

На правах рукописи

АЛИЕВ ЗАФАР НАДИР оглы

**СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ АЛКОГОЛЬНОГО
ДЕЛИРИЯ И РОЛЬ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ
АМИНОКИСЛОТ В ЕГО ПАТОГЕНЕЗЕ**

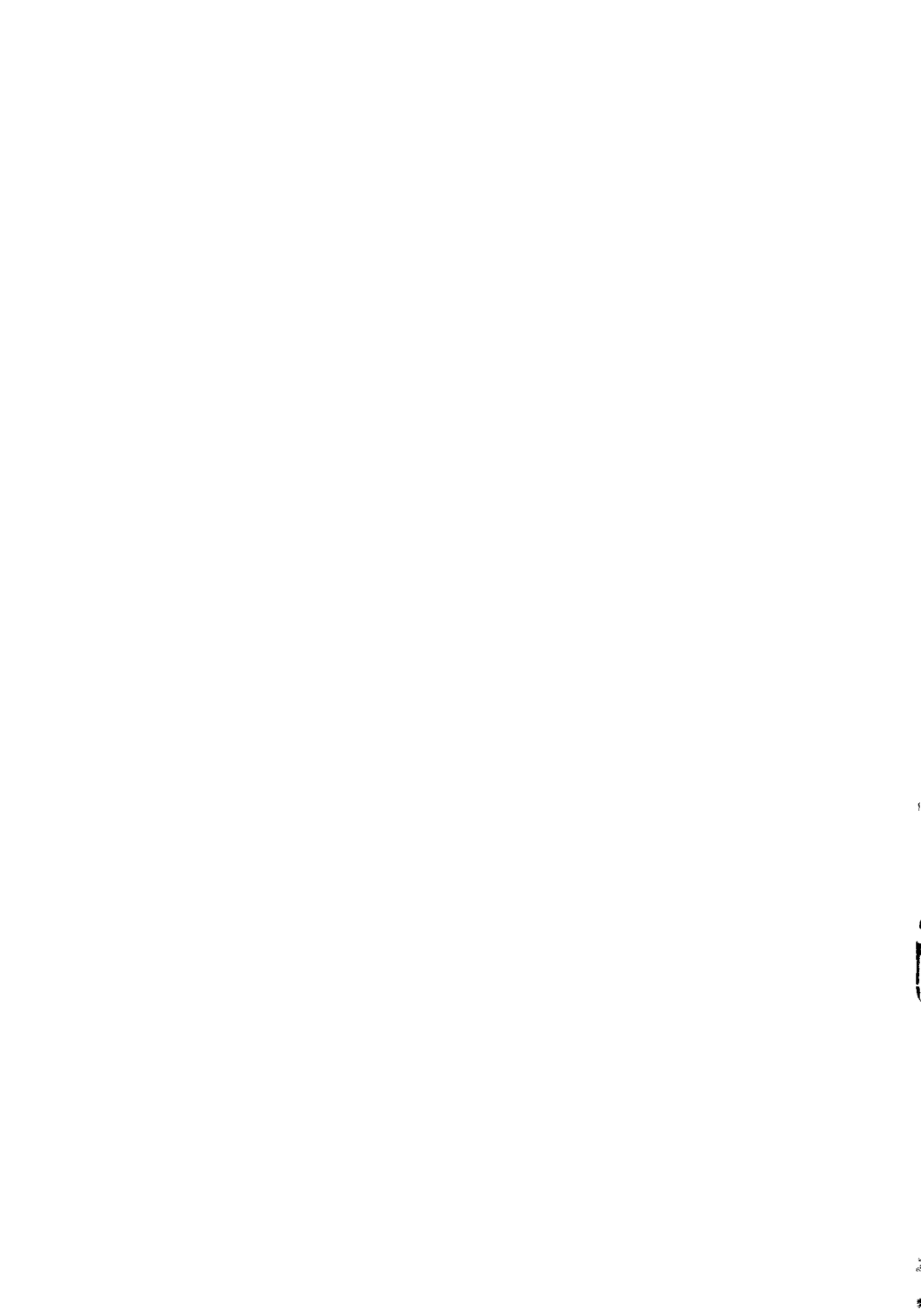
14.00.45 - наркология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва-2001



488993

2003-4
9183

На правах рукописи

АЛИЕВ ЗАФАР НАДИР ОГЛЫ

**СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ АЛКОГОЛЬНОГО
ДЕЛИРИЯ И РОЛЬ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ
АМИНОКИСЛОТ В ЕГО ПАТОГЕНЕЗЕ**

14.00.45 - наркология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва-2001

Работа выполнена в Республиканском Наркологическом Диспансере Минздрава Азербайджана (главный врач - к.м.н. **Аликулиев А.Р.**)

Научный руководитель:

академик РАМН, профессор, д м н.

И.П.Анохина

Официальные оппоненты:

1. Доктор мед. наук

А.А.Ковалев

2. Доктор мед. наук

М.Г.Узбеков

Ведущее учреждение:

Государственный Научный Центр Социальной и Судебной Психиатрии им. В.П.Сербского МЗ РФ

Защита состоится 29 05 2001 г. на заседании диссертационного совета Д 208.051.01 при НИИ наркологии МЗ (г.Москва 121921, пер. М.Могилицевский, д.3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИИ Наркологии.

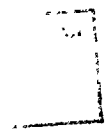
Автореферат разослан 27 04 2001 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат биологических наук

О.Ф.Львова.

2:

3.



ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Исследование алкогольного делирия остается одной из актуальнейших проблем наркологии в связи с тем, что это состояние принадлежит к числу неотложных, социально опасных, зачастую заканчивающихся летально, а также переходящих в более тяжелую болезнь - энцефалопатию. Кроме того, известно, что клинические проявления алкогольного делирия постоянно претерпевают существенный патоморфоз, что затрудняет своевременную диагностику. Поэтому изучение современных особенностей клинико-патогенетических механизмов формирования алкогольного делирия может служить надежной предпосылкой для создания эффективных методов диагностики и терапии этого заболевания.

