

УДК 616.615

**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОГО
АЛКОГОЛИЗМА, НАРКОМАНИИ И ТОКСИКОМАНИИ****Осколок Л.Н., Терентьев А.А.***ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет Минздрава России»,
Москва, e-mail: aaterent@inbox.ru*

В статье обобщены данные по этиологии и патогенезу хронического алкоголизма, наркомании и токсикомании. Рассматриваются факторы риска этих болезней, особенности действия основных психоактивных веществ, механизмы изменения толерантности к ним и формирования патологической зависимости. Даны патофизиологические основы клинических проявлений психической и физической зависимости, последствия длительного злоупотребления психоактивными веществами, а также рекомендации по предупреждению и лечению этих болезней.

Ключевые слова: хронический алкоголизм, наркомании, токсикомании, изменение толерантности, психическая и физическая патологическая зависимость, механизмы, психоактивные вещества

**PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF CHRONIC ALCOHOLISM,
DRUG ADDICTION AND TOXICOMANIA****Oskolok L.N., Terentiev A.A.***Russian State Medical University, Moscow, e-mail: aaterent@inbox.ru*

This article is devoted to etiology and pathogenesis of chronic alcoholism, drug addiction, toxicomania. It deals with risk factors of these diseases, characteristics of some psychoactive agents, mechanisms of tolerance change and forming of pathologic dependence. The authors propose pathophysiological fundamentals of clinical manifestations of mental and physical dependence, consequences of prolonged psychoactive agents abuse and recommendations for prevention and medical treatment of these diseases.

Keywords: chronic alcoholism, drug addiction, toxicomania, tolerance change, mental and physical pathological dependence, mechanisms, psychoactive agents

Хронический алкоголизм, наркомании и токсикомании относятся к болезням патологической зависимости (БПЗ). Они возникают при длительном злоупотреблении нейротропными ядами – психоактивными веществами (ПАВ). Это этанол, наркотики и другие химические вещества, которые оказывают стимулирующее, седативное, снотворное и галлюциногенное действие на центральную нервную систему (ЦНС). Наркоманию вызывают опиаты (морфин, героин, кодеин), препараты конопли (марихуана, гашиш), психостимуляторы (амфетамины, эфедрин, кокаин), галлюциногены (ЛСД, фенциклидин) и снотворные препараты (барбитураты, ноксирон). Токсикоманию вызывают транквилизаторы и снотворные (бензодиазепины), атропинсодержащие, антигистаминные и антипаркинсонические препараты, летучие ингалянты, кофеин, никотин. По клинике принципиальных различий между БПЗ нет, однако они отличаются по патогенезу и особенностям действия ПАВ на ЦНС.

Для БПЗ характерно изменение толерантности к эффектам действующего вещества и формирование патологической зависимости от ПАВ. Изменение толерантности к ПАВ означает, что для воспроизведения нужного эффекта ПАВ необходимо постоянно увеличивать его дозу. Патологическая зависимость от ПАВ – это хро-

ническое заболевание мозга, являющееся результатом взаимодействия определенных генетических, биологических, личностных, социальных особенностей пациента, факторов окружающей среды и проявляющееся комплексом поведенческих нарушений [6]. Различают психическую и физическую патологическую зависимость. Психическая зависимость выражается в потребности приема ПАВ для избавления от неприятных мыслей, депрессии, боли или для вызывания чувства эйфории. Физическая зависимость проявляется абстинентным синдромом – комплексом тяжелых клинических симптомов, свидетельствующих о серьезных изменениях гомеостаза, нарушениях работы ЦНС, вегетативной нервной системы, основных систем и органов организма. Индивидуальная чувствительность и реакция на ПАВ проявляется разной степенью риска формирования синдрома зависимости, наличием или отсутствием выраженной эйфории, различной врожденной толерантностью и нетипичными реакциями. К факторам риска БПЗ относятся функциональная недостаточность мезолимбической системы мозга, а также определенные характерологические и поведенческие особенности личности (повышенная возбудимость, агрессивность, склонность к риску и развитию депрессивных состояний). Функциональная недостаточность мезолимби-

