

## Поражение центральной нервной системы и когнитивные нарушения при алкоголизме: систематика и рациональное лечение

СИВОЛАП Ю.П. д.м.н., профессор кафедры психиатрии и медицинской психологии  
Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова;

119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 9. Клиника психиатрии им. С.С. Корсакова; e-mail: yura-sivolap@yandex.ru

*Обсуждены основные патогенетические механизмы, лежащие в основе алкогольных церебральных расстройств. Рассмотрены рациональные подходы к лечению синдрома отмены алкоголя, алкогольного поражения нервной системы и связанных с ним когнитивных расстройств. Подчеркнута роль мемантина в лечении церебральной атрофии, устранении влечения к алкоголю и улучшении когнитивного функционирования у больных алкоголизмом.*

*Ключевые слова:* алкоголизм; синдром отмены алкоголя; алкогольный делирий; энцефалопатия Вернике; корсаковский психоз; судорожные припадки; алкогольная церебральная атрофия; когнитивные расстройства; мемантин.

**С**истематическое злоупотребление алкоголем служит одной из основных причин поражения центральной нервной системы (ЦНС) и периферических нервов.

Характер и глубина алкогольного поражения ЦНС определяется множеством факторов, в том числе индивидуальной предрасположенностью, которая нередко бывает генетически детерминированной [7].

Патогенетическую основу алкогольного поражения мозга составляют 3 основных причины:

- дефицит тиамина (витамина В<sub>1</sub>);
- снижение церебрального содержания гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК);
- эксайтотоксические<sup>1</sup> (возбуждающие и повреждающие) эффекты глутамата.

Наряду с перечисленными причинами, в поражении ЦНС при алкоголизме может принимать участие дефицит цианкобаламина (витамина В<sub>12</sub>), ниацина (никотиновой кислоты, витамина РР), фолиевой кислоты и других витаминов, а также электролитов (ионов магния и калия) и белков. Кроме того, принято считать, что определенную роль в нейродегенеративных процессах играют избыточный синтез ароматических аминокислот (обычно связанный с поражением печени), измененная активность катехоламинов и повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера.

Алкогольное поражение ЦНС проявляется следующими основными формами:

- хроническая алкогольная энцефалопатия (проявляющаяся психоорганическими расстройствами со снижением уровня личности по органическому типу и когнитивным дефицитом);
- умеренные и стертые (субклинические) проявления когнитивной дисфункции;

<sup>1</sup> Первый корень слова происходит от англ. *excitement* – «возбуждение».

- алкогольный делирий;
- алкогольные галлюцинозы;
- психозы параноидного спектра;
- алкогольная эпилепсия;
- энцефалопатия Вернике;
- корсаковский психоз;
- алкогольное слабоумие.

Реже встречаются такие формы алкогольной энцефалопатии, как: болезнь Маркиафавы—Биньями, центральный миелолиз моста, ламинарный склероз Мореля, алкогольный псевдопаралич<sup>2</sup>, алкогольная болезнь бери-бери и алкогольная пеллагра.

Инициальной стадией патологического алкогольного церебрального процесса служит синдром отмены алкоголя. Это связано с тем, что именно в период острой отмены глутамат в больших количествах высвобождается из связи с NMDA<sup>3</sup>-рецепторами, оказывая как возбуждающее, так и повреждающее нервную ткань (нейротоксическое) действие. Последнее (наряду с другими факторами, включая дефицит ГАМК, снижение активности тиаминпирофосфат-зависимых ферментов и локальный лактоацидоз) создает нейрхимическую основу для формирования церебральной атрофии.

Эксайтотоксические эффекты глутамата играют ключевую роль и во многих других нейродегенеративных процессах, в том числе при болезни Альцгеймера.

Универсальным характером отмеченного патогенетического звена объясняется применение мемантина,

<sup>2</sup> Некоторые авторы не видят основания в выделении алкогольного псевдопаралича в отдельную болезнь, считая его разновидностью алкогольного слабоумия.