Клинические и патогенетические аспекты алкогольного делирия, наличие сопутствующих вредностей и состояние некоторых нейрогуморальных факторов при этом заболевании изучались многими исследователями (С.Г. Жислин, 1965; Х.А. Гасанов, 1964; И.В. Стрельчук, 1970; А.А. Портнов, И.Н. Пятницкая, 1973; Н.Н. Иванец, 1975, 2000; И.П. Анохина, 1976, 1984, 2000; Hoffman, Tobakoff, 1996; Faingold et al. 2000 и др.).

Результаты исследований этих авторов позволили получить определенные данные о закономерностях течения, формировании клинической картины, влиянии комплекса факторов, создающих почву для алкогольного делирия.

Статистический анализ не позволяет установить причины клинических вариаций алкогольных психозов, так как литературные данные о их частоте весьма противоречивы. По-видимому, эти противоречия в первую очередь определяются различным подходом к диагностике алкогольных психозов. Данной ситуацией и объясняется актуальность вопроса об относительности критериев диагностики алкогольного делирия.

Среди исследований, посвященных изучению патогенеза алкогольной зависимости особую внимания заслуживает разработанная впервые в мире И.П.Анохиной во второй половине 70-х годов нейромедиаторная концепция. Автором установлено, что нарушения функции дофаминовой нейромедиации являются центральным звеном патогенеза алкогольной зависимости со всеми ее клиническими проявлениями: патологическим влечением к алкоголю, алкогольным абстинентным синдромом и острыми алкогольными психозами.

Дофаминовая нейромедиация это очень чувствительный меха-

низм, который можно легко корректировать, используя различные пути, в том числе через другие нейромедиаторные системы (И П Анохина, 2000). Одна из таких систем, на наш взгляд, может быть система нейромедиаторных аминокислот.

При алкогольном делирии практически мало изучено состояние нейромедиаторных аминокислот, которые участвуют в таких важных физиологических процессах, как высшие интегративные функции мозга (поведение, эмоции, сознание, память и др.), терморегуляция, функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем, гипоталамо-гипофизарные отношения. Полученные данные делают перспективными исследования роли этих биологически активных веществ в патогенезе и терапии алкогольного делирия.

Нейромедиаторные аминокислоты делятся на возбуждающие (глутаминовая -Глу и аспаргановая - Асп) и тормозящие (гамма -аминомасляная кислота - ГАМК и глицин -Гли). Они поддерживают в центральной нервной системе баланс между процессами возбуждения и торможения. Некоторые из них играют важную роль также в обменных процессах мозга, в обеспечении его энергетических потребностей. Важно отметить, что сами нейромедиаторные аминокислоты, в частности, глутаминовая кислота, ГАМК и глицин находят применение в клинике. Вместе с тем, пока отсутствует достаточное количество лекарственных препаратов из группы нейромедиаторных аминокислот, внедренных как в общесоматическую, так и наркологическую практику.

Известно, что концентрация нейромедиаторных аминокислот в организме прямо зависит от активности ферментов их метаболизма - глутамат-декарбоксилазы (ГДК) и ГАМК-трансферазы (ГАМК-Т). Однако в литературе отсутствуют клинические исследования об активности этих ферментов, принимающих участие в синтезе и инактивации нейромедиаторных аминокислот при алкогольном делирии.

Недостаточно исследована роль эндогенных и экзогенных факторов, их взаимоотношение в клинике и патогенезе алкогольного делирия, что создаст определенные трудности в плане диагностики и терапии этого заболевания. В нашем регионе практически не изучено влияние социальных факторов переходного периода, таких как безработица, ослабление централизованного государственного контроля за производством, импортом, продажей спиртных напитков, цены на алкоголь, психические травмы, миграция внутри страны (беженцы) и другие, которые как мы предполагаем, должны отразиться на клинической картине алкогольного делирия.

Таким образом, большая распространенность этой социальной опасности, частота смертельных исходов вследствие недостаточности четких клинических критериев диагностики и отсутствие новых методов лечения, базирующихся на выявленных патогенетических нарушениях при алкогольном делирии послужило основанием для проведения настоящего исследования.

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ.

Целью работы явилось изучение современных клинических особенностей алкогольного делирия и роли неиромедиаторных аминокислот в его патогенезе, а также усовершенствование способов лечения этого заболевания.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Исследовать современные клинические особенности алкогольного делирия в Азербайджанской Республике.
2. Изучить роль некоторых социальных факторов в формировании и клинической динамике алкогольного делирия.
3. Изучить концентрации неиромедиаторных аминокислот - глутаминовая и аспарагиновая кислоты, ГАМК и глицин в периферической крови у больных с алкогольным делирием.
4. Исследовать активность ферментов метаболизма неиромедиаторных аминокислот - глутаматдекарбоксилазы и ГАМК-трансферазы в периферической крови у больных с алкогольным делирием.
5. Разработать рекомендации по усовершенствованию способов лечения алкогольного делирия

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИИ

Для решения поставленных в работе задач были обследованы 100 больных с алкогольным делирием (1 группа) 20 больных с алкогольным абстинентным синдромом (2 группа), 20 больных алкоголизмом (3 группа). Больные 3 группы обследовались на фоне хронической алкогольной интоксикации, т.е. употребляли привычные суточные дозы соответствующего спиртного напитка. У всех больных была диагностирована II стадия алкоголизма за исключением четверти группы больных, у которых в 6% случаях установлена III стадия алкоголизма. Переходные стадии алкоголизма не наблюдались. В качестве контроля были обследованы 20 здоровых лиц (4 группа), из числа медико-технического персонала наркотического диспансера. Обследованные больные находились на стационарном лечении

в Республиканском Наркологическом Диспансере Минздрава Азербайджана и Клинической Психиатрической Больнице №2 г. Баку. Во всех группах обследованных преобладали лица (более 70%) азербайджанской национальности. Все обследованные лица - мужчины в возрасте от 21 до 60 лет. Исключением составили больные первой группы, где было 6 женщин. В первой группе преобладала возрастная категория 31-60 лет (90%), во второй и третьей группах доминирующей была возрастная категория 31-50 лет (соответственно 75% и 80%).

В настоящей работе использованы следующие методы исследования:

1. При обследовании больных наряду с клинико-психопатологическим методом, также была использована МКБ-10.

