

## *Этиология и патогенез.*

Алкоголизм представляет собой проблему, в которой находят отражение типичные для психиатрии трудности в познании причин и механизмов развития болезни. Несмотря на очевидность этиологического фактора — токсического действия алкоголя, при этом типично экзогенном заболевании так же, как при эндогенных психических расстройствах, когда этиологический фактор неизвестен, патогенез болезни рассматривается в различных аспектах — психологическом, социокультуральном, генетическом, биологическом и др. Поэтому достаточно обоснованной выглядит точка зрения, что алкоголизм может считаться мультифакториальным заболеванием, подверженность к которому определяется как наследственным предрасположением, так и влиянием среды.

Приведенное общее положение находит отражение в существовании в современной психиатрии самых разных теорий патогенеза алкоголизма, среди которых доминируют биологические, но достаточно активно рассматриваются и психологические (в том числе психоаналитические, психодинамические), социологические, поведенческие и культуральные. Понятием «биологические теории» объединяются биохимические, физиологические и генетические гипотезы, которые, как будет видно из дальнейшего изложения, тесно связаны между собой, так как соответствующие биологические явления взаимообусловлены.

*Биологические теории.* Наибольшее значение в настоящее время придается влиянию острого и хронического потребления алкоголя на функцию нейрохимических систем мозга — дофамин-, серотонин-, ГАМКергическую и др. и опосредованную соответствующими медиаторами нейротрансмиссию.

По мнению R. D. Myers, B. A. McMillen и A. Adell (1995), алкоголь действует на многие, возможно на все, нейротрансмиссионные системы мозга.

Авторы представляют это следующим образом: низкие дозы алкоголя стимулируют дофаминергическую, серотонинергическую и норадренергическую системы [Engel J. A., Liljquist S., 1983]. Активация дофаминергической системы вызывает возбуждение механизмов подкрепления в лимбических структурах, что сопровождается выделением норадреналина в гипоталамусе и среднем мозге. Эти процессы обуславливают появление алкогольной эйфории и общее возбуждение центральных функций. Но при действии высоких доз алкоголя, когда в клинической картине преобладают моторная заторможенность, общий седативный эффект и дисфоричность, происходят другие нейрохимические процессы: уменьшение дофаминергической и норадренергической нейротрансмиссии, с одной стороны, и усиленное связывание ГАМК ГАМК-рецепторным комплексом, с другой. Последнее приводит к усилению тормозящих эффектов ГАМК. При хроническом употреблении алкоголя, когда развиваются толерантность и зависимость от алкоголя, «нормальное» функционирование нейрохимических и физиологических систем мозга возможно только при наличии в организме алкоголя, а при его отсутствии становится «патологическим». В этом периоде включаются и другие механизмы: постоянный прием алкоголя потенцирует глутаматергические функции, что приводит к усилению нейротоксического эффекта эндогенных аминокислот и, возможно, запускает процессы, обуславливающие последующую гибель нейронов. Гибель холинергических нейронов сопровождается не только снижением холинергических функций (что характеризует действие алкоголя), но может обуславливать снижение памяти при алкоголизме. Развитие абстинентного синдрома характеризуется снижением чувствительности катехоламиновых рецепторов, а изменение ГАМКергических функций может приводить к понижению судорожного порога и появлению судорог. Влияние алкоголя на системы подкрепления связано в основном с дофаминергической системой. Но при этом имеет значение вызванное этанолом увеличение выделения дофамина в п. *accumbens*, функция которого модулируется серотонинергическими и

опиоидергическими влияниями. Выделение дофамина усиливается при активации серотониновых (5-НТ<sub>3</sub>) рецепторов, а блокада этих рецепторов при введении этанола предотвращает выделение дофамина. Блокада *mi*- и/или *e*-опиоидных рецепторов также тормозит стимулируемую алкоголем продукцию дофамина, т. е. опиоидная система тоже принимает активное участие в развитии свойственных алкоголизму расстройств.

И. П. Анохина (1995) считает, что стержневой механизм формирования зависимости имеет сходство несмотря на то, к какой химической группе относится вызывающий ее агент (алкоголь, морфин или др.). Общим звеном этого механизма является влияние на катехоламинавую, в частности на дофаминовую, медиацию в области локализации систем подкрепления мозга. Алкоголь вызывает усиленный выброс нейромедиаторов из депо. Большое количество медиатора в синаптической щели обуславливает возбуждение системы подкрепления, что во многих случаях определяет положительную эмоциональную реакцию. Каждый новый прием алкоголя, вызывая все новое и новое высвобождение медиатора, приводит к истощению его запасов, недостаточности соответствующих функций и ухудшению самочувствия больных. Это обуславливает стремление к новому приему алкоголя (психологическая зависимость). Но дополнительное высвобождение медиатора под влиянием алкоголя вызывает еще большее истощение его запасов в депо: создается своего рода порочный круг. В дальнейшем выделение медиатора под влиянием алкоголя обеспечивается в результате напряжения компенсаторных механизмов, определяющих развитие физической зависимости от алкоголя. При рассмотрении механизма действия алкоголя важно учитывать, что он является мембранотропным липофильным веществом, способным растворять липидные слои мембран, изменять состояние рецепторных комплексов мембран и проникать в нервные клетки. С этими основными свойствами связано его токсическое действие на ЦНС, проявляющееся прежде всего в синдроме алкогольного опьянения.

