан «7» января . . . 1969 г.

Защита диссертации состоится «19» февраля 1969 г. в Московском научно-исследовательском институте психиатрии Министерства здравоохранения РСФСР.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института.

Адрес института: г. Москва, Потешная ул., д. 3.

Одним из основных направлений в изучении алкогольной наркомании является выяснение патогенетических факторов, принимающих участие в формировании клиники этой болезни, определяющих закономерности течения и дающих теоретические предпосылки для терапевтических рекомендаций.

Клиника алкоголизма воспроизводит модели многих психопатологических состояний, наблюдаемых в картине других психических заболеваний, но всегда накладывает свой отпечаток. Совершенно очевидно, что причина структурной общности отдельных синдромов для различных по своей этиологии и патогенезу болезней кроется в том, что на определенных этапах и стадиях болезни в процесс вовлекаются одни и те же системы регуляции физиологических функций. В связи с этим изучение особенностей управления этих функций закономерно требует учета комплекса причин, влияющих на остроту и прогрессивность течения болезни и конечные результаты лечения.

Интерес исследователей к аффективным расстройствам, наблюдаемым при хроническом алкоголизме, обусловлен как эйфоризирующим действием алкоголя во время эпизодических приемов, так и значением аффективных сдвигов в формировании влечения к алкоголю. (И. В. Стрельчук, И. И. Лукомский, Margones, Reichard, Williams и др.). Наряду с этим серьезного внимания заслуживают удельный вес и степень выраженности аффективных расстройств в различные периоды течения хронического алкоголизма и их зависимость от комплекса многообразных факторов.

На всех этапах течения хронического алкоголизма — в предзапойный период, в процессе запоя, во время абстинентных проявлений, «протрагированного астенического абстинентного синдрома», в структуре патологического развития личности, на стадии алкогольной энцефалопатии и даже в состоянии алкогольного опьянения, носящего эпизодический характер, существенное место занимают аффективные сдвиги, которые в ряде случаев определяют особенности поведения и состояния больного.

Место и значение аффективных расстройств в клинике хронического алкоголизма широко обсуждается (И. И. Лукомский, Д. Д. Федотов, Б. М. Сегал, Э. Ю. Миссионжник, С. Г. Свиинников, Glasobini, Izikowitz, Wegmann и др.), однако, эта проблема продолжает оставаться далекой от своего разрешения. В лите-

ратуре до сих пор нет единого мнения по вопросу о том, какое значение следует придавать состоянию эрго и трофотропной систем и аффективным нарушениям в выработке тактики терапевтического вмешательства при хроническом алкоголизме.

В последние годы внимание многих исследователей привлечено к изучению действия алкоголя на организм как психофармакологического средства (Hoff, Mayfield, Allen и др). В этом плане изучаются и сопоставляются механизмы действия алкоголя и ряда психотропных средств на обмен биогенных аминов. Такой подход к проблеме обусловлен частично установленной, частично гипотетической зависимостью, существующей между направленностью функционального состояния симпато-адреналовой системы и аффективными расстройствами. Проведенные в этом направлении исследования обнаружили определенную заинтересованность и взаимосвязь между уровнем биогенных аминов и аффективной патологией. В психофармакологическом аспекте было доказано, что ряд психотропных средств, способных вмешиваться в обмен биогенных аминов, избирательно действует на те или другие расстройства аффективной сферы.

На основе этих исследований Schildkraut и др. сформулировали катехоламинную гипотезу аффективных расстройств.

Хотя проблема обмена биогенных аминов и их физиологических функций в настоящее время широко обсуждается, а круг вопросов, связанных с ней, продолжает расширять свои границы, однако, все еще ощущается недостаточность фактических данных, позволяющих устанавливать клинко-биохимические параллели между функцией вегетативной нервной системы и клиническими проявлениями болезни.

Эмпирическое применение ряда активных методов лечения с их избирательным отношением к определенным звеньям обмена биогенных аминов еще пока опережает наши знания о состоянии обмена этих аминов на различных этапах болезни.

В настоящее время подвергается широкому обсуждению взаимосвязь между эмоциональными проявлениями и функциональным состоянием гипоталамуса, трофотропной и эрготропной систем, которые интегрируют автономные соматические и психические функции (Н. И. Гращенков, Э. Гельгорн, Дж. Луфборроу, Г. Н. Кассиль, А. М. Утевский, А. М. Бару, А. М. Вейн, Hess и др.).

При наличии значительного количества работ по определению содержания биогенных аминов и их метаболитов в биологических жидкостях при хроническом алкоголизме (Fleetwood, Diethelm, Feldstein et al., Abelin, Hergen, Berli, Б. М. Сегал, Л. И. Ландо, С. Г. Свининников и др.) многообразии клинических проявлений, вызываемых хронической алкогольной интоксикацией, тонкие нюансы изменений в эмоциональной сфере, их динамичность оставляют открытым путь для дальнейших поисков.

Основной целью нашего исследования явилось установление возможных корреляций между особенностями аффективных проявлений на различных этапах течения хронического алкоголизма и состоянием обмена биогенных аминов. При этом было учтено значение эмоционального компонента алкогольного абстинентного синдрома, этого «перекрестного пункта алкогольной патологии», по определению С. Г. Жислина.

