



О.А. ТЕСЛЕНКО

Харьковский национальный медицинский университет

Клинико-диагностические и терапевтические особенности алкогольной энцефалопатии

Исследованы клинико-патогенетические механизмы развития неврологических нарушений вследствие злоупотребления алкоголем, а также возможность использования выделенных особенностей для оптимизации лечебного процесса. Выделены основные клинические неврологические синдромы, изучены патогенетические механизмы формирования неврологических нарушений путем оценки состояния биоэлектrogenеза головного мозга, структурных изменений головного мозга, состояния свободнорадикального окисления липидов, антиоксидантной системы, динамики пула аминокислот, структурных изменений мембраны клетки. Оптимизированы схемы лечения с применением препаратов полифакторного действия — Актовегина и цитиколина (Цераксона). Показана положительная динамика основных клинико-биохимических показателей под влиянием проведенной терапии.

Ключевые слова: синдром зависимости от алкоголя, клинико-биохимические показатели, динамика, Актовегин, цитиколин.

Алкогольная патология в структуре форм зависимости от психоактивных веществ остается доминирующей. Злоупотребление алкоголем вызывает развитие энцефалопатии, кардиомиопатии, полинейропатии, гепатита, жировой дистрофии и цирроз печени, гастрит, панкреатит, эпилепсию, алкогольный синдром плода, депрессивные состояния, нарушение поведения в виде агрессивных криминальных деяний, провоцирует суицид, может стать причиной травматизма [4]. Известно, что во многих случаях при хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) патология нервной системы определяет клинику и прогноз заболевания. Своевременное обнаружение неврологических синдромов и их терапевтическая коррекция позволяют предупредить развитие манифестных форм поражения нервной системы. В связи с этим одной из актуальных задач наркологии и неврологии является эффективное сочетание методов лечения зависимости от психоактивных веществ с коррек-

цией комплекса неврологических нарушений. Для ее решения необходимо определить основные клинико-диагностические, клинико-биохимические особенности состояния организма и функции нервной системы в условиях ХАИ.

Живые организмы, будучи открытыми системами, постоянно обмениваются энергией и веществами с внешней средой. Многочисленные пути метаболизма тесно связаны между собой и лежат в основе всех важнейших функций, характерных для биологического состояния материи. Основываясь на том факте, что токсические химические вещества могут активно вмешиваться в течение нормальных физиологических процессов и вызывать изменения метаболизма, которые лежат в основе патологических состояний, мы проанализировали клинико-биохимические критерии оценки функции организма при ХАИ и ее влияния на формирование неврологических нарушений. Учитывая липофильность этилового спирта, хорошую растворимость в воде и многих органических растворителях, закономерным является его мембранотропное действие и большое количество па-

© О.О. Тесленко, 2013

тологических проявлений со стороны различных органов, систем и функций организма [5].

Известно, что превращение спиртов происходит по свободнорадикальному цепному пути окисления с образованием CO_2 и H_2O . Избыточное хроническое поступление этилового спирта в организм может вызвать образование недоокисленных продуктов, которыми являются альдегиды, кетоны, и оказать полимеризирующее действие на белковую компоненту мембран с изменением липидного слоя биомембран [5, 6]. Интенсификация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) при воздействии различных патологических факторов является неспецифической универсальной реакцией организма. Поскольку свободные радикалы играют важную роль в иницировании патологических процессов в органах и тканях, их исследование представляется целесообразным. Определение интенсивности указанных процессов, с одной стороны, может быть использовано в качестве одного из критериев оценки глубины повреждения нервной системы, а с другой — является основанием для разработки новых методов медикаментозной биохимической коррекции.

Данные о политропном характере действия, мембранотоксических эффектах этилового спирта позволяют предположить качественные и количественные изменения в метаболических путях важнейших биомолекул, к которым, в частности, относятся аминокислоты. Важность исследования аминокислотного пула сыворотки крови при воздействии ХАИ обусловлена ролью аминокислот в синтезе белков, биологически активных соединений, их участием в репаративных и детоксикационных процессах. Исследование пула аминокислот выявило значительное снижение содержания аминокислот, которые метаболизируются в цикле Кребса через ацетил-КоА, α -кетоглутарат, сукцинил-КоА, оксалоацетат. Не отмечено изменений в пуле аминокислот, которые превращаются в цикле лимонной кислоты через фумарат.

Особенности структуры и функции ЦНС и сердечно-сосудистой системы в значительной мере обусловлены огромным разнообразием их липидных компонентов, их свойствами, локализацией и метаболизмом. Фосфолипиды — это большое семейство фосфорсодержащих природных липидов. Они являются главными компонентами клеточных мембран и непосредственно участвуют в основных метаболических процессах живой клетки. Важная функция фосфолипидов в различных органах и тканях — структурная, поскольку они входят в состав всех клеточных мембран. Состав фосфолипидов и их расположение в мембранах в значительной мере обуславливают барьерные свойства мембран, их проницаемость для различных веществ, а также функциональные возможности. Повреждение клеточных мембран нейронов зак-

лючается в их деструкции и нарушении проницаемости для ионов.

Учитывая особенности неврологических нарушений при ХАИ, проявляющиеся многоуровневым поражением уже на начальных этапах злоупотребления алкоголем с последующим прогрессивным течением, на фоне традиционного дезинтоксикационного лечения особенно перспективным и высокоэффективным представляется патогенетически обоснованное включение в комплекс терапевтических мероприятий препаратов с полифакторным действием.