ческой системы мозга может быть генетически обусловлена. Определенные гены отвечают за сниженный синтез, ускоренное разрушение нейромедиаторов и «обратный захват» их из синаптической щели, низкую плотность и чувствительность постсинаптических рецепторов дофаминергической системы, дефекты ГАМК-ергической, серотонинергической, опиоидной и других систем мозга, участвующих в работе системы положительного подкрепления, а также низкий уровень эндогенного этанола. Функциональная недостаточность мезолимбической системы мозга может возникать при органических поражениях ЦНС, психических заболеваниях, болезнях обмена веществ и печени, эндокринных заболеваниях, при хроническом стрессе (одиночество, дискомфортные условия жизни, недосыпание, недоедание, переутомление, действие болевых факторов на человека с пассивным складом характера либо находящегося в состоянии депрессии). Если в период беременности, когда формируется мозг ребенка, мать потребляет этанол, у плода может развиваться алкогольный синдром. Использование наркотиков матерью приводит к рождению ребенка со сформировавшейся наркотической зависимостью [7].

ПАВ прямо или опосредовано возбуждают мезолимбические структуры мозга, отвечающие за положительное подкрепление [7], – это лобные доли коры, латеральный гипоталамус, пути от среднего мозга, моста и верхних отделов продолговатого мозга, где проходят аксоны катехоламинергических нейронов. Главным звеном механизма положительного подкрепления является активация μ -опиоидных рецепторов в вентральной покрышке среднего мозга (здесь находятся тела дофаминовых нейронов) и дофаминовых рецепторов в прилежащем ядре (N. Accumbens). Аксоны дофаминовых нейронов иннервируют также вентральную часть бледного шара, фронтальную и поясную извилины коры мозга. В реализации положительного подкрепления участвуют серотонин и катехоламины – норадреналин и дофамин, ацетилхолин, глутаминовая кислота, ГАМК, глицин и нейропептиды (субстанция P, опиоидные пептиды, ангиотензин, соматостатин, тиротропный гормон и другие). Нейропептиды регулируют активность медиаторов и изменяют функциональное состояние больших клеточных популяций [2].

По пространственной структуре молекулы наркотиков похожи на молекулы их эндогенных аналогов, взаимодействуют с теми же рецепторами и имитируют их эффект. Опиаты, действуя на опиоидные

рецепторы пресинаптической мембраны, вызывают пресинаптическое торможение: снижают активность аденилатциклазы, синтез цАМФ, поступление Ca^{2+} в пресинаптическое окончание и выделение нейромедиаторов [4]. Уменьшение выброса везикул с глутаматом и веществом P ослабляет передачу импульсов на вторичный нейрон ноцицептивной системы в дорсальных рогах спинного мозга (обезболивающий эффект). Уменьшение выделения ГАМК сопровождается увеличением выброса дофамина в центре положительных эмоций гипоталамуса и возникновением эйфории. Уменьшение выделения норадреналина из окончаний нейронов голубого пятна в различных отделах мозга снижает общий уровень возбудимости, тонус вегетативных функций и вызывает торможение стволовых структур (снотворный эффект). Кофеин, блокируя A_1 -аденозиновые рецепторы пресинаптической мембраны, снимает пресинаптическое торможение: повышает активность аденилатциклазы, синтез цАМФ, выброс нейромедиаторов. Как следствие, активируются многие медиаторные системы и весь мозг, что проявляется повышением умственной и физической работоспособности, снижением усталости и усилением сердечной деятельности [10]. Никотин, действуя на постсинаптические N-холинорецепторы вегетативных ганглиев и ЦНС, активирует высвобождение норадреналина. Повышается тонус симпатической нервной системы, которая активирует многие центры ЦНС, а также активность холинергической системы головного мозга. 50 и более мг никотина вызывают резкое учащение сердечных сокращений, судороги и остановку дыхательного центра. ЛСД (диэтиламид лизергиновой кислоты) и препараты фенциклидина, блокируя постсинаптические 5-HT_2 -серотониновые рецепторы, снимают торможение в серотонинергических проекциях и, активируя пресинаптические рецепторы, тормозят выброс серотонина [3]. В итоге активируются системы в серотонинергических проекциях: неадекватная активация затылочной коры сопровождается зрительными галлюцинациями; гиппокампа, поясной извилины, гипоталамуса, лобной коры – нарушением эмоций и мышления. Протекая на сильном эмоциональном фоне, галлюцинации прочно фиксируются в памяти и могут самопроизвольно возвращаться. На фоне имеющейся психопатологии возможны расстройства психики. Барбитураты (фенобарбитал, люминал) и бензодиазепины (диазепам), активируя различные участки ГАМК_A-рецепторов, связанные с Cl⁻-каналами, усиливают

