

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Л. Н. Рогова

НАРКОМАНИЯ И ТОКСИКОМАНИЯ
(этиология, патогенез)

Учебное пособие

Рекомендовано Учебно-методическим объединением
по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России
в качестве учебного пособия для студентов медицинских вузов



Волгоград
Издательство
ВолГМУ
2010

УДК 616.89-008.441.13/33
ББК 59.14я 73
Р 598
УМО 17-28/494-д
12.08.08

Рецензенты:

З. д. н. РФ, академик РАМТН, профессор кафедры патологической физиологии Воронежской государственной медицинской академии им. Н. Н. Бурденко *А. Н. Леонов*;
зав. кафедрой патологической физиологии Астраханской государственной медицинской академии, профессор *Н. Н. Тризно*

Печатается по решению Центрального методического совета Волгоградского государственного медицинского университета

Рогова Л. Н.

Р598 Наркомания и токсикомания (этиология и патогенез): Учебное пособие. — Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2010. — 80 с.

ISBN 978-5-9652-0074-0

Учебное пособие предназначено для студентов 3-го курса, обучающихся по курсу патологической физиологии, по специальностям 060101.65 «Лечебное дело», 0660103.65 «Педиатрия». Пособие включает в себя подробное описание метаболизма психоактивных веществ, основных видов и механизмов развития наркомании и токсикомании. Большая роль отводится описанию влияния наркотиков на плод и патогенеза алкогольного синдрома плода.

Пособие составлено в соответствии с учебным планом, государственным стандартом, рабочей программой и может быть использовано для самоподготовки по вопросам этиологии и патогенеза алкоголизма и наркомании.

ISBN 978-5-9652-0074-0

УДК 616.89-008.441.13/33

ББК 59.14я 73

© Волгоградский государственный
медицинский университет, 2010
© Издательство ВолГМУ, 2010

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|-------|--|
| АД | — артериальное давление |
| АКТГ | — адренокортикотропный гормон |
| АлАТ | — аланинаминотрансфераза |
| АлДГ | — алкогольдегидрогеназа |
| АсАТ | — аспаратаминотрансфераза |
| АцДГ | — ацетальдегиддегидрогеназа |
| АТ | — антитела |
| ВНД | — высшая нервная деятельность |
| ВОЗ | — Всемирная организация здравоохранения |
| ДБГ | — дофамин-β-гидроксилаза |
| ЖКТ | — желудочно-кишечный тракт |
| КТ | — кетоновые тела |
| ЛПОНП | — липопротеины очень низкой плотности |
| ЛПНП | — липопротеины низкой плотности |
| ЛПВП | — липопротеины высокой плотности |
| МАО | — моноаминоксидаза |
| МЭОС | — микросомальная этанонокисляющая система |
| НАД | — никотинамидадениндинуклеотид |
| НАДН | — никотинамиддинуклеотид (восстановленная форма) |
| НАДФН | — никотинамидадениндинуклеотидфосфат (восстановленная форма) |
| ННАС | — неонатальный абстинентный синдром |
| СПОЛ | — свободнорадикальное перекисное окисление липидов |
| ЭЭГ | — электроэнцефалография |
| ЦНС | — центральная нервная система |

1. НАРКОМАНИЯ

Несмотря на то, что алкоголь и некоторые виды наркотиков известны человечеству многие тысячелетия, именно во второй половине XX века проблема алкоголизма и наркомании встала особенно остро. С 1991 года ежегодный прирост наркомании в РФ превышает 50 %, а для несовершеннолетних — более 100 %. По сравнению с 1964 годом в 1994 году уровень заболеваемости наркоманией на территории России увеличился в 10—15 раз. До 20 % взрослого населения России страдает алкоголизмом.

Употребление наркотических и психоактивных веществ влияет на демографические показатели, генофонд нации, социально-экономическое положение общества, уровень преступности, формирует различные формы аддиктивного поведения. Алкоголизм и наркомания одна из весомых причин инвалидизации и смертности в современном мире. Продолжительность жизни у алкоголиков сокращается в среднем на 15—20 лет, от 25 до 50 % самоубийств приходится на долю людей, злоупотребляющих алкоголем или являющихся хроническими алкоголиками.

По данным ВОЗ, 78 % лиц, погибших в автодорожных катастрофах, составляли люди, севшие за руль автомобиля в нетрезвом состоянии. Алкоголизм и преступность находятся в неразрывной связи. До 50 % семей распадается на почве злоупотребления алкоголем одним из супругов. В связи с большой социальной значимостью последствий приема наркотиков, включая алкоголь, изучение механизмов развития и способа коррекции алкоголизма и наркомании является весьма актуальным.

1.1. ЭТИОЛОГИЯ НАРКОМАНИИ

Психоактивные вещества — средства, влияющие на психику человека. К ним относят *наркотики, психотропные средства, токсикоманические вещества*.

Наркотики, или наркотические средства, — природные и синтетические вещества, способные вызвать развитие наркомании.

Наркотическое средство должно отвечать следующим требованиям. Во-первых, данное химическое вещество или лекарственный препарат должны оказывать специфическое воздействие на центральную нервную систему: эйфорическое, стимулирующее, галлюциногенное и т. д. Во-вторых, *под действием наркотического средства должен развиваться ряд последовательных эффектов: привыкание — пристрастие — психическая и физическая зависимость*. В-третьих, применение этого вещества имеет отрицательные социальные последствия.

Психотропные средства — вещества, влияющие на психику человека и применяемые с целью лечения психических заболеваний.

Достижения фармации позволили в последние десятилетия синтезировать вещества, активно влияющие на ЦНС и применяющиеся для лечения многих психических заболеваний. Они получили общее название психотропные средства. Некоторые из этих веществ, так же как и наркотики, способны вызывать привыкание и пристрастие и в результате этого могут использоваться в немедицинских целях. Данная ситуация вызвала необходимость разработать национальные правовые нормы и международно-правовые акты, регулирующие их использование. В 1971 г. международным сообществом была принята «Конвенция о психотропных веществах». В соответствии с этим документом к психотропным средствам относятся вещества, которые вызывают патологическое привыкание, оказывают стимулирующее или депрессивное воздействие на ЦНС, вызывает галлюцинации или нарушения моторной функции, мышления, поведения, восприятия, настроения.

Токсикоманические вещества — химические средства, оказывающие специфическое влияние на нервную систему, но не относящиеся к наркотикам. Психотропные средства — вещества, влияющие на психику человека и применяемые с целью лечения психических заболеваний.

Многие химические вещества и лекарственные средства, обладающие специфическим воздействием на ЦНС, не отнесены или пока еще не отнесены к разряду наркотических веществ. Однако их употребление в немедицинских целях, в ряде случаев носящее достаточ-

но массовый характер, не вызывает сомнения. С учетом принятых правил немедицинское употребление таких веществ получило название токсикомании.

1.2. ОСНОВНЫЕ ВИДЫ НАРКОМАНИИ

Наркомания/токсикомания — типовая форма психосоматических расстройств. Проявляется стойким патологическим влечением к повторному приему соответствующего психоактивного вещества, как правило, в возрастающих дозах. Характеризуется психической, а также физической зависимостью, проявляющейся развитием абстинентного синдрома при прекращении его приема. Сопровождается патологическими изменениями личности, развитием комплекса психических, неврологических, вегетативных и соматических расстройств.

Критерии наркомании по данным ВОЗ.

Согласно рекомендациям ВОЗ, наркоманом считают человека, состояние которого соответствует нескольким из следующих условий:

1. В связи с частым приемом наркотического вещества у наркомана возникает состояние периодической или постоянной интоксикации, представляющее вред и опасность для него самого и его окружения.
2. Ввиду нарастающей толерантности наркоман постоянно повышает дозу желаемого наркотического эффекта.
3. Наблюдается выраженная психическая и физическая зависимость от вводимого препарата, что проявляется в неодолимом влечении к наркотику.
4. Неодолимое влечение к наркотику вынуждает наркомана добиться его приобретения любыми способами.

Существует 3 группы причин раннего приобщения молодежи к алкоголю и другим психоактивным веществам:

1. Личностные: любопытство, бегство от реальности и самого себя, низкая самооценка, давление сверстников, чувство протеста, психическая незрелость, низкая толерантность к стрессам, сложности адаптации.

2. Биологические: незрелость ЦНС и регуляторных систем, гипоксия, родовые травмы, наследственность, особенности нейрометаболизма, в частности, генетические и функциональные особенности дофаминергической системы.
3. Социально-экономические:
 - а) в обществе присутствуют условия для немедленного удовлетворения желаний, связанных с получением удовольствия, что становится важным ингредиентом стиля жизни; вещества, изменяющие психическое состояние действуют немедленно, изменение психического состояния возникает сразу, без каких-либо усилий; подростки обучаются возможности получать удовольствия, не вкладывая для этого своего труда, что нарушает развитие профессиональных навыков, обедняет эмоции;
 - б) экономическое расслоение общества, отсутствие на практике адекватной социальной защиты и реабилитации, безработица;
 - в) уменьшение мотиваций к обучению, приобретению знаний и навыков, потеря престижности многих профессий, утеря целым поколением идеалов и цели жизни, отсутствие перспективы;
 - г) криминализация общества;
 - д) легкая доступность алкоголя и веществ, изменяющих психическое состояние;
 - е) негативное воздействие рекламы, средств массовой информации;
 - ж) прямое вовлечение наркоторговцами детей и подростков в сферу своего преступного бизнеса с целью извлечения доходов.

Выделяют следующие три основные группы наркотиков:

1. Седативные препараты — опиатные наркотики (морфин, омнопон, промедол, кодеин и др.), снотворные барбитуратной группы (этаминал-натрия, фенобарбитал и др.).
2. Стимулирующие препараты — эфедрин, фенамин, кокаин, экстази, первитин и др.

3. Психоделические препараты (изменяющие сознание) — ЛСД, псилоцибин, марихуана, гашиш и др.

В зависимости от применяемого наркотического средства различают опииную наркоманию, каннабизм, кокаинизм, наркоманию, вызванную галлюциногенами, а также полинаркоманию.

Полинаркомания — одновременное или попеременное использование двух или более наркотиков.

Таблица 1

Виды наркомании и препараты

| Опииная наркомания | Каннабизм | Кокаинизм | Наркомания, вызванная галлюциногенами |
|--|-------------------------------|----------------|---|
| морфин героин омнопон лаудонон пектол опионон промедол фентанил кодеин и др. | гашиш хаш-йол марихуана | кокаин крэк | диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД) псилоцибин мескалин |

Опиатные наркомании, известные человечеству с глубокой древности, получили широкое распространение и в современном мире. Наркотическое действие способны оказывать: а) опиий и его препараты — омнопон, перегорик, лаудонон, пектол, опионон; б) алкалоиды и производные опиия — морфин, тебаин, кодеин, героин, или диакетилморфин, дионин, наркотен, текодин; в) синтетические препараты, обладающие морфиноподобным эффектом — промедол, фентанил, фендон, леморан, пентазоцин и некоторые другие. Наркотический эффект препаратов опиия различается только по клиническим проявлениям абстинентного синдрома и темпам формирования наркомании. Во всех случаях речь идет о морфиноподобном эффекте, и поэтому злоупотребление различными препаратами опиия часто называют морфинным типом наркомании.

Метаболизм. Попадают опиоиды в организм через ЖКТ, легкие и кровь, в случае парентерального введения. Трансформируются они в печени путем конъюгирования с глюкуроновой кислотой. Метаболиты опиоидов выводятся из организма с калом и мочой. В тканях

не накапливается. Через 24 часа после введения в тканях практически не обнаруживается. Нейрохимический механизм действия морфина связан с угнетением гидролиза ацетилхолина и выделением его из нервных окончаний. Установлено, что морфин обладает и антисеротониновой активностью.

Весьма часто наркологам приходится встречаться с *каннабизмом*, развивающимся вследствие применения гашиша и ему подобных веществ, которые получают из листьев, пыльцы индийской, американской и других видов конопли. Имеется множество синонимов гашиша, употребляемых, как правило, в тех местностях и странах, где произрастает конопля: анаша, марихуана, банг, хусус, харас, дагга. Препараты, получаемые из культурной и дикой конопли, не имеют медицинского применения, хотя по своему воздействию на ЦНС их можно отнести к группе транквилизаторов. Основные способы употребления наркотика: жевание листьев и побегов, курение, прием внутрь.

Метаболизм. При этом виде наркомании действующим началом являются каннабиноиды. В печени тетрагидроканнабинол превращается в 11-гидроокситетрагидроканнабинол — соединение, сохраняющее психоактивные свойства. Кроме того, в печени образуется более 20 метаболитов с низким психоактивным эффектом. Каннабиноиды хорошо растворимы в жирах, поэтому накапливаются в жировых тканях человека. Метаболизируются они в печени и легких. Тетрагидроканнабинол и его метаболиты медленно выделяются с калом. В конце 80-х годов были открыты специфические рецепторы, связывающие каннабиноиды. В литературе имеются сведения о том, что механизм действия каннабиноидов заключается в подавлении синтеза, освобождении и разрушении ацетилхолина.

В последние годы страны Южной и Северной Америки захлестывает волна *кокаинизма* — наркотического состояния, вызываемого употреблением кокаина и его производных. Действующее начало — метиловый эфир бензилэктоина. Чистый кокаин (гидрохлорид кокаина) и продукты его переработки, например крэк — это наиболее употребляемые в западном полушарии наркотики. Кокаин нюхают, курят, принимают внутрь. Привыкание и зависимость от кокаина на-

ступает чрезвычайно быстро — иногда по прошествии нескольких дней после начала его регулярного потребления.

Метаболизм. Кокаин обладает выраженным стимулирующим действием на ЦНС, улучшает настроение, физический тонус, снимает усталость. Кокаин разрушается в крови под действием эстераз, его метаболиты выводятся с мочой.

Наркомании может вызывать прием *галлюциногенов*. Класс галлюциногенов состоит из четырех подгрупп, каждая из которых, относясь к различным фармакологическим группам, обладает сходным галлюциногенным эффектом. Различают: 1) серотонинэргические галлюциногены, воздействующие на передачу серотонина в головном мозге; 2) метиловые амфитамины, влияющие на дофаминовые и норадреналиновые синапсы; 3) антихолинергические галлюциногены, действующие на холинергические синапсы мозга; 4) диссоциативные анестетики.

Как установлено В. И. Петровым с соавт. (1997), механизм действия препаратов этой группы во многом обусловлен влиянием на активность нейромедиатора глутамина.

Чаще всего из галлюциногенов используется диэтиламид лизергиновой кислоты, мескалин и псилоцибин, фенциклидин. Ни один из названных соединений с лечебной целью не применяется. При однократном применении оказывают психомиметический эффект и вызывают острые психозы. Их эффекты развиваются уже спустя несколько минут. Повторное их применение приводит к психической зависимости. Предполагается, что психопатология, наблюдаемая при действии фенциклидина, связана с нарушением взаимодействия разных транмиттеров.

Полинаркомании — одновременное или попеременное использование двух или нескольких наркотических средств с целью достичь комплекса определенных комфортных ощущений, которые не обеспечивает прием какого-либо одного наркотика.

Токсикомании развиваются при употреблении веществ, не являющихся наркотиками. К наиболее часто употребляемым средствам относят: а) психотропные вещества; б) психостимуляторы; в) химические реактивы (летучие органические растворители, клей, инсектициды); г) диссоциативные анестетики; д) этанол.

К психотропным веществам относят транквилизаторы. Транквилизаторы — это различные по химическому составу вещества, способные устранять чувство тревоги, эмоциональную напряженность. В клинической практике наиболее широко распространены мепротан (мепробамат), сибазон (седуксен), хлорезид (элениум), триоксазин, нитрозепа, фенозепа и некоторые другие. Длительный, неконтролируемый врачом прием этих препаратов способен вызвать развитие синдрома зависимости, а при отмене — состояния, сходные с абстинентным синдромом. При этом у больного развивается чувство немотивированного беспокойства, страха, появляется бессонница, некоторые вегетативные расстройства. Нередко это состояние заставляет больного возобновить прием препарата, но, как правило, уже в значительно большей дозировке. Бензодиазепины оказывают тормозящее влияние преимущественно на лимбическую систему мозга. Седативный, противотревожный (анксиолитический), снотворный эффекты возникают в результате стимуляции специфических бензодиазепиновых рецепторов, расположенных вблизи ГАМК-рецепторов. Стимуляция бензодиазепиновых рецепторов может усиливать функцию ГАМК-рецепторов, повышая активность тормозящего нейротрансмиттера — ГАМК.

Снотворные вещества — это препараты, производные барбитуровой кислоты (барбитураты), а также некоторые другие медикаментозные средства, обладающие снотворным эффектом. Синдром зависимости в результате неконтролируемого приема снотворных препаратов чаще всего развивается как результат самолечения при борьбе с бессонницей. Длительное применение снотворных веществ вызывает развитие толерантности. Больные вынуждены значительно увеличивать дозу препарата, вплоть до дозировок, которые для человека, не злоупотребляющего снотворными, являются безусловно смертельными.

Под влиянием барбитуратов и транквилизаторов развиваются нейротоксические, токсико-гипоксические расстройства, расстройства гемо- и ликвородинамики, дистрофические изменения нейронов, отек мягких мозговых оболочек.

Барбитураты и транквилизаторы распределяются по всем тканям и биологическим жидкостям организма, жирорастворимы, хоро-

шо связываются с белками плазмы. Чем меньше связь с белками плазмы, тем быстрее препараты выводятся с мочой и калом. Основным механизмом действия барбитуратов связан с тем, что они проникают во внутренние липидные слои и разжижают мембраны нервных клеток, нарушая их функцию и нейротрансмиссию. Барбитураты блокируют возбуждающий нейротрансмиттер — ацетилхолин, в то же время стимулируя синтез и повышая тормозящие эффекты ГАМК. В процессе развития зависимости холинергическая функция усиливается, в то время как синтез ГАМК и ее связывание уменьшаются.

Антидепрессанты — вещества, способные устранять депрессивные состояния, повышать активность у депрессивных больных. При длительном приеме этих препаратов не отмечается развитие реакций привыкания и психической зависимости, однако возможно образование физической зависимости. Физическая зависимость проявляется всевозможными вегетативными расстройствами при резкой отмене препарата. Это обстоятельство может побудить больного возобновить прием антидепрессантов, но уже без врачебного контроля.

