

МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

УДК: 616.89-008.441.13.838.001:615.45

КУБАЕВ Рустам Муродуллаевич

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И
ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ХРОНИЧЕСКОГО АЛКОГОЛИЗМА ПРИ
ПОСЛЕДСТВИЯХ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ
ТРАВМЫ**

5A720119 – НАРКОЛОГИЯ

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание академической степени магистра по наркологии

Научный руководитель:

к.м.н., доц. Велиляева А.С.

САМАРКАНД 2015

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1. Течение хронического алкоголизма ассоциированного с последствиями черепно-мозговой травмы	5
1.2. Патофизиологические, нейромедиаторные изменения при алкоголизме ассоциированного с последствиями черепно-мозговой травмы	8
1.3. Клинико-психопатологические особенности хронического алкоголизма ассоциированного с последствиями черепно-мозговой травмы.....	23
1.4. Прогностические критерии течения хронического алкоголизма ассоциированного с последствиями черепно-мозговой травмы	31
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Общая характеристика клинического материала	35
2.2. Характеристика методов исследования	39
Глава 3. КЛИНИКО - ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ АЛКОГОЛИЗМОМ АССОЦИИРОВАННОГО С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ	
3.1.Клинико-диагностические особенности хронического алкоголизма ассоциированного с последствиями ЧМТ в абстинентном стадии.....	45
3.2. Клинико-диагностические особенности хронического алкоголизма ассоциированного с последствиями ЧМТ в постабстинентной стадии...53	
3.3. Клинико-диагностические особенности хронического алкоголизма ассоциированного с последствиями ЧМТ в стадии ремиссии.....	57
3.4. Прогностические критерии течения хронического алкоголизма с последствиями ЧМТ.....	60

3.4.1. Исследование уровня тревожности	63
3.4.2. Исследование показателей когнитивных функций	66
3.4.3. Показатели клинической электроэнцефалографии	67
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	70
ВЫВОДЫ	71
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	71
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	78

ВВЕДЕНИЕ

Медико-социальная значимость изучения алкогольной зависимости, формирующейся у лиц на фоне последствий черепно-мозговой травмы, обусловлена целым рядом причин. Прежде всего, следует иметь в виду высокую распространенность данной коморбидной патологии. Результаты многочисленных исследований показывают, что у лиц, страдающих последствиями черепно-мозговой травмы в 2-3 раза чаще встречаются различные формы зависимости от психоактивных веществ (ПАВ). Почти у 25% пациентов с последствиями ЧМТ на протяжении жизни отмечаются симптомы, позволяющие диагностировать злоупотребление алкоголем или алкогольную зависимость (Kulka R.A., Hough R.L., Jordan B.K., 2009). При этом необходимо добавить, аффективные нарушения встречаются у данного контингента больных алкоголизмом в 80-85%, а среди них когнитивные проявления у 97,5 %, очаговой неврологической симптоматикой и затяжным и трудно курабельными вариантами течения. (Дмитриева Т.Б., 2009). Сложность патогенеза травматической болезни головного мозга определяется тем, что отдаленный период ЧМТ не является периодом «покоя», а представляет динамический процесс, приводящий при неблагоприятных условиях к наступлению декомпенсации состояния больных (Макаров А.Ю., 2002; Юдельсон Я.Б., 2012). Патологические процессы, характеризующие последствия ЧМТ, у 70-75% пострадавших приобретают затяжное и прогрессирующее течение, формируя различные варианты течения аффективных нарушений, ведущие в последствии к алкоголизации. По результатам исследований известно, что от 62 до 91% больных с последствиями черепно-мозговой травмы отвечают диагностическим критериям хотя бы еще одного заболевания по DSM-4, а у 35% обнаружено 2 заболевания по DSM-4 (Mc Farlane A.C., 2000). Вместе с тем не были изучены особенности формирования и закономерности течения зависимости от алкоголя, что обуславливает высокую значимость и

актуальность темы исследования. Коморбидность течения данной патологии зависит от взаимодействия трех факторов: характера и тяжести черепно-мозговой травмы, индивидуальных характеристик и особенностей реабилитации последствий ЧМТ (Green B.L., 1992). Учитывая частоту ЧМТ во всем мире высокие цифры распространенности аффективных расстройств среди последствий ЧМТ, можно сделать вывод о том, что масштабы наркологической патологии, коморбидной с последствиями черепно-мозговой травмы, в абсолютных и долевыми значениями весьма высоки. Вместе с тем, особенности формирования и закономерности течения зависимости от алкоголя изучены не достаточно, что дополнительно подчеркивает высокую значимость и актуальность темы исследования.

Цель исследования: Изучить клинико-диагностические особенности хронического алкоголизма при последствиях черепно-мозговой травмы и разработать прогностические критерии течения этой коморбидной патологии.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности формирования клинической психопатологической структуры хронического алкоголизма у пациентов с последствиями черепно-мозговой травмы.
2. Изучить в сравнительном аспекте нейропсихологические, нейровизуализационные и нейрофизиологические особенности клинических проявлений алкогольной зависимости при последствиях черепно-мозговой травмы и без коморбидной патологии.
3. Разработать прогностические критерии течения алкогольной зависимости, сформировавшейся на фоне последствий черепно-мозговой травмы.

Научная новизна

В условиях Самаркандского наркологического диспансера изучена и описана динамика становления основных аффективных синдромов при алкогольной зависимости, сформировавшейся у лиц с последствиями черепно-

мозговой травмы. При исследовании выявлены влияние аффективных расстройств на становление абстинентного синдрома и ремиссии с различными вариантами последствий черепно-мозговой травмы. Разработаны основные прогностические критерии течения алкогольной зависимости, сформировавшейся у лиц с последствиями черепно-мозговой травмы.

Практическая значимость результатов исследования

Использование в клинической практике данных о возникновении, формировании и развитии психопатологических особенностей больных алкогольной зависимостью, сформировавшейся на фоне последствий черепно-мозговой травмы, позволяет обеспечить выбор дифференцированных программ комплексной терапии.

Применение разработанных основных прогностических критериев течения алкогольной зависимости, сформировавшейся у лиц с последствиями черепно-мозговой травмы позволит предотвратить хронизацию процесса. повышает эффективность их лечения, влияет на качество и продолжительность ремиссии.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Течение хронического алкоголизма ассоциированного с последствиями черепно-мозговой травмы.