Мы выбрали препарат Актовегин, который оказывает направленное комплексное фармакологическое воздействие на разные звенья обменных процессов в мозге, изменяющихся под воздействием стрессового фактора физического, химического, биологического или социального характера и лежащих в основе развития стресс-зависимой патологии сосудистого или нейродегенеративного характера [3]. Среди ожидаемых нейротропных эффектов препарата следует отметить: 1) своевременную коррекцию нарушений метаболических процессов в мозге, вызванных, в первую очередь, гипоксией; 2) повышение адаптационно-компенсаторного потенциала ЦНС. Актовегин используют в клинической практике благодаря широкому клинико-фармакологическому спектру действия; эффективности и безопасности. Его преимуществами являются: полифакторность действия, способность увеличивать транспорт глюкозы и кислорода в клетки, активировать антиоксидантный фермент супероксиддисмутазу, тормозить ПОЛ, стабилизировать мембраны клеток, предотвращать развитие ацидоза, улучшать обмен нейромедиаторов, благодаря содержанию Mg, активировать местный фибринолиз, уменьшать вязкость крови [1, 2]. Таким образом, Актовегин действует как своеобразный универсальный биоэнергостабилизатор клеточного (в первую очередь, нейронального) метаболизма. В этом заключается принципиальное отличие его действия от такового прочих ноотропных и вазотропных средств, влияющих, как правило, на конкретное звено энергообеспечения клетки или несколько звеньев, но не на весь процесс в целом. Актовегин также положительно влияет на биоэлектрическую активность головного мозга. Несмотря на то, что препарат применяют в отечественной клинической практике уже несколько десятилетий, он остается одним из лекарственных средств, наиболее часто применяемых в неврологии.

Для коррекции выявленных метаболических нарушений мы применяли также препарат Цераксон, отвечающий принципам нейропротекции, нейротрофики и нейропластичности. Установлены преимущественные эффекты цитиколина: прямая репарация нейрональных мембран; уменьшение

дегенерации свободных жирных кислот; восстановление поврежденных холинергических нейронов за счет интенсификации выработки ацетилхолина. Цитиколин (Цераксон) способен ингибировать глутамат-индуцированный апоптоз и усиливать механизмы нейропластичности как фундаментального биологического процесса, направленного на различные патофизиологические механизмы повреждения, что проявляется способностью нервной ткани возобновлять свою функцию путем качественных и количественных перестроек, изменения нейрональных и глиальных элементов. В исследованиях цитиколин (Цераксон) продемонстрировал способность восстанавливать постишемические уровни сфингомиелина и кардиолипина — фосфолипидного компонента внутренней митохондриальной мембраны. Продолжительный прием цитиколина (Цераксона) обеспечивает возрастание концентраций фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина и фосфатидилсерина — трех основных фосфолипидов в клеточной мембране. Кроме того, препарат предотвращает эксцитотоксическую гибель клеток, вызванную воздействием чрезмерного количества глутамата.

Материалы и методы

В основу работы положены результаты комплексного обследования 47 лиц мужского пола в возрасте от 20 до 53 лет с синдромом зависимости от алкоголя и отсутствием в анамнезе данных о черепно-мозговой травме и других заболеваниях нервной системы, находящихся вне абстинентного синдрома. Диагноз алкогольной зависимости (F10.2) устанавливали в соответствии с 10-м изданием Международной классификации болезней (International Classification of Diseases/ICD-10; WHO, 1992). У 90,8 % больных во время обследования диагностирована II стадия алкоголизма, у 9,2 % — II—III стадия (согласно классификации А.А. Портнова, И.Н. Пятницкой, 1973).

Больных распределили в три группы: I (n = 16) — срок злоупотребления алкоголем составил 5—10 лет, II (n = 19) — 10—15 лет, III (n = 12) — 15 лет и более. Контрольную группу составили 90 практически здоровых мужчин. Все обследованные употребляли крепкие спиртные напитки (водка, самогон), причем большинство (71,6 %) — дешевые алкогольные напитки сомнительного происхождения.

Клинико-неврологические методы исследования использовали для выявления особенностей основных неврологических нарушений. Основная клиническая симптоматика у больных соответствовала общепризнанным критериям: мы наблюдали признаки первичного патологического влечения к алкоголю, снижение количественного контроля, увеличение толерантности у 45 % или ее снижение у 55 % обследованных, алкогольные амнезии, абстинентный синдром.

Для подтверждения наличия структурно-функциональных нарушений головного мозга использовали инструментальные методы исследования (ЭЭГ, КТ, МРТ). Церебральную нейродинамику изучали на основании анализа α -ритма в состоянии покоя и при функциональных нагрузках, а также топоселективного картирования ЭЭГ на компьютерном комплексе DX-NT 3.32 (Украина) с оценкой результатов визуальным способом по методике Л.Р. Зенкова, М.А. Ронкина (1991) и компьютеризированной обработкой данных.

Программа обследования предусматривала следующие этапы:

1. Регистрация ЭЭГ в исходном состоянии (10 с).
2. Функциональная проба с открытыми глазами (5 с).
3. Функциональная проба — гипервентиляция в течение 3 мин и регистрация каждые последние 10 с минуты.
4. Функциональная проба — фотостимуляция с частотой 3—16 Гц (5 с).
5. Запись фоновой кривой. Обнаруженные изменения ЭЭГ интерпретировали по классификации Е.А. Жирмунской.

Для визуализации структурных изменений головного мозга при ХАИ мы проводили исследование на КТ СРТ-1010 (Украина) и ST-MAX General Electric Med. Syst. (США), а также на МРТ «Образ-1» (Россия) по общепринятой методике. Степень атрофического процесса оценивали по увеличению размеров желудочковой системы, борозд, подбололочечного пространства, снижению плотности мозгового вещества.

Группа биохимических и биофизических методик направлена на выявление основных патогенетических звеньев формирования неврологической патологии при ХАИ. К ним относятся методики, позволяющие определить состояние свободнорадикального окисления (СРО) липидов и антиоксидантной системы (АОС) по содержанию диеновых конъюгат (ДК), малонового диальдегида (МДА), SH-групп, глутатиона, каталазы, пероксидазы, интенсивности биохемилюминесценции (БХЛ); оценить динамику пула свободных аминокислот и нейромедиаторов и состояние клеточных мембран по их главным компонентам — фосфолипидам.

Для определения концентрации ДК использовали метод экстракции гидроперекисей липидов смесью гептан-изопропан в соотношении 1 : 1 с последующей регистрацией поглощения конъюгированных структур в спектральной зоне 232—234 нм. Определение концентрации МДА проводили модифицированным методом в реакции с тиобарбитуровой кислотой, дающей при высокой температуре в кислой среде окрашенный комплекс. Оптическую плотность измеряли при 532 нм. Расчет концентрации МДА проводили по калибровочному графику (Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков, 1972).