Психостимуляторы — группа химических веществ, способных устранять чувство усталости, повышать физическую и умственную работоспособность, вызывать подъем настроения. Наиболее известны такие психостимуляторы, как фенамин (амфетамин), меридил, кофеин. При неконтролируемом приеме психостимуляторов (особенно фенамина) достаточно быстро развивается синдром зависимости и в последующем толерантность к препарату. В свою очередь, прием препарата во всевозрастающих дозах приводит к развитию психозов, появлению бреда, слуховых и зрительных галлюцинаций.

Этанол является причиной наиболее распространенных у населения многих стран токсикоманий — алкоголизма.

1.3. ПАТОГЕНЕЗ НАРКОМАНИИ

В настоящее время не существует общепринятой, единой теории патогенеза наркомании. Причины этого явления обусловлены двумя обстоятельствами: во-первых, чрезмерным разнообразием даже основных, наиболее широко распространенных видов наркомании, каж-

дый из которых обладает своим, весьма специфичным способом воздействия на организм человека. Во-вторых, изучение патогенеза наркомании только в конце XX века поднялось на уровень познания тонких нейрофизиологических и нейробиохимических процессов, протекающих в определенных структурах центральной нервной системы.

1.3.1. Роль эмоционально-позитивных реакций в развитии наркомании

Эмоциональное поведение целостного организма определяется сложным взаимодействием многих центров головного мозга, составляющих определенную систему, получившую название круга Папеса или лимбической системы.

Центральным образованием, своеобразным распределительным центром эмоций является гипоталамус. Проводящими нервными путями гипоталамус связан с передневентральным ядром таламуса и через него с особой зоной коры больших полушарий — поясной извилиной, которая является специфической проекционной зоной коры больших полушарий, ответственной за восприятия и осознание эмоций.

Эфферентные пути, несущие импульсацию к двигательным (соматическим) и вегетативным центрам среднего, продолговатого и спинного мозга, проходят через гиппокамп и мамиллярные тела гипоталамуса.

В целом рефлекторная регуляция эмоциональных состояний выглядит следующим образом. Дистантные рецепторы (обоняние, слух, зрение) по своим проводящим путям приносят в кору больших полушарий информацию о постоянно изменяющейся внешней среде. В соответствующие корковые зоны поступает также тактильная информация и импульсация от интерорецепторов, заложенных во внутренних органах.

Анализ полученной информации завершается формированием афферентной модели предполагаемых результатов действия организма. Обширные связи корковых зон с группами ядер гипоталамуса и поступление в эти структуры нервной импульсации вызывает формирование определенного эмоционального состояния.

Клинические наблюдения и экспериментальные данные подтвердили представления о существовании сложной взаимосвязанной сис-

темы нервных образований, ответственной за формирование эмоционального поведения человека и животных. Большинство исследованных структур головного мозга хорошо укладывалось в нейроанатомическую схему, предложенную Дж. Папесом, для объяснения происхождения эмоций.

Через связи гипоталамуса с поясной извилиной возникает осознание положительной или отрицательной эмоции, а благодаря эфферентным связям поясной извилины осуществляются двигательные и вегетативные компоненты эмоционального поведения, то есть эмоциональное выражение.

Эмоциональное поведение может модифицироваться или трансформироваться в зависимости от совпадения или несовпадения афферентной модели предполагаемых результатов и реального результата действия организма.

Начало изучению нейроанатомии и нейрофизиологии эмоций было положено опытами У. Гесса, применившего метод электрораздражения подкорковых образований головного мозга. В середине 50-х годов была разработана схема эксперимента, при котором животное (крыса, кошка, обезьяна) могло самопроизвольно включать электростимулятор, подключенный к электродам, хронически вживленным в различные структуры головного мозга.

При этом в зависимости от локализации электродов животное после первых пробных раздражений, осуществленных экспериментатором, или стремилось как можно чаще нажимать на контакт, или избегало соприкосновения с контактом, или же относилось к раздражению индифферентно.

В случае положительной реакции частота самораздражений варьировала от 5000 до 1000 стимулов в 1 час. После 20 часов непрерывного эксперимента, как правило, наступало полное изнеможение животного. В том случае, если стимулятор выключался, животное в течение нескольких дней или даже недель делало попытки замкнуть контакт и получить желаемый эффект от раздражения.

Раздражение положительных эмоциональных центров или стартовой зоны, осуществлялось животным даже в том случае, если на пути к контакту оно было вынуждено преодолеть серьезные препятствия: пол камеры, выстланный металлической решеткой, через которую на

лапы животного оказывается весьма болезненное электрораздражение. В течение сеанса самораздражения, даже если он длился несколько часов, животное отказывалось от приема пищи, не реагировало на появление в камере посторонних предметов, шума, вспышки света. Самцы крыс не обращали никакого внимания на появление в камере самок. Иначе говоря, самораздражение становилось основным смыслом жизнедеятельности животного.

Напротив, даже одиночное раздражение центров отрицательных эмоций (стоп-зон головного мозга) вызывало резко негативную реакцию. Животное стремилось избежать приближения к контактам. Когда же раздражение наносилось экспериментатором, животное, лишенное возможности избежать стимуляции чрезвычайно быстро астенизировалось, отказывалось от приема пищи, у него выпадали волосы, развивались функциональные расстройства сердечно-сосудистой деятельности, дисфункции желудочно-кишечного тракта.

Однако и у человека, и у высших животных в эмоциональном поведении следует выделять мотивационные и подкрепляющие компоненты или, иначе, системы желания и нежелания и эмоционального положительного или отрицательного подкрепления.

Интересные результаты были получены в опытах с применением методики электрической самостимуляции структур головного мозга, сочетанной с введением животному некоторых наркотических и психотропных веществ. Введение морфина активировало реакцию самораздражения животным своих эмоционально-позитивных центров. Точно также влияли на реакцию самораздражения и другие опиоидные агонисты — фентанил, эторфин, метадон. Предположительно феномен активации реакции самостимуляции под влиянием наркотиков зоны нейрональных элементов, входящих в состав структуры, ответственной за позитивно-эмоциональную реакцию животного. Возможен и механизм подавления наркотиком деятельности стоп-зоны головного мозга.

Наркомания любого вида неизбежно затрагивает эмоционально-эффективную сферу жизнедеятельности человека. Возникновение и становление наркомании на самых первых этапах ее развития связано с воздействием наркотика на эмоционально позитивные центры головного мозга. В свою очередь, эмоциональные сдвиги, обусловленные воздействием наркотического вещества, формируют рефлекс

цели — рефлекс поиска очередного эмоционально-позитивного подкрепления поведения индивида.

С каждым новым подкреплением сформировавшаяся патологическая функциональная система, все более упрочивается. Это приводит к развитию устойчивого патологического состояния.

Исследования с применением фармакологических средств показали, что деятельность мотивационных центров и центров положительных и отрицательных эмоций обеспечивается различными медиаторными системами.

1.3.2. Наркомания и опиатные системы мозга

Представление о том, что в головном мозге человека и животных могут существовать нейроны (клетки-мишени), обладающие способностью каким-то образом связываться с наркотическими веществами, и в первую очередь с наркотиками опиатного происхождения, и под их влиянием изменять свои физиологические функции, существовало среди фармакологов и физиологов достаточно давно. В 1973 г. два шотландских исследователя Х. Костерлиц и Р. Хьюз обнаружили в экстрактах мозга вещество, а точнее вещества, обладающие опиатной активностью.

В настоящее время обнаружено, по крайней мере, пять типов опиоидных рецепторов, получивших обозначения κ , μ , ϵ , δ , σ . Разные опиаты обладают разной степенью сродства к этим рецепторам. Например, морфин обладает наибольшим сродством к рецепторам μ -типа. Внутри одного типа рецепторов встречаются вариации, называемые подтипами. Так, обезболивающий эффект морфина опосредуется рецептором μ_1 , а угнетающее действие морфина на дыхание — рецептором μ_2 .

Клиническое значение имеют три класса опиоидных рецепторов: κ -, μ -, δ -рецепторы. Их распределение внутри ЦНС весьма вариативно. Плотное размещение рецепторов обнаружено в задних рогах спинного мозга, в среднем мозге и таламусе. Наибольшая удельная плотность спинальных опиоидных рецепторов обнаружена в поверхностных слоях задних рогов спинного мозга.

Выявлено три класса эндогенных опиоидов: энкефалины, взаимодействующие главным образом с δ -рецепторами; эндорфины, вза-

имодействующие с μ -, δ -, σ -рецепторами; динарфины, связывающиеся с κ -рецепторами. Эндогенные опиоидные пептиды взаимодействуют с опиоидными рецепторами всякий раз, когда в результате преодоления болевого порога возникают болевые раздражения.

В центральной нервной системе существуют нейроны, существенно изменяющие свои функции под влиянием опиатных нейропептидов. Но там же существуют нейроны, выделяющие эти нейропептиды. Оба вида нейронов тесно связаны между собой и чаще всего функционируют в пределах одних и тех же нервных центров.

Как правило, один и тот же нейрон является и продуцентом нейропептида и его мишенью. Не исключается и существование нейронов-мишеней опиоидных нейропептидов, не являющихся их продуцентами.

Мишенью определенного нейропептида является не весь нейрон, а очень незначительная по протяженности часть его наружной мембраны — так называемый рецептор. В *reward*-системе опиоидные рецепторы (преимущественно μ и κ) расположены пресинаптически по отношению к дофаминергическому синапсу и оказывают стимулирующее влияние, исполняя роль модулятора.

Рецепторное образование может располагаться и внутри клетки, на мембране саркоплазматического ретикулаума или других оргanelл клетки. По существу рецептор представляет собой сложную биомолекулу, способную специфически связываться только с определенным химическим веществом — лигандом данного рецептора. Для опиатных рецепторов такими лигандами являются, с одной стороны, эндорфины и энкефалины, а с другой, — наркотические вещества опиатной природы или искусственно синтезированные лекарственные соединения. Роль рецептора заключается в том, чтобы трансформировать полученную информацию (ее несет лиганд) в биологический ответ (нервное возбуждение и нервное торможение).

Наибольшее число клеток, продуцирующих эндорфины, расположено в гипоталамусе. Аксоны этих нейронов распределяются внутри гипоталамуса или направляются к перегородке и ядрам миндалины. Некоторые аксоны направляются в ствол мозга, к структурам голубого пятна и ядрам шва. Продуцентов энкефалинов в ЦНС значительно больше.

Кроме того, энкефалины найдены и в периферической нервной системе, в вегетативных системах внутриорганной регуляции функций.

Внутривенное и внутримозговое введение экспериментальным животным эндорфинов вызвало у них положительное эмоциональное состояние и реакцию пристрастия. Сходство эндогенных опиоидов и их экзогенных аналогов подтверждает и их влияние на болевую чувствительность. И те, и другие снижают и модулируют ноцицепцию. Энкефалины так же как и эндорфины обладают множеством физиологических функций. Среди них можно выделить регуляцию висцеральных рефлексов и эндокринных функций головного мозга; они вызывают кратковременный анальгезирующий эффект, активируют систему положительного подкрепления, обладают эйфоризирующим действием.

В нормальном организме опиоидные нейропептиды выполняют чрезвычайно важную функцию — соблюдение баланса между старто- и стоп-зонами головного мозга, баланс между системами «наказания» (отрицательные эмоции) и «удовольствия» (положительные эмоции). Учитывая, что подавляющее большинство процессов в организме подвержено биоритмологической регуляции, не удивительно, что каждый человек, даже без видимых и очевидных причин, испытывает периоды приподнятого или несколько угнетенного настроения.

Приподнятое настроение может быть результатом повышенной продукции эндогенных опиоидов, угнетенное состояние — следствием снижения их синтеза или чрезмерной дезактивации. Повседневная тоническая стимуляция эндогенными энкефалинами опиоидного рецептора, определяет строго индивидуальный уровень выделения дофамина в количественном отношении, который является нормой для каждого человека.

Определенное число людей становится наркоманами и алкоголиками именно потому, что в период длительной депрессии, вызванной и чисто внутренними (биологическими) и внешними (социальными) причинами, они попробовали купировать это состояние приемом дозы наркотика, алкоголя, психостимулятора. В этом случае естественный относительный или абсолютный недостаток эндогенных опиоидов возмещается их экзогенным агонистом и при этом в дозе, в сотни и тысячи раз превышающей объем естественной продукции этих нейропептидов.

Воздействие психоактивных веществ на стволовые и лимбические структуры мозга приводит к интенсивному сверхфизиологическому выбросу из депо нейромедиаторов группы катехоламинов, в первую очередь дофамина, что ведет к более интенсивному влиянию на D_2 и D_4 дофаминовые рецепторы. Это сопровождается положительно окрашенными переживаниями. Свободные катехоламины быстро разрушаются под действием ферментов метаболизма. Повторные приемы наркотиков приводят к истощению запасов нейромедиаторов. В качестве механизма компенсации этого явления выступает усиленный синтез катехоламинов в нейронах и подавление активности ферментов их метаболизма, в первую очередь моноаминоксидазы и дофаминбетагидроксилазы, ускоряется обмен катехоламинов в ЦНС. При прекращении приема наркотика не происходит усиленного высвобождения катехоламинов из депо лимбической системы, но остается ускоренным их синтез.

На системном уровне накапливается избыточное количество катехоламинов, что обуславливает развитие основных клинических признаков абстинентного синдрома: высокой тревожности, возбуждения, подъема АД, тахикардии и т. п. Эти изменения являются основой формирования физической зависимости от психоактивного вещества.

Аналогично опиоидной системе в головном мозге существует «каннабиноидная» нейрхимическая система. В конце 80-х — начале 90-х гг. были открыты в головном мозге специфические рецепторы, связывающие каннабиноиды. Эти рецепторы распределены в разных участках мозга неодинаково. Большинство из них расположено в базальных ядрах, гиппокампе и коре головного мозга. В настоящее время уточняется локализация каннабиноидной системы, ее функция и распространенность соответствующих нарушений, вызванных употреблением каннабиса.

При введении наркотических веществ неопиатной природы наряду с опиатной значимую роль в патологии играет дофаминергическая, норэпинефринергическая и серотонинергическая системы. Психостимуляторы — кокаин, фенамин и другие аналогичные по своему действию вещества ингибируют обратный захват дофамина и норадреналина в нейроны, усиливают эффект катехоламинов. Преобладающим влиянием психостимуляторов на серотонинергическую систему явля-

ется ее торможение, сопряженное с блокированием обратного захвата. Они уменьшают также концентрацию серотонина и его метаболитов в биологических жидкостях. Точкой приложения электростимуляции (самостимуляции) в системе «награды» также являются адренергические элементы. Действие антидепрессантов и других подобных им психотропных веществ сосредоточено на нейрональных элементах центров отрицательных эмоций. Торможение этих центров сдвигает эмоциональное равновесие в сторону позитивных эмоций, то есть опять же стимулирует систему положительного подкрепления.

В результате длительного воздействия наркотиков, психостимуляторов и психотропных веществ на структуры ЦНС реорганизуется архитектура синапсов во многих отделах ЦНС. На фоне повреждения и исчезновения синаптических образований организуются новые межнейронные связи, не характерные для здорового, не поврежденного интоксикацией головного мозга.

При наркомании возникают новые синаптические образования, создаются новые нейрональные цепи и связи, извращается медиаторный механизм. Значимую роль в формировании наркотической зависимости играют мембранные механизмы. Так основной механизм действия барбитуратов связан с тем, что они проникают во внутренние липидные слои и разжижают мембраны нервных клеток, нарушая их функцию и нейротрансмиссию. Барбитураты блокируют возбуждающий нейротрансмиссер — ацетилхолин, в то же время стимулируют синтез и повышая тормозящие эффекты ГАМК. В процессе развития зависимости холинергическая функция усиливается, в то время как синтез ГАМК и ее связывание уменьшаются.

Извращение медиаторного механизма приводит к формированию патологических функциональных систем. Особое значение это явление имеет для структур ЦНС — высших вегетативных центров, регулирующих и координирующих деятельность внутренних органов и систем организма. Судя по всему, именно здесь лежат истоки множественных вегетосоматических изменений, характерных для клиники самых разнообразных форм наркомании.

Для изучения и обоснования механизмов патогенеза наркомании в принципе не важно, благодаря чему возникает гедонический эффект: за счет возбуждения центров положительных эмоций или вре-

менной дезактивации эмоционально отрицательных структур головного мозга.

Деятельность нейронов, составляющих соответствующий центр, может вовлекаться в механизмы формирования наркомании следующим образом. Каждый нейрон имеет огромное количество рецепторных образований, часть из которых являются опиатными рецепторами. В норме некоторое количество опиатных рецепторов постоянно связано с эндогенными опиатами. Опиатный рецептор, как правило, входит в состав постсинаптической мембраны какого-либо синаптического образования и благодаря этому участвует в регуляции данной синаптической связи.

Если большинство или значительная часть опиатных рецепторов связана с опиоидами, то возникает ситуация, при которой деятельность нейрона изменяется. Этот нейрон, равно как и его соседи по конгломерации нейронов, становится не способным выполнять свою основную функцию — генерировать возбуждение. В конечном итоге такое состояние воспринимается организмом как положительная эмоция.

В силу недостаточной продукции или усиленного разрушения эндогенных опиоидов соответствующими ферментными системами число «блокированных» опиатных рецепторов может резко уменьшиться. У человека с сильным типом высшей нервной деятельности это состояние побудит стремление к борьбе, преодолению возникших трудностей.

Слабый вид ВНД будет диктовать свои способы трансформации негативных эмоциональных состояний, в том числе и за счет введения экзогенных веществ, являющихся агонистами опиоидных нейропептидов. В силу их высокой концентрации во внутренней среде организма они чрезвычайно быстро блокируют опиатные рецепторы и возвращают человеку положительное эмоциональное состояние.