Глобализация экономических процессов, захватившая цивилизованный мир, не прошла мимо такого отрицательного фактора развития человечества, каким является травматизм. По данным различных авторов 30-60% от общего травматизма приходится на особенно тяжелые формы травм черепно-мозговые травмы (ЧМТ) [1, 4, 6, 15, 20, 42, 80, 85]. По данным ВОЗ за последние 10 лет ЧМТ увеличивается в среднем на 2% в год, причем не только урбанизация влияет на ее рост, но и постоянные локальные вооруженные конфликты и неблагополучный криминогенный фон в современном обществе. Только в США ЧМТ получают ежегодно более 2 млн. людей [200], в странах Западной Европы эта цифра достигает 1,5 млн. [93, 94, 99], в России – 1,2 млн. [11, 14, 16, 28], в Белоруссии на каждые 1000 населения ЧМТ получают 6-7 взрослых и 11 детей [39, 41]. При этом ЧМТ стоит на первом месте по причинам смертности и инвалидности при травматизме, обуславливая значительные материальные затраты [10, 18, 21, 28]. По данным института Нейрохирургии АМН Украины [Морозов А.Н., 2000] летальность при тяжелой ЧМТ составила 36,6-61%. Результаты исследования И.Д.Вирозуба (1999) проведенное в г.Донецке показали, что смертность населения от ЧМТ достигала 3,14%, а летальность – 2,33%, при этом послеоперационная летальность составила 26,67% [23, 24, 53, 60, 62]. Следует отметить, что на фоне возрастающего количества ЧМТ, особенно выделяется его возрастной характер. Отмечено, что в старших возрастных категориях чаще ЧМТ получают женщины, хотя в молодом и среднем возрасте соотношение травмированных мужчин и женщин составляет 3:1 (Galbraith S.Y., 2000) [56, 58, 87, 98]. ЧМТ называют «убийцей номер один» среди лиц в возрасте 45 лет, ибо по удельному весу в летальных исходах, у этой наиболее активной и работоспособной категории населения, ЧМТ

опережает сердечно-сосудистые и онкологические заболевания [52, 58, 59, 60, 94].

Масштабы и тяжесть последствий придают проблеме ЧМТ огромное социальное и экономическое значение, включающее оказание первой помощи, восстановительную терапию и последующую реабилитацию пострадавших [85, 86]. В США только на лечение одного больного с легкой ЧМТ необходимо 2700 долларов, а расходы на лечение всех пострадавших с нейротравмой достигли в 2003 году более 3 млрд. долларов [89, 90].

В большинстве стран постсоветского пространства клинико-эпидемиологические исследования по ЧМТ проводятся нерегулярно, не отслеживается динамика развития этого сложного процесса, не давая достоверной картины данной патологии [21, 51, 53]. Тогда как в странах Восточной Европы, США, России и Украины эти исследования ведутся в рамках национальных программ [34, 45, 100, 102].

В дальнейшем многие авторы уделяли пристальное внимание исследованию влияния последствий черепно-мозговой травмы на психическое состояние и формирование алкогольной зависимости.

Е. Краепелин (1916), характеризуя травматический невроз, впервые показал, что после тяжелых психических травм могут оставаться постоянные, усиливающиеся с течением времени расстройства. Он считал, что «душевные влияния играют сравнительно небольшую роль в происхождении психогений», а ведущими являются болезненные предрасположение и стремление субъекта избежать представлений, связанных с ЧМТ (В.Г. Василевский, Г.А. Фастовцов, 2009). Было описано особое состояние, возникавшее в результате сверхсильных стрессов революционного периода - «нажитая психическая инвалидность» (П. Б.Ганнушкин, 1929). Реакции, обусловленные последствием легкой ЧМТ, стали предметом широких исследований в ходе Второй мировой войны. Это явление у разных авторов называлось по-разному: «военная усталость»,

«боевые неврозы» (R.A. Newman, 2011), «синдром напряжения» (M. Hamilton, 1972), «боевое утомление» (R.A. Newman, 1964; C. Panagoroulus, 2012) и др.». Е. А. Шевалев (1935) описывая возникновение у ветеранов первой мировой и гражданской войн «командных припадков» и реактивных депрессий спустя несколько месяцев и даже лет, назвал этот феномен «запоздалой реактивностью». С позиций учения И.П. Павлова, «запоздалая реактивность» объяснялась «нервной демобилизацией»: прекращение существовавшего в экстремальных условиях тормозящего влияния коры влечет активизацию деятельности подкорковых центров и оживление следов прежних переживаний. Запоздалые реактивные явления провоцировались стимулами, ассоциативно связанными с пережитым, или могли быть вызваны соматическим неблагополучием. П. Ф. Малкин (1944), анализируя психические расстройства у военнослужащих, лечившихся в госпиталях глубокого тыла, подсчитал, что заболевание началось у них сразу после призыва — 11,6% случаев, на фронте - в 20,1%, в эвакогоспиталях и при выписке из них - в 68,3%) наблюдений.

После Второй мировой войны (1939-1945) над этой проблемой активно работали и русские психиатры: В.Е. Галенко (1946), М.В. Соловьева (1946) и др. В 1941г. в одном из первых систематизированных исследований А. Кардинер назвал это явление «хроническим боевым неврозом». Им впервые было дано комплексное описание симптоматики: 1) возбудимость и раздражительность; 2) безудержный тип реагирования на внезапные раздражители; 3) фиксация на обстоятельствах травмировавшего события; 4) уход от реальности; 5) предрасположенность к неуправляемым агрессивным реакциям (Kardiner A., 1941). По мнению R.A. Newman (2011), «боевые неврозы» отличаются от неврозов мирного времени по крайней мере четырьмя аспектами: чрезвычайно мощными провоцирующими факторами, сопровождающимися чувством страха; их значительным разнообразием и обратимостью; важной этиопатогенетической ролью

враждебности и чувства вины; групповым характером этих расстройств. Н.Я. Коппоз (2009) считал, что термины «боевая усталость», «боевое истощение» базируются на теории «предела выносливости» (Рончевский С.П., 2011;), «барьера психической адаптации» (Александровский Ю.А., 2009). Суть этой теории в том, что стрессовое расстройство может возникнуть независимо от преморбидных личностных качеств, никто не обладает иммунитетом против стресса, у каждого существует строго индивидуальная «точка перегрузки», по достижении которой компенсаторные системы уже не выдерживают и психоэмоциональное напряжение вызывает срыв психической деятельности.

Научные споры вызывали также отсроченные формы боевых стрессовых расстройств, которые возникали спустя время, при воздействии новой, дополнительной вредности. Исследователями отмечалось, что психическая или физическая травма, послужившая толчком к их развитию, зачастую объективно незначительна и является лишь кульминационным пунктом в цепи предшествующих воздействий. Внешнее разрешение этой ситуации не приводит к редукции симптоматики.

1.2. Патофизиологические, нейромедиаторные изменения при алкоголизме ассоциированного с последствиями черепно-мозговой травмы.

