



УДК 616.89-008.441.33-08

В. С. Бітенський, Е. В. Мельник, О. І. Панайотов, К. В. Аймедов

КІНДЛІНГ У ПАТОГЕНЕЗІ НАРКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Одеський державний медичний університет

Вступ

Проблема терапії психічних і наркологічних захворювань безпосередньо пов'язана з проникненням у причини та суттєвість цих розладів. Успішне дослідження етіопатогенетичних механізмів хвороби перетворює пошук адекватних заходів терапії зі сліпої емпірики на обґрунтовані перспективні наукові дослідження.

У більшості психічної, у тому числі і наркологічної, захворюваності відповідальність за розвиток патології лежить не на конкретному, нехай і надінтенсивному стресовому впливі, що призводить до одномоментного зриву адаптації, а на низці допорогових за своєю силою стресових впливів, що спричиняють розвиток патологічного процесу за типом кіндлінг-ефекту.

Кіндлінг-ефект полягає в тому, що різні неспецифічні подразнення (хімічні, механічні, психологічні та ін.) впливають на певні функціональні структури головного мозку і, ніби накопичуючись там до надпорогового рівня, призводять до розрядки (kindling — розпалювання), у вигляді судомних або еквівалентних психопатологічних розладів [1].

У 1978 р. Ballenger і Post запропонували модель кіндлінгу для розуміння патогенезу алкогольного абстинентного синдрому, а в 1984 р. вони запропонували детально розроблену кіндлінг-модель алко-

голізму. Суть її полягає в тому, що під час повторних абстинентних станів систематично повторюється стимуляція лімбічних структур, внаслідок якої виникає процес кіндлінгу. Посилюється реакція цих структур, ускладнюється симптоматика абстинентного синдрому, виникає і поступово стабілізується епілептиформна активність з фокусом у гіпокампі і в мигдаликах, яка розповсюджується і на інші відділи мозку і зберігається поза абстинентних станів. З'явилися праці, що показують необхідність застосування антиконвульсантів як для профілактики розвитку судомного синдрому при проведенні повторних дезінтоксикаційних заходів при алкоголізмі, так і для зниження патологічного потягу до алкоголю [2].

У якості одного з варіантів кіндлінгу розглядаються психозоподібні поведінкові порушення [3–5], в основі яких є гіперактивність дофамінергічної системи мозку і які виникають внаслідок повторного застосування дофаміноміметиків (кокаїну, амфетаміну) або електростимуляції структур мезолімбічного дофамінового шляху («дофамінергічний кіндлінг») [6; 7].

Необхідно відмітити, що мезолімбічний дофаміновий шлях є ключовою ланкою активаційної системи мозку, що відіграє одну з провідних ролей у патогенезі психічних за-

хворювань і яку назвали активаційною системою тому, що реакція активації на електроенцефалограмі (ЕЕГ) є основним показником її функціонування [8]. Тому закономірно очікувати на відображення механізмів кіндлінгу у функціонуванні активаційної системи мозку і, отже, у симптоматиці психічних розладів. Найбільш показові прояви кіндлінгу в динаміці психічних захворювань, у клінічній картині яких домінують позитивні синдроми (тривога, психомоторне збудження, галюцинації, марення), які свідчать про гіперфункцію активаційної системи мозку, — тривожних розладів, психозів при наркологічних захворюваннях, маніакально-депресивному психозі (МДП). У всіх випадках спочатку ми спостерігаємо етап підпорогових, з точки зору клініки, епізодів появи позитивної симптоматики з підвищенням рівня активності мозку.

Однак невивченою залишається участь механізмів кіндлінгу в початкових етапах захворювань, зокрема, при формуванні патологічної залежності від психоактивних речовин. Для уточнення можливості участі кіндлінгу у процесі формування патологічної залежності від психоактивних речовин були обстежені пацієнти з найбільш поширеними наркологічними захворюваннями: патологічною залежністю від нікотину, алкоголю, опіатів.