Оценку состояния СРО осуществляли методом БХЛ (сверхслабое свечение), который является одним из наиболее чувствительных интегративных тестов для изучения молекулярной биоэнергетики. В основу метода БХЛ положена регистрация электромагнитных излучений оптического диапазона биологических объектов. Регистрацию БХЛ нативной крови проводили на медицинском биохемилуминометре БХЛМЦ1-01. Интенсивность сверхслабого свечения тканей регистрировали с помощью фотоэлектронного умножителя и выражали в количестве импульсов за единицу времени (В.Г. Шахбазов и соавт., 1995).

Содержание сульфгидрильных групп в крови определяли методом амперометрического титрования. Комплексообразующий белок гаптоглобин, обладающий высокими антиоксидантными свойствами, выявляли по методике (В.С. Асатиани, 1969). Содержание глутатиона в крови определяли по W.W. Кау и соавт. (1960). При добавлении в безбелковую надосадочную жидкость аллоксана последний образует с глутатионом соединение, которое обнаруживается на спектрофотометре с водородной лампой при 305 мкм.

Нарушение белкового обмена оценивали по спектру свободных аминокислот методом ионообменной хроматографии на ионитах с последующим разделением и регистрацией их на автоматическом аминокислотном анализаторе Т-339 (Чехословакия) [6].

При изучении фосфолипидного состава эритроцитов использовали эритроциты, отмытые от плазмы раствором хлористого натрия при 3—4-кратном центрифугировании. Определение фракций фосфолипидов осуществляли методом двухмерной хроматографии на силикагеле по неорганическому фосфору с идентификацией по стандартным растворам и качественным обнаружителям. Результаты выражали в процентах от суммы по сравнению с контролем. Мы оценивали процентное содержание фосфатидилхолина (ФХ), сфингомиелина (СМ), фосфатидилсерина (ФС), лизофосфатидилхолина (ЛФХ), фосфатидилэтаноламина (ФЭА), лизофосфатидилэтаноламина (ЛФЭА), фосфатидилинозитола (ФИ), кардиолипина (КЛ).

Оценку клинической эффективности нейрометаболических препаратов — Актовегина и Цераксона — проводили с учетом основных патогенетических звеньев развития ХАИ. В нашем исследовании применяли высокие дозы Актовегина — 250 мл 10 % раствора для инфузий (1000 мг), с использованием физиологического раствора. Курс терапии составил 10 внутривенных инъекций в течение 10 дней. Цераксон назначали по 300 мг (3 мл на полстакана воды) днем во время еды.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи общепринятых методов математического анализа. Полученный циф-

ровой материал подвергали статистическому анализу с использованием программы MathCad. При этом определяли среднее значение (М) и ошибку среднего арифметического (m). Уровень значимости (р) определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Статистически достоверным считали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате анализа жалоб и данных неврологического статуса выявлены следующие основные неврологические синдромы — синдром хронической энцефалопатии (ХЭ) у 100 % обследованных, хронической энцефалополлинейропатии (ЭПН) — у 78,3 %, хронической энцефаломиелополинейропатии (ЭМПН) — у 21,7 %. Синдромы ХЭ и полинейропатии диагностированы у всех обследованных, которые злоупотребляли алкоголем 5 лет и более. Таким образом, характерной особенностью современной картины неврологических нарушений в условиях ХАИ является многоуровневое поражение нервной системы при злоупотреблении алкоголем 5 лет с последующим прогрессивным течением.

В клинической картине ХЭ мы выделили ведущие синдромы — астенический (100 %), атактический (75,8 %), цефалгический (65,8 %), пирамидный (15 %), амиостатический (35 %), пароксизмальные, астенические и другие расстройства (рис. 1).

Один из наиболее часто встречаемых симптомокомплексов — атактический — имел место у 75,7 % больных и был представлен вестибуло-атактическими (28,3 % случаев) и мозжечково-атактическими (47,5 %) нарушениями. Последние занимают первое место в структуре атактического симптомокомплекса и прогрессируют с увеличением длительности ХАИ. Вестибуло-атактические нарушения наиболее свойственны больным с меньшими сроками злоупотребления алко-

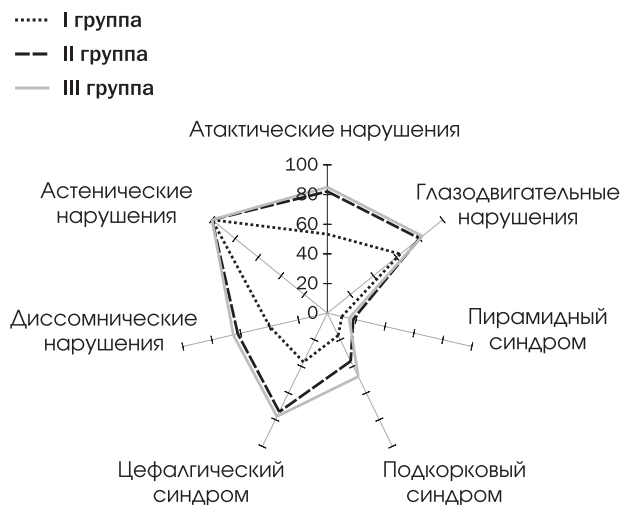


Рис. 1. Особенности энцефалопатического синдрома у больных с ХАИ

голем. Мозжечковий синдром чаще всего имеет постепенное развитие и тенденцию к прогрессивности. Следует отметить, что с увеличением сроков алкоголизации нарастает частота и выраженность его симптомов.