Каждое новое введение в организм экзогенных заменителей опиоидных нейропептидов приводит к тому, что нейроны, находясь под контролем экзогенных опиатов начинают адаптироваться к их воздействию и стремятся возобновить свою нормальную функцию, но на новом уровне регуляции. Предположительно эта адаптация осуществляется за счет пролиферации, увеличения количества опиат-

ных рецепторов. В этих условиях вновь возникает ситуация, при которой значительная часть опиатных рецепторов остается свободной, не связанных как эндогенными, так и экзогенными опиатами.

По закону обратной связи длительное присутствие в организме суррогатных заменителей эндогенных опиоидов имеет отрицательное двойное воздействие, усиливающее абстинентный синдром и повышающее толерантность к наркотическому веществу. Отрицательное воздействие проявляется, во-первых, уменьшением синтеза эндогенных опиатов, во-вторых, повышением активности ферментных систем. Активируются дегидрогеназы клеточного цитозоля и микросомального аппарата, разрушающие и инактивирующие психоактивные вещества.

Наркоман начинает увеличивать дозу наркотического вещества, а промежутки между его приемами сокращаются. Так медленно, а затем все быстрее закручивается спираль патологического процесса, при этом функциональные изменения ЦНС переходят в органические. Тут формируется в начале психическая, а затем и физическая зависимость от наркотика.

1.3.3. Поражение внутренних органов и систем

В связи с широким распространением внутривенного употребления наркотиков приобретает особую актуальность проблема так называемых «шприцевых» инфекций: ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты В и С, бактериальные гематогенные инфекции, вызывающие тяжелые септические осложнения — бактериальный эндокардит, пневмонию, септицемию.

При наркомании нарушается клеточный и гуморальный иммунитет, что ведет к возникновению многих заболеваний. Но не только этим обусловлены поражения внутренних органов. Механизм органических поражений обусловлен прямым токсическим действием наркотика на орган, аутоаллергическими процессами, иммунопатологией, нейромедиаторными нарушениями.

Наркоманы «со стажем» выглядят намного старше своего возраста. Кожа приобретает желтоватый оттенок, становится сухой, морщинистой. Зубы поражаются массивным кариесом, крошатся, выпадают. При развитии наркомании в подростковом возрасте про-

исходит задержка роста. Характерны истощение и трофические расстройства.

При употреблении определенных наркотиков характерны свои особенности поражения систем и внутренних органов.

В связи с широким распространением внутривенного употребления наркотиков отмечаются гнойные поражения в местах введения: флебиты, флегмоны. Вены в местах введения поражаются асептическим процессом — тромбозом и разрастанием соединительной ткани, кожа пигментирована со следами инъекций. У наркоманов, употребляющих интраназально кокаин, развивается атрофия слизистой оболочки носовых ходов, носовые кровотечения, иногда происходит прободение носовой перегородки.

Септицемия и ее осложнения являются нередким состоянием наркоманов. Наиболее частым осложнением являются поражение бронхо-легочной системы, развитие инфекционного воспаления эндокарда (с поражением трехстворчатого и митрального клапанов) и других структур сердца. Вероятность трансформации бактериемии в эндокардит в 6 раз выше, чем у лиц, не злоупотребляющих наркотиками. Это обусловлено повторными внутривенными инъекциями «инородных» веществ, травмирующих эндокардиальную поверхность, вызывая ее шероховатость. В дальнейшем эти участки служат местом адгезии и агрегации тромбоцитов с последующим формированием тромбоцитарных тромбов. Попаданием инфекции в венозное русло объясняется преимущественное поражение у наркоманов трикуспидального клапана. Митральный и аортальный клапаны вовлекаются в патологический процесс реже.

При «инъекционном» сепсисе у наркоманов возникают поражения дыхательной системы в виде односторонних или реже двухсторонних многофокусных пневмоний, а также бронхитов и плевритов.

При использовании нестерильных игл и шприцев возникают такие осложнения, как тромбофлебиты, абсцессы, флегмоны, сепсис.

Поражение сердечно-сосудистой системы определяется токсическим действием наркотиков на сердце. В настоящее время доказана патогенетическая роль нейромедиаторных нарушений. Развиваются кардиомиопатии, миокардиты и миокардиодистрофии, при развитии сепсиса — эндокардиты. Быстро возникает сердечная недостаточность.

Для наркоманов характерно увеличение частоты сердечных сокращений, аритмии, лабильность артериального давления, одышка. Злоупотребление стимуляторами и психоделическими веществами повышает риск развития инфаркта миокарда.

Частота поражения ЖКТ особенно велика у опиоманов и барбитуроманов. У наркоманов аппетит резко снижается. Они истощены. Развивается дискинезия желчевыводящих путей, холециститы, желчнокаменная болезнь, гепатиты, токсическая и жировая дистрофия печени, циррозы. Характерны поражения желудка: гастриты и язвенная болезнь. Расстройством липидного обмена объясняют жировое перерождение печени. В развитии патологии имеет значение и токсическое воздействие наркотика на печень.

Поражение мочевыделительной системы связано с токсическим действием наркотических веществ на почки, развитием микроциркуляторных расстройств и с иммунной патологией. У наркоманов выявляются гломерулонефриты, амилоидоз, нефроз. Острая почечная недостаточность нередко является причиной смерти наркоманов.

1.4. ДЕЙСТВИЕ НАРКОТИКОВ НА ПЛОД. НЕОНАТАЛЬНЫЙ НАРКОТИЧЕСКИЙ АБСТИНЕНТНЫЙ СИНДРОМ

Если женщина в период беременности принимает наркотики, то есть вероятность, что ребенок родится с отклонениями в развитии и с признаками неонатального наркотического абстинентного синдрома (ННАС). Частота и тяжесть проявления ННАС зависит от длительности приема и дозы наркотика. Если женщина в течение всей беременности принимала больше одного наркотика, то частота ННАС у детей достигает 100 %. При прекращении приема в ранние сроки беременности частота ННАС снижается.

Симптоматика ННАС складывается из неспецифических нарушений ЦНС, желудочно-кишечного тракта, метаболических, вазомоторных и респираторных расстройств. У детей наблюдается повышенная возбудимость, тремор, гиперактивность, повышение мышечного тонуса, нарушение сна. Могут возникать вегетативные нарушения: зевота, потливость, подъем температуры, сыпь и т. д. Дети рож-

даются с небольшой массой тела, с нарушением сосательного рефлекса, отмечается рвота, диарея. Ребенок не переносит громких звуков, яркого света, прикосновений, часто и громко плачет. Иногда возникают судороги. Острые проявления ННАС продолжаются около 2—3 недель. В подострой форме симптомы могут наблюдаться длительное время, до 6 месяцев после рождения.

Течение ННАС может быть транзиторным, интермиттирующим, отсроченным по манифестации, ослабляться со временем, но может и нарастать и даже протекать бифазно, когда острая абстиненция сменяется улучшением, а затем снова возникают признаки абстиненции, уже подострой.

Длительность течения ННАС зависит от того, когда и сколько наркотиков принимает мать, от степени зрелости механизмов, обеспечивающих метаболизм и экскрецию наркотиков у новорожденного.

При подозрении на ННАС следует направить мочу матери и новорожденного в лабораторию наркологического диспансера. Если в моче обнаруживаются метаболиты наркотических веществ, то это является подтверждением диагноза ННАС.

1.5. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ НАРКОМАНИИ

Лечение следует проводить поэтапно.

Первый этап — отнятие наркотика (исключение составляют лишь случаи злоупотребления седативно-снотворными средствами и сочетание других наркотиков с высокими дозами этих средств). Отнятие наркотика осуществляется поэтапно. В этом случае первый этап включает в себя купирование абстинентного синдрома и проведение дезинтоксикационных мероприятий, направленных на нормализацию соматоневрологических нарушений и коррекцию психических расстройств.

На втором этапе лечение направлено на восстановление обменных нарушений, поведенческих расстройств и нормализацию психического состояния, включая сон.

Третий этап лечения заключается в выявлении основного синдрома психической зависимости и проведении целенаправленной те-

рапии. Имеется в виду определение психопатологического оформления патологического влечения к наркотикам и особенностей его динамики.

Последний, четвертый этап заключается в определении условий возникновения рецидивов заболевания с целью назначения противорецидивной поддерживающей терапии. Особое внимание уделяется причинам, вызывающим обострение влечения к наркотикам. Определяются ситуации и факторы, вызывающие актуализацию влечения, в том числе эндогенные факторы, приводящие к спонтанной актуализации. Первые два этапа обычно проводятся в условиях стационара, третий и четвертый — амбулаторно.

Поскольку хроническая интоксикация наркотическими препаратами вызывает дисбаланс в определенных нейрохимических системах мозга, то терапия должна быть направлена на восстановление нейрохимического баланса путем применения патогенетически обоснованных лечебных средств в сочетании с традиционными методами дезинтоксикации и психотропными препаратами.

Патогенетически обоснованная терапия определяется химической структурой и механизмом действия наркотика, а также структурой клинического синдрома.

2. АЛКОГОЛИЗМ

Алкоголизм — выраженное нарушение социальной, психологической и физиологической адаптации вследствие регулярного употребления алкоголя. Заболевание постепенно ведет к физической, интеллектуальной, эмоциональной деградации и распаду личности. Характеризуется психологической и физической зависимостью от алкоголя, развитием абстинентного синдрома, социальных проблем.

2.1. НАСЛЕДСТВЕННАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К АЛКОГОЛИЗМУ

Наследственная предрасположенность к алкоголю определяется несколькими факторами:

1. Алкоголизм в семейном анамнезе. Риск развития алкоголизма у детей алкоголика 50 %.

2. Принадлежность к мужскому полу в сочетании с молодым возрастом, отсутствием семьи. Один из изоферментов алкогольдегидрогеназы обладает свойством ингибировать мужские половые гормоны. При систематическом употреблении спиртных напитков специфическая активность этого изофермента увеличивается, что ведет к снижению активности андрогенов и утяжелению заболевания. Следует отметить, что «гиперандроиды» изначально более устойчивы к алкогольной интоксикации.

3. Систематическое употребление алкоголя в количестве 5 алкогольных доз и более (60 мл чистого этилового спирта), пребывание в состоянии опьянения по крайней мере 1 раз в неделю. При систематическом злоупотреблении спиртными напитками главным образом активизируется МЭОС. От степени ее «натренированности» будут зависеть интенсивность образования ацетальдегида и уровень его концентрации со всеми вытекающими последствиями. Следовательно, способность к активизации этой системы будет оказывать влияние на степень риска развития алкоголизма.

4. Большую роль играет активность таких энзимов, как моноаминоксидаза (МАО) и дофамин-β-гидроксилаза (ДБГ). МАО — это основной фермент катаболизма катехоламинов. Уровень ее активности следующим образом связан со степенью риска развития заболевания. В группе повышенного риска у родственников первой степени родства с нормальным уровнем активности этого фермента заболеваемость ниже, чем в семьях, где у больных отмечается снижение активности МАО.

5. Семейный или социо-культурный фон, благоприятствующий злоупотреблению алкоголем.

2.2. СТАДИИ АЛКОГОЛИЗМА

В нашей стране наиболее часто в клинике употребляется классификация А. А. Портнова и И. Н. Пятницкой, которые выделяют следующие стадии болезни.

Первая — начальная или неврастеническая стадия

На этой стадии появляется навязчивое влечение к алкоголю и достижению состояния опьянения (при этом больной часто пытается с ним бороться). Изменяется реактивность в виде нарастания толерантности к спиртным напиткам. Наступает переход от эпизодического к систематическому пьянству.

Вторая — средняя или наркотическая стадия

На этой стадии наряду с навязчивым влечением к алкоголю появляются абстинентные расстройства, развивающиеся при прекращении приема алкоголя. Стремление больного избавиться от этих крайне неприятных ощущений путем приема новых порций спиртного приобретает вид навязчивого влечения к нему. Изменение реактивности ведет к достижению максимальной толерантности к спиртным напиткам. Прием алкоголя становится регулярным, развивается амнезия опьянения, начинают изменяться личностные черты больного, возможно развитие алкогольного психоза.

Третья — энцефалопатическая стадия

На этой стадии появляется более интенсивное, неудержимое влечение к спиртным напиткам. Изменение реактивности приводит к

падению толерантности к алкоголю. В структуре абстинентного синдрома возникает психопатологический компонент. Развивается алкогольное слабоумие. Отмечаются тяжелые поражения внутренних органов. Часты алкогольные психозы.

Прежде чем представить возможные патогенетические механизмы алкогольного поражения органов и тканей, необходимо достаточно подробно проследить судьбу этанола от момента попадания его в организм и до образования конечных продуктов его распада.

2.3. МЕТАБОЛИЗМ ЭТАНОЛА В ОРГАНИЗМЕ

Алкоголь может поступать в организм различными путями. Наиболее частый и естественный путь — через желудочно-кишечный тракт. Всасывание алкоголя при попадании внутрь в основном происходит в желудке и в верхней половине тонкой кишки.

В обычных условиях около 90 % поступающего в организм алкоголя метаболизируется в печени. Кроме того, в небольших количествах он может окисляться практически во всех органах и частично выводится в мочу и выдыхаемый воздух путем диффузии. *В организме здорового человека этанол окисляется преимущественно ферментом алкогольдегидрогеназой (АДГ). Его выделили из тканей печени, органов желудочно-кишечного тракта, сердца, легких, скелетных мышц, почек, мозга. Различают цитозольную и митохондриальную формы алкогольдегидрогеназы.* Природная задача фермента в организме — окисление эндогенного этанола. Сегодня известно, что в процессе естественного тканевого метаболизма в небольших количествах образуется этиловый спирт. Его предшественниками служат пировиноградная кислота, некоторые аминокислоты (аланин) и дезоксирибоза. Кроме того, при определенных условиях образование этанола возможно из ацетальдегида вследствие обратимости реакции его окисления. Активность цитозольной формы ацетальдегидрогеназы значительно подавлена у алкоголиков. При генетически дефектной или ингибированной активности после приема рюмки водки происходит значительное увеличение содержания ацетальдегида (средние значения 37,3 против 2,1 мкмоль/л у

неалкоголиков), что часто сопровождается сосудистой вегетативной реакцией — вазодилатацией (быстрое покраснение кожи лица).

Независимо от пути окисления этанола промежуточным продуктом его метаболизма выступает ацетальдегид. Для организма он представляет собой высокотоксичное соединение. Дальнейший путь метаболизма ацетальдегида — его окисление ацетальдегидрогеназой (АцДГ) до ацетата с использованием в качестве субстрата НАД.

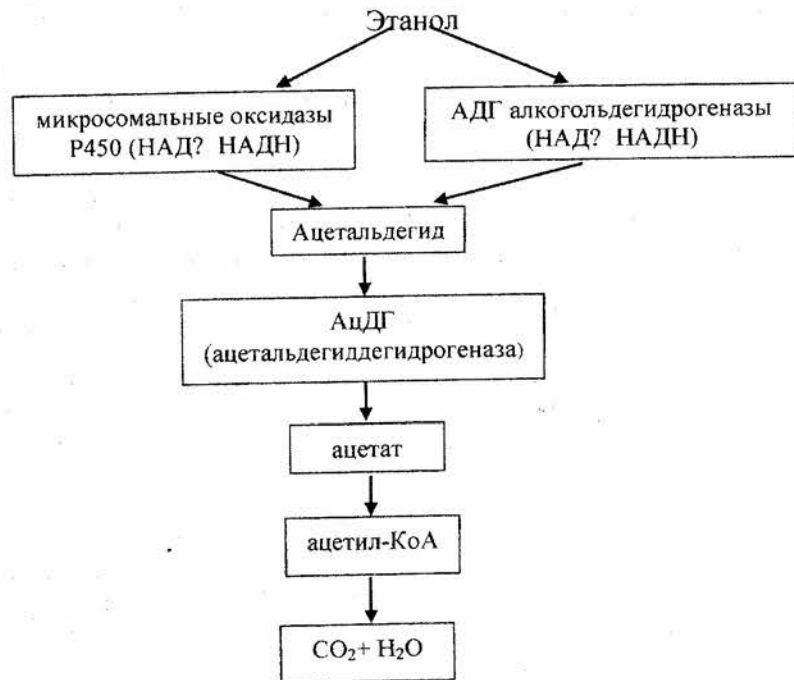


Рис. Метаболизм алкоголя

В печени метаболизируется только около 40 % ацетальдегида. Остальное количество окисляется внепеченочно. Дальнейший путь метаболизма состоит в том, что уксусная кислота, образовавшаяся в результате окисления ацетальдегида, становится ацетатной частью ацетилкоэнзима А (ацетил-КоА). Последний же частично вовлекается в цикл Кребса и, таким образом, метаболизм алкоголя завершается образованием углекислого газа и воды с выработкой на этом пути энергии, идущей на жизнеобеспечение организма. Часть же аце-

тил-КоА вовлекается в синтез жирных кислот и холестерина, а также во многие биосинтетические реакции.

Такой исход окисления алкоголя в организме может создавать впечатление, что его употребление не только не вредно, а даже целесообразно и полезно, поскольку речь идет о легко усвояемом и энергетически выгодном веществе. Однако за легкость получения подобных преимуществ организм вынужден расплачиваться глубоким нарушением обмена веществ, связанным со всеми этапами окисления этанола.

2.4. ПАТОГЕНЕЗ АЛКОГОЛИЗМА

2.4.1. Метаболические нарушения при алкоголизме

Ведущим моментом, определяющим биологическое (преимущественно токсическое) действие этилового спирта, является его мембранотропная активность, образование ацетальдегида, а также так называемые метаболические эффекты, обусловленные истощением пула окисленного НАД и др.

Первичным биологическим эффектом этилового спирта является его действие на мембраны. Это действие неспецифично и определяется полярным и неполярным взаимодействием его с мембранами из-за наличия сильных водородных связей, образующихся в результате поляризации оксигрупп (Успенский А. Е., 1984). Такое взаимодействие удерживает этиловый спирт в водной фазе. Растворяясь в воде и частично в мембранных липидах, он вызывает разжижение (флюидизацию) мембран. При длительном воздействии этиловым спиртом увеличивается содержание холестерина в мембранах, меняется структура фосфолипидного слоя, разжижение мембран сменяется их ригидностью. Кроме того, нарушается трансмембранный перенос ионов кальция, снижается возбудимость мембран.