2. Для изучения влияния некоторых социальных факторов на динамику алкоголизма и алкогольных психозов, в том числе алкогольного делирия и их распространенности, были использованы данные Минфина о ценах на основные продукты питания, годовые отчеты Республиканского Наркологического Диспансера Минздрава Азербайджана.

3. Концентрация нейромедиаторных аминокислот (Глу, Асп, ГАМК, Гли) в сыворотке крови была определена методом высоковольтного электрофореза. В основе метода лежит реакция между ниндридом и аминокислотами.

4. Определение активности глутамат-декарбоксилазы и ГАМК-трансферазы проводились по методике И.А. Сытинского и др. (1965).

5. Статистическая обработка полученных результатов проводилась методом вариационной статистики с вычислением критерия Стьюдента и коэффициента корреляции Пирсона. В случае необходимости использованы методы критерии знаков и определение достоверности различий при альтернативном варьировании.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Новые данные получены при изучении современных особенностей психопатологии алкогольного делирия. Очерчены и описаны частота, особенности проявления и количественные характеристики основных психопатологических симптомов алкогольного делирия - галлюцинаторных, бредовых, аффективных и других расстройств в различные хронологические периоды, значение которых позволяет своевременно диагностировать это заболевание.

Впервые в Азербайджанской Республике исследовано влияние некоторых социальных факторов на возникновение и формирование клинической картины алкогольного делирия. При этом установлено, что увеличение количества официально зарегистрированных больных алкогольным делирием и некоторые изменения его клинической картины связаны с теми социальными потрясениями и катастрофами, которые недавно произошли в Республике. То есть изменение содержания галлюцинаторных переживаний и фабулы бредовых и других расстройств зависят от реалии окружающего мира.

Новым является изучение состояния нейромедиаторных аминокислот и активности ферментов их метаболизма при алкогольном делирии. На основе полученных данных даны рекомендации по усовершенствованию способов патогенетической терапии алкогольного делирия, включающие препараты, регулирующие нейромедиаторные аминокислотные трансмиссии.

Сопоставление выявленных нами нарушениями содержания нейромедиаторных аминокислот и активности ферментов их метаболизма у больных алкогольным делирием с клинической картиной и результатами лечения этого состояния - нарушение сознания, восприятия, интеллектуально-мнестических функций, аффекта и вегетативной нервной системы - подтверждают их прямую связь с патогенезом заболевания.

На основании этого предложены новые данные о сущности патогенеза алкогольного делирия.

Намечены перспективные направления разработки новых средств лечения на основе агонистов и антагонистов, активаторов и блокаторов нейромедиаторных аминокислот, ферментов их метаболизма для терапии не только алкогольного делирия, но и ряда других психических заболеваний, сопровождающихся нарушениями этой системы.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ

Большую практическую ценность имеет описание современных особенностей психопатологии алкогольного делирия, которое позволяет проводить своевременную диагностику этого заболевания.

Особую практическую ценность имеет описание клинической картины дебюта алкогольного делирия, возникающего на фоне нарастающей алкогольной интоксикации, что необходимо учесть при диагностике и лечении этой категории больных.

Важную практическую ценность имеют данные лечения с разработкой конкретных клинических рекомендаций, включающих в себя использование неиромедиаторных аминокислот, их аналогов, антагонистов, агонистов в патогенетически обоснованной терапии алкогольного делирия.

Научное и практическое значение представляют выявленные клинико-биохимические корреляции между выраженностью симптомов алкогольного делирия и концентрацией неиромедиаторных аминокислот.

Результаты комплексного исследования социальных и биологических факторов могут быть использованы для клинического прогнозирования и профилактики алкогольного делирия.

Весьма важную научную и практическую ценность представляет разработка показаний по применению новых лекарственных препаратов для патогенетической терапии алкогольного делирия.

Результаты данной работы представляют определенный интерес для психиатров-наркологов, нейрохимиков, нейрофизиологов и нейрофармакологов.

ПУБЛИКАЦИИ

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, список которых приводится в конце автореферата.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА РАБОТЫ

Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста и состоит из введения, 7 глав и выводов. Список литературы включает 286 источников, из них 108 представлено на русском, а остальные 178 на английском и других языках. Работа иллюстрирована 7 рисунками и 7 таблицами.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПСИХОПАТОЛОГИИ АЛКОГОЛЬНОГО ДЕЛИРИЯ

Известно, что при типичном варианте алкогольного делирия в продромальном периоде наблюдаются нарушения сна. Кардинальными симптомами классического алкогольного делирия являются выраженный тремор расставленных пальцев рук, лица, языка, помрачение сознания, зрительные, слуховые и осязательные галлюцинации, а также бред. Среди галлюцинаций доминирующее место занимают зрительные.

Результаты наших исследований показали, что алкогольный делирий, как правило, возникал в период выраженных абстинентных явлений (90% случаев) или на фоне нарастающей алкогольной интоксикации (10% случаев). У наших больных алкогольный делирий в большинстве случаев развивался без заметных предвестников остро, обычно в ночное время. Помрачение сознания носило волнообразный характер. Почти у всех обследованных больных отмечались нарушения ориентировки во времени, месте, окружающей обстановке, но никогда не наблюдалось расстройство ориентировки в собственной личности.

Результаты исследования частоты, особенностей проявления и количественной характеристики основных симптомов алкогольного делирия в различные хронологические периоды (1986-90 гг. и 1994-98 гг.) представлены в таблице 1.

Одним из характерных симптомов алкогольного делирия являются галлюцинации различного происхождения. Нами установлено, что у всех обследованных больных алкогольным делирием наблюдались зрительные галлюцинации. Зрительные галлюцинации зоологического содержания, ранее считавшиеся характерными для алкогольного делирия, у наших больных встречались редко. Больные, в отличие от прошлых лет, часто видят одушевленные предметы, доминирующее положение занимают зрительные галлюцинации - сцены казни, аресты и другие ситуации, угрожающие жизни больного и его родственников. Зрительные галлюцинации были яркими, приобретали сценopodobный характер, картины калейдоскопически менялись, воспринимались больными как реальная действительность. Интенсивность зрительных галлюцинаций всегда определялась тяжестью нарушений сознания, т.к. чем глубже было помрачено сознание, тем ярче была выраженность галлюцинаторных переживаний.