Цефалгический синдром согласно анамнезу чаще всего был составляющей абстинентного синдрома. Особенности цефалгического синдрома являются его полиморфность, непостоянство, в большинстве случаев — связь с отсутствием приема спиртного, на фоне эмоционального состояния астенического, тревожно-депрессивного характера. В клиническом оформлении головной боли участвуют вазомоторные механизмы, токсико-метаболические нарушения, венозная дисгемия, внутричерепная гипертензия. Так, наиболее часто мы выявляли токсико-метаболическую цефалгию (64 % больных). Она представляла собой давящую, ломящую, тупую боль, которая сопровождалась состоянием дурноты, ощущением «несвежести» головы, иногда несистемным головокружением, потемнением в глазах, бледностью кожных покровов, вялостью, шумом, звоном в голове. По локализации чаще всего это были височно-теменные или диффузные головные боли. Цефалгии «напряжения», обусловленные преимущественно натяжением мышц мягких покровов головы, отмечали у 27 больных. Клинически боль напряжения характеризовалась как «ощущение сдавления, каски или обруча на голове», болезненность кожи. Такая боль чаще имела двустороннюю диффузную локализацию с максимумом интенсивности в затылке и темени. Наличие выраженных астенических, тревожных, депрессивных и ипохондрических расстройств создавало благоприятный фон для развития мышечной боли. Головная боль могла быть кратковременной и проходила после отдыха или принятия дозы спиртных напитков, в результате чего улучшалось настроение, снималось мышечное напряжение. Чаще всего такая головная боль была длительной (весь день), а иногда возникала в ночные часы. При длительной головной боли даже низкой интенсивности у больных повышалась чувствительность к внешним раздражителям (громким звукам, яркому свету), усиливались уже имеющиеся эмоциональные нарушения, что усугубляло выраженность цефалгии, образуя порочный круг. У 8 обследованных головная боль была связана с внутричерепной гипертензией. Такая боль чаще локализовалась в лобной и височной области, имела распирающий характер, сопровождалась чувством давления на глаза, тошнотой, иногда рвотой, головокружением. Наблюдалась болезненность при движении глазных яблок и надавливании на них, диссоциация сухожильных рефлексов, торпидность брюшных. Характерные клинические проявления часто сочетались с расширением вен сетчатки или с признаками застойных дис-

ков зрительных нервов. При ЭхоЭГ регистрировали появление двухфазного или многозубчатого М-Эхо-комплекса с расширенным основанием. Рентгеновская компьютерная томография (КТ) головного мозга выявляла расширение желудочковой системы и субарахноидальных пространств головного мозга. Между выраженностью клинических проявлений внутричерепной гипертензии и ее верификацией с помощью дополнительных методов исследования корреляционная зависимость не всегда выявлялась, то есть наличие расширения желудочков или Эхо-комплекса могло свидетельствовать о внутричерепной гипертензии лишь при соответствующей клинической картине. В противном случае подобные нейровизуализационные находки расценивали как признаки атрофии вещества головного мозга. Одним из вариантов головных болей была сосудистая цефалгия. Ее характеризовали как пульсирующую в висках или затылке, она сопровождалась шумом в ушах, головокружением. Нами отмечено, что у 6 больных цефалгии были связаны с венозной дисциркуляцией и характеризовались тяжестью в голове или распирающей диффузной болью, иногда с преимущественной локализацией в затылке, особенно в утренние часы. На глазном дне у таких больных регистрировали расширение вен, а инструментальные гемодинамические исследования подтверждали наличие венозной дисциркуляции.

Таким образом, в клиническом оформлении головной боли участвуют вазомоторные механизмы, токсико-метаболические нарушения, венозная дисгемия, внутричерепная гипертензия. В силу этого головная боль имела полиморфный характер (распирающая, давящая, ломящая, сжимающая), сопровождалась тошнотой, гиперакузией и другими ощущениями. Цефалгический синдром у больных 1-й группы с ХАИ выявляли только при активном опросе (у 36,7 % больных). Чаще всего он был обусловлен вазомоторными нарушениями, связанными с изменением сосудистого тонуса артерий и вен, подтверждением чего служили показатели ультразвуковой транскраниальной доплерографии и реоэнцефалографии (у 80 % больных). Во 2-й и 3-й группах больных цефалгический синдром выявляли гораздо чаще (в 74,0 и 77,5 % случаев соответственно), преимущественно — в виде сочетания вазомоторной и токсико-метаболической цефалгий. С прогрессированием заболевания и усугублением когнитивных и мнестических нарушений возникновение цефалгии напряжения облегчалось за счет необходимости повышения концентрации внимания для выполнения привычной ранее умственной деятельности. Головная боль, связанная с внутричерепной гипертензией, диагностирована у 15 % больных 2-й и 3-й групп. Цефалгии, связанные с венозной дисциркуляцией, также чаще диагностировали у больных этих групп.

Глазодвигательные расстройства различной степени выраженности выявлены у 76,7 % больных, что свидетельствует о заинтересованности стволовых структур и наличии ликворно-венозной дисциркуляции. У 56,7 % обследованных выявляли тремор рук, век, кончика языка. В начале развития хронического алкоголизма (в первые 5 лет) 53 % больных отмечали усиление эссенциального тремора рук, век, кончика языка, напоминающего невротический. Постепенно, с увеличением длительности злоупотребления, тремор рук приобретал черты церебеллярного и был наиболее выражен у 27,5 % больных 3-й группы. Особенность пирамидного синдрома, выявленного у 50,8 % больных, проявлялась в его умеренной манифестации. У 35 % обследованных регистрировали легкий акинетико-ригидный синдром. Подкорковые нарушения имели место во всех группах больных (в 16,7; 36,0 и 47,5 % случаев соответственно). Из пароксизмальных расстройств у обследованных отмечали судорожный синдром и синдром амнезии. Алкогольные амнезии принимали вид палимпсестов у всех обследованных лиц. Судорожный синдром диагностирован при наличии эпилептиформных припадков, сопровождающихся тонико-клоническими судорогами с потерей сознания у 15 % больных. Особенностью судорожного синдрома было отсутствие на ЭЭГ характерной эпилептической активности.