Указанные выше механизмы биотрансформации этилового спирта приводят к образованию токсичного ацетальдегида, а также к накоплению восстановленной формы НАД, естественно, за счет снижения концентрации окисленной. Ацетальдегид в связи с высокой реакционной способностью своей карбонильной группы не может на-

ходиться в биологических средах в свободном виде. Он взаимодействует со многими биологически активными веществами, например, с катехоламинами и индоламинами.

Механизм метаболических нарушений при острой алкогольной интоксикации связывают с развитием стресса и выбросом в кровь АКТГ, глюкокортикоидов и адреналина. При длительном злоупотреблении алкогольными напитками на первый план выступает прямое действие этилового спирта на обмен белков, жиров и углеводов. При этом наиболее важными последствиями метаболизма алкоголя, которые могут привести к нарушениям многих обменных процессов в клетках и тканях, являются следующие.

1. Возникновение избыточной «восстановленности» клетки. Как окисление этанола в ацетальдегид, так и окисление ацетальдегида в ацетат сопровождается накоплением восстановленной формы НАД, которой является НАДН, то есть в клетке увеличивается соотношение НАДН/НАД, что и характеризует нарушение ее окислительного потенциала. Таким образом, возникает избыточная «восстановленность» клетки. Резкая диспропорция в эндогенных окислительно-восстановительных процессах, в свою очередь, приводит к нарушению гомеостаза в обмене углеводов, липидов и белков. Создаваемая этанолом глубокая метаболическая перестройка окислительных процессов и изменение вследствие этого физико-химических свойств цитоплазматических, митохондриальных и эндоплазматических мембран приводит к тому, что все обменные процессы в организме функционируют на ином, отличном от нормы уровне.

2. Непосредственное нарушение обмена отдельных эндогенных субстратов.

Интенсивное использование при метаболизме избыточного количества алкоголя алкогольдегидрогеназы и ацетальдегиддегидрогеназы нарушает их функцию в нормальном процессе метаболизма других эндогенных субстратов, содержащих спиртовые и альдегидные группы.

3. Нарушение жирового обмена.

Накопление в результате метаболизма этанола избыточного количества уксусной кислоты способствует активному формированию НАДФН. Все вместе создает условия для усиленного биосинтеза

высших жирных кислот, что ведет к чрезмерному их накоплению. В конечном итоге все это приводит к нарушению нормального жирового обмена.

4. Стимуляция этиловым спиртом систем пероксидации отрицательно влияет на обмен веществ, функцию и структуру клеток. Во-первых, развивается конкуренция за кислород и субстраты между ферментативным и свободнорадикальным неферментативным окислением. Происходит нарушение деления и роста клеток. При электронной микроскопии заметно набухание, склеивание и даже распад митохондрий с разобщением окислительного фосфорилирования, повреждение канальцев эндоплазматической сети. Большую чувствительность этих органоидов к патогенному влиянию этилового спирта объясняют высоким содержанием в их мембранах жирных ненасыщенных кислот и гемопротеидов, катализирующих продукцию перекисей. Перевод сульфгидрильных групп в дисульфидные подавляет активность тиоловых энзимов гликолиза и цикла Кребса. Усиливая распад белков, метаболиты перекисного окисления высвобождают тканевые токсины (гистамин, хиноны), вызывают жировую дистрофию печеночных клеток и гемолиз эритроцитов.

5. Отмечается увеличение потребления кислорода тканями, снижение содержания Mg, Ca и P в крови, кетоацидоз, снижение активности цикла Кребса, увеличение образования молочной и дельта-аминолевулиновой кислот, повышение содержания порфибилиногена и триглицеридов в плазме крови, сдвиги в метаболизме катехоламинов и индоламинов, ускорение кругооборота норадреналина и замедление дофамина и др.

6. К метаболическим эффектам этилового спирта относят полигиповитаминоз, развивающийся вследствие снижения суточного поступления из-за замедления всасывания, а также нарушения метаболизма многих витаминов. Этиловый спирт тормозит всасывание тиамина и уменьшает кишечно-печеночную циркуляцию фолиевой кислоты. Ацетальдегид усиливает распад пиридоксаль-5-фосфата, ибо вытесняет его из связи с белками, вследствие чего он становится более доступным гидролитическому действию основной фосфатазы. Кроме того, этиловый спирт снижает концентрацию витамина А в печени и тормозит превращение его в активный ретинол, нарушает метаболизм витамина D в почках (Mezey, 1985).

7. Образование и воздействие токсичного ацетальдегида. Большинство проявлений и алкоголизма и алкогольной болезни в целом связаны с воздействием на организм не самого этанола, а его первого метаболита — ацетальдегида. В связи с этим в науке даже был поставлен вопрос: «Алкоголизм или ацетальдегизм?»

Ацетальдегид обладает чрезвычайно высокой реакционной способностью, вступая в неферментативные реакции со многими веществами. Кроме того, попадая из крови в клетку или образуясь в ней, ацетальдегид не может ее покинуть через неповрежденную мембрану. Предполагают, что он находится в клетках в виде комплексов с различными веществами, большей частью — с белками. До настоящего времени точно не известно, в каком виде пребывает ацетальдегид в тканях, где некоторые исследователи находили его в повышенных количествах, спустя несколько дней и даже недель после однократного приема алкоголя.

Концентрация ацетальдегида в тканях определяется скоростью двух процессов — окисления этанола в ацетальдегид и окисления ацетальдегида в ацетат. Первый процесс протекает в направлении окисления этанола алкогольдегидрогеназой. У здорового человека, не злоупотребляющего алкоголем, скорость протекания первого этапа окисления будет определяться природной активностью этого фермента. Известны 10 изомеров алкогольдегидрогеназы, все они различаются интенсивностью окисления этанола. Если человек систематически употребляет спиртные напитки, то по мере роста их потребления будут активизироваться два пути: каталазный или через МЭОС. Следовательно, при злоупотреблении алкоголем концентрация ацетальдегида должна нарастать, если не будет увеличиваться скорость его окисления.

При накоплении ацетальдегида вследствие активации каталазы и МЭОС организм от токсического влияния ацетальдегида в какой-то степени защищается тем, что при увеличении концентрации последнего реакция окисления этанола алкогольдегидрогеназой начинает смещаться влево. Поэтому в клетке не происходит столь выраженного увеличения содержания ацетальдегида. Особенно выражено такой сдвиг реакции проявляется в головном мозге, где токсическое воздействие ацетальдегида выражается в наибольшей степени. Из

ткани головного мозга, как и из других тканей, можно выделить алкогольдегидрогеназу. Однако процесса окисления этанола в тканях мозга не наблюдается. Это происходит потому, что обратимая реакция первого этапа окисления этанола в мозге течет в обратном направлении, препятствуя в нормальных условиях накоплению там ацетальдегида.

Многие последствия приема алкоголя, характеризующиеся как возбуждение той или иной системы, напоминают картину воздействия биогенных аминов. Действительно оказалось, что после употребления спиртных напитков как в крови, так и в отдельных органах увеличивается содержание катехоламинов и, в первую очередь, норадреналина. Далее выяснилось, что веществом, вызывающим высвобождение их как из надпочечников, так и из нервных окончаний в различных органах, является ацетальдегид. Сам же этанол препятствует такому высвобождению нейромедиаторов. Предполагают, что в этом случае и этанол, и ацетальдегид имеют одинаковые точки приложения, но с разными эффектами.

Образовавшийся в ходе метаболизма этанола ацетальдегид вступает в реакцию с норадреналином, образуя опиатные вещества. Другие морфиноподобные вещества образуются вследствие снижения активности ацетальдегидрогеназы по отношению к эндогенным субстратам. Комплекс опиатов и дофамина — предшественника норадреналина — вызывает симптоматику абстинентного синдрома.

При хронической алкогольной интоксикации стимулируются МЭОС и каталазная система окисления, что приводит к нарастанию максимальных концентраций ацетальдегида. С одной стороны, это стимулирует все большую степень высвобождения, а затем и синтеза катехоламинов, в том числе и дофамина, с другой, — увеличение образования опиатов. Постоянно образующиеся избыточные количества опиатов и опиатодофаминовых комплексов участвуют в формировании физической и психической зависимости от алкоголя.

Под психической зависимостью понимается совокупность двух симптомов — психического влечения к препарату и возникновения эйфории в состоянии опьянения. Главными причинами психической зависимости, являются или желание испытать положительное эмоциональное состояние, возникающее при алкогольной эйфории, или стремление подавить тревогу, страх, чувство вины, неудовлетворенности. Эмо-

циональное переживание, которое возникает в состоянии алкогольной эйфории, наступает в момент усиления активации диэнцефально-лимбических образований мозга, где находится наибольшее количество зон положительного подкрепления. Эйфория обусловлена еще и торможением зон, вызывающих отрицательные эмоции. К ним относится мезэнцефалическая система отрицательного подкрепления.

Физическая зависимость проявляется абстинентным синдромом (состояние «похмелья»), возникающим через несколько часов после последнего приема алкоголя (употребленного в индивидуально больших дозах) и выражающимся достаточно неприятными субъективными ощущениями. Абстинентный синдром (синдром лишения алкоголя) складывается из соматовегетативных и психоневрологических симптомов.

Соматовегетативные симптомы — это чувство разбитости, тяжести в голове, головная боль, головокружение, потливость, озноб, тремор, отсутствие аппетита, неприятный вкус во рту, тошнота, отрыжка, изжога, рвота, запор, понос, боли в области сердца, сердцебиение, перебои, повышение или снижение артериального давления, жажда, учащенное мочеиспускание.

Психоневрологические симптомы — это нервная истощаемость, раздражительность, апатия, тревога, подавленность, психические нарушения, гиперестезия, нарушения сна, судорожные припадки.

Происходящее при систематическом употреблении алкоголя компенсаторное увеличение синтеза и, как следствие, увеличенное высвобождение в синаптическую щель дофамина приводит к адаптивному снижению «чувствительности» дофаминэргической системы мозга. Одновременно повышенная продукция опиатов, как в случае хронического употребления морфина, вызывает повышение активности энкефалиназы — фермента, разрушающего опиаты. Снижение «чувствительности» дофаминовой системы мозга и повышение активности энкефалиназы составляют основу развития толерантности к алкоголю.

2.4.2. Механизмы развития алкогольного поражения пищеварительной системы

Органы пищеварительного тракта выполняют защитную функцию на пути проникновения алкоголя в организм и первыми испытывают его воздействие. Именно в них алкоголь прежде всего вызывает

клеточную дегенерацию и весь комплекс уже описанных внутриклеточных нарушений обменных процессов.

Изменения в отдельных частях пищеварительной системы начинаются уже в полости рта, где алкоголь подавляет секрецию и повышает вязкость, секреторируемой и заглатываемой в пищевод слюны. Спиртные напитки нарушают моторику пищевода. Уменьшается амплитуда и частота его перистальтических волн, усиливается непродуктивная активность перистальтических волн после акта глотания. В основе изменения моторики лежит снижение скорости проведения импульсов по чувствительным и двигательным нервным волокнам.

Вследствие стойкой дисфункции мышц пищевода увеличивается частота рефлюксов — обратного забрасывания содержимого желудка в пищевод (желудочно-пищеводный рефлюкс). Последнее нарушение связано с воздействием алкоголя на нижний пищеводный сфинктер. Даже однократный прием алкоголя вызывает изменение его тонуса. При этом в зависимости от фазы опьянения развивается или недостаточность функции сфинктера, и тогда возникает рефлюкс, или наоборот, его гипертоническое состояние, и тогда развивается спазм. Механизм этих изменений связан с нарушением постсинаптического аппарата эффекторных нервов, регулирующих мышечный тонус сфинктера. Нормализация его функции наступает в период от 8 до 24 ч после однократного приема спиртного напитка. В случае гастроэзофагеального рефлюкса развивается эзофагит.

Рвота, возникающая при алкогольной интоксикации, может привести к возникновению линейных разрывов слизистой оболочки пищевода в области пищеводно-желудочного соединения и развитию медиастенита. В тех случаях, когда вследствие цирроза печени образуется варикозное расширение вен пищевода, сочетание рвоты со спазмом мышц пищевода может привести к профузному кровотечению.

В зависимости от концентрации и дозы алкоголь оказывает двойное влияние на секрецию желудочного сока.

1. Малые концентрации и небольшие дозы алкоголя стимулируют желудочную секрецию.

2. Систематическое употребление более высоких доз концентрированного этанола снижает секрецию в желудке, как кислоты, так и пепсина.

Под влиянием алкоголя изменяется не только секреция желудочного сока, но и защитные свойства тканей желудка. Защитный гель стенок желудка под воздействием этанола также претерпевает значительные изменения. Если концентрация алкоголя в желудке будет выше 0,1М, то нарушается синтез недоацетилованных молекул, составляющих защитный гель. Это приводит к уменьшению толщины защитного слоя. Измененный его состав снижает способность предохранять клетки стенок желудка. Алкоголь, проникая к клеткам эпителия, повреждает их. Одновременно, вследствие уменьшения эффективности защитного слоя, происходит клеточное повреждение и за счет воздействия пепсина. Развивается воспалительный процесс.

При частом приеме алкоголя нарушается микроциркуляция подслизистых капиллярных сплетений и венул. За этим следует десквамация поврежденного эпителия, диapedез лейкоцитов, отек слизистой оболочки и разного объема кровотечения. Все это создает картину геморрагического гастрита.

В стенке кишки происходит нарушение микроциркуляции. Отмечается сладжирование. Вследствие этого в капиллярах повышается давление, что, в свою очередь, ведет к фильтрации воды в интерстиций ворсинок с формированием наполненных серозным содержимым везикул. Переполненные пузырьки вскрываются, а после их разрыва формируются эрозии, кишечные ворсинки при этом постепенно укорачиваются. В связи с этим повышается переход воды и солей в просвет кишечника. Изменяющаяся таким образом проницаемость слизистой оболочки тонкого кишечника меняет процесс пристеночного пищеварения и активный мембранный транспорт большого количества веществ. Например, снижается всасывание витаминов группы В и фолиевой кислоты, уменьшается связывание цинка слизистой оболочки кишечника, что ведет к снижению активности цинкозависимых ферментов тонкой кишки, увеличиваются потери белка т. д. Все происходящие нарушения в конечном счете приводят к развитию алкогольного энтерита, основным проявлением которого является диарея.

Воздействие этанола на поджелудочную железу начинается с раздражения алкоголем эпителия мелких панкреатических протоков,

которое ведет к первичной панкреатической гиперсекреции. Одновременно отмечается спазм сфинктера Одди. Систематическое воздействие алкоголя, наоборот, приводит к прогрессирующей секреторной недостаточности поджелудочной железы. Токсическое действие этанола проявляется нарушением метаболизма ацинарных клеток, что изменяет состав панкреатического сока. Развивается лимфоплазматическая инфильтрация, фиброз и атрофия клеток. Это усугубляется изменениями сосудистого аппарата органа. Развивается картина острого или хронического панкреатита, сопровождающаяся гибелью отдельных клеточных элементов и образованием псевдокист поджелудочной железы.

2.4.3. Механизмы поражения печени

Начальным проявлением алкогольного поражения печени является адаптивная алкогольная гепатомегалия. На начальном этапе алкоголизма вследствие прямого токсического воздействия алкоголя на гепатоциты развивается их белковая дистрофия. Внутриклеточная кумуляция белка ведет к задержке воды, в результате чего гепатоциты увеличиваются в размерах. Таким образом, увеличение печени на ранних стадиях алкогольной болезни связано с отложением в ее клетках протеинов. Для этой же стадии характерно развитие пролиферации эндоплазматической сети гепатоцитов, связанное с повышением активности микросомальной этанолаксилирующей системы, а также энзимов, обуславливающих повышенную продукцию липопротеидов и липидов в сыворотку крови.

Дальнейшие нарушения в печени при систематическом употреблении алкоголя связаны с накоплением в органе жира — развитием стеатоза. Липиды, накапливающиеся в печени, происходят из трех главных источников: а) липиды диеты, которые достигают кровотока в виде хиломикронов; б) липиды жировой ткани, которые транспортируются в печень в виде свободных жирных кислот и липиды, синтезируемые самой печенью. Под влиянием алкоголя происходят следующие нарушения жирового обмена:

- 1) увеличивается мобилизации жира с периферии;
- 2) усиливается печеночный липогенез;
- 3) снижается окисления липидов в печени;

4) снижается высвобождение из печени липопротеидов, накапливаются жирные кислоты.

Степень выраженности каждого из этих процессов сугубо индивидуальна. В то же время, присутствуя все вместе, в зависимости от степени активности каждого они и создают конечный эффект — различные сроки развития и выраженности ожирения печени.

1. Мобилизация периферического жира при употреблении этанола связана с воздействием катехоламинов, высвобождаемых ацетальдегидом. В то же время следующий метаболит — ацетат угнетает процесс мобилизации периферического жира. Суммарный эффект мобилизации жирных кислот является результатом выраженности каждого из этих механизмов и определяется многими условиями окисления этанола в каждом индивидуальном случае, в том числе и генетически.

2. Усиление печеночного липогенеза связано с постоянным окислением избыточных доз этанола. Дело в том, что на одном из этапов синтеза жирных кислот в печени используется НАДН. Поскольку окисление этанола ведет к образованию водорода, который, соединяясь с НАД, играющим роль его переносчика, образует восстановленную форму НАДН. В связи с увеличением поступления этанола в печень возрастает и синтез жирных кислот.

Кроме того, одним из продуктов окисления ацетальдегида является ацетил-КоА. Часть его вовлекается в цикл Кребса, а часть включается в синтез жирных кислот и холестерина. Таким образом, систематическое употребление спиртных напитков ведет к усилению липогенеза в печени, что и способствует отложению в ней жира.

3. Как известно, в печени происходит не только липогенез, но и окисление жирных кислот. При этом они включаются в цикл Кребса. Имеется подтверждение того, что с течением времени при систематическом употреблении алкоголя активность этого цикла в гепатоцитах снижается. При этом также наблюдается параллельное уменьшение окисления свободных жирных кислот и хиломикрон. Уменьшение окисления жирных кислот в митохондриях способствует их аккумуляции в печени.