Таблица 1.

Частота проявлений (в процентах) основных симптомов
алкогольного делирия в различные хронологические периоды.

N П/П	Симптомы алкогольного делирия	Хронологические периоды	
		1986-90 гг.	1994-98 гг.
1.	Зрительные галлюцинации	78	100
	В том числе их удельный вес		
	- зоологического характера	36	12
	- сцены казни и ареста	22	40
	- сцены производственной и бытовой обстановки	12	-
2.	Вкусовые галлюцинации	8	-
3.	Тактильные галлюцинации	12	-
4.	Обонятельные галлюцинации	7	-
5.	Слуховые галлюцинации	60	86
	В том числе их удельный вес		
	- обвинительного и оскорби- тельного характера	28	70
6.	Бредовые идеи	34	22
	В том числе их удельный вес		
	- воздействия	25	40
	- отношения	14	30
	- преследования	12	10
	- ревности	22	2
7.	Аффект тревоги и страха	44	85
8.	Депрессия	40	80
9.	Гипомания	10	-
10.	Иллюзии	69	10
11.	Эпилептиформные припадки	30	7
12.	Повышение температуры тела	60	2

Примечание: во всех случаях изменения статистически достоверны ($P < 0,001$), кроме бреда ревности ($P < 0,1$)

Зрительные галлюцинации, отражающие сцены измены, производственную обстановку и бытовые ситуации у обследованных нами больных не наблюдались. Также не наблюдались вкусовые, тактильные и обонятельные галлюцинации, ранее считавшиеся почти постоянным расстройством, сопутствующим клинике алкогольного делирия. Ранее считалось, что по сравнению со зрительными слуховые галлюцинации при алкогольном делирии наблюдаются в значительно меньшей мере. В наших наблюдениях слуховые галлюцинации отмечались у подавляющего большинства больных с алкогольным делирием. Причем установлено нарастание удельного веса вербальных галлюцинаций обвинительного, оскорбительного и насмешливого содержания. Комбинированные слуховые и зрительные галлюцинаторные переживания создавали благоприятные условия для возникновения ауто- и гетероагрессии у больных с алкогольным делирием.

У обследованных нами больных выявлено меньше бредовых идей различного содержания по сравнению с предыдущими годами. Однако отмечается увеличение удельного веса бредовых идей воздействия и отношения. Идеи преследования и ревности, считавшиеся ранее почти постоянным расстройством алкогольного делирия в настоящее время встречаются редко.

Литературные данные о месте бредовых идей в психопатологии алкогольного делирия противоречивы. Одни авторы считают, что бредовые идеи при алкогольном делирии появляются в начале болезни, когда в клинической картине отсутствуют галлюцинации (Х.А.Гасанов, 1964 и др.). По мнению авторов бред носит ярко чувственный характер. Другие исследователи (И.В.Стрельчук, 1970 и др.) полагают, что бредовые идеи при алкогольном делирии носят интерпретативный характер и вытекают из галлюцинаторных переживаний больных. По нашим данным, в начале болезни наблюдается бредовая настроенность, а бредовые идеи возникают с развитием зрительных и слуховых галлюцинации и вытекают из них, носят ярко чувственный характер, они никогда не бывают систематизированными.

Одной из современных особенностей психопатологии алкогольного делирия, как показали результаты наших исследова-

нии, можно считать увеличение удельного веса аффекта страха, тревоги и депрессивных переживаний. Данное положение, на наш взгляд, связано с изменением тематики зрительных галлюцинаций, а именно со значительным увеличением удельного веса зрительных галлюцинаций устрашающего характера. У 4% обследованных нами больных отмечались суицидальные тенденции. В качестве патологически побудительного мотива суицидальных попыток у больных с алкогольным делирием выступали фантастические зрительные, а также слуховые галлюцинации угрожающего и обвинительного содержания, тесно связанные с депрессивными расстройствами и тревожным аффектом.

Иллюзии, эпилептиформные припадки и повышение температуры тела из разряда наиболее часто встречающихся перешли в разряд редко наблюдавшихся психопатологических феноменов. Нарушение памяти, внимания и поведения больных обычно соответствовали классическим описаниям алкогольного делирия.

Клиническая картина дебюта алкогольного делирия, возникающего на фоне нарастающей алкогольной интоксикации, существенно отличается от делирия, развивающегося на фоне алкогольного абстинентного синдрома. Это отличие в основном заключается в более тяжелой клинической картине нарушения сознания, галлюцинационных и бредовых переживаний, незначительной выраженности вегетативных расстройств.

Таким образом, нами выявлено исчезновение классической стандартности в развитии делирия, его острое развитие сразу в развернутом виде, изменение содержания галлюцинаторных переживаний и фабулы бредовых расстройств. Возможно, это связано с теми социальными потрясениями, которые недавно произошли в Азербайджанской Республике.

2. ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ НА ДИНАМИКУ АЛКОГОЛЬНОГО ДЕЛИРИЯ

Одним из актуальных факторов, влияющих на динамику алкогольного делирия в настоящее время, на наш взгляд, является изучение политики государства в отношении алкоголя. Исследование влияния

ния цен на алкоголь является актуальным среди политических лидеров государства, направленных на уменьшение потребления алкоголя.

Результаты настоящего исследования показали, что в Азербайджанской Республике номинальные цены на алкоголь немногим ниже, чем на основные продукты питания.

Количество официально зарегистрированных больных алкоголизмом и алкогольными психозами в 1998 г. по сравнению с 1994 годом имеет тенденцию к увеличению (рис). Более того, темп увеличения официально зарегистрированных больных алкоголизмом ниже, чем темп роста больных алкогольными психозами. Указанное можно объяснить несвоевременным выявлением больных алкоголизмом. Это лежит в основе первичной профилактики алкогольного делирия и других алкогольных психозов. Наглядная картина наблюдается в отношении алкогольного делирия. Известно, что повышение цен на алкоголь способствует снижению потребления алкоголя, и наоборот, снижение цен на алкоголь приводит к увеличению потребления. (Oinstein, Levy, 1983; Godfrey, 1986; Clements Selvanathans, 1991; Partanen, 1991; Olson, 1991).