Расстройства вегетативной нервной системы наиболее часто отмечали в структуре синдрома вегетативно-сосудистой дистонии (ВСД) у 60,8 % пациентов: в 1-й группе — у 86,7 % больных, во 2-й — у 44 %, в 3-й — у 62,5 %. Выделили два типа течения ВСД — перманентный и пароксизмальный, проявляющийся типичными вегетативно-висцеральными пароксизмами. Вегетативно-сосудистые пароксизмы отмечены у 42,5 % больных, из них пароксизмы симпатoadренального характера имели место у 50,9 % больных, вагоинсулярного характера — у 11,7 %, смешанного характера — у 37,3 % больных. С увеличением длительности злоупотребления алкоголем начинали преобладать приступы симпатoadренальной направленности, что косвенно указывает на активацию симпатoadренальной системы. По данным нашего обследования, перманентный тип течения ВСД чаще всего имел место у больных с меньшей длительностью заболевания, по мере прогрессирования ХАИ к нему присоединялись пароксизмы. Так, если в 1-й группе перманентный тип течения отмечали у 60 % обследованных, то во 2-й и 3-й — у 4 и 5 % обследованных соответственно. Диссомнический синдром у больных с ХАИ в виде трудности засыпания, поверхностного сна с частыми пробуждениями, бессонницы наблюдали у 57,5 % пациентов. Больных беспокоили тревожные сновидения, подавленность и тревога после пробуждения. Нарушения ночного сна, согласно анамнезу, максимально выражены во вре-

мя абстинентного синдрома. Во время ремиссии диссомния была субъективно менее выражена. Диссомнический синдром практически одинаково часто встречался во всех обследованных группах (в 40; 62 и 65 % случаев соответственно).

Особенностью течения вегетативных нарушений у больных является стойкость функциональных сдвигов, которая вызывает расстройства в разных органах и тканях. Наиболее яркими проявлениями вегетативной дисфункции были астенические (100,0 %), мнестические (79,2 %), тревожно-фобические (73,3 %), ипохондрические (35,0 %), неврастенические (23,3 %) и другие нарушения. Астенические нарушения ассоциировались с жалобами на общую слабость, повышенную утомляемость, снижение работоспособности и т. д., неврастенические — с жалобами на повышенную раздражительность, эмоциональную лабильность, немотивированные приступы гнева, ипохондрические — с жалобами на снижение настроения, безразличие к близким, к собственному здоровью (у 35 % обследованных). Тревожно-фобические нарушения характеризовались чувством немотивированного страха, тревоги, «плохого предчувствия». Достаточно часто в клинической картине обследованных больных наблюдали мнестические нарушения, которые, прежде всего, выявлялись в виде расстройств памяти, преимущественно на текущие события, нарушения внимания, невозможности сосредоточиться. Снижение памяти и внимания отмечали у 79,5 % больных. У больных 1-й группы профессиональная память и память на события, произошедшие в предыдущие годы, не страдали. По мере прогрессирования заболевания расстройства памяти усугублялись, и в 3-й группе развивались выраженные мнестические нарушения. У всех больных выявлены различной степени выраженности нарушения интеллекта. Больные жаловались на снижение умственной работоспособности. Объективно выявляли снижение способности к анализу, синтезу, обобщению, замедление мыслительных процессов. У 5 больных 3-й группы обнаружили нарушение счета, причем в пределах десятка счет сохранялся, нарушалось выполнение простых арифметических действий при «переходе через десяток». У части больных (49 %) наблюдали многословие, больные повторяли отдельные фразы, мысли, затем «теряли нить разговора, мысль», быстро истощались, забывали, о чем хотели сказать в начале. Четверть больных неохотно вступали в беседу, вели себя настороженно. Особенно эти изменения были выражены у больных 3-й группы. Таким образом, у больных с ХАИ мы наблюдали прогрессирующее снижение уровня мыслительных процессов.

При исследовании нейрофизиологических показателей установлено, что характер изменений на электроэнцефалограмме чаще всего указывал

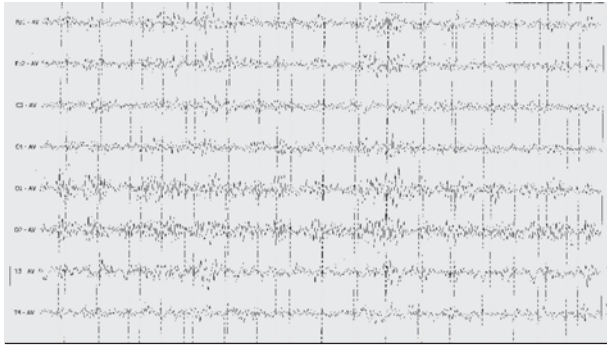


Рис. 2. Электроэнцефалограмма больного Б., свидетельствующая о наличии пароксизмальной активности головного мозга

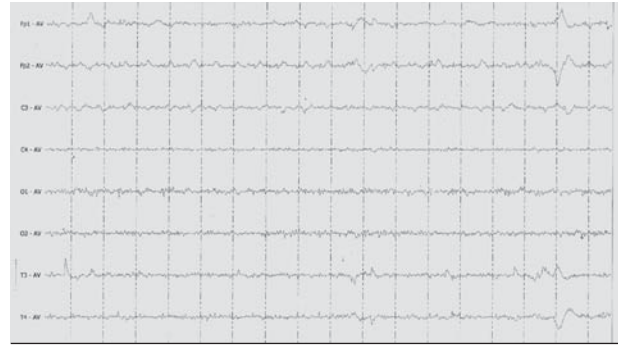


Рис. 3. Электроэнцефалограмма больного С., свидетельствующая о снижении амплитуды α -ритма и повышении удельного веса β -активности

на дисфункцию неспецифических систем и легкие явления раздражения в коре головного мозга (рис. 2). Обнаруженные нами расстройства биоэлектrogenеза отражали дисциркуляторную перестройку головного мозга и были потенциально обратимы, о чем свидетельствует лабильность, неустойчивость их при проведении функциональных проб. Преобладали изменения, которые соответствовали III и IV типу ЭЭГ по классификации Е.А. Жирмунской (рис. 3). Возможно, это отражает усиление восходящих влияний со стороны лимбико-гипоталамо-ретикулярного комплекса при ХАИ, наблюдаемое у большинства испытуемых (снижение амплитуды α -ритма и повышение удельного веса β -активности).