По данным семейных и близнецовых исследований, а также исследований приемных детей, генетические факторы играют важную роль в развитии синдрома зависимости, аффективных и тревожных расстройств. Однако механизм такой предрасположенности остается неясным, более того, неизвестен характер наследования и степень влияния генетических факторов на риск развития этих расстройств. Полагают, что в этом случае передача наследственных признаков не подчиняется простым законам Менделя. Развитие психического расстройства обусловлено, по-видимому, мутациями

в нескольких генах, а наследование признаков в этом случае носит гораздо более сложный, плохо изученный характер.

Для понимания патогенеза алкоголизма особый интерес представляет исследование 11 хромосомы, где локализованы гены, кодирующие аминокислотную последовательность Dg-рецепторов дофамина. Выявлена определенная связь между генотипом Dg-рецепторов дофамина и риском развития алкогольной зависимости. Эти данные были получены при посмертном исследовании головного мозга больных с алкогольной зависимостью, поэтому подтвердить или опровергнуть их, используя другие методы, достаточно сложно (Gelemtner J. et al., 2007; Comings D.E. et al., 2011). Огромное количество отрицательных или противоречивых результатов, полученных в ходе семейно-генетических исследований, можно объяснить чрезвычайной сложностью и гетерогенностью симптомов и синдромов любого психического расстройства (Ackenheil M., 2009). В семьях с наследственной предрасположенностью к психическим заболеваниям очень часто диагностируют алкогольную зависимость, депрессию и паническое расстройство.

Изучение особенностей функционирования трех моноаминергических систем центральной нервной системы - норадренергической, дофаминергической и серотонинергической (Nirpius H., Ackenheil M., 2012; Анохина И.П.,. Результаты клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют, что на фоне приема некоторых лекарственных средств или химических соединений у людей и животных могут развиваться симптомы, напоминающие симптомы депрессии, тревожных расстройств или синдрома зависимости. С этой точки зрения, наиболее хорошо изучены эффекты психотропных препаратов. Известно, что на фоне приема антидепрессантов повышается содержание катехоламинов в синаптической щели, и исчезают симптомы, обусловленные дефицитом моноаминов (Ackenheil M., 2010).

Эти нарушения наблюдают не только при депрессии, но и при тревожных состояниях, а также у больных с синдромом зависимости. Используя метод связывания серотонина тромбоцитами, удалось выяснить, что у некоторых больных с депрессией, тревожными состояниями и алкогольной зависимостью нарушено связывание серотонина с определенными типами специфических рецепторов (Ackenheil M., 2011). Следовательно, нарушения функциональной активности серотонинергических систем характерны для больных с любым из этих трех психических расстройств. Аналогичные результаты были получены при изучении активности норадренергических и дофаминергических систем. По мнению Holsboer F. et al. (2009), нарушение механизмов нейроэндокринной регуляции связано с изменением функциональной активности рецепторов глюкокортикоидных гормонов.

При определенных психических расстройствах могут наблюдаться более выраженные нарушения в какой-то одной медиаторной системе (например, в норадренергической при паническом расстройстве или в серотонинергической при агрессивном поведении). Вместе с тем, медиаторные системы организма тесно взаимосвязаны, и нарушение функционирования только в одной из них маловероятно.

Вследствие длительной алкогольной интоксикации приводит к значительному повышению концентрации в мозге и крови дофамина в период острого отнятия алкоголя и развития алкогольного абстинентного синдрома и, напротив - к снижению содержания дофамина и норадреналина и чувствительности к ним постсинаптических рецепторов в период регулярного потребления алкоголя и при длительном воздержании. Тем самым, создаются реальные биологические предпосылки для развития депрессивной симптоматики при алкогольной зависимости, а именно: дефицит катехоламиновой нейромедиации при регулярном потреблении алкоголя и длительном воздержании. Авторами проведено исследование, в результате которого предлагаются клинически обоснованные

нейрохимические критерии индивидуального выбора антидепрессивных препаратов для лечения депрессивных состояний при алкогольной зависимости, основанные на использовании показателей состояния нейромедиаторных систем наряду с особенностями психопатологических и эмоциональных расстройств у больных. Основными биохимическими критериями для индивидуального подбора антидепрессантов являются исходный уровень дофамина, а также концентрация серотонина в плазме крови больных. Нейрохимические нарушения при синдроме зависимости и последствиях ЧМТ сопоставимы. Многочисленные исследования ветеранов боевых действий и гражданских лиц с посттравматическими последствиями наглядно продемонстрировали, что у мужчин с этим расстройством чаще всего наблюдается сопутствующее злоупотребление алкоголем или алкогольная зависимость. Далее по частоте встречаемости следуют депрессия, другие тревожные расстройства, расстройство поведения. Психоактивные вещества обладают свойством не только вызывать эмоционально-позитивные реакции, но и нейтрализовать эмоционально негативные состояния. Именно второе свойство алкоголя и наркотиков определяет фатальность первого контакта с ПАВ у лиц с более или менее выраженной психической патологией. Существует гипотеза, что пограничная психическая патология связана с врожденным или приобретенным дефицитом противотревожных, эйфориогенных, антиноцицептивных и других лигандов ЦНС, несущих стресспротективные функции. В этих случаях алкоголь или наркотик выступают не только как средство для эйфории, но и как средство, компенсирующее медиаторный дефект. Этот механизм может лежать в основе отмеченного феномена повышения адаптоспособности у психопатических личностей на фоне регулярной наркотизации, тогда как отмена наркотика способствует декомпенсации психопатии (Софронов А.Г. 1990г.). По своей сути ЧМТ является хроническим эмоциональным стрессом, проявления и тяжесть

которого во многом зависят от индивидуальных особенностей, при этом степень влияния психоактивного вещества на состояние индивида различается. Возможно, психогении существенно усиливают действие психоактивного вещества в качестве стресспротектора, что в свою очередь способствует более быстрому возникновению патологического влечения к ПАВ. Это состояние требует регулярного введения психоактивного вещества, что неизбежно приводит к формированию зависимости, окончательно истощающей собственные биологические адаптационные ресурсы. Отсутствие или слабая выраженность психогенных реакций у комбатантов при одинаковой нагрузке свидетельствует не столько о характерологических особенностях, сколько о сохранности и эффективности биологически детерминированных механизмов. Отмена психоактивного вещества у зависимых личностей с неосложненным преморбидом не сопровождается brutальными психопатоподобными реакциями, что свидетельствует о наличии резерва для естественной адаптации, хотя и они не прекращают злоупотребление ПАВ по прошествии эмоционально-негативных ситуаций. Walker и соавт. (2007) отметили, что у ветеранов Вьетнамской войны, обратившихся за помощью в связи с злоупотреблением психоактивными веществами (46047 случаев, или 8,3% всех обращений) во многих случаях имела место "коморбидная" или сочетанная патология, включающая наряду с алкоголизмом и наркоманией психические расстройства других регистров. L.N. Robins (2003) показал, что механизмы формирования зависимости в период войны и после нее были различными. Для "военной" зависимости была характерна относительно быстрая редукция злоупотребления ПАВ в мирных условиях. М.А. Моуег (2008) указывает на наличие взаимосвязи между ЧМТ и злоупотреблением алкоголем и наркотиками. V.R. Kirubakaran (2006) рассматривает случаи алкоголизма и наркомании у инвалидов Вьетнамской войны и считает, что трудности социальной адаптации этого контингента больных являются одной из