Психологічні ефекти нікотину, алкоголю, опіатів пов'язані з виділенням дофаміну в дофамінових нейронах мезокортиколімбічного шляху як відповідь на сигнали з боку активованих рецепторів (опіатних, ГАМК-БД, нікотинних) [9]. Так, зі стимуляцією мезолімбічної дофамінової системи мозку і десенситизацією нікотинних рецепторів пов'язують адиктивні механізми нікотину [10]. При тривалому (хронічному) тютюнопалінні формується патологічна залежність від нікотину з супровідним синдромом відміни [11].

Матеріали та методи дослідження

За допомогою анкетного, клінічного, експериментально-психологічних (шкала тривоги Тейлор, методика суб'єктивної диференційованої оцінки самопочуття, активності, настрою САН), інструментального (комп'ютерна ЕЕГ) методів було обстежено чоловіків: 85 осіб з епізодичним тютюнопалінням (1-ша група) і 78 з патологічною залежністю від нікотину (2-га група). Групи були однакові за віком і станом здоров'я.

За допомогою анкетного методу визначали частоту і тривалість епізодичного тютюнопаління до формування залежності, тому що режим і параметри діючих стимулів мають істотне значення в механізмі кіндлінгу. Для виключення впливу часового фактора порівняння проводили між чоловіками 2-ї групи і особами, що епізодично вживають нікотин без патологічної залежності від нього з аналогічною тривалістю тютюнопаління віком (14,8±5,6) року. Це 40 осіб, які утворили групу 1а. Для визначення, чи є дія нікотину випадковою, додатково за допомогою означених вище методів було обстежено 50 здорових волонтерів, що епізодично вживають алкоголь; 30 осіб, які епізодично вживають опіа-

ти (без ознак фізичної залежності); 50 хворих на алкоголізм і 50 хворих на опійну наркоманію.

Динаміку активаційних процесів вивчали на основі цифрового аналізу 16-канальних електроенцефалограм (програма DX-3000), записаних:

1) у стані неспання з закритими очима;

2) у стані неспання при функціональній пробі з відкриванням очей;

3) на висоті ейфорії після прийому нікотину (з закритими очима);

4) на висоті ейфорії після прийому нікотину при функціональній пробі з відкриванням очей.

Аналізували такі характеристики: а) вклад альфа- і бета-частотних діапазонів поканально у відсотках (індекс); б) амплітуду хвиль альфа- і бета-частотних діапазонів поканально у мікрвольтах. За відношенням бета-індексу до альфа-індексу обчислювався коефіцієнт активації (КА) [12].

Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що у представників 2-ї групи період з початку паління до формування патологічної залежності становив у середньому (2,8±0,8) року з середньою кількістю паління сигарет/цигарок (18,2±4,4) штук на добу, тимчасом як у групі 1а середня кількість паління тютюнових виробів на добу вірогідно менша — 6,0±4,2. Цікаво, що аналіз патернів паління у прямих родичів-чоловіків показує аналогічний характер паління і становлення патологічної залежності або існують генетично спадкові якості нервової системи, що сприяють формуванню патологічної залежності при інших однакових умовах.

У (82,1±4,3) % обстежених з тютюнопалінням абстинентний синдром клінічно проявлявся у вигляді симптомів, що свідчать про збільшену акти-

вацію організму: неспокою, тривожності з порушенням ефективності діяльності, роздратованості, дисфорії, безсоння, труднощі з концентрацією уваги, вегетативних ознак гіперактивності організму (підвищення частоти пульсу, частоти дихання та ін.), потягу до нікотину, — які розвивалися протягом 24 год від закінчення паління і зберігалися в середньому протягом (3,5±1,7) діб. Синдром відміни у всіх обстежених 2-ї групи призводив до значного порушення функціонування у різних галузях діяльності (професійної, сімейної, соціальної).