ГАМК-зависимое торможение в ЦНС: барбитураты – через увеличение продолжительности открытия Cl^- -каналов и увеличение их проницаемости, бензодиазепины – через увеличение числа открытых Cl^- -каналов в конечном мозге [4]. Амфетамины и кокаин повышают высвобождение катехоламинов нервными окончаниями, ослабляют их обратный захват, истощая пресинаптические запасы. У пациентов возникает ощущение физического благополучия и уверенности в себе.

Однако для этанола, летучих ингалянтов, каннабиоидов (препаратов конопли – гашиша, марихуаны) не существует специфических рецепторов и они, растворяясь в липидах мембран клеток, оказывают неспецифическое действие на ЦНС [8, 9]: изменяются текучесть и структура клеточных мембран, активность липидзависимых белков (ферментов, рецепторов, G-белков), мембранные ионные токи и генерация потенциалов. Каннабиоиды нарушают взаимодействие нейронов в лобных и соматосенсорных структурах головного мозга, обладают галлюциногенным и центральным угнетающим действием (возникает эйфория, релаксация и благодушие, однако возможен острый психоз). Высокие дозы летучих ингалянтов могут нарушать сознание человека и угнетать дыхательный центр. Этанол лучше растворяется в воде, чем в липидах, поэтому он проникает через ионные каналы цитоплазматических мембран по градиенту концентрации и изменяет метаболизм нервных клеток. Растворяясь в липидах, этанол уже при однократном приеме влияет на функции многих нейромедиаторных систем. Увеличивается выброс катехоламинов в синаптическую щель и тормозится их метаболизм, как следствие, повышается уровень дофамина в неостриатуме и центре положительного подкрепления гипоталамуса, а также содержание норадреналина в гипоталамусе и ретикулярной формации среднего мозга (болеутоляющий эффект). При активации дофаминовых и β -адренорецепторов повышается активность аденилатциклазы и синтез цАМФ, возникает эйфория, исчезает эмоциональная напряженность, что побуждает к повторному потреблению этанола. Стимулируется вход Cl^- в клетку, это усиливает ГАМК-ергическое торможение. Одновременно угнетаются глутаматные NMDA (N-метил-D-аспаргат)-рецепторы. Нарушаются межнейронные возбуждающие воздействия и механизмы памяти, исчезают тяжелые воспоминания, снижаются болевые ощущения, возникает заторможенность. Продукт окисления этанола ацетальдегид

является источником образования норморфина, сальсолинола, метилтетрагидро- β -карболина, тетрагидроизохинолинов, которые, имея структурное сходство с морфином, действуют на опиоидные рецепторы, имитируют эффект опиоидных пептидов и обуславливают формирование психической зависимости от этанола [7].