побудительных причин к злоупотреблению алкоголем и наркотиками. Из выше описанного можно предположить, что ЧМТ и расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ, функционально взаимосвязаны. Чтобы объяснить эти высокие показатели коморбидности, в литературе описываются два основных пути. При первом - злоупотребление психоактивными веществами предшествует развитию последствия ЧМТ. Некоторые потребители психоактивных веществ, чтобы поддерживать свою привычку, многократно попадают в опасные ситуации и, как следствие, часто переносят физические и психологические травмы (L.V. Cottier, W.M. III Compton, D. Mager, E.L. Spitznagel, A. Janea, 2013). Например, в исследовании пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством и сопутствующим злоупотреблением кокаином у тех, кто вначале злоупотреблял кокаином, позднее развивалось последствие ЧМТ как следствие психологической травмы, поддерживаемой в условиях приобретения и употребления кокаина (К.Т. Brady, B.S. Dansky, S.C. Sonne, M.E. Saladin, 1998г.). Во втором случае последствие ЧМТ предшествует развитию расстройств, вызванных употреблением психоактивных веществ. Согласно взглядам Г.И. Каплан, Б. Дж. Сэдок (2004) зависимость рассматривается как патология сопутствующая ПТСР. При такой модели употребление этих веществ является формой самолечения. Вначале психоактивные вещества употребляют для того, чтобы видоизменить симптомы последствий ЧМТ. После развития синдрома зависимости возбуждение, возникающее в результате отмены психоактивных веществ, может обострять симптомы последствий ЧМТ. Результаты экспериментального исследования позволили предположить, что при ЧМТ система кортикотропин-рилизинг-гормона и норадренергическая система могут взаимодействовать таким образом, что реакция на стресс постепенно усиливается. Пациенты могут употреблять седативные препараты, снотворные или алкоголь, стремясь оборвать это нарастающее усиление

реакции. Пациенты сообщают о том, что депрессанты центральной нервной системы, например алкоголь, каннабис, опиоиды и бензодиазепины, очень быстро устраняют симптомы посттравматического стрессового расстройства (J.D. Bremner, S.M. Southwick, A. Darnell, D.S. Charney 2009). В соответствии со второй моделью прекращение употребления психоактивных веществ, особенно депрессантов центральной нервной системы, может инициировать цикл, включающий стойкий и непрерывный рецидив их употребления. Симптомы, возникающие после отмены многих депрессантов центральной нервной системы, в значительной степени пересекаются с симптомами возбуждения ЦНС, обусловленными посттравматическим стрессовым расстройством (B. van der Kolk, M. Greenberg, H. Boyd, J. Krystal, 2005) Вначале психоактивные вещества принимают для облегчения симптомов последствий ЧМТ. Как упоминалось, у пациентов с этим расстройством депрессанты центральной нервной системы очень быстро облегчают его симптоматику. Более того, алкоголь редуцирует объективно измеряемый рефлекс испуга (K.E. Hutchison, D. Rohsenow, P. Monti, T. Palfai, R. Swift, 2009)

1.3. Клинико-психопатологические особенности хронического алкоголизма ассоциированного с последствиями черепно-мозговой травмы

Критерии диагностики посттравматического стрессового расстройства, алкогольного синдрома отмены, а также синдрома отмены седативных, снотворных и анксиолитических препаратов (по 05М—1У).

Однако проявление активации ЦНС, возникающее после отмены психоактивных веществ, может дополнительно усиливать симптомы возбуждения при посттравматическом стрессовом расстройстве. Чрезмерно возбужденное состояние может служить условным напоминанием о психотравмирующих событиях, провоцируя таким образом усиление

повторного переживания симптомов. Затем обострение симптомов посттравматического стрессового расстройства может ускорять рецидив употребления психоактивных веществ при попытке самолечения. Следовательно, для пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством, у которых есть симптомы возбуждения, дополнительное возбуждение, сопровождающее отмену психоактивных веществ, может быть непереносимым. В других случаях эти вещества употребляют для того, чтобы хватило сил пережить само психотравмирующее событие (S.M. Mirin, G.J. McKenna, 2007.). Эта модель может формироваться особенно в тех случаях, когда травма, вызывающая посттравматическое стрессовое расстройство, происходит в зрелом возрасте. Первоначальное успокаивающее действие психоактивных веществ может служить условным знаком возобновления их употребления после повторного появления симптомов посттравматического стрессового расстройства.

Большинство опубликованных данных подтверждают вторую модель, в соответствии с которой употребление психоактивных веществ следует после психотравмирующего события или происходит одновременно с ним и с развитием посттравматического стрессового расстройства (Т.М. Keane, R.J. Gerardi, J.A. Lyons, J. Wolfe, 2007). В лонгитудинальном исследовании, проведенном Chilcoat и Breslau (H.D. Chilcoat, N. Breslau, 2009), 1007 взрослых повторно обследовались через три и пять лет после первого обследования. Исследователи установили, что предшествующее злоупотребление психоактивными веществами не повышало риск подвергания травме в дальнейшем или риск развития посттравматического стрессового расстройства после пережитой травмы. Установлено, что взаимосвязь между подверганием травме и повышенным риском развития расстройства, вызванного употреблением психоактивных веществ, характерна для посттравматического стрессового расстройства. Это подтверждается данными о том, что пережитая психологическая травма без

последующего развития посттравматического стрессового расстройства не повышала риск развития расстройства, вызванного употреблением психоактивных веществ (H.D. Chilcoat, N. Breslau, 2007).

Кроме того, клинические данные позволяют предположить, что выбор вещества, которым злоупотребляют (депрессанты или стимуляторы центральной нервной системы), может зависеть от конкретной совокупности симптомов посттравматического стрессового расстройства, которые беспокоят пациентов. Например, у пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством и алкогольной зависимостью гораздо больше проявляются симптомы возбуждения, чем у пациентов с этим же расстройством и кокаиновой зависимостью.