Вищенаведенні закономірності об'єктивізуються за допомогою комп'ютерної ЕЕГ. В осіб без патологічної залежності дія нікотину призводить до десинхронізації біоритмів мозку (вірогідне зменшення альфа-індексу до 88,9 % від фону і зростання бета-індексу до 108,2 % від фону, зниження амплітуди хвиль альфа-діапазону до 71,9 % від фону і бета-діапазону до 88,3 % від фону) трохи менше вираженої, ніж реакція розплющування очей; КА зростає з 0,7±0,01 до 0,85±0,01 ($P<0,05$). Розплющування очей на фоні дії нікотину спричинює подальшу редукцію альфа-ритму (зниження альфа-індексу до 70,1 % від фону і амплітуди альфа-хвиль до 60,8 % від фону) і незначну редукцію бета-діапазону — зниження бета-індексу до 105,0 % від фону і амплітуди бета-хвиль до 93,7 % від фону; КА зростає до 1,05±0,01 ($P<0,05$).

В осіб з патологічною залежністю при синдромі відміни спостерігався підвищений рівень активності мозку у вигляді явищ десинхронізації ЕЕГ (вірогідно більш низькі, ніж у нормі, амплітуда альфа- і бета-хвиль, знижений альфа-індекс і підвищений бета-індекс), що можна пояснити вираженим станом потреби (потягом до нікотину), який при



всіх видах потреб супроводжується високим рівнем активності. Прийом нікотину на цьому фоні призводить до явищ синхронізації (зростання представництва амплітуди альфа-хвиль, зменшення бета-індексу) і зменшення КА з $1,12 \pm 0,02$ у фоні до $0,97 \pm 0,02$, що свідчить про насичення потреби. Про специфічність даної реакції свідчить протилежна зміна характеристик ЕЕГ, що супроводжують реакцію активації при відкриванні очей на фоні синдрому відміни (редукція амплітуди та індексу альфа-хвиль). При цьому КА не змінювався і дорівнював $1,12 \pm 0,02$, тобто зберігався підвищений рівень активності мозку. Відкривання очей на фоні прийому нікотину призводило до спотвореної реакції активації: відзначалася характерна для реакцій активації редукція індексу й амплітуди хвиль альфа-діапазону, зменшення амплітуди хвиль бета-діапазону, але бета-індекс скорочувався до нормальних значень, а КА при цьому незначно підвищувався ($1,00 \pm 0,02$).

Порівняння отриманих даних з результатами проведених експериментально-психологічних методик показало, що зростання рівня активації при епізоді паління супроводжується зниженням рівня тривоги і підвищенням настрою, активності, тимчасом як високі рівні активації мозку при синдромі відміни корелюють з високим рівнем тривоги, активності та низьким рівнем настрою і самопочуття. Зменшення рівня активації після прийому нікотину відновлювало нормальні показники, тобто нікотин, як і інші психоактивні речовини, має здатність модулювати активність головного мозку.

Отже, спостерігаються виражені ознаки активації мозку, які виникають спочатку епізодично і менш виразно (при епізодах паління), а потім і протягом певного часу з клінічно

більшим ступенем вираженості (синдром відміни), що відповідає основному принципу кіндлінгу: певна кількість підпорогових стимуляцій з подальшим «розпалюванням» у даній функціональній системі. Про участь механізмів кіндлінгу у формуванні патологічної залежності від нікотину свідчить наявність певного режиму і тривалості ніотинової стимуляції до появи «розпалювання» — гіперфункції активаційної системи мозку, що є в основі синдрому відміни і яка зникає при повторному прийомі нікотину. З цієї точки зору, другу стадію нікотинізму можна розглядати як постійний кіндлінг, прояви якого зникають при повторному палінні, яке, в свою чергу, підтримує існування кіндлінгу.