Было подвергнуто динамическому клинико-лабораторному обследованию 124 больных хроническим алкоголизмом (мужчины) в условиях наркологического стационара. Анамнестические данные изучались с использованием видоизмененных карт обследования № 2, разработанных Б. М. Сегалом. Обследованные нами больные хроническим алкоголизмом относились в основном ко 2—3 стадиям (по И. В. Стрельчуку, А. А. Портнову). План обследования включал учет различных дополнительных вредностей и их влияния на характер течения болезни, изучался вопрос о становлении у этих больных абстинентного синдрома. Особое внимание придавалось выявлению места и значения аффективных сдвигов в структуре психопатологических проявлений в каждом отдельном случае и для отдельных групп больных в зависимости от этапа течения болезни, характера алкогольной интоксикации, особенностей проявления похмельного синдрома, метода лечения, времени года, сроков проведения обследования больного, особенностей периода воздержания, наличия псевдоабстинентных состояний и т. д.

Оценивая группу обследованных нами больных, в целом можно констатировать, что она по общепринятым клинико-статистическим критериям во многом аналогична контингенту стационарных больных хроническим алкоголизмом, согласно материалам, полученным рядом исследователей (И. В. Стрельчук, И. Н. Пятницкая, Б. М. Сегал, А. А. Портнов, Г. В. Зеневич и др.).

Особенностью изученной нами группы является преобладание больных хроническим алкоголизмом с наиболее выраженными аффективными нарушениями, с наиболее тяжелым течением алкогольной абстиненции. В этом плане мы обратили внимание на то обстоятельство, что у 64,13% больных абстиненция протекала с выраженными дистимическими проявлениями, с преобладанием астено-депрессивного варианта. Выраженные аффективные нарушения отмечались и в 3-ей стадии хронического алкоголизма.

Полученные данные показывают значительный удельный вес таких преморбидных особенностей личности, как аффективная неустойчивость, раздражительность, «напряженность», а также экзогенных вредностей (церебральных травм) в формировании наиболее тяжелого, дистимического, варианта абстинентного синдрома, свидетельствующего, как правило, о неблагоприятном течении болезни.

С целью проведения клинико-биохимических параллелей не только в описательном плане, а с помощью поддающегося учету, цифрового выражения аффективных расстройств, мы нашли целесообразным использовать видоизмененную нами применительно к аффективным проявлениям при хроническом алкоголизме шкалу, предложенную Hamilton для оценки дистимических состояний. Мы учитывали в своей работе 18 признаков, характеризующих состояние аффективной сферы, каждой из которых, в зависимости от степени выраженности, подразделялся на 3—5 градаций.

В биохимическом плане с учетом клинических данных в строго определенных периоды больным проводилось исследование уровня адреналина (А), норадреналина (НА) крови и мочи, 3,4-диоксифенилэтиламина (дофамина, ДА), предшественника катехоламинов — 3,4-диоксифенилаланина (дофа, Д) мочи флюорометрическим методом, разработанным Э. Ш. Матлиной, З. М. Киселевой, И. Э. Софиевой, серотонина крови биологическим методом по Dalglish, Toh, Work, его метаболита — 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) в моче по Riegse. У 12 больных хроническим алкоголизмом исследована экскреция основного продукта обмена адреналина и норадреналина в моче — 3-метокси—4-оксиминдальной кислоты (ванилил-миндальной кислоты, ВМК) методом высоковольтного электрофореза по Т. Д. Большаковой.

Такой выбор методик для обследования больных позволил провести динамическое исследование, сравнение разных групп больных, отличных по характеру течения и выраженности аффективных проявлений, установить некоторые клинико-биохимические параллели.

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики с вычислением уровня значимости (Р) и коэффициента корреляции (г). Результаты проведенных нами биохимических исследований у больных хроническим алкоголизмом сравнивались с этими же показателями у здоровых мужчин.

В процессе такого динамического наблюдения, сравнений и сопоставлений прежде всего обнаружилась неправомерность объединения всех больных, страдающих хроническим алкоголизмом, в одну группу с целью изучения состояния аффективных расстройств и отношения к ним обмена биогенных аминов. Выявлено, что даже у больных, находящихся в одной стадии алкогольной болезни, со сходным типом течения, состояние эмоциональной сферы и показатели обмена биогенных аминов резко отличаются в зависимости от тяжести предшествовавшего обследованию запоя, срока воздержания от алкоголя, времени года и воздействия других дополнительных вредностей.

При изучении показателей обмена биогенных аминов у больных хроническим алкоголизмом в 1-е дни поступления в стацио-

нар (в целом для всей группы) обращает на себя внимание большой диапазон колебаний этих показателей, включая превышение отдельных цифр в 10—20 раз по сравнению с нормальными значениями, а в некоторых случаях падение даже ниже нормальных границ. При этом улавливается общая тенденция к активации симпато-адреналовой системы на фоне выраженного снижения содержания серотонина крови без существенного отличия от нормы экскреции 5-оксииндолуксусной кислоты.