Снижение реальных цен алкогольных напитков достоверно увеличивает потребление алкоголя в Азербайджане. Низкие цены на алкогольные напитки в первую очередь объясняются наличием большого запаса спиртных напитков в Азербайджане.

Таким образом, полученные нами данные позволяют предположить, что одной из основных причин резкого увеличения количества официально зарегистрированных больных алкогольным делирием являются интенсивные социальные преобразования переходного периода. Об этом свидетельствует тот факт, что при относительно большом росте официально зарегистрированных больных алкоголизмом, наблюдается резкое увеличение количества больных алкогольным делирием. В этих условиях алкогольная тактика должна быть направлена на принятие законодательных актов, регламентирующих производство, импорт и продажу напитков и восстановление государственной монополии на алкоголь, а также своевременную диагностику и взятие на учет больных алкоголизмом.

3. ЗНАЧЕНИЕ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ АМИНОКИСЛОТ И ФЕРМЕНТОВ ИХ МЕТАБОЛИЗМА В ПАТОГЕНЕЗЕ АЛКОГОЛЬНОГО ДЕЛИРИЯ

Результаты исследования уровня нейромедиаторных аминокислот в сыворотке периферической крови показали значительные нарушения их концентраций (таблица 2). Так, у больных алкоголизмом на фоне хронической алкогольной интоксикации, по сравнению со здоровыми, наблюдается повышение содержания тормозящих (ГАМК, глицин) и снижение уровня возбуждающих аминокислот (глутаминовая и аспарагиновая кислоты). У этих больных наблюдается увеличение активности фермента ГДК и уменьшение ГАМК-Т.

Анализ данных у здоровых, больных алкогольным абстинентным синдромом и алкогольным делирием показал, что у последних двух групп по сравнению со здоровыми отмечается однонаправленное изменение в содержании нейромедиаторных аминокислот. Так, у больных алкогольным абстинентным синдромом и алкогольным делирием наблюдается снижение уровня тормозящих и увеличение концентрации возбуждающих аминокислот по сравнению со здоровыми (т.е. противоположно тому, что выявлено при алкоголизме). Однако следует отметить, что при алкогольном делирии нарушения в уровнях нейромедиаторных аминокислот носили более глубокий характер, чем у больных с алкогольным абстинентным синдромом. Изменение в активности ферментов ГДК и ГАМК-Т тоже носили противоположный характер у больных алкогольным делирием по сравнению с больными алкоголизмом. Так, у больных с алкогольным делирием наблюдалось уменьшение активности фермента ГДК и увеличение ГАМК-Т.

Таким образом, при алкогольном абстинентном синдроме уровень нейромедиаторных аминокислот изменяется противоположно тому, которые имеются при алкоголизме: резкое повышение концентрации возбуждающих и понижение тормозящих нейромедиаторных аминокислот. Нарушение содержания нейромедиаторных аминокислот у больных алкогольным абстинентным синдромом и алкогольным делирием различаются между собой лишь количественными характеристиками и по своей направленности соответствуют тем изменениям, которые свойственны больным алкогольным абстинентным синдромом.

Таблица 2.

Концентрация нейромедиаторных аминоксилот и активности ферментов их метаболизма (mean±SD) у обследованных лиц

Показатели	Группа обследованных			
	Здоровые n = 20	Больные ал- коголизмом на фоне хронической алкогольной интоксикации n = 20	Алкоголь- ный абс- тинент- ный син- дром n = 20	Алкоголь- ный дели- рий n = 46
Асп мкмоль/л	12.0±1.0	5.0±1.0*	27.0±1.0*	60.0±5.0*
Глу мкмоль/л	102.0±2.0	45.0±3.0*	160.0±3.0*	350.0±7.0*
ГАМК мк моль/л	5.0±0.5	13.0±1.0*	2.0±0.3**	2.0±0.2**
Гли мкмоль/л	210.0±10.0	403.0±12.0*	83.0±5.0*	48.0±6.0*
ГДК мкмоль/мл.час	1.004±0.337	1.505±0.333*	-	0.538±0.135*
ГАМК-Т мкмоль/мл. час	0.740±0.060	0.134±0.071*	-	1.988±0.083*

Примечание: Одна звездочка - разница достоверна во всех случаях ($P < 0.001$); две звездочки - разница достоверна по сравнению со здоровыми и больными алкоголизмом ($P < 0.01 - 0.001$).

Чрезвычайно интересно отметить, что здесь мы видим подтверждение правильности гипотезы С.Г. Жислина (1935), который называл каждый алкогольный абстинентный синдром предделирием или, вернее, рудиментом алкогольного делирия. А.А.Портнов и И.Н.Пятницкая (1973) предпочитают называть алкогольный абстинентный синдром рудиментом алкогольного психоза.

Результаты настоящего исследования в определенной степени согласуются с данными литературы. Так, опыты на животных показали, что острая алкогольная интоксикация разрушает глутаматергическую нейротрансмиссию путем угнетения ответа NMDA рецепторов. Стойкое истощение глутаматергической нейротрансмиссии при хронической этаноновой интоксикации приводит к компенсаторной гиперчувствительности NMDA рецепторов. Далее было установлено увеличение глутаматергической активности при алкогольном абстинентном синдроме у людей. Определение содержания глутамата и ГАМК в спинномозговой

жидкости показало, что уровень глутамата оказался повышенным, и наоборот, концентрация ГАМК была снижена. Повышение активности глутаматергической нейротрансмиссии при алкогольном абстинентном синдроме способствует снижению тормозящих нейротрансмиссий и способствует нейротоксичности у людей (Tsai et al., 1998). Было показано, что гамма-гидроксибутират (блокатор глутаматовых рецепторов) подавляет алкогольный абстинентный синдром и снижает потребление алкоголя, как у животных, так и у людей (Berton et al., 1999). В экспериментальных исследованиях установлено, что прекращение приема этанола у этанол-зависимых крыс приводит к развитию абстинентного синдрома, включающего аудиогенные судороги. Основным механизмом такого состояния авторы видят в снижении функции ГАМК нейротрансмиссии и увеличении глутаматергической активности (Faingold, et al., 2000).