По исследованию патогенеза посттравматического стрессового расстройства и сопутствующей ему наркотической зависимости избирательно изучались гипоталамо-гипофизарно-адреналовые и норадренергические системы, поскольку они наиболее широко изучены при первом расстройстве. Следует подчеркнуть, что как в немедленной, так и в продолжительной адаптации к стрессу и к употреблению психоактивных веществ участвуют многие другие нейробиологические системы. К ним относятся дофаминергическая, серотонинергическая, ГАМК-ергическая, бензодиазепиновая системы и т. д. Взаимодействия этих систем у пациентов с изучаемыми двумя расстройствами чрезвычайно сложны (K. L. Jacobsen, S. M. Southwick, T. R. Kosten, 2005).

У людей острый стресс вызывает каскад нейрогормональных процессов, включая повышенный круговорот норадреналина в проекционных зонах голубоватого места и выделение кортикотропин-рилизинг-гормона (КРТГ) из гипоталамуса в портальную систему гипофиза, который стимулирует высвобождение АКТГ из гипофиза, в свою очередь стимулирующего высвобождение кортизола из коры надпочечников (G.F. Koob, 1999г.). В исследованиях изучались эти нейрогормональные процессы для объяснения

патогенеза расстройств, вызванных употреблением психоактивных веществ, и посттравматического стрессового расстройства.

Люди с наркотической зависимостью чаще всего определяют стресс и плохое настроение как причину рецидива и продолжения злоупотребления психоактивными веществами (D.D. Brewer, R.F. Catalano, K. Haggerty, R.R. Gainey, C.B. Fleming, 1998г.). Было показано, что индивидуализированное задание на представление мысленных стрессогенных образов достоверно усиливает тягу к кокаину и повышает содержание кортизола в слюне у пациентов с кокаиновой зависимостью (R. Sinha, D. Catapano, S. O'Malley, 1999г.).

Возможность того, что при ЧМТ уровень кортикотропин-рилизинг-гормона в головном мозге повышается, вызывает большой интерес благодаря обширной литературе по экспериментальным исследованиям, указывающим, что высокие концентрации этого гормона в головном мозге, особенно в миндалевидных телах, потенцируют вызванные страхом поведенческие реакции, в том числе рефлекс испуга (N.R. Swerdlow, K.T. Britton, G.F. Koob, 2009г.). Эти анксиогенные эффекты КРГ исчезают после введения его антагонистов.

Таким образом, повышенные концентрации КРГ в головном мозге при посттравматическом стрессовом расстройстве могут способствовать развитию симптомов чрезмерного возбуждения, а также повышать риск злоупотребления психоактивными веществами и развития синдрома зависимости, наблюдаемого при этом расстройстве. Более точно, повышенные концентрации кортикотропин-рилизинг-гормона в головном мозге при посттравматическом стрессовом расстройстве могут усиливать свойства определенных психоактивных веществ, например стимуляторов центральной нервной системы, вызывать эйфорию, а также усугублять тяжесть синдромов отмены, подталкивая тем самым пациентов к рецидиву употребления этих веществ. Напротив, повышение концентрации

кортикотропин-рилизинг-гормона в головном мозге, вызванное прекращением употребления психоактивных веществ, может обострять симптомы чрезмерного возбуждения, которые могли бы инициировать другие симптомы посттравматического стрессового расстройства, подталкивая пациентов к рецидиву употребления психоактивных веществ (M. Cadoret, B.J. Cole, G.F. Koob, L. Stinus, M. Le Moal, 2006; B. Adinoff, R. Anton, M. Linnoila, A. Guidotti, C.B. Nemeroff, G. Bisette, 1996r.; Y. Shaham, D. Funk, S. Erb, T.J. Brown, C.D. Walker, J. Stewart, 2005).

Во время хронического неконтролируемого стресса круговорот норадреналина усиливается в определенных зонах головного мозга, включая голубоватое место, гипоталамус, гиппокамп, миндалевидные тела и мозговую кору (T. Tanaka, H. Yokoo, K. Mizoguchi, M. Yoshida, A. Tsuda, 2011г.). О нарушении норадренергической регуляции у пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством свидетельствуют повышенное содержание в суточном количестве мочи адреналина и норадреналина, уменьшение ниже нормы количества альфа2-адренергических рецепторов тромбоцитов, повышенная концентрация норадреналина в плазме крови в течение суток, а также выраженные реакции сердечно-сосудистой системы и 3-метокси-4-гидроксифенилгликоля (МНPG) (метаболит норадреналина) на внутривенное введение йохимбина (S.M. Southwick, J.D. Bremner, A. Rasmusson, C.A. Morgan, A. Arnsten, D.S. Charney 2009г.). Сообщалось также о норадренергической дисрегуляции во время отмены алкоголя и других психоактивных веществ, после длительного периода самостоятельного употребления их. Было установлено, что у больных алкоголизмом при синдроме отмены концентрация норадреналина и МНPG в плазме крови и в спинномозговой жидкости повышается, а количество альфа2-адренергических рецепторов тромбоцитов уменьшается (A.J. Smith, P.J. Brent, D.A. Henry, A. Foy, 1990r.; L.F. Major, E.A. Schulman, M. Linnoila,

210). Степень тяжести синдрома отмены при алкоголизме положительно коррелировала с концентрацией МНPG в спинномозговой жидкости. О нарушении норадренергической регуляции у пациентов при синдроме отмены опиатов свидетельствуют повышенная концентрация МНPG в плазме крови у людей, (D.S. Charney, D.E. Redmond, M.P. Galloway, H.D. Kleber, G.R. Heninger, M. Murberg, R.H. Roth, 2008; A.C. Swann, J.D. Eisworth, D.S. Charney, D.M. Jablons, R.H. Roth, D.E. Redmond, J.W. Maas, 2008). Эти данные подтолкнули к применению клонидина, агониста альфа2-адренергических рецепторов, при лечении как синдрома отмены опиатов, так и посттравматического стрессового расстройства (H. Agren 1986г, R.J. Harmon, P.D. Riggs, 2006).