Проводя клинико-биохимический анализ каждого из наших наблюдений, удается установить, что уровень показателей обмена биогенных аминов в момент обследования зависит от остроты клинических проявлений и может в определенной степени характеризовать уровень аффективных сдвигов.

Сопоставление показателей обмена биогенных аминов с уровнем шкалы аффективной патологии показывает наличие тесной связи между проявлениями аффективных расстройств у больных хроническим алкоголизмом и содержанием норадреналина мочи (коэффициент корреляции 0,72, $P < 0,001$), средней степени связи для адреналина мочи (коэффициент корреляции 0,476, $P < 0,001$), слабой степени связи для ДА мочи (коэффициент корреляции 0,23, $P < 0,02$) при отсутствии достоверных корреляций по отношению к другим ингредиентам.

Эти же закономерности отражает динамика экскреции ванилил-миндальной кислоты у больных хроническим алкоголизмом с более высокими цифрами ($M \pm m = 3,71 \pm 0,45$) при аффективных нарушениях в период алкогольной абстиненции, чем при дальнейшем исследовании этих же больных в процессе лечения ($2,41 \pm 0,41$, $P < 0,02$).

Обследование группы больных в период наиболее выраженных похмельных явлений, в 1-е сутки алкогольной абстиненции, выявило, что параллельно с глубокими аффективными расстройствами у этих больных отмечена наиболее выраженная дисфункция эрго и трофотропной систем, достоверное повышение всех показателей обмена биогенных аминов (таблицы 1, 2). Наблюдаемое нами максимальное снижение уровня серотонина крови и экскреции 5-оксииндолуксусной кислоты в этот период Feldstein и др. связывают с этаноловой блокадой метаболизма серотонина. Оценивая состояние эрго и трофотропной систем в этот период, можно говорить в глубоком нарушении механизмов регуляции гомеостаза, о предельном «напряжении» симпато-адреналовой системы.

Дальнейшее наблюдение за больными на 2—5 сутки алкогольной абстиненции показало, что регресс алкогольных похмельных явлений идет параллельно со снижением аффективной напряженности (таблицы 1, 2).

Таблица I

Показатели обмена биогенных аминов у больных хроническим алкоголизмом в состоянии абстиненции и у здоровых

Г р у п п ы	М о ч ь						К р о в ь			
	Д	ДА	А	НА	НА		Серото- нин	А	НА	
					А	Л				
		мкг/сутки	мкг/сутки	мкг/сутки	мкг/сутки	мкг/сутки	мкг/сутки	мкг/л	мкг/л	
I. Больные в 1-е сутки алкогольной абстиненции	n	10	10	10	10	10	12			
	м	84,62	218,83	17,56	311,72	22,7	0,71			
	т	±12,37	±28,75	±2,95	±69,00	±5,91	±0,13	25		25
II. Больные на 2-5 сутки алкогольной абстиненции	n	50	50	50	50	50	56			
	м	62,37	159,04	8,09	72,74	11,77	0,98	0,68		0,85
	т	±6,63	±14,84	±0,59	±10,38	±2,36	±0,079	±0,10		±0,2
III. Здоровые	n	27	27	27	27	27	23	20	20	20
	м	46,29	129,06	5,23	27,92	5,45	10,02	0,34	0,34	0,94
	т	±7,35	±8,66	±0,35	±3,06	±0,50	±1,40	±0,063	±0,063	±0,15
I : III	P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,5
II : III	P	>0,2	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	>0,5	—	—	—
I : II	P	>0,2	<0,05	<0,001	<0,001	<0,05	<0,01	—	—	—

**Уровень аффективных сдвигов у больных
хроническим алкоголизмом**

Г р у п п ы	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>σ</i>	<i>m</i>	<i>P</i>
I. 1-е сутки алко- гольной абстинен- ции	10	30,6	±5,52	±1,84	I : II <0,001
II. 2—5 сутки абсти- ненции	45	23,75	±6,11	±0,93	II : III <0,001
III. Вне абстиненции	21	6,43	±3,70	±0,82	I : III <0,001

В то же время, в зависимости от глубины и степени выраженности абстиненции, реактивности организма, длительности предшествовавшего запоя, преморбидных особенностей личности, стадии алкогольной болезни и других факторов, наблюдались определенные различия в показателях обмена биогенных аминов.

Рассмотрение отдельных случаев алкогольной абстиненции позволило выявить волнообразность в характере эмоциональных сдвигов и соответствующий этим состояниям профиль показателей обмена биогенных аминов. Приводим наиболее характерную динамику клинко-биохимических сдвигов.

С 1-х до 5-х суток алкогольной абстиненции улавливаются обратные взаимоотношения между динамикой экскретируемых с мочой норадреналина и дофа—предшественника катехоламинов. А именно, в 1-е сутки похмельных явлений, когда наблюдается максимальная экскреция норадреналина, уровень дофа снижен. В дальнейшем же каждому очередному спаду содержания норадреналина соответствует повышение уровня дофа и наоборот. Это по-видимому, свидетельствует о том, что дофа, как предшественник катехоламинов, обеспечивает максимальное образование норадреналина и сам постепенно истощается. На 6—7 сутки алкогольной абстиненции наблюдается максимальное снижение уровня дофа, дофамина, адреналина и норадреналина, что свидетельствует о резком истощении симпато-адреналовой системы. Клинически этому периоду соответствует гипергия, характеризующаяся астеническими проявлениями (А. И. Плотичер, И. А. Полищук).