Все ПАВ более стабильны, действуют продолжительнее и в больших дозах, чем их эндогенные аналоги. Установлено, что избыточное длительное воздействие на опиоидные рецепторы сопровождается активацией перекисного окисления липидов в неокортексе, околосинаптическом сером веществе среднего мозга, черной субстанции, симпатических ганглиях, блуждающих нервах, пищеварительном тракте и миокарде. Как следствие, возникают структурные изменения и повреждение рецепторов: рецепторы связываются с ионами металлов, изменяется содержание ГТФ в микроокружении рецепторов, число G-белков и их сопряжение с рецепторами. Снижается сродство рецепторов к эндогенным лигандам и их взаимодействие. Уже после 1-2 введений опиатов формируется физическая зависимость: через влияние на генетический аппарат нервных клеток уменьшается синтез опиоидных пептидов и число μ -опиоидных рецепторов, повышается синтез аденилатциклазы, изменяется метаболизм нервных клеток и их связи. Изменение толерантности обусловлено повышением активности аденилатциклазы с каждым повторным приемом морфина, что требует для получения нужного эффекта увеличения его дозы [4]. При отказе от опиатов уровень цАМФ превышает норму, наблюдается более интенсивная передача, например, болевых сигналов. Недостаточно возбуждается система положительного подкрепления, поэтому для абстинентного синдрома характерны депрессия и сильные боли. Чтобы снять синдром, нужно ввести опиаты, например, кодеин. Это вызывает дополнительное высвобождение нейромедиаторов. Временно нормализуется деятельность мезолимбических структур мозга, проявляется психическая зависимость от опиатов: появляется субъективное ощущение улучшения общего состояния, эмоционального и психического возбуждения. Однако при снижении уровня катехоламинов психоэмоциональное состояние пациента ухудшается, появляется стремление вновь использовать наркотик, возникает порочный круг. У наркоманов усиливается синтез катехоламинов и снижается активность ферментов их метаболизма – моноаминоксидазы и дофамин- β -гидроксилазы, которая участвует в пре-

вращении дофамина в норадреналин. Это можно рассматривать как компенсаторную реакцию, поскольку при уменьшении числа и чувствительности опиоидных рецепторов избыточный выброс катехоламинов может привести к их дефициту, а это угрожает жизнедеятельности организма. Снижение уровня норадреналина ощущается как дискомфорт и побуждает к повторному приему опиатов. Изменение толерантности и развитие патологической зависимости характерны и для других наркотиков. Так, при регулярном введении в организм кофеина число A_1 -аденозиновых рецепторов пресинаптической мембраны, которые блокирует кофеин, увеличивается, усиливается пресинаптическое торможение: снижается активность аденилатциклазы и выброс нейромедиаторов, поэтому при отказе от кофеина наблюдается депрессия и сонливость. Активность постсинаптических 5-HT_2 -рецепторов серотонинергических нейронов и пресинаптических рецепторов, на которые длительно действуют ЛСД и препараты фенциклидина, снижается, увеличивается выброс серотонина, изменяется толерантность. При развитии кокаиновой зависимости уменьшается число σ - и κ -опиоидных рецепторов в мезолимбической области, изменяется их чувствительность и высвобождение дофамина. Для абстинентного синдрома характерна повышенная агрессивность, ощущение угрозы извне, поэтому пациенты часто переходят к тяжелым наркотикам.

При хроническом алкоголизме повышается ригидность мембран, изменяется структура фосфолипидного бислоя цитоплазматической мембраны, увеличивается содержание холестерина, формируется устойчивость липидов к дезорганизующим эффектам этанола, к гидролизу экзогенной фосфолипазой A_2 , изменяются свойства регуляторных липидзависимых белков. Этанол и продукты его метаболизма нарушают генетический аппарат клетки на молекулярном, геномном и хромосомном уровне [8, 9]. Через активацию мембраносвязанной фосфолипазы С запускается каскад молекулярных событий адаптации к постоянному присутствию экзогенного этанола в организме. Нарушается синтез α -субъединицы G_s -белка, стимулирующей аденилатциклазу, например, под влиянием простагландина E_1 или аденозина. Снижение активности аденилатциклазы и уровня цАМФ обуславливает необходимость большей дозы этанола для поддержания нормального уровня цАМФ. Изменяется толерантность к этанолу. Нарушается синтез, экспрессия и сродство опиоидных рецепторов к опиоидным