И.П. Анохиной (1976, 1984, 1986, 1993, 2000) установлено, что нарушения функции ДА-системы являются центральным звеном патогенеза алкогольной зависимости со всеми ее клиническими проявлениями. Автор считает, что ДА нейромедиация - это очень чувствительный механизм, который можно легко корректировать, используя различные пути непосредственно фармакологически, через другие нейрохимические системы и др. В связи с этим представляет чрезвычайный интерес анализ данных о взаимодействии дофаминергической системы с системой нейромедиаторных аминокислот в сопоставлении с результатами настоящей работы.

Данные литературы подтверждают, что дофаминовые рецепторы (особенно типа D1) активируют функции глутаматовых рецепторов (Pereda et al., 1994; Smith et al., 1995; Умет-уа, Raymond, 1997). С другой стороны, в экспериментальных работах на животных установлено, что возбуждающий эффект дофаминина оказывает тормозящее действие на функциональную активность ГАМК_α и ГАМК_β рецепторов в головном мозге (Pirou et al., 1992; Cameron, Williams, 1993; Law-Tho et al., 1994).

Таким образом, вышеприведенные данные свидетельствуют о том, что дофаминергическая система стимулирует глутаматергическую функцию и угнетает активность ГАМК-ергической системы. Эти данные согласуются с нашими клинико-биохимическими результатами. Установленное нами увеличение активности

глутаматной функции при алкогольном делирии согласуется с данными И.П. Анохиной, которая давно установила роль повышения активности юфаминовой системы в патогенезе алкогольного делирия. Другими словами, обнаруженные нами повышение функции глутаматергической системы можно объяснить фактом, увеличения активности ДА при алкогольном делирии. Снижение активности ГАМК-системы при этом заболевании тоже можно объяснить повышением активности ДА, так как эти две системы находятся в антагонистических соотношениях.

Результаты настоящего исследования показали, что основные симптомы алкогольного делирия сопровождаются нарушениями концентрации нейромедиаторных аминокислот. Исходя из этого, при лечении алкогольного делирия, наряду с другими, необходимо применять средства корректирующие концентрации нейромедиаторных аминокислот.

4 РЕКОМЕНДАЦИИ ПО УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ СПОСОБОВ ЛЕЧЕНИЯ АЛКОГОЛЬНОГО ДЕЛИРИЯ

Результаты проведенных нами исследований показали, что у больных алкогольным делирием обнаруживаются существенные нарушения содержания нейромедиаторных аминокислот и активности ферментов их метаболизма. С целью коррекции этих нарушений нами методом случайной выборки из числа больных алкогольным делирием отобраны три подгруппы по 10 человек. Больные первой подгруппы получали инфузионную терапию (500 мл 5% раствора глюкозы), витаминотерапию (100 мг тиамин внутримышечно, один раз в день) и диазепам по 50 мг через каждые 4 часа внутримышечно. Больным второй подгруппы было назначено Магне В6 по 3 ампл. по 10 мл растворенных в 500 мл 5% раствора глюкозы внутривенно-капельно и ламиктал (ламोटрижин) по 0,25 г 4 раза в день внутрь.

Третья подгруппа больных принимала депакин и глицин. Раствор депакина для инъекции разво. или в 500 мл раствора 5% глюкозы. Раствор вводили внутривенно-капельно. Суточная доза составляла 0,4-0,8 г.

Глицин назначался следующим образом: сначала 1 таблетку, затем, через 20 минут - вторую, через 60 минут - третью и в последующем в течение суток по 1 таблетке 3-4 раза в день по язык. Общая суточная доза глицина составляла 0,6-0,7 г.

Следует особо отметить, что Маник Вб, тикакат (тамотри-лин) денакли и глицин впервые применены нами в лечении алкогольного делирия. Более того, тикакат и денакли впервые нами использованы в наркологической практике.

Все вышеперечисленные препараты назначались больным алкогольным делирием в течение 4-х дней в вышеуказанных дозах. Клиническое состояние больных после лечения оценивалось по балльной системе: а) полное улучшение - 3 балла, б) улучшение (частичное устранение симптомов) - 2 балла, минимальное (незначительное) улучшение, требующее продолжения лечения - 1 балл, г) отсутствие изменения - 0 баллов.

Результаты лечения оценивались через 3 дня на основании клинико-биохимических данных, исчезновение психопатологических симптомов и нормализация (или тенденция к ней) уровня нейромедиаторных аминокислот (таблица 3). При этом установлено, что у больных первой подгруппы, получавших традиционную терапию полное улучшение наступило у 3-х, улучшение (частичное устранение симптомов) у 2-х больных, минимальное улучшение у 1 больного, требующее продолжения лечения, а в 4-х случаях отсутствовали изменения.

Противоположная картина изменений клинического состояния наблюдается у больных второй и третьей подгрупп. У обеих групп в 9 случаях из 10 отмечалось полное улучшение (8) или частичное улучшение (1), только по одному случаю минимального улучшения, наблюдалось в каждой группе, которое требовало продолжения лечения.

Динамика изменений концентрации нейромедиаторных аминокислот совпала с клинической картиной заболевания. При оценке статистической значимости результатов лечения методом критерии знаков было обнаружено, что изменение носит статистически достоверный характер.

Исчисление клинико-биохимической корреляции показало, что между клиническим состоянием и концентрацией возбуждающих аминокислот существует отрицательная корреляция ($r = -0,750$; $P < 0,001$). Наоборот, коэффициент корреляции между клиническим состоянием больных алкогольным делирием и содержанием тормозящих нейромедиаторных аминокислот оказался положительным ($r = 0,960$; $P < 0,001$).

Результат настоящей работы позволяет высказать предположе-

ние, что одним из механизмов антидепрессивного действия вышеуказанных препаратов (Магне В6 - магний глутамат, депакин, глицин), является их влияние на функцию нейромедиаторных аминокислот.

Таким образом, сопоставление выявленных нами нарушений содержания нейромедиаторных аминокислот у больных алкогольным делирием с клинической картиной и результатами лечения этого состояния, подтверждают их прямую связь с патогенезом данного заболевания.