4. Начальная фаза алкогольного поражения печени связана с увеличением высвобождения липопротеидов из органа в кровь, что

направлено против отложения жира в печени. Однако этот адаптивный механизм оказывается недостаточным для полного предотвращения развития стеатоза. Кроме того, эта компенсаторная реакция по мере развития хронической алкогольной интоксикации ослабевает, что не играет решающей роли в формировании жировой печени.

5. Таким образом, стеатоз является следствием того, что этанол исключает использование жирных кислот в качестве обычного источника энергии в митохондриях печени. Это приводит к аккумуляции жирных кислот прямым путем из-за уменьшения окисления липидов и непрямым путем через интенсификацию синтеза НАДН. Нейтральный жир накапливается в цитоплазме гепатоцитов в виде крупных капель, вызывая обратимую жировую дистрофию.

Гепатит — следующий этап развития алкогольного поражения печени. В тех случаях, когда печень является органом-мишенью, этот вид поражения может развиваться уже через 5 лет хронического употребления алкоголя. В других случаях для этого бывает необходимо 20 лет и более.

Повреждающее действие алкоголя на печень связано: 1) с развитием стеатоза; 2) обусловлено алкогольной гипоксией и усилением свободнорадикального повреждения мембран гепатоцитов и субклеточных органелл; 3) алкоголь ведет к резкому торможению желчевыводящей функции печени; 4) кроме того, алкоголь стимулирует образование клетками коллагена, который располагается между соединительной тканью вокруг центральных сосудов, чем еще больше нарушается трофика печеночных клеток. Этим стимулируется развитие фиброзирующих реакций, которые распространяются по дольке. Такие реакции интенсивно проявляются при остром алкогольном гепатите.

Алкогольный гиалин проявляет свойства антигена, вызывающего серию реакций, ведущих к развитию хронического алкогольного гепатита различной степени активности. В его патогенезе не только токсическое действие этанола и его метаболитов, но и развитие клеточных иммунных реакций замедленного типа. Такие реакции sensibilizуют эффекторные Т-лимфоциты к алкогольному гиалину. Воспалительный нейтрофильный инфильтрат на первых порах локализуется в центральной зоне дольки. Затем он перемещается на ее перифе-

рию и становится лимфоидно-клеточным. Постепенно в перипортальных областях развиваются мелкоочаговые некрозы. Это дает морфологическую картину алкогольного гепатита на этой стадии сходной с картиной активного хронического вирусного гепатита.

Алкогольный гепатит является промежуточной формой алкогольной болезни печени. При прекращении употребления спиртных напитков, изменения печени при нем обратимы, так как алкогольный гиалин обладает антигенными свойствами только в «молодой» форме. С течением времени он «стареет», изменяя свою структуру, с чем связана потеря им антигенных свойств. Поэтому при прекращении употребления алкоголя, когда перестает образовываться «молодой» алкогольный гиалин, исчезает воспалительная реакция. При продолжении злоупотребления алкоголем может наступить следующий этап, а именно — развитие алкогольного цирроза печени.

В основе этой стадии заболевания лежат следующие морфологические изменения: деструкция паренхимы, развитие фиброза и узловой регенерации и внутripеченочных сосудистых анастомозов. Такое нарушение нормальной архитектоники печени и создает условия для повышения давления в системе портальной вены. Продолжающийся алкогольный гепатит на фоне стеатоза печени приводит к нарастанию фиброза стромы и развитию жировой печени с фиброзом.

Дальнейшая эволюция алкогольной болезни печени может привести к развитию карциномы — циррозу — раку печени. Многие считают такой финал естественным завершением алкогольного поражения этого органа.

2.4.4. Механизмы развития алкогольного поражения сердечно-сосудистой системы

Алкогольное поражение сердца развивается под воздействием комплекса повреждающих факторов. К ним относятся: 1) прямое токсическое действие алкоголя и ацетальдегида; 2) глубокая метаболическая перестройка и изменение физико-химических свойств клеточных мембран, сопровождающие окисление этанола; 3) воздействие избыточно-высвобождаемых катехоламинов.

Действие однократного энтерального введения алкоголя в средней дозе, если ему не предшествует хроническая алкогольная инток-

сикация, уже в течение первого часа проявляется, прежде всего: а) снижением нагрузки на левый желудочек, что связано с уменьшением периферического сопротивления; б) падением потенциальной работоспособности миокарда обоих желудочков сердца за счет нарастания дефицита энергообеспечения сократительного акта.

Острое воздействие ацетальдегида в тех же условиях оказывает совершенно иной эффект. Это воздействие опосредовано высвобождением катехоламинов, главным образом норадреналина. Оно сводится к тому, что снижается периферическое сопротивление. Развивается гипердинамия миокарда. Функция энергообразования повышается. Функция проводимости под воздействием ацетальдегида претерпевает изменения, что выражается в облегчении проведения импульса возбуждения по предсердиям и в некотором замедлении атриовентрикулярной проводимости.

Таким образом, действие этанола и ацетальдегида на функции сократимости и проводимости сердца при однократном их применении противоположно. Характер общего воздействия на сердечно-сосудистую систему будет определяться изменением соотношения этанол — ацетальдегид, которое происходит в организме в зависимости от активности этанолаксилирующих и ацетальдегидоксилирующих систем.

На начальном этапе злоупотребления спиртными напитками, который определяется не столько длительностью, сколько систематичностью употребления алкоголя, вызывается ряд изменений сердечно-сосудистой системы. Постепенно снижаются сократимость и потенциальная работоспособность миокарда. В миокарде появляются и нарастают сначала явления межклеточного, а затем и внутриклеточного отека. Число митохондрий прогрессивно уменьшается, и на определенном этапе наступает их необратимое разрушение.

Однако все указанные изменения не являются специфичными для алкогольного поражения сердца. Вне зависимости от особенностей этиологического фактора в патогенезе заболеваний можно выделить три стадии: 1) инициальная гиперфункция сократительного миокарда, 2) прогрессирующая гиперфункция сократительного миокарда и 3) энергетическое истощение сократительного миокарда. На первой стадии в зависимости от характера повреждающего воздействия на сердце возникает абсолютная или относительная перегрузка сер-

дца вследствие выполнения работы неполноценным в функциональном отношении миокардом.

В нашем случае функционально неполноценный миокард становится вследствие токсического воздействия этанола и, главным образом, ацетальдегида.

Особенностью развития патологии сердца при хроническом воздействии этанола как в начальной стадии, так и в стадии компенсации является:

1. Отсутствие выраженного энергетического дефицита. Этот факт объясняется тем, что алкоголь является высококалорийным соединением и его метаболиты непосредственно включаются в цикл Кребса в каждой миокардиальной клетке, обеспечивая, в конечном счете, акт ее сокращения. Безусловно, что эта особенность повреждающего фактора должна способствовать более длительной и устойчивой компенсации деятельности сердца.

2. Другой особенностью патологии является тот факт, что в начальных стадиях заболевания не отмечается значительного учащения ритма, которое мы вправе ожидать в связи с относительной перегрузкой сердца и что свойственно другим видам патологии. Это явление связано с тем, что этанол блокирует проведение афферентной нервной импульсации от сердца к структурам центральной нервной системы за счет воздействия на афферентные системы непосредственно на уровне самого сердца. Физиологический механизм блокирования спинальной афферентации проявляется в начальных стадиях различных патологических процессов. Он носит защитно-приспособительный характер, так как препятствует осуществлению ответной симпатической эфферентной активности. В основе функциональной деафферентации миокарда лежит механизм пресинаптического торможения аксональных афферентных терминалей нервных волокон, связывающих сердце со спинным мозгом.

3. При систематическом употреблении алкоголя в сердце обнаруживаются изменения, которые, с одной стороны, должны препятствовать проникновению этанола в ткани, а с другой, — одновременно затруднять снабжение сердца кислородом. Речь идет об образовании вокруг капилляров, часто в виде муфт, аморфных масс, представляющих собой в начале плазменное пропитывание миокардиальной ткани с пос-

ледующим образованием в этом месте коллагена. В местах их отложения отмечается выраженная деструкция миокардиальной ткани и со временем увеличение количества лизосом с разрыхленной или с разрушенной мембраной. Возникающая в этих областях гипоксия нарушает биоэлектрические процессы в миокардиальных клетках и повышает проницаемость лизосом. Выходящие из них гидролитические ферменты вызывают повреждение других ультраструктур кардиомиоцитов, что приводит к ослаблению сократимости сердца.

4. При хронической алкогольной интоксикации отмечается как увеличение отношений объема ядер эндотелиальных клеток к объему капилляра, так и количества самих ядер, что является свидетельством индуцированной алкоголем пролиферации эндотелиальных клеток.

5. В поздние сроки заболевания изменения стенок капилляров становятся более выраженными. Вместе со значительным утолщением стенок мелких артерий и разрастанием в них и вокруг соединительной ткани происходит первичное паретическое расширение сосудов и замедление тока крови, что приводит к застою и отеку. В дальнейшем отек переходит в склероз. Похожие изменения сосудов, в общем, свойственны всем органам. Развитие этих изменений ведет к нарастанию гипоксии органа.

6. Гипоксия, в свою очередь, изменяет биоэлектрическую активность миокардиальных клеток, и изменение транспорта ионов натрия и калия создают условия для возникновения различных нарушений ритма и проводимости. Среди причин, вызывающих изменение проницаемости мембран, можно отметить перерождение саркоплазматического ретикулума, состоящее в расширении канальцев и образовании вакуолей. Это нарушает транспорт ионов кальция в клетку.

7. Хроническая алкогольная интоксикация сопровождается нарушением синтеза белка в миокарде. Данное нарушение также является проявлением воздействия ацетальдегида, который снижает синтез актина, не влияя на синтез миозина. Это приводит к тому, что при алкогольном поражении сердца развивается не гипертрофия, а кардиоомегалия, свойственная этому заболеванию и обусловленная в основном дилатацией желудочков. Другая причина некоторого увеличения массы сердца — это разрастание стромы. При этом процесс носит характер диффузного кардиосклероза.

8. Среди причин, которые могут ухудшить течение алкогольного поражения сердца, необходимо назвать такие, как гипертония и атеросклероз сосудов сердца. В первом случае речь идет не о повышении артериального давления, связанного с систематическим употреблением алкоголя, а о самостоятельной патологии другого генеза. Величина артериального давления у лиц, злоупотребляющих алкоголем, имеет несколько большие значения, чем у лиц, не потребляющих систематически спиртные напитки. В стадию компенсации сердечной деятельности это повышение связано с увеличением сердечного выброса, при развитии декомпенсации — с увеличением периферического сопротивления. Повышение артериального давления в этом случае относительно невелико, в среднем обычно в пределах 10 % от нормального его уровня. Многие заболевания, вызывающие гипертензию, сопровождаются возбуждением симпатoadренальной системы. Это в сочетании со способностью ацетальдегида высвобождать катехоламины вызывает резчайшую гипердинамию миокарда, сопровождающуюся гораздо большим подъемом артериального давления и требующую повышенного энергообразования. Этим создается дополнительная нагрузка на ультраструктуру кардиомиоцитов, что ведет к более ранней поломке механизмов компенсации.

9. Возможность развития атеросклеротического поражения сосудов сердца при хроническом употреблении алкоголя зависит от режима и длительности его употребления, а также от функционального состояния печени. Небольшие ежедневные дозы алкоголя до 40 г чистого этанола в день являются защитными против развития атеросклероза. Это обусловлено тем, что хроническое употребление спиртных напитков связано с увеличением в сыворотке крови содержания липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), которые осуществляют отток холестерина из плазматических мембран клеток. Синтез ЛПВП происходит в печени, причем он стимулируется этанолом. Однако при длительном систематическом употреблении алкоголя активность синтеза снижается и после (в среднем) 18—20 лет злоупотребления алкоголем содержание ЛПВП становится значительно ниже нормы. При этом относительно преобладающим становится содержание липопротеидов низкой и очень низкой плотности, которые обладают атерогенными свойствами. Развивающаяся в этом случае

ишемическая болезнь сердца значительно ухудшает течение алкогольного его поражения. Индивидуальные различия в наступлении сроков снижения синтеза ЛПВП очень велики, как впрочем, и всех других проявлений алкогольной болезни.

2.4.5. Механизмы алкогольного поражения системы иммунной защиты организма

При хроническом употреблении алкоголя наряду с другими страдает и иммунная система. В отличие от ранее описанных систем, иммунная система изучена в меньшей степени. Знания о самой этой системе и ее поражениях, в том числе и алкогольном, еще очень несовершенны. Многие выявленные факты имеют предположительное объяснение. Тем не менее, в настоящее время известны изменения как неспецифической резистентности организма, так и иммунной реактивности под воздействием алкогольной интоксикации.

Хроническое употребление спиртных напитков ведет к снижению фагоцитоза. При этом нарушаются все этапы фагоцитоза: хемотаксис, адгезия, образование фаголизосомы и переваривание.

При остром воздействии алкоголя хемотаксис не изменяется, при хроническом — снижается. Выдвинуты две гипотезы, раскрывающие причины этого явления. Первая — способность алкоголя повышать концентрацию циклического аденозинмонофосфата в лимфоцитах, гранулоцитах и макрофагах, что приводит к повреждению клеточной мембраны. Вторая — появление в сыворотке крови лиц, злоупотребляющих алкоголем, фактора с антихемотаксической активностью. Мобилизация фагоцитов к очагу повреждения уже в условиях острой алкогольной интоксикации может уменьшиться в 500 раз, нормализуясь в течение нескольких часов. При хроническом употреблении алкоголя мобилизация фагоцитов остается в той или иной степени сниженной.

Адгезия нейтрофилов и макрофагов в отношении микробных агентов также нарушается, что связано все с тем же образованием циклического аденозинмонофосфата в фагоцитах.

Следующим моментом в нарушении фагоцитоза является снижение способности гранулоцитов и макрофагов разрушать фагоцитированные микроорганизмы. Это связано с подавлением этанолом

активности ферментов лизосом фагоцитов, а также с результатом уменьшения в лейкоцитах уровня содержания перекиси водорода.

Комплемент-система, включающая 11 различных белков сыворотки крови (С-факторов), которые активируются в определенной последовательности при реакции антиген — антигено или различными неспецифическими факторами. Развивающаяся при этом цепная реакция приводит к накоплению иммунологически активных комплексов, обладающих бактериологическими свойствами и способностью активировать и вовлекать фагоциты и другие иммунокомпетентные клетки организма в реакции против микробов. У лиц, злоупотребляющих алкоголем, активность комплемента бывает и нормальной, и сниженной. Очевидно, это является отражением стадийности поражения этанолом иммунной системы. Предположения о механизмах снижения активности комплемента гипотетичны. Есть мнение, что алкоголь или его метаболиты активируют в организме противоклементарную систему или при том же воздействии образуется противоклементарный фактор.

Лизоцим — белок, содержащийся во многих секретах человека: в слюне, в слезах, тканях различных внутренних органов, скелетных мышцах и т. д. Антимикробное действие лизоцима связано с его способностью расщеплять гликозидные связи в молекуле мурина, входящего в состав клеточной оболочки грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. При систематическом употреблении алкоголя он снижается вследствие того, что происходит нарушение высвобождения лизосомального содержимого, в том числе и лизоцима, в результате мембраноуплотняющего действия этанола. Кроме того, в этом случае отмечается и снижение бактерицидной активности сыворотки.

Система лимфоцитов при систематическом воздействии этанола претерпевает существенные изменения. Кратковременное уменьшение числа лимфоцитов происходит при острой алкогольной интоксикации. При длительном злоупотреблении алкоголем создается устойчивая лимфоцитопения. Это состояние длительное время остается обратимым, и после прекращения употребления спиртных напитков количество лимфоцитов восстанавливается в течение нескольких дней. Снижение числа лимфоцитов происходит за счет уменьше-

ния популяции Т-лимфоцитов. Степень этого снижения у разных лиц выражена не одинаково, причем различия весьма существенны. Выраженность лимфоцитопении коррелирует со степенью алкогольного поражения печени. Это дает основание считать, что лимфоцитопения является следствием дисфункции печени в большей степени, чем результатом непосредственного токсического воздействия этанола. Однако и последнее явление тоже имеет место. Этанол вызывает образование находящегося в сыворотке крови фактора, который подавляет пролиферацию лимфоцитов, оказывая воздействие на клетки-предшественники. Природа самого фактора не выяснена. Кроме того, некоторые субпопуляции Т-лимфоцитов элиминируются из крови в деструктивно-воспалительные очаги, возникающие или активирующиеся под воздействием хронической алкогольной интоксикации. Таким образом, развитие Т-клеточной недостаточности является результатом всех перечисленных причин с преобладанием тех или иных у отдельных больных. Вместе с тем следует учесть, что среди всех лиц, злоупотребляющих алкоголем, выраженная лимфоцитопения встречается немногим более чем у 30 %.

Нарушение клеточного иммунитета при систематическом воздействии алкоголя проявляется значительным угнетением реакции гиперчувствительности замедленного типа, иногда до полного ее отсутствия на все используемые антигены. Это изменение становится в зависимость от повышения в лимфоцитах концентрации циклического аденозинмонофосфата и повреждения лимфоцитарных мембран.

Снижение функции Т-лимфоцитов распространяется также и на их супрессивную субпопуляцию. Это приводит к увеличению активности В-лимфоцитов, которая сопровождается увеличением числа плазматических клеток костного мозга и повышением продукции иммуноглобулинов иммуноцитами, что ведет к выраженной гипергаммаглобулинемии. Чаще всего повышаются иммуноглобулины класса А, реже отмечается повышение уровня иммуноглобулинов класса G. Повышение уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови находится в прямой зависимости от степени поражения печени. При этом характер изменения иммуноглобулинов зависит от этиологии этого поражения. При алкогольном циррозе печени значительно возрастает уровень иммуноглобулинов класса M, а содержание иммуноглобулинов А остается

умеренным, тогда как при постинфекционном циррозе резко повышено содержание иммуноглобулинов G, умеренно — иммуноглобулинов M при нормальной концентрации иммуноглобулинов A.

Несмотря на то, что количество иммуноглобулинов в сыворотке крови возрастает при хронической алкогольной интоксикации, изменяется характер иммуногенеза. Его продуктивная фаза доминирует над адаптивной. Это проявляется в снижении выработки антител к новым антигенам, вводимым в период алкогольной интоксикации. Выработка же антител к антигенам, с которыми организм имел контакт раньше, не снижается.