<sup>3</sup> Аббревиатура происходит от названия синтетического лиганда рецепторов, связывающих глутамат – N-methyl-D-aspartate.

как антагониста глутамата, в лечении болезни Альцгеймера и ряда других форм церебральной атрофии [6] и, кроме того, в коррекции умеренных когнитивных нарушений [1].

С точки зрения происхождения все формы алкогольного поражения ЦНС можно разделить на 2 категории: типичные и атипичные [2].

Развитие *типичных форм алкогольного поражения ЦНС* главным образом связано с действием отмеченной выше триады патогенетических факторов (алиментарного дефицита тиамина, угнетения синтеза ГАМК и избыточной активности глутамата) и обусловленных этим действием нейрометаболических сдвигов.

Типичные формы алкогольного поражения ЦНС включают хроническую алкогольную энцефалопатию, умеренные и стертые формы когнитивных расстройств, синдром отмены алкоголя, абстинентные судорожные припадки, классические варианты белой горячки, энцефалопатию Вернике, корсаковский психоз, алкогольное слабоумие и редкие формы алкогольной энцефалопатии.

В целом типичные формы алкогольных церебральных расстройств характеризуются значительной долей неврологических симптомов в общей структуре патологических состояний, более высокой частотой и более выраженной степенью когнитивных нарушений, а также сравнительно высокой летальностью (достигающей 5—8% при алкогольном делирии и 40—60% — при энцефалопатии Вернике).

*Атипичные формы алкогольного поражения ЦНС* в первую очередь обязаны своим существованием генетическим и конституциональным факторам. Главной особенностью этих форм служит эндоформный психотический характер клинических проявлений: болезнь характеризуется либо шизофреноподобными симптомами, либо расстройствами параноидного спектра.

Другая характерная особенность атипичного алкогольного поражения ЦНС заключается в нередкой индивидуальной и семейной отягощенности шизофренией (или шизофреноподобными психозами) и паранойей.

Атипичные формы церебральных поражений включают особые (параноидные и онейроидные) варианты делирия, острый алкогольный параноид, алкогольный бред ревности и, с определенными оговорками, острые и хронические алкогольные галлюцинозы.

Атипичные алкогольные психозы характеризуются сравнительно невысокой неврологической отягощенностью, менее выраженным когнитивным дефицитом и практическим отсутствием летальности.

Отмеченные различия позволяют определять типичные формы алкогольного поражения мозга как экзогенные расстройства в соответствии с классическим учением К. Voenhoffer об экзогенных типах реакций

(1912), тогда как атипичные варианты, несмотря на также экзогенное происхождение, в известной мере могут быть отнесены к психозам эндоформного типа.

Патогенетическое и клиническое различие двух разновидностей алкогольного поражения ЦНС определяет и закономерные различия в подходах к их лечению.

Лечение эндоформных алкогольных психозов носит преимущественно симптоматический характер и, подобно лечению шизофрении, в первую очередь предполагает назначение нейролептиков. Исключение из этого правила представляют атипичные варианты белой горячки, требующие, как и любые другие формы делирия (представляющего собой, по сути, состояние острой церебральной недостаточности), интенсивной патогенетической и комплексной симптоматической терапии, предпочтительно в специализированных (реанимационных) отделениях.

В отличие от терапии эндоформных психозов, лечебное воздействие при типичных, экзогенных, алкогольных церебральных расстройствах носит патогенетический характер.

Задачи терапии включают нормализацию биохимических процессов, симптоматические подходы к предупреждению и устранению острых психических, неврологических и висцеральных расстройств, предупреждение летальных исходов и улучшение когнитивных функций.

В соответствии с триадой перечисленных выше основных патогенетических факторов, рациональная терапия алкогольного поражения ЦНС предполагает проведение следующих лечебных мероприятий:

- применение агонистов ГАМК для устранения симптомов отмены алкоголя;
- восполнение алиментарного дефицита тиамина (витамина В<sub>1</sub>) и других витаминов;
- предотвращение развития церебральной атрофии и улучшение когнитивного функционирования с помощью антагонистов глутамата.