В этих исследованиях были получены данные о том, что система кортикотропин-рилизинг-гормона в головном мозге и норадренергическая система модулируют друг друга. И основываясь на этих данных Koob (G.F. Koob, 1999г.) пришел к выводу, что взаимодействия системы кортикотропин-рилизинг-гормона и норадренергической системы в головном мозге могут, при некоторых условиях, выполнять функцию системы прямой связи, вызывающей нарастающее усиление реакции на стресс при повторяющемся подвергании стрессу, что характерно для посттравматического стрессового расстройства. Это нарастающее усиление реакции на стресс при периодическом подвергании стрессу ранее было концептуализировано как . киндлинг (R.M. Post, S.R. Weiss, M. Smith, H. Li, U. McCann, 2006). Прямое взаимодействие между системой КРГ и норадренергической системой может служить общим нейробиологическим механизмом развития, как посттравматического стрессового расстройства, так и расстройства, вызванного употреблением психоактивных веществ. Более точно, стресс (включая стресс, связанный с самостоятельным употреблением психоактивных веществ либо с их отменой) может стимулировать высвобождение кортикотропин-рилизинг-гормона в

голубоватом месте. Это приводит к активации последнего и к высвобождению норадреналина в коре головного мозга, который в свою очередь может стимулировать высвобождение кортикотропин-рилизинг-гормона в гипоталамусе и миндалевидных телах (G.F. Koob, 2008). Такое взаимодействие в ЦНС между норадренергической системой и системой КРГ может способствовать развитию симптомов чрезмерного возбуждения, наблюдающихся при ЧМТ, включая чрезмерно выраженный рефлекс испуга. Склонность к злоупотреблению депрессантами центральной нервной системы у пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством, по-видимому, отражает стремление прервать взаимодействие прямой связи между системой КРГ и норадренергической системой путем подавления активности голубоватого места с помощью этих веществ (T.R. Kosten, J. Krystal, 2009).

1.4. Прогностические критерии течения хронического алкоголизма ассоциированного с последствиями черепно-мозговой травмы

Изложенные выше данные свидетельствуют, что последствия ЧМТ характеризуются морфофункциональными изменениями мозговой ткани и церебральной гемодинамики. Формирующаяся при этом нейротрофическая недостаточность ведет к нарушению нейромедиаторного обмена.

Своевременная реабилитация улучшит прогностические критерии течения хронического алкоголизма ассоциированного с последствиями черепно-мозговой травмы.

В настоящее время придается большое значение использованию при различных заболеваниях нервной системы ноотропных препаратов, оказывающих влияние на метаболизм нейронов. Ряд авторов среди наиболее значимых механизмов действия ноотропов выделяют их нейропротективные свойства и способность облегчать восстановление ткани мозга в случае повреждений различного генеза [59, 16]. Среди циклических производных

ГАМК по выраженности ноотропной активности несомненный интерес представляет фенильное производное рацетамового ряда фенотропил (N – карбомиил-метил-4 фенил-2 пиридон). По спектру действия на нейробиохимическом, нейрональном, синаптическом, мембранном, клеточном, молекулярном уровнях фенотропил превосходит другие ноотропы [9, 16, 23, 27].

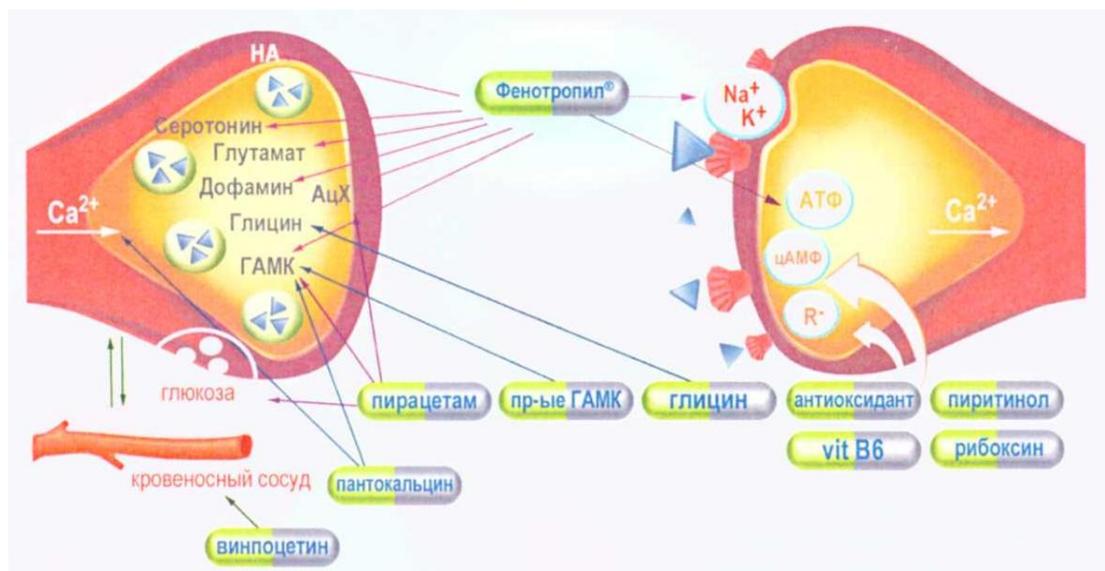


Рис. 1.1. Спектр нейромодуляторного действия фенотропила на синаптическую передачу.

Таким образом, можно сделать вывод, что фенотропил являясь рецепторным модулятором синаптической нейротрансмиссии, путем воздействия на ацетилхолин, глутамат, NMDA, ГАМК, дофамин, норадреналин, серотанин, ионные механизмы Ca^{2+} , Na^{+} , K^{+} оказывает влияние на интегративную функцию мозга, что доказывает ноотропный, анксиолитический, антидепрессивный, антигипоксический, фармакологический спектр действия. Нейромодулирующее действие фенотропила позволяет восстановить естественное равновесие между ГАМК- и глутаматергической системы, путем увеличения количества фермента глутаматдегидрогеназы.



Рис. 1.2. Влияние фенотропила на глутаматергическую систему.

Формирующаяся при нейротравме нейротрофическая недостаточность с последующим нарушением нейромедиаторного обмена (серотанин и норадренолин) ведет к дезинтеграции функциональных лимбических систем мозга и приводит к формированию депрессивных состояний [18, 155, 241].

Появление серотонинергической терапии, связывающей возникновение депрессий с функциональным дефицитом серотонинергической и сложной дисрегулирующей норадренергической системы позволило синтезировать препараты селективно блокирующие обратный захват серотонина (СИОЗС). Одним из представителей группы СИОЗС является феварин (флувоксамин), который по данным литературы является высокоэффективным антидепрессантом сбалансированного действия с широким спектром терапевтической активности и хорошо переносимым. Это определяет его препаратом выбора при нарушениях психо-эмоциональной сфере последствий ЧМТ [25, 48, 49, 69, 99].

Высокая коморбидность ЧМТ с депрессией и зависимостью от ПАВ определяют необходимость выделения основного и коморбидного диагноза. Большинство авторов подчеркивают особую тяжесть и персистирующий характер сочетающейся симптоматики при ЧМТ. Рациональным подходом к

фармакотерапии в таких случаях является использование антидепрессантов, эффективных как при ЧМТ, так и при депрессии и зависимости от ПАВ.