В начале 2-ой недели с момента лишения алкоголя, как правило, намечается тенденция к нормализации экскреции катехоламинов и их предшественников. При этом восстановление уровня предшественников опережает эту тенденцию для норадреналина и адреналина.

Резкие пики при волнообразном характере процесса восстановления уровня дофамина — непосредственного предшественника адреналина и норадреналина, говорят о вероятном «напряжении» эрготропной системы в этот период и предусматривают возможность сложных взаимоотношений с парасимпатической системой по принципу контрбалансирования, что подтверждается и клиническими данными.

На 2—5 сутки алкогольной абстиненции наступает нормализация экскреции 5-оксииндолуксусной кислоты в то время, как уровень серотонина крови не достигает нормального значения даже после полного выхода из абстиненции. Полученные нами результаты согласуются с данными Б. М. Сегала, Л. И. Ландо, показавшими значительное снижение уровня серотонина крови в период алкогольной абстиненции.

С истощением запасов серотонина в организме и, в частности, в головном мозгу, по-видимому, в определенной степени связаны частые депрессивные проявления, имеющие место на различных этапах течения хронического алкоголизма.

Согласно данным Gursey, Vester, Olson и др., алкоголь, подобно действию резерпина, вызывает вымывание мозговых катехоламинов из депо, тем самым приводя к снижению уровня серотонина и норадреналина мозга. С дефицитом этих биогенных аминов в мозгу многие авторы связывают развитие депрессивных состояний, а Vojtechovský, Rysánek, Vitek проводят аналогию алкогольной и резерпиновой депрессий.

Таким образом, наряду с выраженным диссонансом функций эрго и трофотропной систем в острый период алкогольной абстиненции, в последующем наблюдается общая для них тенденция к нормализации, хотя направленность этой нормализации и различна.

Группа больных хроническим алкоголизмом, обследованная нами вне периода абстиненции, была неоднородной по клиническим проявлениям. В одних случаях имели место гипергические состояния «на выходе» из абстиненции после длительных запоев, когда очередной прием алкоголя не приносил облегчения, в других — явления гиперергии после непродолжительных запоев, связанные «с тягой» к алкоголю, когда другие явления послезапойной абстиненции внешне не выявлялись. Некоторые наблюдения характеризовались псевдоабстинентными проявлениями. Эти состояния, нередко побуждающие к рецидиву пьянства, обнаруживали некоторую аналогию с гиперергией в период послезапойной абстиненции. Эта рассматриваемая нами группа больных как по

уровню аффективных сдвигов (таблица 2), так и по биохимическим показателям занимает промежуточное положение между группой больных с абстинентными проявлениями и здоровыми людьми и характеризуется значительной амплитудой колебаний биохимических показателей.

Наряду с факторами, имеющими непосредственное отношение к патогенезу хронического алкоголизма, на показатели обмена биогенных аминов и состояние аффективной сферы оказывают влияние и неспецифические моменты. К числу таких воздействий относится и фактор холода.

Изучая остроту абстинентных явлений у одних и тех же и у разных больных хроническим алкоголизмом в осенне-зимний и весенне-летний периоды, мы отмечали более острые проявления похмелья в холодный период года (с 15 ноября по 15 апреля). По нашим данным, у практически здоровых людей в осенне-зимний период наблюдалось статистически достоверное снижение содержания 5-оксиндолуксусной кислоты. У больных, обследованных в холодный период вне состояния похмелья, отмечалось повышение уровня норадреналина мочи ($p < 0,01$), а для остальных показателей лишь тенденция к повышению, но у больных на 2—5 сутки алкогольной абстиненции величины дофа, дофамина, адреналина мочи достигали уже уровня статистической достоверности по сравнению с этими показателями у больных в теплый период года.

По-видимому, активацию обмена биогенных аминов под влиянием холода можно расценивать как адаптационную реакцию со стороны организма в ответ на стресс-фактор. Воздействие же его на патологически измененную почву закономерно вызывает и извращенные, отличные от нормальных, типы реакций, на что указывают некоторые как клинические, так и экспериментальные работы (А. И. Кузнецов, Emerson и др.).

С целью нормализации эмоциональной сферы, восстановления нарушенного злоупотреблением алкоголем обмена веществ, подготовки больных к проведению «активных» противоалкогольных методов лечения, на первом этапе мы применяли комплексную симптоматическую терапию. Большое место занимали средства, используемые с целью дезинтоксикации,—внутривенные инъекции глюкозы, гипосульфита натрия, витаминотерапия. Применялись также вещества транквилизирующего действия — либриум (эленум), триоксазин, андаксин, кратковременно аминазин (до 100—150 мг в сутки внутрь), из успокаивающих — сернокислая магнезия. В обследуемую группу не были включены больные, получавшие тимолептические препараты.