После всасывания в желудке и кишечнике примерно 10 % алкоголя выделяется в неизменном виде с выдыхаемым воздухом, с мочой и потом; <sup>4</sup>/<sub>5</sub> оставшегося алкоголя с помощью печеночного фермента алкогольдегидрогеназы (АЛДГ) и <sup>1</sup>/<sub>5</sub> с участием ферментов микросомальной системы печени превращаются в ацетальдегид, который посредством альдегиддегидрогеназы окисляется до углекислоты и воды. В среднем за 1 ч метаболизируется 7—8 г чистого (100 %) алкоголя.

Особое внимание привлекает к себе фермент АЛДГ, который имеет несколько изоформ. Основными из них являются АЛДГ I и АЛДГ II. Каждый изофермент обладает разными свойствами, а набор их может различаться в зависимости от расовой и национальной принадлежности индивидуума. Недостаточность АЛДГ I в организме приводит к образованию повышенных количеств ацетальдегида, вызывающего такие неприятные симптомы, как тошнота, головокружение, резкое покраснение кожных покровов, особенно лица. Этот фермент отсутствует у 50 % людей монголоидной расы, что служит причиной возникновения у них тягостных ощущений при употреблении алкоголя и непереносимости его [Suwaki H., Ohara H., 1988].

ВОЗ было организовано специальное международное исследование по изучению распределения частоты генов, детерминирующих различные варианты АЛДГ среди лиц, злоупотребляющих алкоголем, по сравнению с нормальной популяцией здоровых лиц в зависимости от их этнической принадлежности [Вартанян М. Е., 1988; Yamashita I. et al, 1990]. Установлено, что у здоровых жителей Японии недостаточность АЛДГ I встретилась в 43 % случаев, в то время как у злоупотребляющих алкоголем достоверно реже — всего в 4 % случаев. В европейских странах, включая Россию, недостаточность АЛДГ I не обнаружена ни в одном случае. В свете этих данных получает частичное объяснение меньшая распространенность алкоголизма в азиатских популяциях. Естественно, недостаточность АЛДГ I не имеет i абсолютного значения, но может быть использована как маркер предрасположения к болезни.

Ряд концепций болезни непосредственно связан с биологическими влияниями ацетальдегида. О. Е. Pratt и соавт. (1990) рассматривают 3 группы сдвигов, которые могут иметь

значение в патогенезе алкогольного поражения мозга: 1) ацетальдегид может действовать на мозг опосредовано через поражение печеночной паренхимы. В этом случае изменяется обмен белков, часть из которых может приобретать свойства чужеродных для организма и вызывать иммунологические сдвиги; кроме того, могут образовываться цитотоксичные свободные радикалы в процессе обмена самого ацетальдегида; 2) присутствие ацетальдегида в крови является повреждающим фактором, обуславливающим возникновение свободнорадикальной (внепеченочной) токсичности и изменение активности многих ферментов; обнаружено действие ацетальдегида на микроструктуры клеток организма, в том числе на микротрубочки нервных клеток и их отростков; 3) непосредственное влияние свободных радикалов на мозговую ткань, которое может выражаться в отеке мозга, гибели нейронов, повреждении гематоэнцефалического барьера. В патогенезе мозговых поражений при алкоголизме может иметь значение и нарушение питания, в том числе недостаточность витаминов группы В (в этом случае возможно развитие неалкогольной энцефалопатии). В центре всех этих биологических процессов в организме страдающих алкоголизмом больных находятся образование ацетальдегида и обусловленные им другие биохимические сдвиги, отражающиеся на структуре и функции мозга.

Изложенным биохимическим представлениям о патогенезе алкоголизма соответствуют *генетические гипотезы*, которые обосновываются исследованиями различных маркеров, семейным накоплением случаев алкоголизма и т. п. (Эти данные приводились выше.)

В *поведенческих теориях* рассматриваются вопросы, связанные с ролью эйфоризирующего действия алкоголя, с групповым поведением, а также с физиологическими основами такого поведения. Как известно, алкоголь относится к веществам тормозящего действия. Лишь в малых дозах он дает стимулирующий эффект в соответствующих поведенческих проявлениях. По теории И. П. Павлова, в этом случае имеют место торможение коры головного мозга и связанное с ним растормаживание подкорковых структур. Эти представления в настоящее время дополнены сведениями о растормаживании по механизму торможения тормозящих нейронов и избирательной реакции определенных участков нейронных мембран, приводящих к изменениям ионного обмена и повышенной возбудимости нейронов.

*Социокультуральные теории* аргументируются значительным или, напротив, незначительным распространением алкоголизма среди отдельных культур, религиозных групп, социальных групп, отличающихся особым стереотипом поведения, сложившимися историческими традициями и т. д.

*Психологические гипотезы* во многом смыкаются с социокультуральными, поведенческими и даже с некоторыми биологическими (в основном с генетическими). Их отличает большее внимание к индивидуальным психологическим особенностям больного и межперсональным отношениям, в частности в семье. Последнее особенно отличает психоаналитически ориентированные гипотезы