Все это создает предпосылку к развитию целого ряда аутоиммунных заболеваний у лиц, злоупотребляющих алкоголем.

2.4.6. Алкогольное поражение органов дыхания

Изменения в системе дыхания связаны со способностью легких выделять в неизменном виде как сам этанол, так и его метаболит — ацетальдегид. Этанол и ацетальдегид, выделяясь в альвеолы, оказывают на клетки легочной ткани токсическое действие. В пораженной ткани наблюдаются гибель отдельных клеток и развитие фиброзной ткани. Повреждающее действие этанол и его метаболиты оказывают не только на альвеолы, но и на стенки воздухоносных путей — бронхи и трахею. В конечном итоге все это приводит к развитию эмфиземы легких и бронхоэктазов. Указанные изменения проявляются в нарушении функции дыхания, которое составляют снижение жизненной емкости и максимальной вентиляции легких, уменьшение длительности задержки дыхания на вдохе и выдохе. При этом у лиц, злоупотребляющих алкоголем, почти всегда присутствуют катаральные воспаления бронхов и трахеи. Указанные изменения становятся благоприятным фоном для развития инфекционных воспалительных процессов.

2.4.7. Алкогольное поражение выделительной системы

При алкогольном поражении почек выделяют три вида его проявлений: некронефроз, гломерулонефрит, пиелонефрит. Однократный прием алкоголя вызывает появление небольшой протеинурии, кроме того, могут быть изменения мочевого осадка. При приеме необычно

больших доз алкоголя, когда речь идет об алкогольном отравлении, последствия более серьезные — может развиваться некронефроз.

Алкогольная болезнь может сопровождаться инфекцией мочевых путей и развитием пиелонефрита. Это поражение развивается в связи со снижением функции иммунной защиты под воздействием алкоголя.

2.4.8. Алкогольное поражение системы крови

Об изменении лейкоцитов было сказано в связи с алкогольным поражением иммунной системы. Другие клеточные элементы крови также меняются при хроническом употреблении алкоголя.

Изменения эритроцитов происходят от нескольких причин. Макроцитоз эритроцитов признается одним из характерных лабораторных признаков длительного злоупотребления алкоголем. Другое изменение — мегалобластный тип кроветворения связан с недостаточностью фолиевой кислоты. Уже в кишечнике при злоупотреблении алкоголем снижается ее всасывание. Но это изменение, очевидно, является частным проявлением общего нарушения обмена фолатов, вызываемое этанолом. При хроническом алкоголизме было выявлено снижение насыщения фолатами переносчиков этого витамина — специфических белков, относящихся к b-глобулинам. Это приводит к нарушению снабжения клеток костного мозга фолатами и повышенному выделению последних с мочой. Кроме того, этанол ингибирует фермент тетрагидрофолатформилазу, оказывая, таким образом, антифолиевое действие непосредственно на уровне клеток костного мозга. Развитие мегалобластной фолиеводефицитной анемии не является частым проявлением алкогольной болезни и во многом зависит от содержания фолиевой кислоты в диете.

Следующий ряд изменений эритроцитов наступает в связи с развитием алкогольного поражения печени. Извращение синтеза липидов в ней приводит к нарушению липидного состава плазмы крови, что, в свою очередь, вызывает повышенное отложение холестерина и фосфолипидов на мембране эритроцитов. Нарушение же липидного состава мембран сопровождается увеличением площади клеточной поверхности и изменением формы эритроцитов. В зависимости от качественного и количественного состава липидов мембраны эрит-

роциты приобретают вид «мишеневидных», «отростчатых», с ротообразной полоской просветления (стоматоциты). При изменении формы эритроцита увеличивается площадь клеточной поверхности и повышается соотношение площадь/объем клетки, что увеличивает ее осмотическую резистентность.

Механизмы алкогольного поражения других органов изучены еще недостаточно. Во многих случаях весьма подробно исследованы клинические проявления заболевания, чего нельзя сказать о патогенезе. О ряде сторон патогенеза приходится только строить предположения. Тем не менее, и то, что уже известно, имеет несомненный интерес для создания представления об алкогольной болезни как целостного поражения всего организма.

2.4.9. Общий патогенез наркомании и токсикомании

Наркотики и токсиманические вещества имеют различия в структуре и механизме действия. В этой связи в настоящее время отсутствует единая концепция патогенеза наркомании и токсикомании. Наряду с этим формирование психической и физической зависимости, реализация их патогенных эффектов в организме имеют ряд общих закономерностей.

Таблица 2

| Общие компоненты патогенеза нарко- и токсикомании | | | |
|---|--|--|---|
| Патологическое влечение к повторному употреблению психоактивного вещества | Формирование толерантности к психоактивному веществу | Формирование психической зависимости от вещества | Формирование физической зависимости от вещества |

Патологическое влечение к повторному приему психоактивного вещества обусловлено тем, что наркотики и токсиманические вещества вызывают выраженные положительные эмоции, побуждающие вновь и вновь их использовать. В этих условиях формируется патологическая система, функция которой направлена на формирование феномена «подкрепления». Система подкрепления формируется на различных структурно-функциональных уровнях: лимбическая система и ствол мозга (голубоватое место).

Под действием наркотиков и токсикоманических веществ активизируется система «подкрепления», что сопровождается дополнительным выбросом эндогенных опиоидов, серотонина, норадреналина, дофамина. Эти медиаторы обеспечивают развитие очередного ощущения комфорта и эйфории. Формируется стойкое влечение к повторному приему психоактивных соединений.

По современным представлениям, *формирование толерантности к наркотикам и токсикоманическим средствам* связывают с их модифицирующим влиянием на клеточные мембраны. Многократный прием наркотиков, токсикоманических веществ, включая алкоголь, увеличивает вязкость цитоплазматических мембран. Этот процесс развивается в первую очередь в нейронах. В мембранах накапливаются избыточно холестерол и высшие жирные кислоты, увеличивается ригидность мембран. В свою очередь, повышение ригидности мембран препятствует подвижности рецепторов, связанных с ней. Это делает их менее доступными для нейромедиаторов системы подкрепления чувства комфорта. Возникает толерантность к психоактивному веществу.

Психическая зависимость характеризуется развитием депрессии, тревоги, чувства тоски при прекращении поступления в организм психоактивного вещества, обеспечивающего чувство удовольствия, психического и физического подъема. Возникновение психической зависимости может быть вызвано истощением запасов нейромедиаторов в нейронах и их терминалях. Дефицит катехоламинов и дофамина сопровождается снижением активности системы «подкрепления», обеспечивающей поддержание состояния комфорта.

Физическая зависимость характеризуется выраженными острыми нарушениями физического состояния, глубокими расстройствами деятельности ЦНС, органов, тканей и систем при прекращении поступления в организм психоактивного вещества, требующее периодического или постоянного введения его в организм.

3. АЛКОГОЛЬНЫЙ СИНДРОМ ПЛОДА

3.1. КИНЕТИКА ЭТИЛОВОГО СПИРТА В ОРГАНИЗМЕ БЕРЕМЕННОЙ ЖЕНЩИНЫ И ПЛОДА

Научный Совет Американской медицинской ассоциации (1983) обобщил результаты 65 тыс. наблюдений за беременными женщинами, потреблявшими этиловый спирт. Считается доказанным, что беременная женщина, потребляющая более 90 мл этилового спирта в день, подвергает своего будущего ребенка значительному риску внутриутробного повреждения с последующим развитием у него умственной неполноценности. При этом установлено, что не столько абсолютное количество ежедневно потребляемого этилового спирта, сколько концентрация его в крови беременной женщины и продолжительность алкоголизма коррелируют с частотой рождения детей с алкогольной эмбриопатией, в том числе алкогольного синдрома плода, а также с тяжестью заболевания.

Проявление алкогольного синдрома плода обусловлено особенностями кинетики этилового спирта в организме беременной женщины и эмбриона, его метаболическими эффектами и токсичностью.

Во время беременности скорость всасывания этилового спирта в желудке и кишках, как и метаболизм его, не изменяется, однако пиковая концентрация в крови становится иной. Так как действие этилового спирта определяется концентрацией его в крови, других жидкостях и органах, то наиболее тяжелые последствия от его применения будут происходить в ранний период беременности. В это время концентрация этилового спирта в организме будет максимальной. Затем по мере увеличения сроков беременности она не достигает столь высоких уровней, поэтому последствия будут менее значительными, так как во время беременности объем содержащейся в организме женщины воды изменяется.

С увеличением срока беременности объем воды нарастает за счет матки, плаценты, амниотической жидкости и плода примерно на 6 л. Это приводит к относительному снижению концентрации этило-

вого спирта, конечно, при условии приема объема алкогольных напитков в одних и тех же количествах.

Прежнее представление о том, что плацента непроницаема для всех или почти всех химических веществ оставлено как не соответствующее истине. Эмбрион и плод не защищены от воздействия химических агентов, в том числе этилового спирта, многих лекарственных веществ, промышленных ядов и др. Этиловый спирт, как и другие вещества, отличающиеся хорошей растворимостью в воде и жирах (обладающие высокой липодотропностью), проходят через плаценту довольно свободно, путем диффузии. Определенное значение имеет также концентрация этилового спирта в крови беременной: чем она выше, тем быстрее этиловый спирт проникает через плаценту.

Этиловый спирт с кровью беременной достигает плаценты, легко проникает через ее мембраны, затем попадает в кровь сосудов пуповины, которые обеспечивают доставку кислорода, питательных и других веществ к развивающемуся организму.

Следовательно, все органы плода доступны воздействию этилового спирта. Причем в различных органах, крови и других жидкостях плода он может накапливаться в значительных концентрациях, что определяется количеством принятого алкогольного напитка и концентрацией в нем этилового спирта.

Интенсивность перехода химических веществ через плаценту определяется состоянием обменной поверхности самой плаценты, ее величиной и толщиной, интенсивностью кровообращения по обе стороны, степенью доставки кислорода к плаценте, характером сопутствующих заболеваний. Под влиянием микробных токсинов, аллергенов, окиси углерода, этилового спирта барьерная функция плаценты становится более проницаемой для химических веществ, в том числе и для этилового спирта. Проницаемость плаценты возрастает также при тяжелом токсикозе беременных, хронической недостаточности кровообращения, некоторых заболеваний желез внутренней секреции и других органов.

Концентрация этилового спирта в амниотической жидкости составляет 18—23 % от уровня в крови матери и становится максимальной через 60 минут после внутривенного введения. Амниотическую

жидкость рассматривают в качестве депо этилового спирта, ибо элиминация из нее происходит в 1,4 раза медленнее, чем из крови плода.

Известно, что ацетальдегид оказывает выраженное токсическое действие на организм. *Однако ацетальдегид у здоровых беременных женщин не достигает плода, ибо интенсивно метаболизируется в плаценте.* При хроническом алкоголизме уровень этого метаболита в крови может повышаться в связи с торможением активности АДГ и повреждения митохондрий печени. При высокой концентрации ацетальдегида у больных хроническим алкоголизмом происходит усиленное высвобождение катехоламинов, вызывающих гипоксию и повышение проницаемости плацентарного барьера для многих веществ, в том числе для самого ацетальдегида. Он обнаруживается в крови лишь у 4 из 6 беременных женщин, принявших алкоголь внутрь. Максимум содержания ацетальдегида совпадал с пиком уровня этилового спирта в крови. В амниотической жидкости ацетальдегид был обнаружен в единичных случаях, но в концентрациях, значительно превышающих его уровень в крови.

Процесс внутриутробного образования и становления механизмов, обеспечивающих обезвреживание различных химических веществ, происходит очень медленно. Поэтому у новорожденных детей метаболизм этилового спирта и других чужеродных соединений происходит менее интенсивно, чем у детей старших возрастных групп, а тем более у взрослых людей.

Низкий уровень метаболизма чужеродных веществ в печени плодов людей и животных объясняется ее незрелостью. Этот орган у плодов имеет относительно большой вес, но печеночная ткань долгое время остается мало дифференцированной. В гепатоцитах содержится небольшое количество эндоплазматической сети и рибосом, то есть тех органелл, в которых синтезируются белки, ферменты и другие вещества, обеспечивающие процесс метаболизма чужеродных веществ.

Тормозят развитие и созревание структурных элементов печени специальные вещества, названные репрессорами. Поступают они в организм эмбрионов и плодов из крови беременных женщин. Не исключена возможность образования некоторого количества репрессоров и в печени эмбрионов и плодов.

Образование репрессоров, сдерживающих раннее развитие механизмов метаболизма чужеродных веществ, имеет большой биологический смысл. Дело в том, что многие чужеродные вещества обладают липоидотропными свойствами, легко проникают через плаценту и достигают эмбриона и плода. Здесь они накапливаются в органах, тканях и жидкостях до тех пор, пока не уравнивается концентрация их в крови по обе стороны плаценты, то есть в крови беременной женщины и плода. По мере падения концентрации чужеродного вещества в крови беременной женщины, вызванное его распадом в печени и выведением почками, развивается противоположный процесс. Начинается переход чужеродного вещества через плаценту из крови плода в кровь матери. В результате содержание этого вещества в организме плода снижается вплоть до полного исчезновения.

Если бы в период внутриутробного развития рано «созревал» механизм метаболизма чужеродных веществ, то плод потерял бы возможность освобождаться от метаболитов. Последние, как известно, не обладают липоидотропностью, а отличаются высокой водорастворимостью. Вещества, не имеющие липоидотропности, лишаются возможности проникать через плаценту. Они через почки плода могут выделиться лишь в амниотическую жидкость.

После родов действие репрессоров прогрессивно падает, а интенсивность метаболизма чужеродных веществ нарастает в связи с образованием соответствующих ферментов и кофакторов. В экспериментальных условиях этот процесс можно затормозить, например, путем введения животных экстрактов, полученных из печени плодов, новорожденных или животных в возрасте до 5 суток. Понятно, что эти экстракты содержат репрессоры ферментов, метаболизирующих спирты, лекарственные и другие чужеродные вещества.

Как и у взрослых, этиловый спирт распределяется в органах и жидкостях эмбрионов и плодов в соответствии с содержанием воды. В значительных количествах он накапливается и в печени. При этом гидроксигирование этилового спирта у плодов либо вовсе не происходит, либо снижено.

Низкая интенсивность окисления этилового спирта у плодов и отсутствие таковой у эмбрионов объясняется незрелостью тех систем, которые должны осуществлять этот процесс. В первую очередь,

это касается алкогольдегидрогеназной активности печени. Показано, что у 10-недельных плодов активность АДГ не превышает 3—4 % от активности у взрослых людей. С возрастом плода эта активность очень медленно нарастает и к моменту рождения достигает 10—15 %. Очень медленно повышается активность печеночной АДГ и после рождения. Лишь в возрасте 5 лет каталитическая активность этого фермента достигает уровня взрослых людей.

3.2. ПЕРИОДЫ И СТАДИИ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

Различные агенты внешней среды во время беременности оказывают влияние одновременно на организм матери и плода. Плод оказывается более уязвимым, чем материнский организм. Это определяется многими факторами: 1) незрелостью защитных механизмов; 2) повышенной проницаемостью сосудов; 3) наличием эмбрионального гемоглобина в эритроцитах и др.

Реакция плода на действие химических и других агентов определяется, во-первых, химической структурой и вытекающих из нее свойств веществ — химических, физико-химических и биологических. Во-вторых, значение имеют так называемые критические периоды эмбрионального развития, когда чувствительность эмбриона и плода к чужеродным веществам достигает максимального уровня.

Внутриутробное развитие организма состоит из двух последовательных периодов — эмбрионального, или зародышевого, и плодового, или фетального.

Первый период начинается с момента оплодотворения яйцеклетки и продолжается вплоть до завершения основных процессов формирования органов, то есть до конца 2-го — начала 3-го месяца эмбриогенеза. На этом этапе развивающийся организм принято называть эмбрионом или зародышем. Эмбриональный период внутриутробного развития организма включает в себя три стадии: предимплантационную, имплантационную, органогенеза и плацентации.

Второй период эмбриогенеза начинается с конца 2-го начала 3-го месяца внутриутробной жизни организма, теперь уже называемого плодом, и продолжается вплоть до родов.

Как и любые живые организмы, эмбрионы и плоды обладают способностью отвечать определенной реакцией на воздействие агентов внешней среды, в том числе химических. Однако существуют принципиальные различия в реакции эмбриона и плода на неблагоприятные воздействия химических, физических и биологических агентов.

Эмбрионы лишены способности реагировать на повреждение процессами, направленными на защиту и восстановление нарушенных частей тела или отдельных органов. Если при этом гибель эмбриона не наступает и развитие его продолжается, то, как правило, у новорожденных детей обнаруживаются различные дефекты. Неблагоприятное воздействие агентов внешней среды на эмбрион, приводящее к торможению его развития или гибели, определяют как эмбриотоксическое. Весьма тяжелыми проявлениями эмбриотоксического воздействия химических и других агентов является возникновение аномалий развития.

Под аномалиями, или пороками развития, принято подразумевать совокупность разнообразных отклонений от нормального строения организма. Они могут возникать как в процессе внутриутробного развития, так и вскоре после рождения ребенка. Наиболее тяжелые пороки развития, отличающиеся резким нарушением форм тела, называют уродствами. Уродства часто несовместимы с жизнью. Поэтому многие из таких эмбрионов и плодов погибают на различных стадиях внутриутробного развития, или же летальный исход наступает вскоре после рождения.

Действие химических веществ на внутриутробное развитие организма, приводящее к развитию уродств, определяют как *тератогенное*.

В отличие от эмбрионов плоды человека и животных на действие агентов внешней среды реагируют специфическими реакциями защиты и компенсации. Такие реакции близки, или идентичны реакциям, наблюдающимся после рождения. Возникающие в плодный период внутриутробного развития нарушения могут постепенно исчезать за счет восстановления и компенсации. Для плодового периода менее характерно появление аномалий развития. В это время действие на плод химических веществ и физических факторов состоит преимущественно в нарушении его общего развития. Менее

интенсивный рост и развитие плода проявляется в рождении ребенка с меньшей, чем в норме, массой тела и ростом. Такое действие называют *фетотоксическим*.