Хороший эффект достигался применением инсулина в дробных дозах. С целью избежания токсического влияния больших доз снотворных средств, мы применяли электросон, антигистаминные вещества, обладающие седативным и снотворным эффектом,—

димедрол и пипольфен. Для ликвидации последствий алкогольной абстиненции использовались и другие симптоматические средства. Обязательным звеном в лечении была трудотерапия в комплексе с психотерапевтическими мероприятиями, что преследовало цель широкого влияния на личность больного, на нормализацию эмоциональной сферы, на его реадаптацию.

Клиническое наблюдение показало, что в процессе комплексной симптоматической терапии у большинства больных происходит спад аффективной напряженности, который, по нашим данным, идет параллельно с нормализацией содержания нейрогормонов и их метаболитов в биологических жидкостях. Наряду с этим у некоторых больных мы наблюдали на фоне общей тенденции к нормализации аффективной сферы сохраняющиеся астенические, неврозоподобные, астено-депрессивные, вазо-вегетативные сдвиги с нарушением терморегуляции в сторону понижения температуры, с урежением пульса, некоторой вялостью, сонливостью, двигательной заторможенностью. В биохимическом аспекте обращает на себя внимание тот факт, что для этого периода больным часто свойственно преобладание описанных выше парасимпатикотропных эффектов с тенденцией к снижению экскреции адреналина мочи, уровня норадреналина крови и мочи временами даже ниже нормальных границ. Некоторое повышение содержания серотонина крови по сравнению с периодом похмельных явлений, а также падение экскреции 5-оксииндолуксусной кислоты после комплексной восстановительной симптоматической терапии позволяют предположить возможное восстановление функций трофотропной системы за счет повышения накопления серотонина в депо и уменьшения его распада. В этот период наблюдается также некоторое увеличение уровня экскретируемых с мочой дофа и дофамина (таблица 3).

Полученные данные говорят о намечающейся тенденции к восстановлению резервов биогенных аминов, истощенных в результате максимальной мобилизации их в предзапойный период, во время острой алкогольной интоксикации и абстинентных проявлений.

Учитывая комплексный характер лечения, мы не ставили задачу изучить отдельно влияние каждого средства на динамику обмена биогенных аминов. Мы склонны считать, что истощение обоих отделов вегетативной нервной системы, выявляющееся в процессе восстановительной терапии, связано с хронической алкогольной интоксикацией, а не с лечебным воздействием, поскольку при длительном применении этих средств не наступает дальнейшего истощения, а выявляется тенденция к нормализации показателей обмена биогенных аминов. Кроме того такое состояние обмена биогенных аминов, сопровождающее астенические проявления, мы наблюдали после ликвидации похмельных явлений у страдающих хроническим алкоголизмом, которые не получали лечения.

Таблица 3

Уровень дофа, биогенных аминов и 5-оксииндолуксусной кислоты у больных хроническим алкоголизмом после различных методов лечения на фоне симптоматической терапии и у здоровых

Г р у п п ы	М о ч а										К р о в ь				
	Д		ДА		А		НА		НА/А		5-ОИУК		Серото- нин	А	НА
	н	м	н	м	н	м	н	м	н	м	н	м			
I. Больные после ле- чения с помощью АРС	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	22	8	8
	69,50	254,52	8,49	62,25	8,97	8,97	5,35	3,50	8,97	5,35	5,35	3,50	0,52	0,52	0,99
	±7,68	±31,04	±0,86	±8,50	±1,1	±1,1	±0,72	±1,076	±1,1	±0,72	±1,076	±1,076	±0,08	±0,08	±0,24
II. Больные после лече- ния антабусом с «пробамн»	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	7	1	11	11
	83,51	185,10	6,50	60,26	8,75	8,75	5,73	1,28	8,75	5,73	5,73	1,28	0,65	0,65	0,96
	±10,29	±17,60	±1,02	±5,49	±1,87	±1,87	±1,08	±1,17	±1,87	±1,08	±1,08	±1,17	±0,12	±0,12	±0,22
III. Больные после сим- птоматической тера- пии	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	24	14	14	14
	53,37	129,52	4,66	21,41	4,59	4,59	4,09	1,97	4,59	4,09	4,09	1,97	0,28	0,28	0,65
	±6,21	±10,90	±0,60	±2,22	±0,48	±0,48	±0,38	±0,49	±0,48	±0,38	±0,38	±0,49	±0,07	±0,07	±0,12
IV. Здоровые	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	31	23	20	20	20
	46,29	129,06	5,23	27,92	5,45	5,45	5,60	10,02	5,45	5,60	5,60	10,02	0,34	0,34	0,94
	±7,35	±8,66	±0,35	±3,05	±0,50	±0,50	±0,42	±1,40	±0,50	±0,42	±0,42	±1,40	±0,063	±0,063	±0,15
I: III	>0,2	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,5	>0,2	<0,02	<0,02	>0,5
I: IV	<0,02	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,5	<0,001	<0,05	<0,05	>0,5
II: III	<0,01	<0,001	>0,2	<0,001	<0,02	<0,001	>0,5	>0,2	<0,001	>0,5	>0,5	>0,2	—	—	—
II: IV	<0,001	<0,001	>0,5	<0,001	<0,05	<0,001	>0,5	<0,001	<0,05	>0,5	>0,5	<0,001	—	—	—
(I+II): III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	<0,001	<0,001	>0,5

Таким образом, если максимальное «напряжение» эрготропной системы выявляется в период наиболее острых клинических проявлений хронического алкоголизма и отчетливо выступает в структуре абстинентного синдрома, то этап «истощения» эрго и трофотропной систем с новым уровнем балансирования выявляется в период «выхода» из абстиненции, когда гипергические реакции в той или иной степени обнаруживаются не только биохимически, но и при клиническом наблюдении в структуре психопатологических проявлений.