Важливою рисою кіндлінгових моделей є те, що у віддаленому періоді після закінчення стимуляції (до 6 міс і більше) у тварин виникають спонтанні прояви кіндлінгу. Подібні явища, добре відомі наркологам, ми спостерігали в обстежених, у яких через кілька місяців після спроби припинити паління без вагомої причини виникали прояви синдрому відміни, так званий псевдоабстинентний синдром.

Аналогічні закономірності простежуються при вивченні пацієнтів з патологічною залежністю від алкоголю і опіатів. Так, обстеження 50 здорових волонтерів, що епізодично вживають алкоголь; 30 осіб, що епізодично вживають опіати (без ознак фізичної залежності); 50 хворих на алкоголізм і 50 хворих на опійну наркоманію показало, що в осіб без патологічної залежності епізодична дія алкоголю і опіатів призводить до десинхронізації біоритмів мозку (вірогідне зменшення альфа-індексу до 88,9 % від фону і зростання бета-індексу до 108,2 % від фону, зниження амплітуди хвиль альфа-діа-

пазону до 71,9 % від фону і бета-діапазону до 88,3 % від фону) ($P < 0,05$). В осіб з патологічною залежністю при синдромі відміни спостерігався постійно підвищений ($P < 0,05$) рівень активності мозку у вигляді явищ десинхронізації ЕЕГ, що можна пояснити вираженим станом потреби (потягом до речовини, що спричинила залежність), яке при всіх видах потреб супроводжується високим рівнем активності.

Висновки

Отже, ознаки активації мозку, які виникають спочатку епізодично і менш виражені (на етапі епізодичного прийому), існують протягом певного часу з клінічно більшим ступенем виразності (синдром відміни), що відповідає провідному принципу кіндлінгу: певна кількість підпорогових стимуляцій з подальшим «розпалюванням» у даній функціональній системі. На користь участі механізмів кіндлінгу в формуванні патологічної залежності від психоактивних речовин свідчить наявність певного ритму та тривалості стимуляції (прийому нікотину, алкоголю, опіатів) до появи «розпалювання» — гіперфункції активаційної системи мозку, що лежить в основі синдрому відміни і припиняється після повторного прийому ейфоризувальних речовин. Суттєво, що в даному разі пацієнти часто використовують інші, ніж ті, що сформували залежність, психоактивні речовини, що підтверджує неспецифічність кіндлінгу і пояснює високу ефективність замісної терапії.

На основі отриманих даних можна погодитися з положенням про те, що кіндлінг — це процес, який забезпечує поступове підвищення збудження мозку [4] і є патогенетичною основою формування патологічної залежності від психоактивних речовин.



ЛІТЕРАТУРА

1. Шандра А. А., Годлевский Л. С., Брусенцов А. И. Киндлинг и эпилептическая болезнь. — Одесса: Астропринт, 1999. — 276 с.
2. Альтшуллер В. Б. Антikonвульсанты как средство подавления патологического влечения к алкоголю. — М., 1996. — 14 с.
3. Adamec R., Shallow T. Rodent anxiety and kindling of the central amygdala and nucleus basalis // *Physiol. Behav.* — 2000. — Jul. 1. — N 70 (1-2). — P. 177-187.
4. Adamec R. E. Evidence that limbic neural plasticity in the right hemisphere mediates partial kindling induced lasting increases in anxiety-like behavior: effects of low frequency stimulation (quenching?) on long term

potentiation of amygdala efferents and behavior following kindling // *Brain Res.* — 1999. — Aug 21. — Vol. 839 (1). — P.133-152.

5. Russell P. S., John J. K. Self-injurious behaviour: a kindling phenomenon? // *Pediatr Rehabil.* — 1999. — Jan-Mar. — Vol. 3 (1). — P. 1-4.

6. Inhibition of amygdaloid kindling by chronic pretreatment by cocaine or metamphetamine / M. Sato, T. Tomada, M. Hikasa, S. Otsuki // *Epilepsia.* — 1980. — Vol. 21, N 2. — P. 497-507.