Следовательно, действие химических, физических и биологических факторов на внутриутробное развитие организма в разные сроки беременности проявляется в неодинаковой мере и с неодинаковыми последствиями. Реакция эмбриона и плода в значительной мере определяется стадией развития.

Стадия преемплантационного развития у людей продолжается в течение 7—8 суток. Она начинается с момента оплодотворения яйцеклетки и заканчивается внедрением бластоцисты в децидуальную оболочку матки. На этой стадии эмбрионального развития, несмотря на отсутствие непосредственной связи между делящейся оплодотворенной яйцеклеткой и маткой женщины, некоторые вещества могут оказывать на яйцеклетку соответствующее действие. К таким веществам относят эстрогены, серотонин, простагландины, аминокислоты, ионы, некоторые ксенобиотики, включая этиловый спирт. Многие яйцеклетки, подвергшиеся воздействию перечисленных химических веществ в высоких концентрациях в маточных трубах и матке, погибают еще до имплантации или в период имплантации в эндометрий. Возможна гибель отдельных клеток зародыша. Такая потеря клеточной массы вскоре замещается здоровыми клетками. В последующем эти зародыши развиваются нормально. В данный период эмбриогенеза отмечается высокий уровень потребления зародышами кислорода. Поэтому гипоксия различного происхождения также приводит к гибели многих из них.

Уже давно общепринятым является суждение о том, что неблагоприятное воздействие агентов внешней среды в преемплантационный период обычно не приводит к развитию уродств. Тем не менее в последние годы высказывается мысль о несостоятельности такого суждения.

Во время имплантации чувствительность зародышей к любым патогенным воздействиям внешних факторов, в том числе химических, возрастает (1-й критический период). Это, в частности, касается гипогликемизирующих сульфаниламидных препаратов и средств, применяемых для лечения злокачественных новообразо-

ваний. В результате их действия надежная имплантация становится невозможной, часто происходит гибель зародышей (эмбриотоксические действие).

Для стадии плацентации и органогенеза, завершающейся у людей к концу 3—4-го месяца внутриутробного развития, характерны высокий уровень обмена веществ и интенсивная дифференцировка органов. На этой стадии наиболее опасным периодом следует считать первые 3—6 недель (2-й критический период). В это время химические агенты могут вызывать гибель эмбриона или развитие уродств вследствие непосредственного воздействия на структурные элементы тех органов, которые в данный момент находятся в состоянии наибольшей активности. Поэтому одно и то же химическое вещество с тератогенными свойствами может вызывать нарушения различных органов, развитие множественных аномалий. Наиболее опасными сроками органогенеза являются: для нервной системы — 18-й день после оплодотворения, сердца — 17—38-й дни, глаз — 25—38-й, конечностей — 25—35-й, половых органов — 36—180-й дни.

Множественные уродства возникают при длительном приеме тератогенных веществ, причем в ранние сроки органогенеза. Тератогенный эффект обычно проявляется при действии химических агентов в сравнительно небольших дозах, а эмбриотоксическое действие — лишь в случае выраженной интоксикации организма.

Наряду с органогенезом плацентацию также можно с полным основанием считать критическим периодом развития. В это время многие химические вещества могут нарушать развитие аллантаоиса и связанную с этим васкуляризацию хориона. Это может серьезно отразиться на внутриутробном развитии плода — возможна врожденная гипотрофия и даже гибель его.

С фармакологической и токсикологической точек зрения, самостоятельное значение имеет период, охватывающий последние дни перед родами и первые дни жизни новорожденного. В это время возможно нежелательное воздействие на плод и новорожденного препаратов, вводимых беременной женщине, в том числе этилового спирта, принятого ею непосредственно перед родами или в родах. Такие вещества, поступив к плоду трансплацентарным путем во время родов, могут длительно циркулировать в организме новорожденных.

3.3. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ АЛКОГОЛЬНОГО СИНДРОМА ПЛОДА

Алкогольный синдром плода характеризуется большим полиморфизмом клинических проявлений, степень выраженности которых колеблется в значительных пределах. Для этого заболевания ни один из многочисленных признаков не является строго специфичным.

Ведущими клиническими проявлениями алкогольного синдрома плода являются несоответствие роста, развития и массы тела, новорожденных их внутриутробному возрасту, а также микроцефалия, соматотропная и психическая недостаточность, мышечная гипотония и гиперактивность. Эти проявления часто сочетаются с черепно-мозговыми аномалиями, нередко аномалиями других частей тела и органов — конечностей, сердца, сосудов, почек, половых органов.

Отрицательное влияние этилового спирта в антенатальный период развития эмбриона и плода зависит: 1) от прямого воздействия его и продуктов метаболизма на клеточные структуры эмбриона и плода в связи со способностью проникать через плаценту; 2) опосредованного, связанного с воздействием на морфофункциональные структуры плаценты.

Отмечены уменьшение массы плаценты, неравномерное кровенаполнение, развитие очагов белого инфаркта, образование межворсинчатых тромбов, дистрофические и некротические изменения в хориальном эпителии. Деструктивные изменения в сосудах ворсинчатого хориона обуславливают фетоплацентарную недостаточность.

Под влиянием алкоголя значительно возрастала пред- и постимплантационная смертность зародышей, общая эмбриональная гибель. Этиловый спирт обладает свойством нарушать структуру и функцию эмбриональных клеток. Он тормозит митотическое деление их, что приводит к уменьшению клеточной массы органов. Даже однократное воздействие этилового спирта тормозит эмбриональное развитие.

Установлено, что микроцефалия развивается в случае приема алкогольных напитков в тот период беременности, когда происходит

формирование черепа, то есть, на 4—8-й неделе. Глаз и глазная щель формируются в период с 4-й по 15-ю неделю беременности, а длина глазной щели — в течение 12-й недели. Поэтому воздействие этилового спирта на эмбрион в это время может привести к микрофтальму и укорочению глазной щели. Оссификация нижней челюсти начинается на 6-й неделе, а ее форма окончательно оформляется на 12-й неделе. Пороки сердца возникают на 4—6-й неделе. Прием алкогольных напитков в более поздние сроки (20—24-я неделя) беременности, как правило, не приводит к появлению аномалий развития.

По литературным данным, возникновение алкогольного синдрома плода связано: 1) с воздействием самого этилового спирта на плод; 2) с воздействием его метаболита — ацетальдегида; 3) с нарушением обмена веществ, возникающем в организме матери, страдающей алкоголизмом.

Сторонники сугубо алкогольной гипотезы о причине возникновения алкогольного синдрома плода исходят из того, что этиловый спирт обладает многосторонним биологическим действием. В экспериментах на животных установлено, что опасность рождения особей с теми или иными аномалиями развития будет выше в том случае, если самкам на ранней стадии эмбриогенеза вводить этиловый спирт в большой дозе 1 раз в сутки. Она резко снижается, если эту дозу в течение суток они получают малыми порциями несколько раз. Механизм повреждающего действия этилового спирта на эмбриогенез реализуется: 1) через нарушение проницаемости клеточных мембран и 2) баланса циклических нуклеотидов.

Этиловый спирт вызывает мутагенный эффект. На ранних этапах через 24—42 часа после введения этилового спирта крысам непосредственно вслед за спариванием обнаружено зависимое от дозы уменьшение количества клеток в бластуле, значительное увеличение количества дегенеративных бластул. Кроме того, этиловому спирту свойственно индуцировать в эмбриональных клетках аномалии хромосом, а именно абберрации хромосом в соматических и генеративных клетках экспериментальных животных, культуре лимфоцитов и эмбриональных фибробластов. Показано, что введение в желудок 40% раствора этилового спирта в количестве 2 мл уже через 1 час приводит к увеличению числа абберрантных клеток. Через

24 часа количество их достигает 3,2 %, а через 48 часов — 4 %. Этот эффект сохраняется на высоком уровне длительное время, вплоть до 28-го дня. К этому времени поврежденные клетки элиминируются, а хромосомы подвергаются репарации.

Не вызывает сомнения, что индуцирование этиловым спиртом хромосомных aberrаций в эмбриональных клетках является ведущим или одним из ведущих звеньев патогенеза алкогольного синдрома плода.

Существует точка зрения о том, что эмбриогенез нарушает только или не столько этиловый спирт, сколько ацетальдегид. Подобно этиловому спирту, этот метаболит обладает многосторонним биологическим действием: нарушает обмен веществ, функцию клеточных мембран, нервную проводимость, баланс циклических нуклеотидов, образование и секрецию ряда гормонов — гонадотропинов, пролактина, окситоцина, глюкокортикоидов, тироксина. Многие исследователи считают, что ацетальдегиду свойственны мутагенные и тератогенные свойства. Эмбриотоксические эффекты его проявляются намного сильнее, чем у этилового спирта.

У беременных крыс ацетальдегид может вызывать не только резорбцию эмбриона, но и замедление развития скелета, гипотрофию плода. В опытах на крысах линии CF показано, что в случае введения этанола с 8-го по 15-й день беременности задерживаются ossификация поясов конечностей, более выраженная в дистальных отделах, и окостенение аксилярного скелета. Кроме того, выявляются аномалии развития в виде искривления ребер.

Даже небольшие концентрации ацетальдегида тормозят нейруляцию с развитием экзенцефалии, происходит деформация головного мозга, подавление роста аллантоиса и незавершение осевого вращения. Токсическое действие ацетальдегида в наибольшей мере проявляется на начальных стадиях онтогенеза, когда еще отсутствуют плацента, печень и другие структуры, осуществляющие детоксикацию.

Рождение детей с аномалиями развития и дефицитом массы тела в связи с внутриутробным действием этилового спирта может быть обусловлено гормональными нарушениями, в частности нарушением функций коркового вещества надпочечников. Так, дефицит массы тела, аномалии развития и дисфункция центральной нервной

системы встречается у новорожденных от женщин, получавших во время беременности кортикостероиды.

Некоторые исследователи считают, что непосредственной причиной возникновения алкогольного синдрома плода, возможно, являются нарушения обмена веществ, особенно углеводов, витаминов, микроэлементов, которые возникают при алкоголизме.

Следует также учитывать, что накопление лактата в результате окисления этилового спирта печенью беременной женщины может привести к развитию ацидоза у плода. Сдвиги pH крови в кислую сторону часто нарушают морфогенез и функцию головного мозга.

Установлено нарушение содержания в крови плодов с алкогольной эмбриопатией цинка, магния, железа, меди. По-видимому, особенно опасен дефицит цинка и магния, участвующих в синтезе ДНК, белка и клеточном делении, поскольку может привести к задержке роста и аномалиям развития.

Роль других микроэлементов в нарушениях внутриутробного роста и развития организма остается неясной. Предполагается, что аномалии костной системы у больных алкогольным синдромом плода обусловлены нарушениями обмена кальция. Об этом свидетельствует, например, встречающаяся у таких больных гипокальциемия.

Молекулярной основой повреждающего действия этилового спирта на эмбрион и плод служит также угнетение клеточного и бесклеточного синтеза РНК вследствие торможения реакций транскрипции. Длительная алкоголизация животных приводит к снижению содержания РНК и общего белка, например, в сердце эмбриона, а торможение пластических процессов может проявиться в виде врожденных аномалий развития.

Следовательно, внутриутробный рост и развитие организма, как и послеродовая задержка роста у детей, внутриутробно подвергшихся воздействию этилового спирта, обусловлены многими причинами. Тем не менее, ведущим следует считать внутриутробное торможение этиловым спиртом синтеза ДНК и белка, что приводит к уменьшению количества клеточной массы в органах и тканях плода и возникновению аномалий развития.

3.4. ПОРАЖЕНИЕ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ СИНДРОМЕ ПЛОДА

Алкогольный синдром плода характеризуется большим полиморфизмом клинических проявлений, степень выраженности которых колеблется в значительных пределах.

Выделяют 4 группы проявлений алкогольного синдрома плода: 1) аномальные рост и развитие (недостаточность пре- и постнатального роста, микроцефалия, умственная отсталость, моторная дисфункция); 2) краниофациальные нарушения (гипоплазия средней части лица, тонкая красная полоска губ, эпикантус, короткие глазные щели, птоз, расщепление неба, косоглазие); 3) аномалии конечностей (аномальные складки на ладонях, дефекты суставов и др.); 4) другие нарушения (аномалии наружных половых органов, сердца, наружного уха, флексия пальцев, бочкообразная грудная клетка и т. п.), а также тетрада Фалло, стеноз легочной артерии и незаращение боталлова протока.

В отечественной литературе наиболее полное описание клиники алкогольного синдрома плода дано Усовой Е. В. и соавторами (1981). У всех больных имелись характерные краниофациальные нарушения, сочетающиеся в ряде случаев с такими аномалиями развития, как дефект межжелудочковой перегородки, расщелина неба, *Spina bifida*, а также умственная отсталость. Дизэмбриологические стигмы проявлялись в микрофтальме, блефарофимозе, двустороннем птозе и эпикантусе, гипертелоризме, телеканте, конвексном профиле, наличии выпуклого лба, резко уплощенного переносья и спинки носа, недоразвития нижней челюсти, некоторой пирамидной и мозжечковой недостаточности.

Наиболее тяжелым проявлением алкогольного синдрома плода является нарушение психического развития. Даже при отсутствии явных внешних признаков заболевания дети, родившиеся в семьях алкоголиков, часто страдают эпилепсией, олигофренией, аномалиями зрительного и слухового анализаторов, расстройствами речи, неврозами. Неврозы проявляются ночным недержанием мочи, беспокойством, страхом, напряжением, скованностью. Этим больным присуща агрессивность, плохая приспособляемость, склонность к бродяжничеству и правонарушениям. Кроме слабоумия — характерного проявления ал-

когольного синдрома плода — у большинства больных в течение 1-го года жизни обнаруживают общее двигательное возбуждение как следствие запаздывания развития и становления тормозных механизмов мозга. В этом и более старшем возрасте такие дети ни на минуту не остаются спокойными. Они постоянно находятся в движении: ерзают головой о подушку, покачивают верхней частью тела, не в состоянии задержаться на одном месте, бесцельно бегают вокруг любого предмета, лезут на стол, стулья и т. д. Их невозможно занять чем-либо на более или менее длительное время. В детских дошкольных учреждениях и школах они постоянно нарушают порядок, учатся очень плохо. Отставание в учебе обусловлено не только олигофренией, но и беспокойством и неспособностью к концентрации внимания. Большинство таких детей подлежит обучению лишь в специальных школах.

Алкоголизм беременных женщин часто проявляется у потомства дефектами речи. Нарушение умственного развития характерно почти для всех больных с алкогольным синдромом плода, а тяжелая психическая отсталость — для каждого третьего.

Предложен ряд классификаций алкогольного синдрома плода, в основу которых положен принцип тяжести заболевания или преимущественность тех или иных проявлений. Выделяют следующие формы заболевания: центрально-нервную дисфункцию, дисфункцию роста, черепно-лицевой дисморфизм и др.

Различают 3 степени пренатального нарушения развития: легкую (I степень), среднюю (II степень) и тяжелую (III степень). У больных с алкогольным синдромом плода III степени заболевание протекает наиболее тяжело. При этой форме обнаруживают практически все признаки, характерные для данной патологии. Весьма выражен черепно-лицевой дисморфизм.

Для II степени характерно средняя тяжесть течения заболевания. Как правило, у больных имеются все основные симптомы, в том числе заметные признаки нарушений строения лица и черепа.

В свою очередь, у лиц с алкогольным синдромом плода I степени на первый план выступают пре- и постнатальная гипотрофия и микроцефалия, некоторые другие нарушения развития. Признаки черепно-лицевого дисморфизма обычно проявляются слабо, часто скрыто. В раннем возрасте нередко имеется значительная гиперактив-

ность. Нарушения психического развития проявляются у большинства этих больных, но в незначительной степени.

Грубые аномалии развития типа расщепление неба встречаются у большинства детей лишь в III степени заболевания. Пороки сердца, как и психическая неполноценность, встречаются при любой степени тяжести алкогольного синдрома плода, хотя чаще и более выражено — у лиц с тяжелой формой заболевания.

У новорожденных с алкогольным синдромом плода в течение ближайших 6—24 часов после рождения дыхание учащено, могут возникнуть клонические судороги, наступить кратковременная остановка дыхания, рвота, опистотонус. Повышенная рефлекторная возбудимость, особенно на звуковые раздражители, часто продолжается много дней. У таких детей обычно удлинен желтушный период, нарушен сон. Частым проявлением заболевания является двигательная дискоординация.

Гипотония мышц в наибольшей степени проявляется у грудных детей, что сопровождается слабостью сосания и глотания. У детей более старшего возраста она менее выражена. Кроме того, у них часто развивается выраженная гиперактивность, нередко в сочетании с легкой атаксией. Запоздывание соматомоторного развития продолжается несколько лет. Особенно четко оно проявляется в первые два года жизни, а в дальнейшем становится менее заметным, особенно при хорошем уходе за больными.

У детей дошкольного возраста неврологические проявления, скорее всего, сравнимы с минимальной церебральной дисфункцией. Появление церебрального пареза рассматривается как неврологическое осложнение.

Повреждения головного мозга у детей с алкогольным синдромом плода, сопровождающиеся судорогами, встречаются редко даже в случае очень тяжелого течения заболевания.

Внешние, как правило, легкие аномалии половых органов у больных с алкогольным синдромом плода обнаруживаются относительно часто, примерно у каждого 2-го. Это в первую очередь относится к мальчикам. У них нередко встречается гипоспадия 1-й и 2-й степени, односторонний или двусторонний крипторхизм, скрытые аномалии крайней плоти, псевдогермофродитизм. У девочек на первый план

выступают гормонально не обусловленная гиперплазия клитора, удвоение влагалища, гипоплазия больших и малых половых губ. Описан случай отсутствия клитора. У девочек может задерживаться появление менструаций.