Проводимое в период острой алкогольной абстиненции дезинтоксикационное, общеукрепляющее, симптоматическое лечение, прерывающее воздействие на организм комплекса вредностей, как бы обнажает истощенные механизмы гомеостаза на первых этапах «выхода» из абстиненции.

Применяемые симптоматические средства ослабляют и ликвидируют в значительной степени стресс-факторы в этот период. При этом, по-видимому, выявляется «поломка» адаптационных механизмов, заключающаяся в невозможности удержать на нормальном уровне экскретируемые с мочой адреналин и норадреналин, а также норадреналин крови.

Наши наблюдения позволяют думать о том, что симптоматическая терапия с применением широкого арсенала средств должна быть обязательным звеном лечения больных хроническим алкоголизмом, и, вероятно, не должна ограничиваться целью кратковременной борьбы с токсикозом. В процессе «активной» противоалкогольной терапии к организму предъявляются повышенные требования, необходимо новое «напряжение» обоих отделов вегетативной нервной системы. Следовательно, закономерно ожидать, что наиболее благоприятный эффект от лечения будет наблюдаться, когда у больных хроническим алкоголизмом перед противоалкогольным лечением в определенной степени будут восстановлены истощенные резервы.

Правомерным можно считать положение, что состояние эрго и трофотропной систем под влиянием противоалкогольной терапии будет в определенной степени зависеть от предшествовавшего «фона», истощения этих систем в период запоя и абстиненции, а также от конкурентных или синергичных взаимоотношений применяемых фармакологических агентов и биогенных аминов.

В этом отношении представляет интерес сходство в структуре апоморфина с катехоламинами, а именно, наличие пирокатехиновой группы. Это дало основание для предположения о возможном существовании своеобразных взаимоотношений между этими ингредиентами, что и показано работами М. Л. Беленького, М. А. Витолина, Э. А. Бауманиса.

Данные Е. Л. Щелкунова говорят об участии апоморфина в серотонинэргических процессах. Экспериментальными исследованиями у человека и животных показано участие в тошнотно-рвот-

ных рефлексах обоих отделов вегетативной нервной системы с преобладанием парасимпатической, что, по-видимому, связано с изменением реактивности гипоталамуса (Von Uekskull, Borison, Э. Гельгорн, Дж. Луфборроу, П. К. Анохин и др.). Кроме того, как известно, ацетальдегид, образующийся при реакции биологической несовместимости тетурама и алкоголя, является сильным симпатомиметическим средством. По мнению Christensen, действие тетурама заключается в изменении реакции специфических симпатомиметических рецепторных клеток организма на симпатомиметические свойства ацетальдегида и адреналина.

Данные о состоянии обмена биогенных аминов при проведении условнорефлекторной и сенсibiliзирующей терапии у больных хроническим алкоголизмом представлены в таблице 3. Как видно из приведенной таблицы, лечение с помощью алкогольно-рвотных сеансов* и сочетаний приемов тетурама с «провокациями» вызывает активацию симпато-адреналовой системы. Эта активация особенно заметна при сравнении показателей обмена биогенных аминов после указанных видов терапии и симптоматического лечения, на фоне которого проводилась противоалкогольная терапия. При этом отмечается тенденция к нормализации содержания серотонина крови, однако, уровень его к концу пребывания больных в стационаре, как правило, не достигает нормальных границ. Аналогичные сдвиги в обмене биогенных аминов отмечены нами и при проведении лечения тетурамом без «проб», алкогольно-рвотных сеансов с последующей терапией антабусом без «проб», а также при лечении отваром плаун-баранца (по И. В. Стрельчуку), лишь с некоторыми особенностями в зависимости от того или иного вида терапии.

Хотя степень активации эрготропной системы под влиянием условнорефлекторной терапии наиболее высока по сравнению с сенсibiliзирующей терапией, однако, она не достигает тех пределов, которые характерны для алкогольной абстиненции. В результате терапевтической активации обычно не наблюдается последующего истощения симпато-адреналовой системы, о чем свидетельствует высокий уровень предшественников норадреналина и дофамина. При этом, в отличие от периода похмельных явлений, происходит дальнейшая активация и трофотропной системы.

Вышеизложенное свидетельствует о близкой к физиологической направленности сдвигов, о возможности целенаправленного регулирования этих механизмов в процессе противоалкогольной терапии. Это особенно демонстративно выступает на примере алкогольно-ликоподневых сеансов, где наиболее выражен и длителен стимулирующий эффект симпато-адреналовой системы.