Таблица 3.

Влияние различных методов лечения на клинико-биохимические показатели (mean±SD) больных алкогольным делирием

Больные алкогольным делирием	Показатели				
	Асп	Глу	ГАМК	Гли	Клиническое состояние больных в баллах
До лечения (фон) n = 46	60.0±5.0	350 ±5.0	2.0±0.3	48.0±6.0	0
Первая под- группа n = 10	35.0±4.0*	200.0±8.0*	3.0±0.3	150 ±8.0*	1.4±0.98
Вторая под- группа n = 10	15.0±2.0	120.0±10.0*	4.0±0.5**	105.0±10.0	2.7±0.21
Третья под- группа n = 10	25.0±4.0	150.0±12.0	5.2±0.6	200.0±11.0*	2.7±0.21

Примечание: одна звездочка - разница достоверна во всех случаях; две звездочки - разница достоверна по сравнению с фонном и первой подгруппой.

С учетом результатов проведенных исследований патогенетически обоснованную терапию алкогольного делирия целесообразно проводить в следующих новых направлениях:

1. Применение блокаторов возбуждающих нейромедиаторных аминокислот (препараты магния, ламотриджин - ламиктал);
2. Увеличение уровня тормозящих аминокислот путем блокады фермента, инактивирующего ГАМК (депакин и другие вальпроаты);
3. С целью увеличения концентрации тормозящих нейромедиаторных аминокислот рекомендуем использовать ГАМК-глицин или другие их аналоги.

Таким образом, одним из новых и перспективных направлений патогенетического лечения алкогольного делирия является терапия этих больных с учетом содержания неиромедиаторных аминокислот.

ВЫВОДЫ

1. Анализ данных показал, что в Азербайджанской Республике за последние годы на фоне незначительного увеличения количества официально зарегистрированных больных алкоголизмом, наблюдается прогрессивный рост алкогольных психозов вообще и алкогольного делирия в частности. Одна из основных причин этой тенденции связана с отрицательными социальными факторами и низким (токсическим) качеством спиртных напитков.

2. Результаты исследования частоты, особенности проявления и количественной характеристики основных психопатологических симптомов в различные хронологические периоды выявили определенные клинические особенности алкогольного делирия. Главной современной особенностью алкогольного делирия является увеличение удельного веса зрительных галлюцинаций, угрожающих жизни больного, вербальных галлюцинаций обвинительного и оскорбительного содержания, нарастание удельного веса бредовых идей воздействия и отношения. Иллюзии, эпилептиформные припадки и повышение температуры тела из разряда наиболее часто встречающихся перешли в разряд редко встречающихся психопатологических феноменов. Галлюцинации производственной обстановки и бытовой ситуации, вкусовые, тактильные и обонятельные галлюцинации, ранее считавшиеся почти постоянными расстройствами, сопутствующими клинике алкогольного делирия, в наших случаях не наблюдались. Показано увеличение удельного веса аффекта страха, тревоги и депрессивных переживаний.

3. Клиническая картина дебюта алкогольного делирия, возникшего на фоне нарастающей алкогольной интоксикации, существенно отличается от делирия, развивающегося на фоне алкогольного абстинентного синдрома. Это отличие в основном заключается в более тяжелой клинической картине нарушения

сознания, галлюцинаторных и бредовых переживаний и незначительной выраженности вегетативных расстройств у больных с делирием, возникшим на фоне алкогольной интоксикации, что необходимо учитывать при диагностике и лечении этой категории больных.

4. У больных хроническим алкоголизмом без признаков абстинентного синдрома и делирия, по сравнению со здоровыми, отмечается увеличение концентрации тормозящих и понижение возбуждающих аминокислот. В то же время активность фермента глутаматдекарбоксилазы была повышена, а ГАМК-трансферазы оказалась пониженной.

5. При алкогольном абстинентном синдроме уровень нейромедиаторных аминокислот изменяется противоположно тому, что обнаруживается при хроническом алкоголизме и наблюдается резкое повышение концентрации возбуждающих и понижение содержания тормозящих нейромедиаторных аминокислот. Нарушение содержания нейромедиаторных аминокислот у больных с алкогольным делирием и с алкогольным абстинентным синдромом имеет одинаковую направленность, но они различаются между собой лишь количественными характеристиками.

6. Сопоставление выявленных нами нарушений содержания нейромедиаторных аминокислот и активности ферментов их метаболизма с клинической картиной алкогольного делирия и результатами лечения этого состояния - нарушение сознания, восприятия, интеллектуально-мнестических функций, аффекта и вегетативной нервной системы - подтверждают их прямую связь с патогенезом данного заболевания.

7. Собственные клинико-биохимические результаты позволяют рекомендовать проведение патогенетически обоснованную терапию алкогольного делирия в следующих направлениях: а) применение блокаторов возбуждающих аминокислот (магний-пиридоксин, ламотриджин); б) увеличение уровня тормозящих аминокислот путем блокады фермента, инактивирующего ГАМК (депакин - препарат из группы вальпроатов); в) с целью увеличения концентрации тормозящих нейромедиаторных аминокислот можно использовать ГАМК, глицин или другие их аналоги.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Amino acid neurotransmitters in alcohol withdrawal // *Alcohol and Alcoholism*, 1994, V. 29, - N° 6, P. 643-647 (co-author N.A.Aliyev, A.R. Aliguliyev).
2. Amino acid neurotransmitters in delirium tremens // *Abstracts of the X World Congress of Psychiatry. Madrid August 23-28, 1996*, V. 2, P. 6. (co-author N.A.Aliyev, E.N.Aliyev).
3. Динамика психотических расстройств, вследствие употребления алкоголя (по данным КПБ N 2 г.Баку) // *Вопросы психоневрологии*. Баку. 1997. Вып. 16, С. 57-60.
4. Alcohol policy during extensive socioeconomic changes in Azerbaijan // *Book of Abstracts of the 42-nd ICCA International Institute on the Prevention and Treatment, of Dependencies*. - Malta 30 August - 4 September, 1998. P.34.
5. Amino acid neurotransmitters in alcohol psychosis // in the same place. P. 6.
6. Антиалкогольная тактика в условиях экстенсивных социально-экономических преобразований в Азербайджане // *Азербайджанский Психиатрический журнал*, 1999, N1, С 86-89.
7. Некоторые вопросы патогенетической терапии алкогольного делирия // *Материалы научно-практической конференции "Актуальные вопросы физиологии и патологии человека"*, посвященной 150-летию со дня рождения И.П.Павлова, Баку, 1999 С. 61-62.
8. Роль нейромедиаторных аминокислот в патогенезе алкогольного делирия // *Достижения медицинской науки и практического здравоохранения Азербайджана. Сборник научных трудов по материалам Республиканской научной конференции*. Часть I. г.Баку, 1999, С. 392-394
9. Activity of GABA - system enzymes in delirium tremens // *Abstracts of the XI World Congress of Psychiatry. Hamburg August 6-11, 1999, v.2 P.74*.
10. New pathogenetic therapy of delirium tremens // in the same place P.74.
- 11 Trial of depakir in delirium tremens // *Abstracts of 38-th International Congress on Alcohol, Drugs and other Dependencies, Vienna, Austria August 16-20, 1999, P. 13*.