пептидам, синтез которых также снижается. Это усиливает влечение к этанолу, действующему в дозах, значительно превышающих объем продукции опиоидных пептидов. Повышается чувствительность к глутамату и количество NMDA-рецепторов, что обуславливает повышенную нервную возбудимость. Происходит пролиферация участков связывания и потенциал-зависимых кальциевых каналов NMDA-рецепторов. Повышается вход в клетку и освобождение из депо Ca^{2+} , возникает эпилептиформная активность абстинентного синдрома и активация Ca^{2+} -зависимых протеаз и фосфолипаз. Следствием этого являются гипоксия мозга, ацидоз, повреждение мембран нейронов, снижение тонуса мозговых сосудов. Кровоток в субкортикальных зонах, таламусе и базальных ганглиях уменьшается соответственно степени и продолжительности злоупотребления алкоголем. Уменьшается активность ГАМК-ергической системы, что повышает выброс дофамина. Избыток дофамина обуславливает повышенное возбуждение, бред и психоз. Однако впоследствии содержание дофамина может снизиться ниже нормального уровня, что является основой патологического влечения к этанолу и высокой вероятности рецидива заболевания. На фоне длительной ремиссии уровень дофамина в крови может вновь повышаться с возвращением симптомов абстинентного синдрома. Снижается содержание ацетилхолина, функционального антагониста дофамина в неостриатуме. Редукция холинергических вставочных нейронов, которые обеспечивают связь стволовой части с корой больших полушарий, обуславливает алкогольную амнезию. Снижается уровень серотонина в миндалевидном комплексе, мамиллярных телах, области вентральной покрышки и гипоталамусе, что обуславливает галлюцинации, бессонницу, тревожность, возбуждение, дезорганизацию процессов мышления. При снижении массы мамиллярных тел возникают расстройства кратковременной памяти и других когнитивных процессов у алкоголиков. У алкоголиков снижается содержание витамина B_1 , который является кофактором многих ферментов, что затрудняет использование глюкозы нервной тканью и обуславливает развитие алкогольной энцефалопатии. Присоединение ацетальдегида к каталитическим центрам ферментов нарушает их функциональную активность и метаболизм таких эндогенных аминокислот, как глутаминовая кислота, ГАМК и глицин. Изменяется работа всех нейрохимических систем мозга, формируются новые функциональные системы, устойчивые необрати-

мые связи, обуславливающие пожизненные формы памяти [6, 9]. С каждым новым приемом этанола ассоциативная связь становится крепче, вызывая более выраженную поведенческую и нейрохимическую реакцию. Нейротоксический эффект этанола обусловлен и связыванием ацетальдегида с тубулином, что нарушает структуру и функциональную активность микротрубочек нейронов. У алкоголиков наблюдаются атрофия мозга, увеличение пространства между бороздами поверхности мозга, расширение мозговых желудочков, дегенерация коры больших полушарий. ПАВ оказывают токсическое действие практически на все внутренние органы и системы организма – нарастает повреждение мозга, поджелудочной железы, сердца, иммунной системы, что обуславливает временную нетрудоспособность и инвалидность [1, 3]. У мужчин-алкоголиков наблюдается импотенция, уменьшение простаты. Особая нагрузка падает на печень, почки и кровь, где этанол подвергается активному метаболизму. В конечном итоге организм полностью разрушается и гибнет.