*) Лечение с помощью алкогольно-рвотных сеансов (АРС) представляет собой модификацию условнорефлекторной терапии алкоголизма сочетанием больших доз апоморфина и рефлекторных рвотных средств, применяемую в клинической психиатрической больнице № 4 им. Ганнушкина в г. Москве с 1965 г. (Я. Г. Гальперин, Г. М. Этинн).

В связи с этим возникает необходимость уделения особого внимания приведению вегетативной нервной системы в состояние компенсации до начала лечения отваром баранца.

II в период проведения алкогольно-рвотных реакций, и в состоянии тетурам-алкогольных «проб», а также алкогольно-ликоподневых сеансов клинически выявляются сосудисто-вегетативные сдвиги, имеющие некоторое сходство с явлениями, наблюдаемыми в период алкогольной абстиненции. Клинически некоторая аналогия типов апоморфинных реакций и похмельных явлений, ранее замеченная Н. В. Удинцевой-Поповой, подтверждена нами и при изучении динамики обмена биогенных аминов.

Выявляемые клинико-биохимические взаимоотношения в период абстиненции, в состоянии ремиссии, псевдоабстинентных проявлений позволяют констатировать, что наблюдаемые клинико-биохимические параллели между эмоциональными сдвигами и показателями обмена биогенных аминов могут отражать некоторые стороны патогенеза, свидетельствуя о значении динамики биогенных аминов в формировании влечения к алкоголю, а на этапе истощения — объяснять механизм непереносимости алкоголя, когда очередные дозы уже не приносят облегчения.

Если связать особенности состояния эрго и трофотропной систем у страдающих хроническим алкоголизмом с эмоциональными сдвигами у этих больных, сопоставить их с факторами внешней среды, оказывающей определенные влияния на эти отношения, становятся более понятным индивидуальная устойчивость людей к хронической алкогольной интоксикации, различия в характере запоев и похмельных явлений, особенностях «выхода» из абстиненции для разных больных, своеобразие периода воздержания от алкоголя. С другой стороны, рецидивы алкоголизма, связанные с определенным эмоциональным напряжением, находят не только свое психологическое объяснение, но и могут быть в определенной степени связаны с совершенно очевидными изменениями в обмене биогенных аминов в различные периоды течения алкогольной болезни.

Мы отдаем себе отчет в том, что реактивность вегетативной нервной системы нельзя рассматривать изолированно от физиологических функций других систем организма, обеспечивающих сложные интегративные функции в организме применительно к особенностям данного момента (П. К. Анохин, Л. А. Орбели, Саппо и др.).

Наши данные позволяют говорить, что в условиях хронической алкогольной интоксикации на разных этапах течения алкогольной болезни в различной степени выражен уровень функциональной активности обоих отделов вегетативной нервной системы.

В условиях алкогольной абстиненции нарушаются компенсаторные (корректирующие, регулирующие, противорегулирующие)

механизмы, возникает фаза несбалансированного повышения симпатико-адреналовой активности, достигающей в последующем до истощения. При этом, в 1-е сутки алкогольной абстиненции организм находится в «экстремальных» условиях, о чем свидетельствуют чрезвычайно высокие цифры экскреции катехоламинов с мочой. Увеличение уровня экскретируемых с мочой катехоламинов в 17—25 раз под влиянием повышенных требований к организму наблюдал и Karkí.

Принимая во внимание показанную Euler, Lishajko, В. В. Меньшиковым, Э. Ш. Матлиной, З. М. Киселевой, И. Э. Софиевой и др. закономерность нормального повышения выделения катехоламинов днем и снижение их экскреции ночью, в чем авторы видят возможность создания резервов для поддержания правильного, нормального ритма функционирования организма в течение суток, мы считаем необходимым отметить, что привычной «нормой» для страдающих хроническим алкоголизмом часто являются алкогольные эксцессы в вечерние и ночные часы. Они ведут за собой максимальную активацию симпатико-адреналовой системы в необычный период. В этом, по нашему мнению, возможно, и заключается в определенной степени изменение физиологического ритма алкоголиков, «поломка» регуляторных систем, влекущая за собой нарушение циркадных ритмов, в которых ряд исследователей видят причину изменения физиологических функций.

Очевидно, в характере клинко-биохимических сдвигов в пределах гомеостаза находят отражение ряд второстепенных, нерезко выраженных воздействий, а за его пределами — обычно весь комплекс моментов, имеющих отношение к влечению к алкоголю. сдвиги непосредственно в период приема алкоголя (запоя), алкогольной абстиненции и т. д., то есть все то, что определяется декомпенсацией, вызванной фармако-динамическими отношениями — алкоголь—биогенные амины — ретикулярная формация в непосредственной связи с системами гипоталамус-гипофиз-надпочечники, которые в свою очередь связаны с корой головного мозга. (Selye, Н. И. Гращенков, Г. Н. Кассиль, Г. Л. Шрейберг и др.).