Средствами выбора в лечении синдрома отмены алкоголя и его осложнений — похмельных судорожных припадков и алкогольного делирия — служат бензодиазепины, как ближайшие фармакологические аналоги этанола, имеющие очевидные преимущества по соотношению клинической эффективности и побочных эффектов перед другими ГАМКергическими агентами, например, барбитуратами.

Международные стандарты лечения синдрома отмены алкоголя предполагают применение трех транквилизаторов бензодиазепинового ряда, перечисленных в порядке убывания их клинической эффективности:

- диазепам (релиум);
- хлордиазепоксид (элениум);
- лоразепам (лорафен).

Комментируя применение диазепама в лечении острых алкогольных расстройств, необходимо отметить высокую эффективность препарата при назначении внутрь, что отменяет необходимость его парентерального введения.

Парентеральное введение диазепама, в отличие от аналогичного применения многих других лекарственных средств, трудно считать оптимальным по следующим причинам:

- биологическая доступность препарата (соотношение между его количеством, попавшим в системный кровоток, и общей введенной дозой) при внутримышечном введении сравнительно невелика в связи с нормальными физиологическими значениями рН скелетной мускулатуры;

- внутривенная инъекция диазепама больным алкоголизмом, в связи со свойственной им высокой чувствительностью дыхательных центров к потенциальным респираторным супрессорам, в некоторых случаях приводит к остановке дыхания без его спонтанного возобновления, что в отсутствие реанимационной поддержки неизбежно влечет за собой смерть пациента.

Дополнительным средством лечения синдрома отмены алкоголя служат противосудорожные средства: карбамазепин (финлепсин) и вальпроаты (депакин), потенцирующие противосудорожные, седативные и вегетотропные эффекты бензодиазепинов.

Тиамин (витамин В<sub>1</sub>) обычно вводится внутримышечно в разовой дозе 100 мг. Введение может быть однократным (при отсутствии явных признаков энцефалопатии и полиневропатии) или многократным (при наличии неврологического отягощения), и в этих суточная доза витамина может достигать 300—500 мг.

Наряду с тиамином назначаются никотиновая кислота, или витамин РР (без этой меры в случаях выраженного множественного авитаминоза изолированное назначение тиамина может повлечь за собой молниеносное развитие летальной алкогольной пеллагры), пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>), цианокобаламин (витамин В<sub>12</sub>) и фолиевая кислота (последняя — обычно в составе поливитаминных препаратов).

В связи с характерным для большинства больных алкоголизмом недостатком ионов калия и магния эти электролиты также включаются в лечебные схемы (обычно они вводятся в составе внутривенных капельных инфузий).

Наконец, важной профилактической и лечебной мерой является назначение пациентам с начальными проявлениями или угрозой развития алкогольной энцефалопатии мемантина как антагониста глутамата, противодействующего его эксайтотоксическим эффектам.

Мемантин представляет собой вольтаж-зависимый неконкурентный антагонист NMDA-рецепто-

ров, препятствующий поступлению ионов кальция внутрь клетки. Достигаемая при этом нормализация внутриклеточного содержания кальция снижает степень повреждения нейронов и предотвращает их гибель, предупреждая развитие церебральной атрофии.

В соответствии с нашими собственными отдельными наблюдениями, назначение мемантина (акатинола) способно привести к быстрому обратному развитию симптомов энцефалопатии Вернике и ранних проявлений корсаковского психоза (или синдрома Вернике—Корсакова, в соответствии с принятой в англоязычной психиатрии терминологией) со значительным последующим улучшением когнитивных функций [3].

Собственный опыт применения препарата позволяет также утверждать, что мемантин (акатинол) улучшает память и внимание, способен повышать побудительную активность у больных алкоголизмом и, по крайней мере, в отдельных случаях, играть роль средства противорецидивной терапии благодаря повышению способности пациентов к критическому суждению (и в том числе к осознанию собственных алкогольных проблем) в структуре общего улучшения когнитивного функционирования.