Поскольку БПЗ – это неинфекционные эпидемические заболевания, а внутренняя причина любого эпидемического процесса – взаимодействие биологических и социальных факторов, а не конкретное воздействие какого-либо фактора на человека, профилактические и лечебные мероприятия должны учитывать взаимодействие всех факторов (медико-биологических, социально-демографических, экономических, политических, и др.) БПЗ. Одним из важнейших направлений патогенетической терапии является нормализация деятельности дофаминергической системы, сопровождающаяся клиническим улучшением состояния больного. Для этой цели используют нейрорептики, транквилизаторы, антидепрессанты, антиконвульсанты, блокаторы опиоидных рецепторов и нейропептиды [1, 3, 5, 7]. В частности серотонинергический антидепрессант флувоксамин через воздействие на серотонинергическую систему у больных алкоголизмом нормализует функции дофаминергической системы и эффективно купирует патологическое влечение к алкоголю. Под влиянием иглоукалывания нормализуется содержание дофамина в крови и наступает улучшение состояния больного.

При использовании для гемосорбции углей, абсорбирующих дофамин, уровень дофамина в крови нормализуется и происходит эффективное выведение из тяжелого алкогольного и наркотического абстинентного синдрома. Блокаторы опиоидных рецепторов (налтрексон и его аналоги) препятствуют связыванию ПАВ со специфическими

рецепторами. Как следствие, не проявляются их эффекты, что при достаточном и регулярном применении лекарственного препарата приводит к постепенному восстановлению функций ЦНС и к редукции патологического влечения к этанолу и наркотикам. Стимуляторы пресинаптических дофаминовых рецепторов (бромкриптин) также снижают патологическую зависимость от этанола и наркотиков. Депрессивный синдром входит в структуру патологического влечения к алкоголю и наркотикам: его патогенетической основой является недостаточность катехоламинергической и серотонинергической систем мезолимбических структур мозга. Поэтому применение антидепрессантов является одним из патогенетических методов лечения зависимости от ПАВ. При повышенной возбудимости ЦНС обосновано применение препаратов, усиливающих функции ГАМК-ергической системы (аминалон, пирацетам), антагонистов потенциал-зависимых кальциевых каналов, стресс-протективных препаратов, снижающих реактивность организма особенно в экстремальных условиях.

Список литературы

1. Алкогольный абстинентный синдром / под ред. В.В. Афанасьева. – СПб.: Интермедика, 2002. – 336 с.
2. Ашмарин И.П., Каразеева Е.П., Карабасова М.А. Патологическая физиология и биохимия. – М.: Экзамен, 2005. – 480 с.
3. Алкоголизм, наркомания, токсикомания / Л.М. Барденштейн, Н.П. Герасимов, Ю.Б. Можгинский, Н.И. Беглянкин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 64 с.
4. Регуляторные системы организма человека / В.А. Дубынин, А.А. Каменский, М.Р. Сапин, В.И. Сивоглазов. – М.: Дрофа, 2003. – 368 с.
5. Лечение алкоголизма, наркоманий и токсикоманий (в таблицах) / Н.Н. Иванец и др. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Анахарсис, 2002. – 60 с.
6. Наркология. Национальное руководство / под ред. Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной, М.А. Винниковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.
7. Руководство по наркологии / под ред. Н.Н. Иванца. – М.: Медицинское информационное агентство, 2008. – 944 с.
8. Табакофф Б., Хоффман Л. Нейробиологические эффекты алкоголя // Вопр. наркол. – 2003. – № 5. – С. 27–42.
9. Шабанов П. Д. Основы наркологии. – СПб.: Лань, 2002. – 560 с.
10. Наглядная фармакология: пер. с англ. / под ред. М.А. Демидовой. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – 104 с.

Рецензенты:

Алиханов Х.А., д.м.н., профессор, зав. курсом общей хирургии факультета социальной медицины Государственной классической академии имени Маймонида, г. Москва;
Хватов В.Б., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории трансфизиологии и консервирования тканей НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского, г. Москва.
Работа поступила в редакцию 29.06.2011.