Таким образом, анализ данных клинических и эпидемиологических исследований отечественных и зарубежных авторов показывает, что коморбидность последствий ЧМТ с расстройствами, вызванными употреблением психоактивных веществ, — распространенное явление, что объясняется общностью патологических биохимических механизмов лежащих в основе зависимости от ПАВ и посттравматической энцефалопатии. Кроме того, симптоматика у пациентов с этими сопутствующими расстройствами обычно более тяжелая и более устойчива к лечению, чем у тех, кто страдает каким-либо одним из этих расстройств. Однако, остается открытым вопрос об особенностях формирования зависимости от ПАВ при уже сформированном последствии ЧМТ, а также особенности течения последствий ЧМТ при его формировании на фоне зависимости от ПАВ.

Хотя пациенты с этими двумя диагнозами часто обращаются за лечением, для этой популяции не было разработано ни одного систематического лечебного подхода, подтвердившего свою эффективность.

Глава 2.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных больных.

Для решения поставленных задач проводилось обследование и лечение 102 пациента все мужчины в возрасте от 27 до 60. В основную группу вошли 51 человек, средний возраст $39,06 \pm 1,23$, с последствиями легкой ЧМТ (сотрясение головного мозга), с зависимостью от алкоголя средней стадии (личные наблюдения составили 40 случаев, архивные 11 случаев). В контрольную группу были включены 51 больной, средний возраст $42,83 \pm 2,65$, с зависимостью от алкоголя средней стадии без ЧМТ в анамнезе. Исследование проходило на базе клиники СОНД (таб.4).

Таблица 4.

Распределение больных по возрасту

Возраст (лет)	Основная группа		Контрольная группа	
	Количество (N)	Процент (%)	Количество (N)	Процент (%)
27- до 30	12	13,3	6	10
31 - до 40	34	37,8	23	- 38,3
41 - до 50	37	41,1	28	46,7
51 -до 56	7	7,8	3	5
Всего:	51	100	51	100

При поступлении всем обследуемым больным проводились необходимые клинические (консультации терапевта, невролога, окулиста, дерматолога, хирурга и др.), клинико-лабораторные и

инструментальные исследования, назначалось комплексное психофармакологическое лечение. С пациентами обеих групп после купирования проявлений абстинентного синдрома и сглаживания выраженных психопатологических расстройств, проводилась индивидуальная рациональная психотерапия.

В исследование вошли пациенты, соответствующие следующим критериям:

мужчины;

с алкогольной зависимостью;

Критерии исключения:

сочетание нескольких видов зависимостей (за исключением никотиновой)

наличие коморбидной эндогенной психической патологии

ВИЧ инфекция

Диагностика алкогольной зависимости производилась по критериям МКБ-10, диагнозы оформлялись в соответствии с «Глоссарием по квантифицированной оценке основных проявлений алкоголизма» (1975) и классификацией алкоголизма Н.Н.Иванца (1991).

Возраст начала злоупотребления алкоголем в основной группе составлял $21,2 \pm 2,3$ лет.

**Характеристика пациентов с алкогольной зависимостью по
основным клинико-динамическим показателям**

Показатели	Больные с алкогольной зависимостью (n=60)	
	Абс.число	%
Прогрессиентность (скорость формирования ААС с момента начала систематического употребления)		
Низкая (свыше 5 лет)	14	23
Средняя (от 3 до 5 лет)	35	59
Высокая (до 3 лет)	11	18
Форма злоупотребления алкоголем:		
Постоянная	25	42
Периодическая	35	58
Длительность ремиссий в анамнезе:		
Отсутствие	8	13
Менее 6 месяцев	16	27
Более 9 месяцев	14	23
Более 12 месяцев	22	37

Рисунок 2.

Характеристика пациентов с алкогольной зависимостью по основным клинико-динамическим показателям

Скорость формирования ААС с момента начала систематического употребления

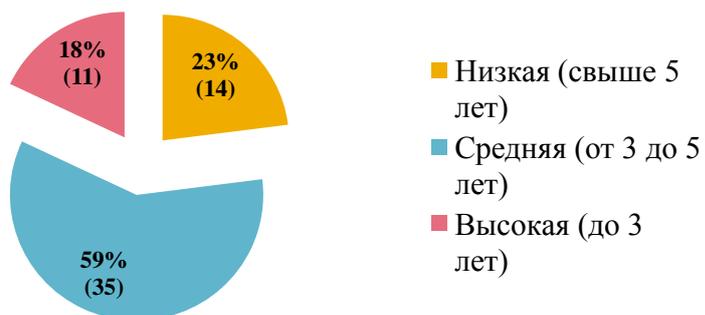
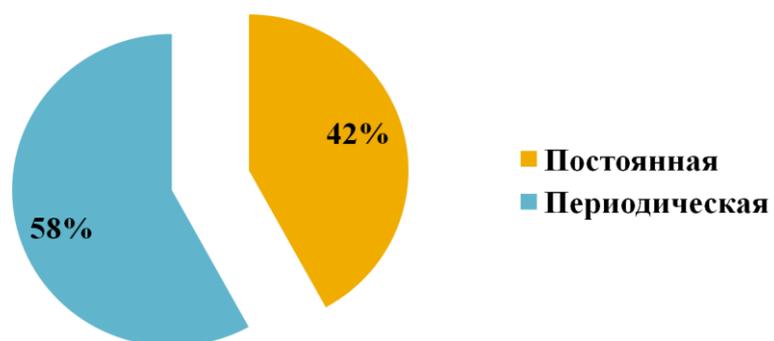
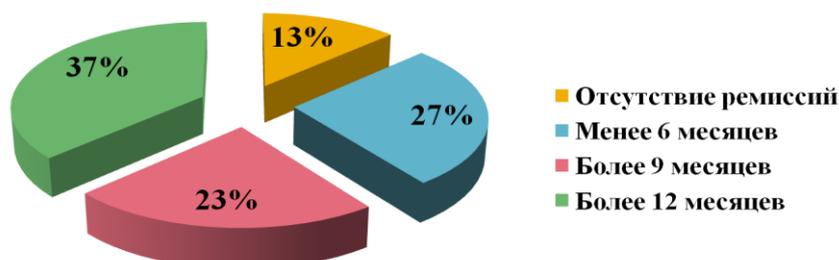


Рисунок 3.

Форма злоупотребления алкоголем



Длительность ремиссий в анамнезе



У 37 % пациентов в анамнезе были ремиссии более одного года, у 13% исследуемой группы ремиссии отсутствовали. У большого количества больных этой группы (50%) наблюдались непродолжительные ремиссии (6-9 месяцев).