Способность мемантина устранять или ослаблять влечение к алкоголю у больных с формирующейся ремиссией алкоголизма отмечена также в исследовании Е.М. Крупицкого и соавторов (2007) [4]. Существует позитивный опыт применения мемантина в лечении острых алкогольных расстройств. В другом исследовании тех же авторов показано, что антиглутаматергические средства — мемантин, ламотриджин и топирамат — не уступают диазепаму в способности устранять основные проявления синдрома отмены алкоголя (за исключением функции сна, на которую перечисленные препараты не способны оказать столь же существенное влияние, как диазепам и другие бензодиазепины) [5].

Поиск альтернативы бензодиазепинам в лице мемантина и других антиглутаматергических средств в первую очередь обусловлен побочными действиями бензодиазепинов, в том числе способностью вызывать зависимость и избыточной седацией. Известно также, бензодиазепины сами по себе способны вызывать энцефалопатию и когнитивную дисфункцию (что, по-видимому, связано с чрезмерной активностью ГАМКергических процессов).

Преимуществом мемантина над бензодиазепинами заключается в том, что он не проявляет свойственных им неблагоприятных эффектов; что же касается церебральной атрофии и когнитивной дисфункции, то препарат не способствует, а, напротив, препятствует развитию этих состояний, выступая в роли своего рода нейропротектора.

**Список литературы**

1. Левин О.С., Юнищенко Н.А., Дударова М.А. Эффективность акатинола мемантина при умеренно выраженном когнитивном расстройстве// Журнал неврологии и психиатрии им. И.М. Корсакова. — 2009. — Т. 109, №7. — С. 36—42.
2. Сиволап Ю.П. Алкогольная болезнь мозга (к вопросу систематики металкогольных психозов)// Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. — 2006. — Т. 106, №5. — С. 4—9.
3. Сиволап Ю.П., Савченков В.А., Янушкевич М.В., Яковчук А.М. Клиническое наблюдение благоприятного исхода энцефалопатии Вернике// Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. — 2006. — №2. — С. 28—29.
4. Krupitsky E.M., Neznanova O., Masalov D., et al. Effect of Memantine on Cue-Induced Alcohol Craving in Recovering Alcohol-Dependent Patients// American Journal of Psychiatry. — 2007. — Vol. 31, №4. — P. 604—611.
5. Krupitsky E.M., Rudenko A.A., Burakov A.M. et al. Antigliamatergic Strategies for Ethanol Detoxification: Comparison with Placebo and Diazepam// Alcoholism: Clinical and Experimental Research. — 2007. — Vol. 164. — P. 519—523.
6. Semple D., Smyth R., Burns J. et al. Oxford Handbook of Psychiatry. — New York: Oxford University Press, 2005. — 953 p.
7. Soyka M. Alcohol-Related Disorders/ N.J. Smelser, P.B. Baltes. International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences. — New York: Elsevier, 2002. — P. 359—365.

**CENTRAL NERVOUS SYSTEM IMPAIRMENT AND COGNITIVE DISORDERS IN ALCOHOLISM: SYSTEMATICS AND RATIONAL THERAPY**

**SIVOLAP YU.P.** Dr.med.sci., Professor of Department of Psychiatry and Medical Psychology,  
I.M. Sechenov Moscow Medical Academy; 11902, S.S. Korsakov Clinic of Psychiatry, Rossolimo St., 11 (9), Moscow, Russia  
E-mail: yura-sivolap@yandex.ru

*The principal pathogenesis mechanisms underlying alcoholic cerebral disorders were discussed. The rational approaches to the treatment of alcohol withdrawal, alcohol brain impairment and related cognitive disorders were considered. The role of memantine in the treatment of cerebral atrophy, the removal of alcohol craving and improving cognitive functioning in alcohol-dependent patients was emphasized.*

*Keywords: alcoholism; alcohol withdrawal; delirium tremens; Wernicke encephalopathy; Korsakoff psychosis; seizures; alcohol cerebral atrophy; cognitive disorders; memantine.*