При КТ- и МРТ-исследовании головного мозга выявлены изменения параметров желудочковой системы и субарахноидальных пространств, признаки атрофического процесса. Нейровизуализационные признаки атрофии коры головного мозга установлены у 60,3 % больных. В 1-й группе нерезко выраженные изменения ликворосодержащих пространств как проявления корковой атрофии обнаружены у 30 % пациентов, во 2-й группе — у 63,5 %, в 3-й — у 75 % больных. Обращает на себя внимание тот факт, что у больных 2-й и 3-й групп большая частота и выраженность патологических изменений, причем срок злоупотребления алкоголем у больных этих групп составляет более 10 лет. Наши данные позволяют предположить, что причиной неврологических и когнитивных расстройств при ХАИ являются ликвородинамические нарушения и явления атрофии коры головного мозга, что отмечают и другие исследователи.

Результаты проведенных исследований указывают на интенсификацию СРО во всех группах больных, подтверждением чего было статистически достоверное ($p < 0,05$) увеличение содержания ДК, МДА, увеличение интенсивности БХЛ (рис. 4).

Наиболее значительно эти показатели отличались от контрольных в 1-й группе больных. Так, у больных этой группы на 50,7 % была увеличена

интенсивность БХЛ сыворотки крови, тогда как во 2-й группе — на 41 %, в 3-й — на 22,8 % по сравнению с контрольной группой. Накопление продуктов СРО липидов свидетельствует о напряжении системы антирадикальной защиты организма, что приводит к снижению антиокислительной способности тканей. Это подтверждает достоверное ($p < 0,05$) снижение содержания SH-групп, гемоглобина, глутатиона, гаптоглобина и активности ферментов, принимающих участие в антирадикальной защите (пероксидаза, каталаза, глутатионпероксидаза) во всех группах больных (табл. 1).

Таким образом, наши исследования доказывают, что в основе патогенетических механизмов развития ХАИ лежит оксидантный стресс, что проявляется интенсификацией процессов ПОЛ и истощением системы антирадикальной защиты организма, с последующими структурно-функциональными изменениями биомембран.

Установлено изменение соотношения фракций фосфолипидов мембран эритроцитов (табл. 2).

Результаты исследования выявили, что в условиях ХАИ происходит изменение структурного рас-



Рис. 4. Показатели состояния СРО липидов у больных с ХАИ

Т а б л и ц а 1
Состояние антиоксидантной системы у больных с ХАИ (M ± m)

Показатель	Больные с ХАИ (n = 47)	Контрольная группа (n = 30)
SH-группы, мг%	53,6 ± 1,7*	67,4 ± 1,3
Глутатион, мг%	5,45 ± 0,34*	8,30 ± 0,56
Гаптоглобин, г/л	0,79 ± 0,10*	1,50 ± 0,08
Глутатион-пероксидаза, ММ ГSH /1 г Нb	46,80 ± 1,13*	56,14 ± 1,70
Каталаза, кат. число	0,60 ± 0,02*	0,950 ± 0,013
Пероксидаза, с	7,70 ± 0,20*	6,40 ± 0,23

* Различия по сравнению с контрольной группой статистически значимы (p < 0,05).

Т а б л и ц а 2
Изменение фракций фосфолипидов в эритроцитах у больных с ХАИ (M ± m), процент от общего количества

Группа	ФЭА	ФХ	СМ	ФС	ЛФЭА	ЛФХ	ФИ	КЛ
ХАИ	26,0 ± 1,5	41,6 ± 1,3*	13,5 ± 0,8*	10,3 ± 1,4	5,8 ± 0,9*	5,6 ± 0,7*	5,0 ± 0,3*	0,70 ± 0,01*
Контрольная	24,6 ± 1,3	36,3 ± 1,8	16,4 ± 1,2	8,6 ± 0,8	1,4 ± 0,3	1,3 ± 0,4	6,9 ± 0,4	0,35 ± 0,01

* Различия по сравнению с контрольной группой статистически значимы (p < 0,05).

пределения фосфолипидов мембран эритроцитов. Так, обнаружены динамические нарушения в виде повышения фракций ФХ, ЛФХ, ЛФЭА, КЛ и снижения СМ. Практически не нарушался уровень ФС, ФЭА, ФИ, хотя их процентное содержание было несколько выше у больных с ХАИ. Отмечено значительное повышение в спектре фосфолипидов лизоформ и снижение СМ и ФИ в мембранах эритроцитов, что является характерной структурно-метаболической перестройкой мембраны при стимуляции свободнорадикальной патологии. Повышение уровня фракций, содержащих холин, указывает на увеличение вязкости липидной компоненты мембран, что приводит к уменьшению скорости окислительных ферментных реакций и снижению чувствительности рецепторов к гормонам и нейромедиаторам, нарушению внутриклеточного метаболизма. Учитывая, что важнейшая функция фосфолипидов — структурная, можно предположить увеличение метаболических проявлений этих нарушений.

Данные нашего исследования показывают, что во всех группах больных при ХАИ происходит метаболическая перестройка нейромедиаторных систем возбуждения и торможения, которые, как известно, направлены на обеспечение гомеостатической функции организма. Результаты исследования нейромедиаторных аминокислот — таурина, аспарагина, глутамина, глицина — в сыворотке крови больных при ХАИ свидетельствовали о сниже-

нии содержания как тормозных нейромедиаторных аминокислот (глицин, таурин), так и стимулирующих возбуждающие процессы в организме (глутамин, аспарагин) (рис. 5). Отмеченные изменения в большей мере касались больных 3-й группы.

Проведенные клинико-биохимические исследования выявили, что в основе нарушений функции нервной системы лежит стимуляция СРО липидов, истощение антиоксидантной системы, нарушение окислительного фосфорилирования и биоэнергетического гомеостаза, которые в части

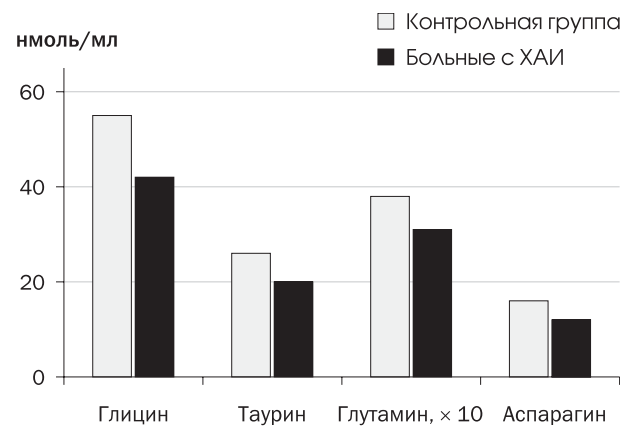


Рис. 5. Содержание нейромедиаторных аминокислот у больных с ХАИ

структурних одиниць викликають тканеву гіпоксію, а внаслідок — дистрофічні та деструктивні зміни.