7. Kraus J. E. Sensitization phenomena in psychiatric illness: lessons from the kindling model // *J. Neuro-psychiatry Clin. Neurosci.* — 2000. — Summer. — N 12 (3). — P. 328-343.

8. Оленев С. Н. Конструкция мозга. — М.: Медицина, 1987. — 208 с.

9. Herz A. Neurobiological principles of drug dependence. Exemplified by opioids and psychostimulants // *Nervenarzt.* — 1995. — Vol. 66. — Suppl. 1. — P. 3-14.

10. Balfour D. J. Neural mechanisms underlying nicotine dependence // *Addiction.* — 1994. — Vol. 89, N 11. — P. 1419-1423.

11. Stolerman I. P., Shoaib M. The neurobiology of tobacco addiction // *Trends in Pharmacological Sciences.* — 1991. — Vol. 12. — P. 467-473.

12. Джебраилова Т. Д. Восприятие и воспроизведение временных интервалов у лиц с разными характеристиками альфа- и бета-ритмов // *Физиол. человека.* — 1995. — Т. 21, № 4. — С. 86-91.

УДК 616-009.7.021.1:615.211

Ю. О. Безсмертний

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНА ФАРМАКОТЕРАПІЯ ФАНТОМНО-БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ

Український державний НДІ реабілітації інвалідів

Терапія фантомно-больового синдрому залишається одним із складних завдань у клініці болю [5–7]. Актуальність цієї проблеми зумовлена збільшенням кількості пацієнтів з фантомно-больовим синдромом після ампутації кінцівки, що пояснюється зростанням кількості пацієнтів із судинними захворюваннями та потерпілих у локальних воєнних конфліктах [4].

Сучасні концепції фантомно-больового синдрому пов'язують із морфофункціональними змінами як в периферично травмованому нерві, так і в центральних нейрональних структурах [1; 3]. Виникнення фантомного болю зумовлено формуванням у структурах ноцицептивної системи генераторів патологічно підсиленого збудження (ГППЗ), які є агрегатами гіперактивних клітин, що порушують інтегративну діяльність нейронів і розвивають тривалу самопідтримувальну активність. Ушкодження периферичних нервів спри-

чинює дегенерацію первинних терміналів і трансинаптичну смерть нейронів дорсального рогу з подальшим заміщенням їх гліальними клітинами, які, підвищуючи концентрацію позаклітинного калію, також сприяють утворенню ГППЗ [2]. Поряд з цим дефіцит гальмування, який виникає при ушкодженні нервів, пов'язують зі зниженням кількості опіатних рецепторів у дорсальних рогах спинного мозку і зі збільшенням вивільнення «збуджувальних» амінокислот (аспартату та глутамату) — у відповідних сегментах спинного мозку. Активуючи N-метил-D-аспартатні (NMDA) та не NMDA рецептори, «збуджувальні» амінокислоти сенситизують ноцицептивні нейрони задніх рогів і підвищують їх збудливість [8; 9]. Внаслідок цього відбувається гіперактивація нейронів як сегментарних, так і супрасегментарних рівнів болевідної системи, що свідчить про формування патологічної алгічної системи, яка є

патофізіологічною основою розвитку фантомно-больового синдрому.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 109 хворих, які скаржилися на фантомний біль. У 66 з них фантомний синдром поєднувався з місцевим. Після ампутації у 42,7 % пацієнтів була судинна патологія, в 29,7 % — травма, в 10,3 % — ускладнення цукрового діабету. Тривалість больового синдрому коливалась від 1 міс до 21 року. Більшість хворих раніше неодноразово проходили курс стаціонарного лікування з приводу фантомно-больового синдрому.

Вивчення суб'єктивних ознак та клінічного перебігу фантомного болю дозволило виявити різноманітність його проявів. Так, у 18 хворих він супроводжувався головним болем, у 13 — болем в ділянці серця, у 5 — підвищеною пітливістю, у 3 — утрудненим диханням, в одному випадку —