Аномалии почек и мочевыводящих путей обычно отличаются только у больных с тяжелой формой алкогольного синдрома плода, примерно в 12 % случаев. Наиболее типичными аномалиями являются отсутствие или гипоплазия правой почки, сращение нижних полюсов почек, двойной мочеиспускательный канал, мегало- и гидроуретра, гидронефроз, дивертикулы мочевого пузыря, удвоение урогенитального синуса, везиковагинальная фистула, киста почечной лоханки и др. Эти нарушения часто сочетаются между собой. Так, умеренно гипопластические почки могут сочетаться с удвоением одной из них и с дополнительным мочеиспускательным каналом. Кроме того, нарушения дифференциации почечной лоханки могут сочетаться с удвоением мочеиспускательного канала и пиелонефритическими изменениями в обеих почках; гидронефроз — с мегауретрами с обеих сторон и др. Очень часто при аномалиях почек и мочевыводящих путей, особенно в первые два года жизни, возникает рецидивирующая инфекция.

Еще реже встречаются аномалии печени, по-видимому, в связи с большими компенсаторно-приспособительными возможностями этого органа. У некоторых больных с алкогольным синдромом плода встречается длительная гипербилирубинемия. У одного пациента в возрасте 3 лет обнаружен цирроз печени.

Со стороны костной системы отмечаются такие аномалии, как воронкообразная грудная клетка, срастание тел шейных позвонков, ограничение подвижности в локтевых суставах. Возможны дефекты развития пальцев: искривление или косое расположение (клинодактилия), укорочение (брахидактилия), сгибательная контрактура V пальца кисти (камптодактилия), недоразвитие концевых фаланг пальцев рук. Иногда встречается фокомелия — отсутствие или значительное недоразвитие проксимальных отделов конечностей, вследствие чего нормально развитые стопы и/или кисти кажутся прикрепленными непосредственно к туловищу, еще реже отмечается амелия — отсутствие конечностей.

У больных с алкогольным синдромом плода нередко обнаруживается неправильное расположение ладонных борозд. Наиболее ти-

пичной является трехпальцевая бороздка, сильно заломленная в промежутке между указательным и средним пальцами.

Менее частыми проявлениями алкогольного синдрома плода являются вывихи бедра, грыжи (диафрагмальная, пупочная, паховая), гипертрофический стеноз привратника желудка, множественные гемангиомы, гирсутизм в грудном возрасте, тугоухость. Реже встречается анизокория, тяжелая миопия, добавочные соски молочных желез, эзофагостения, спленомегалия.

3.5. ФАКТОРЫ РИСКА АЛКОГОЛЬНОГО СИНДРОМА ПЛОДА

Факторами риска алкогольного синдрома плода являются возраст беременной женщины, состояние ее питания, интервалы между родами, перенесенные во время беременности инфекции, злоупотребление наркотиками и др.

Считают, что возраст беременной женщины не является критическим фактором алкогольного синдрома плода и даже легких проявлений алкогольной эмбриопатии. Нарушения эмбрионального развития организма, индуцированные этиловым спиртом, встречаются как у 15-летних, так и у 53-летних женщин. Однако с возрастом, по-видимому, в связи со «стажем» пьянства и алкоголизма, частота рождения детей с алкогольным синдромом плода возрастает. Причем у каждого последующего ребенка это заболевание обычно протекает в более тяжелой форме.

На величину массы тела детей, родившихся с признаками алкогольного синдрома плода, влияет интервал между родами. Обычно у повторно рождающихся женщин, страдающих алкоголизмом, с уменьшением этого интервала дефицит массы тела новорожденных увеличивается.

Само по себе недоедание и несбалансированное питание беременных женщин не вызывают нарушений развития, характерных для алкогольного синдрома плода. Доказательством этого может служить отсутствие учащения врожденных аномалий развития у детей в странах с эндемическим недоеданием, конечно, если конечно беременные женщины не прибегают к употреблению алкогольных напитков.

Другие социальные факторы, в частности, жилищные условия, тяжелый труд, постоянное психическое перенапряжение также не являются решающими в развитии серьезных нарушений внутриутробного развития организма.

3.6. ДИАГНОСТИКА АЛКОГОЛЬНОГО СИНДРОМА ПЛОДА

Наиболее информативны в плане диагностики алкогольного синдрома плода данные исследований, произведенных на аппарате «Мальш». Весьма важные, а подчас решающие сведения о состоянии плода, плаценты, могут быть получены при ультразвуковом сканировании на аппарате «Алока», а также фоно- и электрокардиографии в динамике беременности.

Целесообразна также электроэнцефалография (ЭЭГ) новорожденного для определения состояния головного мозга, рентгенологическое исследование скелета и др.

В связи с тем, что у новорожденных, матери которых во время беременности употребляли алкогольные напитки, на ЭЭГ обнаружена выраженная синхронизация ритма сна и другие нарушения, считают, что электроэнцефалография является наиболее чувствительным методом диагностики алкогольного синдрома плода.

Из лабораторных методов исследования важное значение имеет определение содержания этилового спирта, карбоксигемоглобина и никотина в крови беременных женщин и крови сосудов пуповины, эстриола в моче. Другие данные лабораторных исследований (анализ хромосом, крови, определение сывороточных ферментов) диагностического значения не имеют.

Диагноз алкогольного синдрома плода устанавливают на основании данных анамнеза, особенностей течения беременности и родов, состояния ребенка в постнатальный период клинической симптоматики, наличия аномалий и др. Ведущее значение имеет клиника заболевания. Однако в связи с полиморфизмом клинических проявлений алкогольного синдрома плода в ряде случаев диагностика затруднена. Как уже отмечалось, ни один из многочисленных признаков, встречающихся при этом заболевании, не является специфическим. Поэтому диагноз может быть поставлен лишь путем учета комплекса характерных симптомов. Конечно, диагностика облегчается в случае наличия выраженных дефектов внутриутробного развития. И, напротив, при слабо выраженных проявлениях алкогольного синдрома плода диагноз поставить трудно.

I. Физическая зависимость от этанола в типичных случаях проявляется:

1. Стойким непреодолимым влечением к употреблению алкоголя.
2. Периодически возникающим желанием выпить, которое не обязательно реализуется.
3. Развитием абстинентного синдрома после прекращения многодневного пьянства.
4. Запойми.
5. Употреблением алкоголя в тех случаях, когда оно противоречит социально-этическим нормам или наносит ущерб карьере, репутации, семейным отношениям.
6. Употреблением алкоголя, несмотря на высокий риск обострения хронического соматического заболевания.
7. Готовностью отказываться от приема спиртных напитков, если этому мешают обстоятельства.

II. Алкогольный абстинентный синдром характеризуется:

1. Тремором.
2. Подавленным настроением, раздражительностью.
3. Повышенной сонливостью.
4. Тошнотой, рвотой.
5. Ночными кошмарами, бессонницей.
6. Утяжелением симптомов вегетативных расстройств после принятия небольшой дозы алкоголя.
7. Улучшением состояния после принятия небольшой дозы алкоголя.
8. Потливостью, тахикардией.

III. Общетоксическое действие алкоголя характеризуется следующими изменениями обмена веществ:

1. Снижением глюконеогенеза в печени и нарушением окисления глюкозы в тканях.
2. Усилением глюконеогенеза и активацией анаэробного гликолиза в тканях.

3. Снижением синтеза белка и развитием диспротеинемии.
4. Развитием жировой инфильтрации печени.
5. Усилением анаболизма белков и снижением содержания аммиака в крови.
6. Усилением липогенеза и развитием гиперхолестеринемии.

IV. Выберите правильное утверждение:

1. Ацетальдегид — продукт окисления этанола, обладающий по сравнению с ним значительно меньшей токсичностью.
2. Ацетальдегид (промежуточный продукт окисления этанола) — основная причина развития токсических эффектов при употреблении алкоголя.

V. При хроническом злоупотреблении алкоголем в крови обнаруживают следующие патологические изменения:

1. Увеличение среднего диаметра эритроцитов.
2. Гипермагниемия.
3. Повышенное содержание андрогенов.
4. Повышение активности аминотрансфераз (АСТ и АЛТ).
5. Появление альбумина и Нб, модифицированных ацетальдегидом.
6. Увеличение содержания витаминов Е и А.
7. Повышение уровня ацетата.
8. Повышение содержания КТ.

VI. Укажите наиболее частые соматические последствия длительного злоупотребления алкоголем:

1. Хронический гепатит, цирроз печени.
2. Кадиомиодистрофия.
3. Атеросклероз сосудов мозга.
4. Хронический панкреатит.
5. Полиневрит.
6. Артрит.
7. Хронический гастрит.
8. Анемия.

VII. Выберите правильное утверждение.

Алкоголизм — это:

1. Разновидность наркомании.
2. Разновидность токсикомании.

3. Вредная привычка.
4. Психосоматическое заболевание.
5. Врожденное психическое заболевание.

VIII. В патогенезе алкогольной кардиомиопатии важную роль играют:

1. Индукция синтеза перекись продуцирующего фермента ацил-КоА оксидазы в кардиомиоцитах.
2. Активация процессов СПОЛ в клетках миокарда.
3. Прямое токсическое действие ацетальдегида на кардиомиоциты.
4. Накопление избытка гликогена кардиомиоцитах.
5. Избыточное образование КТ в печени и их повышенный захват кардиомиоцитами.
6. Увеличение выделения катехоламинов в симпатических нервных окончаниях миокарда.
7. Мутации в геноме кардиомиоцитов под действием ацетальдегида.
8. Токсическое действие продуктов окисления катехоламинов на клетки миокарда.

IX. В патогенезе алкогольного гепатита важное значение придают следующим процессам:

1. Образованию ковалентной связи между продуктами окисления этанола ацетальдегидом и белком цитоскелета тубулином.
2. Торможению синтеза коллагена.
3. Выработке АТ к модифицированным ацетальдегидом белкам.
4. Нарушению способности печени секретировать ЛПОНП.
5. Активации микросомальной этанолюкисляющей системы.
6. Активации макрофагов (клеток *фон Купффера*) в ткани печени и выделению ими медиаторов воспаления.

X. Развитию соматической патологии при длительном злоупотреблении алкоголем способствуют следующие факторы:

1. Запойный характер употребления алкоголя (чередование периодов пьянства и воздержания алкоголя).
2. Непрерывный характер употребления алкоголя.

3. Фенотип, характеризующийся наличием высокоактивной формы алкогольдегидрогеназы.
4. Фенотип, характеризующийся наличием малоактивной формы алкогольдегидрогеназы.
5. Фенотип, характеризующийся наличием высокоактивной формы ацетальдегиддегидрогеназы.
6. Фенотип, характеризующийся наличием неактивной формы ацетальдегиддегидрогеназы.
7. Дефицит тиамина (витамин В₁) в пище.
8. Дефицит аскорбиновой кислоты в пище.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

1. Пожилой мужчина не смог подняться утром с постели, у него развилось состояние ступора. Накануне вечером он много выпил. Была вызвана скорая помощь, при поступлении в больницу обнаружена выраженная гипогликемия. Ему была внутривенно введена глюкоза, состояние больного практически не улучшилось. Ему продолжили инфузионную терапию, спустя несколько дней он полностью восстановился.

2. У 36-летней женщины при клиническом исследовании было обнаружено, что концентрация триглицеридов в сыворотке составляет 7,3 ммоль/л, а холестерина 13 ммоль/л. После расспроса она сообщила, что страдает хроническим алкоголизмом. За последнюю неделю выпила три бутылки водки и шесть бутылок вина. После прекращения потребления алкоголя концентрация триглицеридов снизилась до 2 ммоль/л, холестерина — до 5 ммоль/л. Однако через 3 года женщина вновь поступила на лечение, на этот раз у нее, наряду с нарушениями липидных показателей, была резко увеличена печень. Биопсия показала жировое перерождение печени, гепатоциты были инфильтрированы липидами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохина И. П., Борисова Е. В. Патогенез наркоманий // Психиатрия и психофармакотерапия. — 1999. — № 3.
2. Анохина И. П., Векшина Н. Л., Вертинская А. Г. О единстве психологических механизмов индивидуальной предрасположенности к злоупотреблению различными психоактивными веществами // Физиология человека. — 2000. — Т. 26, № 6. — С. 74—81.
3. Анохина И. П., Коган Б. М., Маньковская И. Р. и др. Общность патогенетических механизмов алкоголизма и наркоманий и путей поиска средств для лечения этих заболеваний // Фармакология и токсикология. — 1990. — Т. 53, № 4. — С. 4—9.
4. Буркин М. М., Горанская С. В. Основы наркологии: Учебное пособие. — Петрозаводск: Карелия, 2002. — 126 с.
5. Билибин Д. П., Дворников В. Е. Патопфизиология алкогольной болезни, наркомании: Учебное пособие. — М.: УДН, 1991. — 104 с.
6. Вальдман А. В. и др. Психофармакологические и медикоправовые аспекты наркомании. — М.: Медицина, 1988. — 285 с.
7. Девойно Л. В., Ильюченко Р. Ю. Нейромедиаторные системы и психонейроиммунотуляции: дофамин, серотонин, ГАМК, нейропептиды. — Новосибирск: Изд-во ЦЭРИС, 1993. — 123 с.
8. Литвицкий П. Ф. Патопфизиология. — М.: Геотар-Мед, 2002. — Т. 1. — 751 с.
9. Личко А. Е., Битенский В. С. Подростковая наркомания. — Л.: Медицина, 1991. — 302 с.
10. Миневич В. С. Распространенность алкоголизма (обзор зарубежной литературы последнего десятилетия). — Томск: Томский мединститут, 1990. — 571 с.
11. Моисеева В. С. Алкогольная болезнь. Поражение внутренних органов при алкоголизме. — 1990. — 127 с.
12. Петров В. И. Наркомания. — М.: Современный литератор, 1999. — 318 с.
13. Рудой Н. М., Чубоков Т. М. Туберкулез легких при психических заболеваниях и наркоманиях. — М.: Медицина, 1996. — 270 с.
14. Румянцева С. А., Федин А. И. Неврологические расстройства при синдроме полиорганной недостаточности. — М.: Северопресс, 2002. — 252 с.
15. Союзмединформ. Мед. и здравоохранение. Обзорная информация. Предсказуем ли алкоголизм? Способы распространения и устранения факторов риска / В. Д. Москаленко. — М., 1991. — 67 с.
16. Тимошенко Л. В., Скакун Н. Н., Скакун Г. Н. Алкогольный синдром плода. — Киев: Здоровье, 1987. — 110 с.
17. Таболин В. А., Жданова С. А., Пятницкая И. Н. Алкоголь и потомство. — М.: Высшая школа, 1988. — 108 с.
18. Фридман Л. С., Флеминг Н. Б., Робертс Д. Г. Наркология. — М.: Бином, 1997. — 317 с.
19. Экстрем А. В., Попов А. С., Кондрашенко Е. Н. Реанимация и интенсивная терапия в наркологии. — Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2003. — 206 с.
20. Bratter T., Gooberman L. L. // Am. J. Drug. Alcohol Abuse. — 1996. — Vol. 22. — P. 489—495.
21. Koob G. F., Maldonado R., Stimus L. Neurobiology of drug addiction // J. Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience. — 1997. — Vol. 9. — P. 482—497.
22. Nestler E. J., Aghajanian G. K. Molecular cellular Basis of addiction // Science. — 1997. — Т. 278. — P. 58—62.

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|--|----|
| Список сокращений | 3 |
| 1. НАРКОМАНИЯ | 4 |
| 1.1. Этиология наркомании | 4 |
| 1.2. Основные виды наркомании | 6 |
| 1.3. Патогенез наркомании | 12 |
| 1.3.1. Роль эмоционально-позитивных реакций в развитии наркомании | 13 |
| 1.3.2. Наркомания и опиатные системы мозга | 16 |
| 1.3.3. Поражение внутренних органов и систем | 22 |
| 1.4. Действие наркотиков на плод. Неонатальный наркотический абстинентный синдром | 24 |
| 1.5. Принципы лечения наркомании | 25 |
| 2. АЛКОГОЛИЗМ | 27 |
| 2.1. Наследственная предрасположенность к алкоголизму | 27 |
| 2.2. Стадии алкоголизма | 28 |
| 2.3. Метаболизм этанола в организме | 29 |
| 2.4. Патогенез алкоголизма | 31 |
| 2.4.1. Метаболические нарушения при алкоголизме | 31 |
| 2.4.2. Механизмы развития алкогольного поражения пищеварительной системы | 36 |
| 2.4.3. Механизмы поражения печени | 39 |
| 2.4.4. Механизмы развития алкогольного поражения сердечно-сосудистой системы | 42 |
| 2.4.5. Механизмы алкогольного поражения системы иммунной защиты организма | 47 |
| 2.4.6. Алкогольное поражение органов дыхания | 50 |
| 2.4.7. Алкогольное поражение выделительной системы | 50 |
| 2.4.8. Алкогольное поражение системы крови | 51 |
| 2.4.9. Общий патогенез наркомании и токсикомании | 52 |
| 3. АЛКОГОЛЬНЫЙ СИНДРОМ ПЛОДА | 54 |
| 3.1. Кинетика этилового спирта в организме беременной женщины и плода | 54 |
| 3.2. Периоды и стадии внутриутробного развития | 58 |

| | |
|--|----|
| 3.3. Этиология и патогенез алкогольного синдрома плода | 62 |
| 3.4. Поражение внутренних органов и систем при алкогольном синдроме плода | 66 |
| 3.5. Факторы риска алкогольного синдрома плода | 70 |
| 3.6. Диагностика алкогольного синдрома плода | 71 |
| ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ | 72 |
| Ситуационные задачи | 75 |
| Литература | 76 |

Учебное издание

Рогова Людмила Николаевна

НАРКОМАНИЯ И ТОКСИКОМАНИЯ
(этиология, патогенез)

Редактор *Н. Н. Золина*

Художественное и техническое редактирование *М. Н. Манохиной*

Директор Издательства ВолГМУ *Л. К. Кожевников*

Санитарно-эпидемиологическое заключение
№ 34.12.01.543. П 000006.01.07. от 11.12.2007 г.

Подписано в печать 01.02.2010 г. Формат 60x84/16.

Гарнитура Таймс. Бумага офсетная.

Усл. печ. л. 4,65. Уч.-изд. л. 3,95. Тираж 300 экз. Заказ № 38

Волгоградский государственный медицинский университет.

400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

Издательство ВолГМУ.

400006, Волгоград, ул. Дзержинского, 45.