12. Активность ферментов ГАМК системы при алкогольном делирии // Азербайджанский Психиатрический журнал, 2000, N1, С. 76-78.

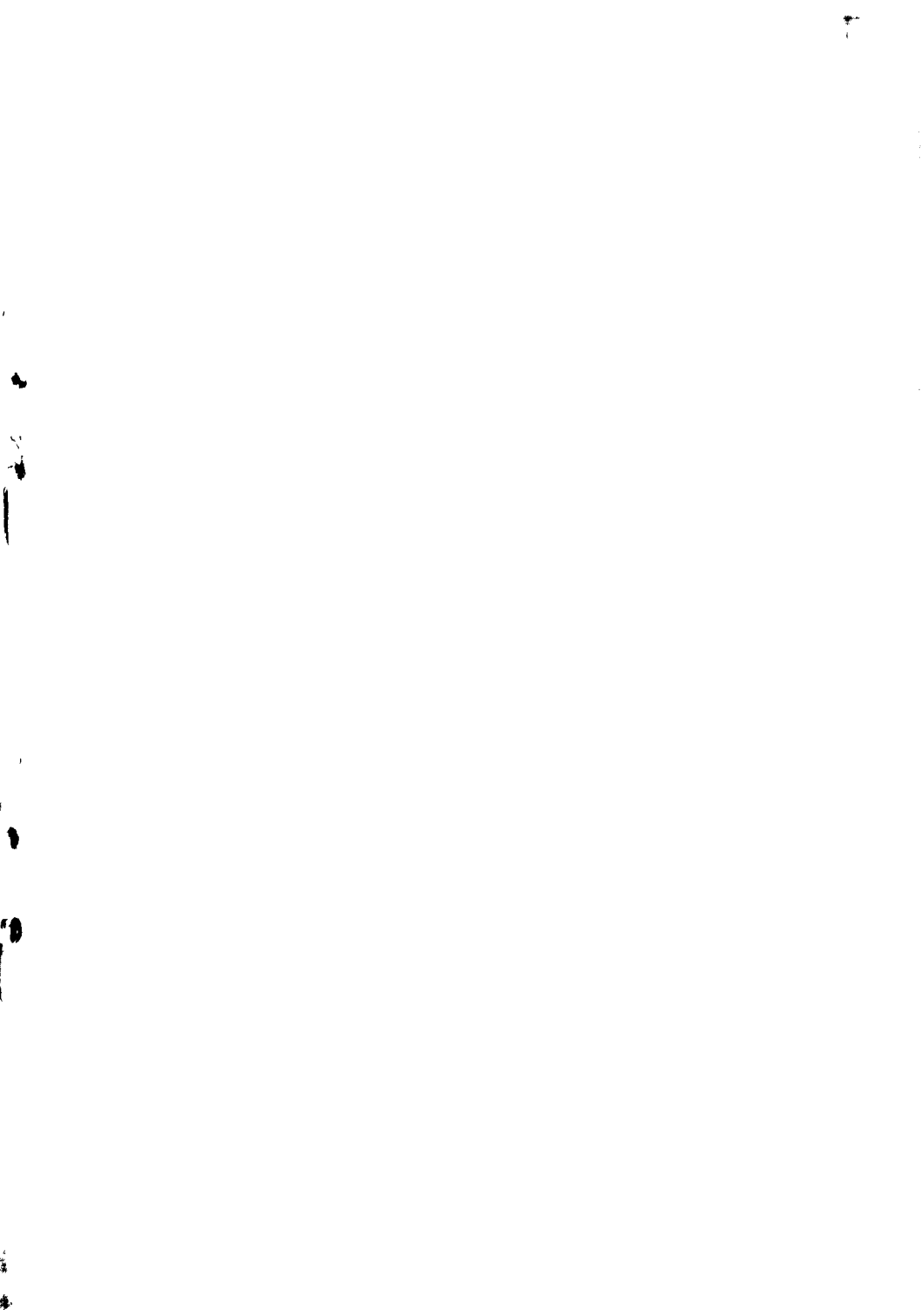
13. Современные особенности психопатологии и гериатрии алкогольного делирия (методические рекомендации). Баку 2000, Издательство "Табиб", 19 с.

14. Содержание нейромедиаторных аминокислот в крови больных с алкогольным делирием // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова, 2000, Том. 100, N6, С.62-63.

15. Динамика концентраций нейромедиаторных аминокислот под влиянием блокаторов и активаторов ГАМК-системы при алкогольном делирии // Достижения медицинской науки и практического здравоохранения Азербайджана. Сборник научных трудов по материалам XI Республиканской научной конференции. Баку, 2000, Том. 2, С. 210-213.

16. Significance of amino acid neurotransmitters in pathogenesis of delirium tremens // Book of Abstracts. The 43-rd International Institute on the Prevention and Treatment of Dependecies. Bahrain, September, 3-rd to 7 th, 2000. P.5.

17. Contemporary peculiarites of psychopathology of delirium tremens // in the same place. P.6.



РНБ Русский фонд

2003-4

9183



15 МАЯ 2001