Учитывая описанные выше взаимоотношения аффективной сферы, вегетативных реакций, обмена биогенных аминов в различные периоды течения хронического алкоголизма и под влиянием рассмотренных нами видов противоалкогольной терапии, закономерно предположить, что применяемые на современном уровне наших знаний методы условнорефлекторной и сенсibiliзирующей терапии в определенной степени имеют отношение к некоторым сторонам патогенеза алкогольной болезни.

Это необходимо иметь ввиду как при выработке тактики лечения хронического алкоголизма, так и при проведении поддерживающей, противорецидивной терапии.

В Ы В О Д Ы

1. Степень выраженности аффективных расстройств на различных этапах течения хронического алкоголизма находится в прямой корреляционной связи с уровнем экскретируемых с мочой катехоламинов — норадреналина, адреналина, дофамина.
2. Наиболее выраженные аффективные сдвиги в период острых абстинентных проявлений сопровождаются активацией симпато-адреналовой системы, преимущественно ее медиаторного звена, наряду с угнетением обмена серотонина.
3. Длительные и тяжелые запои в комплексе с другими вредностями приводят к истощению симпато-адреналовой системы, что в виде гипергических проявлений обнаруживается после ликвидации похмельных явлений как клинически, так и биохимически.
4. В зависимости от длительности и интенсивности алкогольной интоксикации, преморбидных особенностей личности и характера дополнительных вредностей различны острота психопатологической симптоматики, уровень аффективных сдвигов и особенности включения компенсаторных механизмов балансирования, контрбалансирования эрго и трофотропной систем. Это определяет широкую амплитуду колебаний показателей биогенных аминов как выражение неспецифической приспособительной реакции организма в данных условиях.
5. Клинико-биохимические параллели между эмоциональными сдвигами и показателями обмена биогенных аминов раскрывают некоторые стороны патогенеза алкогольной болезни. В то же время они свидетельствуют о значении состояния эрго и трофотропной систем в формировании пристрастия к алкоголю, а на этапе истощения функций обоих отделов вегетативной нервной системы в определенной степени объясняют явления непереносимости алкогольных напитков.
6. Симптоматическая, общеукрепляющая терапия хронического алкоголизма способствует нормализации обмена биогенных аминов и вегетативных функций, повышает резервные возможности симпато-адреналовой системы.
7. Условнорефлекторная и сенсibiliзирующая терапия хронического алкоголизма, вызывая активацию эрготропной системы, в противовес алкогольной интоксикации, сопровождается повышением резервных возможностей симпато-адреналовой системы. Лечение условнорефлекторными методами и антабусом без «проб» вызывает также активацию трофотропной системы.
8. В выборе метода поэтапного лечения хронического алкоголизма, в организации профилактических мероприятий и противорецидивной терапии важен дифференцированный подход к оценке состояния аффективной сферы больных хроническим алкоголизмом и компенсаторных возможностей эрго и трофотропной систем применительно к особенностям данного момента.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Об отношении биогенных аминов (серотонина, адреналина, норадреналина) к хроническому алкоголизму. Биогенные амины (материалы всесоюзной научной конференции), М., 1967, 2 ч., 252—253.
2. Об обмене серотонина у больных хроническим алкоголизмом в процессе лечения. Третья биохимическая конференция Белорусской, Латвийской, Литовской и Эстонской советских социалистических республик (тезисы докладов), Минск, 1968., т. 2, 520—521.
3. Клинико-дифференцированная оценка показателей обмена биогенных аминов при хроническом алкоголизме. Здоровоохранение Белоруссии, 1968, 8, 49—52.
4. Влияние закрытой травмы черепа на характер проявления абстинентного синдрома при хроническом алкоголизме. Здоровоохранение Белоруссии, 1968, 10, 41—44.
5. Реактивность организма больных хроническим алкоголизмом в аспекте обмена биогенных аминов. Вопросы иммунопатологии нервно-психических заболеваний (материалы конференции). Труды Московского НИИ психиатрии МЗ РСФСР, 1968, т. 54, 116—117.
6. Отношение обмена биогенных аминов к аффективной патологии при хроническом алкоголизме. Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова (в печати).
7. Аффективные расстройства при хроническом алкоголизме в свете катехоламиновой гипотезы. В сборнике научных работ Московского НИИ психиатрии МЗ РСФСР (в печати), т. 53, 88-94.
8. Оценка факторов, влияющих на показатели биогенных аминов у больных хроническим алкоголизмом. В сборнике научных работ Московского НИИ психиатрии МЗ РСФСР (в печати).
9. Влияние условнорефлекторной и сенсibiliзирующей терапии на состояние эрго и трофотропной систем у больных хроническим алкоголизмом. В сборнике научных работ Московского НИИ МЗ РСФСР (в печати).
10. Общеукрепляющая терапия хронического алкоголизма и состояние обмена биогенных аминов. В сборнике научных работ Московского НИИ психиатрии МЗ РСФСР (в печати).

11. Влияние хронической алкогольной интоксикации на обмен биогенных аминов. В сборнике научных работ I Московского медицинского института (в печати).
 12. Аффективные расстройства при хроническом алкоголизме и их значение при определении трудоспособности. Материалы конференции по врачебно-трудовой экспертизе. Минск (в печати).
-