Таким образом, особенностью энцефалопатического синдрома при ХАИ является формирование хронической цереброваскулярной недостаточности (в патогенетическом оформлении которой, по данным дополнительных инструментальных и биохимических методов обследования, определенную роль играют токсико-дисметаболические, гипоксические, вазомоторные, дисциркуляторные, гипертензионные и другие механизмы дезрегуляции) с объективизируемой органической неврологической симптоматикой (атактические нарушения, пирамидная недостаточность, цефалгический синдром и др.) и выраженной эмоционально-вегетативной дисфункцией, в основе которых лежат атрофические процессы в коре головного мозга.

Положительным эффектом при применении предложенной терапии было уменьшение жалоб астенического симптомокомплекса. Так, повышение работоспособности, улучшение внимания, концентрации, памяти отмечали 69 % больных, особенно в 1-й группе. Жалобы на общую слабость уменьшились на 58 %, что было характерно для всех групп обследуемых. Нормализацию сна отметили 48 % пациентов.

Сложные интегративные функции мозга, требующие четкой координации деятельности различных корковых областей, восстановить непросто. Это подтверждалось стойким нарушением памяти, умственной работоспособности, быстрой утомляемостью и истощением внимания у 63 % обследованных лиц 2-й и 3-й групп. Динамика частоты наиболее характерных жалоб имела тенденцию к снижению. Уменьшение интенсивности головной боли («голова стала легче, светлее») отмечали все больные. Такие симптомы, как головокружение, шум в ушах, исчезли или значительно уменьшились у 58 % больных. Лечение способствовало улучшению статичности и координации, уменьшению или исчезновению тремора пальцев рук, век. Изменения в веге-

тативной сфере имели положительную тенденцию у всех обследованных больных. Уменьшились частота и интенсивность пароксизмов. В результате комплексного лечения в большинстве случаев отмечена незначительная положительная динамика основных нейротрофических функций.

Таким образом, субъективные исследования у больных с ХАИ показали, что у больных всех групп имелись жалобы, частота которых значительно снизилась после проведенного лечения. Это подтвердили и данные дополнительных методов обследования. ЭЭГ-данные у больных с ХАИ на фоне проводимой терапии указывали на раннюю нормализацию пароксизмальной активности головного мозга по сравнению с больными, которые получали традиционную терапию (рис. 6).

Применение терапии способствовало восстановлению физиологических ритмов при наличии их зональных различий у больных с ХАИ (рис. 7), что проявлялось увеличением амплитуды α -ритма.

Таким образом, по данным клинических и нейрофункциональных исследований, на фоне проведенного лечения отмечена положительная динамика во всех группах больных. Наилучшие показатели восстановления нарушенной функции нервной системы были у больных первой группы, что свидетельствует о менее значимых органических изменениях со стороны как периферической, так и центральной нервной системы, а также о метаболически адаптированном и патогенетически обоснованном лечении данной группы больных. Более резистентными изменения оставались у больных 3-й группы.

Подтверждением правильности выбора тактики терапии была динамика биохимических показателей, которая имела положительную направленность во всех изученных нами звеньях патогенеза ХАИ. По результатам исследований практически во всех случаях установлено повышение уровня антиокислительной способности тканей организма. О данном явлении мы судили по содержанию SH-групп, глутатиона, гаптоглобина,



Рис. 6. Электроэнцефалограмма больного Б. в динамике лечения

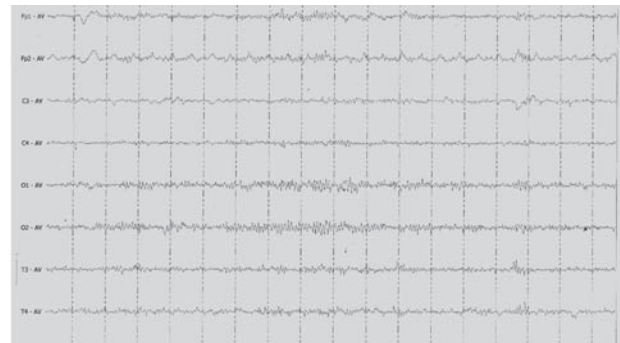


Рис. 7. Электроэнцефалограмма больного С. в динамике лечения

Т а б л и ц а 3
Состояние оксидантной и антиоксидантной систем при ХАИ в динамике лечения (M ± m)

Группа	БХЛ, импульсы/с	ДК, нмоль/мл	МДА, нмоль/мл	Общие липиды, г/л	SH-группы, мг%	Глутатион, мг%	Гаптоглобин, г/л
Контрольная	1126,3 ± 70,4	2,20 ± 0,28	1,15 ± 0,20	3,60 ± 0,25	67,4 ± 1,3	8,30 ± 0,56	1,50 ± 0,008
1-я	1290,3 ± 80,4*	2,30 ± 0,40	1,40 ± 0,27	3,80 ± 0,20	58,1 ± 1,4*	6,40 ± 0,35*	1,20 ± 0,06*
2-я	1451,2 ± 90,4*	2,50 ± 0,32	1,60 ± 0,30	3,90 ± 0,40	55,4 ± 1,6*	5,90 ± 0,28*	1,10 ± 0,07*

* Различия по сравнению с контрольной группой статистически значимы ($p < 0,05$).

Т а б л и ц а 4
Изменение фракций фосфолипидов в эритроцитах после лечения (M ± m)

Группа	ФЗА	ФХ	СМ	ФС	ЛФЗА	ЛФХ	ФИ	КЛ
Контрольная	24,6 ± 1,3	36,3 ± 1,8	16,4 ± 1,2	8,6 ± 0,8	1,40 ± 0,03	1,30 ± 0,20	6,9 ± 0,4	0,35 ± 0,07
1-я	25,3 ± 1,2	37,6 ± 1,4*	14,4 ± 1,2	8,2 ± 0,9	1,30 ± 0,30	1,60 ± 0,01*	7,4 ± 0,6	0,30 ± 0,06
2-я	18,3 ± 1,7*	40,4 ± 1,5*	12,7 ± 1,9	7,0 ± 0,8	1,80 ± 0,06*	1,80 ± 0,15*	6,5 ± 0,3	0,56 ± 0,03*
3-я	19,4 ± 0,8*	44,5 ± 1,2*	12,3 ± 1,5	6,9 ± 0,5	2,20 ± 0,04*	2,30 ± 0,04*	7,2 ± 0,5	0,70 ± 0,04*

* Различия по сравнению с контрольной группой статистически значимы ($p < 0,05$).

ДК, МДА, интенсивности БХЛ плазмы. Положительная направленность динамики показателей состояния оксидантно-антиоксидантной системы, ОВП и биоэнергетического гомеостаза, улучшение общего состояния организма установлены у больных всех групп на фоне проводимой патогенетически обоснованной и метаболически адаптированной терапии (табл. 3).

Изучение состояния оксидантной и антиоксидантной систем не выявило в динамике лечения в сыворотке крови повышенного количества МДА, ДК, перекисей, гидроперекисей, свободных радикалов, однако в крови наблюдали снижение содержания SH-групп. Такое распределение свойственно напряжению антиоксидантной системы, но не ее истощению, о чем свидетельствует увеличение БХЛ плазмы.

Определение фракций фосфолипидов в эритроцитах у больных показало, что более значительные изменения в сторону стабилизации мембран эритроцитов происходили в 1-й группе, менее существенные — в 3-й группе в динамике после лечения (табл. 4). Вместе с тем, во всех группах наблюдали повышение уровня лизоформ фосфолипидов, более твердых менее текучих фракций. Это указывает на стимуляцию СРО липидов под воз-

действием алкогольной интоксикации и устойчивые патологические изменения, произошедшие в организме, что требует более длительного лечения данной категории больных.

Выводы

Проведенное комплексное обследование показало, что при коррекции неврологических нарушений, вызванных ХАИ, необходимо учитывать патогенетические механизмы их развития, клиническую картину, длительность злоупотребления алкоголем, данные дополнительных методов обследования и применять дифференцированный подход к выбору терапевтических средств с включением в схему лечения препаратов полифакторного действия — Актовегина и Цераксона. Благодаря уникальным свойствам Цераксон и Актовегин проявляют клиническую эффективность относительно широкого круга патологических состояний нервной системы не только сосудистого нейродегенеративного и инфекционного, но и токсического генеза, что способствует более быстрому восстановлению неврологических функций пациента и его социальной адаптации. Это имеет важное медицинское и социальное значение при реабилитации больных с хроническим алкоголизмом и их лечении.

Литература

1. Аметов А.С., Дадаева Е.Е., Строков И.А. и др. Актювегин в лечении заболеваний центральной и периферической нервной системы // Русск. мед. журн.— 2007.— Т. 15, № 24.— С. 1824—1827.
2. Бурчинский С.Г. Комплексная нейропротекция при ишемическом инсульте: фармакологическое обоснование клинической эффективности // Укр. неврол. журн.— 2007.— № 3.— С. 65—70.
3. Бурчинский С.Г. Нейропротекция как комплексная фармакотерапевтическая и фармакопрофилактическая стратегия // Therapia.— 2008.— № 2.— С. 53—56.
4. Волошин П.В., Мінко О.І., Лінський І.В. та ін. Епідеміологічна ситуація, що склалася внаслідок розповсюдження залежності від психоактивних речовин в Україні // Укр. вісн. психоневрол.— 2001.— Т. 9, вип. 3 (28).— С. 7—9.
5. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы патохимии.— СПб: Элбис-СПб, 2000.— 688 с.
6. Цыганенко А.Я., Жуков В.И., Сокол К.М. и др. Структурно-метаболические механизмы формирования атеросклероза.— Белгород: ООО «Полисинтез», 2001.— 523 с.

О.О. ТЕСЛЕНКО

Харківський національний медичний університет

Клініко-діагностичні та терапевтичні особливості
алкогольної енцефалопатії

Досліджено клініко-патогенетичні механізми розвитку неврологічних порушень унаслідок зловживання алкоголем, а також можливість використання визначених особливостей для оптимізації лікувального процесу. Охарактеризовано основні клінічні неврологічні синдроми, вивчено патогенетичні механізми формування неврологічних порушень шляхом оцінки стану біоелектрогенезу головного мозку, структурних змін головного мозку, стану вільнорадикального окиснення ліпідів, антиоксидантної системи, динаміки пулу амінокислот, структурних змін мембрани клітини. Оптимізовано схеми лікування із застосуванням препаратів поліфакторної дії — Актювегіну і цитиколіну (Цераксону). Показано позитивну динаміку основних клініко-біохімічних показників під впливом проведеної терапії.

Ключові слова: синдром залежності від алкоголю, клініко-біохімічні показники, динаміка, Актювегін, цитиколін.

O.A. TESLENKO

Kharkiv National Medical University

Clinical diagnostic and therapeutic features
of alcohol encephalopathy

The clinical pathogenetic mechanisms of neurological disorders development due to the alcohol abuse have been investigated. The possibilities of defined features application to improve treatment regimen are outlined. The basic clinical neurological syndromes and their features as well as the main pathogenetic mechanisms of the formation of neurological disorders have been revealed by means of estimation of brain bioelectrogenesis, brain structural changes, free radical lipid oxidation state, antioxidant system, free aminoacids pool dynamics, cell membrane structural changes. The treatment regimens with the use of the prophylactic drugs, namely, Actovegin and citicoline have been optimized. Besides, the positive dynamics of the basic clinical biochemical parameters under the influence of the treatment has been demonstrated.

Key words: alcohol dependency syndrome, clinical biochemical parameters, dynamics, Actovegin, citicoline. □