Все пациенты были осмотрены терапевтом. У 4,8% больных (3 человек) было диагностировано алкогольное поражение сердца. С учетом биохимических данных, данных ультразвукового исследования, у 73,3% больных (44 человек) было диагностировано алкогольное поражение печени, у 12% (7 человек) алкогольный жировой гепатоз, у 10% больных (6 человек) - хронический алкогольный гепатит вне обострения. У 41,3%, наблюдались неврологические последствия алкогольной зависимости — полинейропатии I, I-II степени.

Таким образом, репрезентативность изученного материала обеспечивается достаточным объемом обследованных выборок, его сопоставимостью с анализировавшимися ранее различными авторами выборками по большинству социально-демографических характеристик клинико-динамических показателей.

2.2. Характеристика методов исследования.

В работе использовались клинико-психопатологический, клинико-катамнестический, экспериментально-психологический и статистический методы исследования.

В соответствии с задачами исследования для регистрации полученных данных была разработана карта обследования «Индивидуальная карта клинико-психопатологического исследования больного», на основе карты эпидемиологического исследования больных алкоголизмом, разработанная и использовавшаяся в наркологических отделениях ГНЦССП им. В.П. Сербского, а в последующем в ННЦ наркологии (Качаев А.К., Иванец Н.Н., Игонин J.L, 1995). Карта включала в себя сведения о наследственной отягощенности, раннем развитии, перенесенных заболеваниях, особенностях формирования эмоциональной сферы, степени выраженности личностных девиаций, внутрисемейных взаимоотношениях, физическом состоянии, оценке психопатологической симптоматики, патологического влечения на различных этапах заболевания, проводимой психофармакотерапии.

При исследовании терапевтической эффективности и безопасности лекарственных препаратов и составлении комплексных программ лечения, помимо вышеописанной карты использовались индивидуальные протоколы проведения клинических испытаний, максимально отвечающих международным требованиям GCP (качественной клинической практики). Протокол включал в себя информированное согласие пациента и подтверждение исследователем согласия пациента на участие в запланированном клиническом исследовании.

Для объективизации полученных данных использовались:

- Специально разработанные в отделении клинической психофармакологии шкалы оценки соматовегетативных и психопатологических проявлений в структуре абстинентного синдрома, постабстинентного состояния и на этапе формирования ремиссии. Количественная оценка тяжести состояния во всех случаях проводилась по четырех балльной шкале, где 0 — отсутствие симптома, 1 - слабая его выраженность, 2 - умеренная выраженность, 3 — тяжелая выраженность.

- Для оценки тяжести и структуры патологического влечения специальные шкалы: шкала патологического влечения к алкоголю (Чередниченко Н.В, Альтшулер В.Б., 1992).

- Для регистрации аффективной симптоматики: шкала Спльбергена-Ханина.

Результаты лечения оценивались с помощью стандартизованных лечебных карт, а также по четырех балльной шкале (в случаях, когда результат был представлен в виде значения $M \pm m$, M - средняя арифметическая простая, m - случайная ошибка репрезентативности).

Оценка результатов исследования проводилась с использованием методов статистического анализа - математической статистики (Поляков И.В, Соколова Н.С., 1975). Для статистического анализа полученных результатов были использованы компьютерные программы Microsoft Excel 2003 и Statistica 5.1.

Достоверность различий средних значений определялась по t -критерию Стьюдента. Для внутри- и межгруппового анализа клинических отличий использовался U -критерий Манна-Уитни. Проводился корреляционный и факторный анализ полученных данных. Для установления корреляционных взаимосвязей использовался метод Спирмена. Считалось, что степень корреляционной связи до 0,3 - слабая, от 0,3 до 0,7 - умеренная и от 0,7 до 1,0 - высокая. Они включали

вычисление средних значений соответствующих вариационных рядов и средних ошибок средних величин. Величины взаимосвязи между различными показателями изучались с помощью коэффициентов ранговой корреляции Спирмена. Значения данного коэффициента изменяются от “+1”, при полной позитивной корреляции ранжируемых рядов, через “0”, в случае полного отсутствия взаимосвязи, до “-1”, если существует полная отрицательная взаимозависимость. Уровень значимости выявленных различий средних величин и коэффициентов корреляции Спирмена оценивался по соответствующим таблицам (Поляков И.В. и др. 1975).

Статистический анализ и обработку данных проводили с использованием параметрических и непараметрических методов математической статистики с использованием с использованием пакета SPSS 10.0 for Windows, проводили расчеты средней арифметической (М), среднеквадратического отклонения (а), ошибки средней арифметической (ш). Достоверность различий определяли методом сравнения средних показателей (t-критерий Стьюдента), с помощью которого анализировалась значимость различий двух групп по среднему значению какого-либо показателя. Для оценки достоверности различий параметров по выборочным данным в отношении количественных показателей принималось во внимание три уровня значимости: 5% (вероятность ошибочной оценки равна $P=0,05$), 1% ($P=0,01$) и 0,1% ($P=0,001$). При этом так называемую нулевую гипотезу не отвергали, если в результате исследования оказывалось, что вероятность ошибочной оценки относительно правильности принятой гипотезы превышает 5%. Взаимосвязь качественных признаков исследовалась с помощью метода χ^2 Пирсона К. Корреляционный анализ проводили с расчетом коэффициента ранговой корреляции Кендалла и Спирмена, который показывал направление и степень

выраженности взаимосвязи двух признаков. С его помощью определялась сопряженность между качественными признаками. За достоверные принимались корреляционные связи при значениях коэффициента корреляции $r=0,5-0$ при достоверности уровня различий $P<0,05$.

Глава 3. Клинико- психопатологическая структура хронического алкоголизма ассоциированного с последствиями черепно-мозговой травмы.

3.1. Клинико-диагностические особенности хронического алкоголизма ассоциированного с последствиями ЧМТ в абстинентном стадии.

По данным разных авторов, аффективные расстройства являются облигатными в структуре алкогольного абстинентного синдрома (Альтшулер В.Б, 1983; Бокий И.В, 1983; Гофман А.Г. и др, 1999, Крылов Е.Н, 2004; Gross М.М, 1978; Vabor Т.Ф, 1990) и опийного абстинентного синдрома (Рохлина М.И, 1983, 2003; Винникова М.А, 2000; Schuckit М.А, 1989). В научной литературе существует точка зрения, что аффективные расстройства у наркологических больных имеют соматогенное, в частности интоксикационное происхождение, зависят от степени тяжести токсического фактора. Так, В.В. Ковалев (1984) относил аффективные расстройства при алкогольной зависимости к соматопсихическим, интоксикационным. И.В. Бокий (1983) и В.Г. Тресков (1986) одним из вариантов развития аффективной патологии у больных с алкогольной зависимостью выделяли вторичные «нажитые» аффективные нарушения, являющиеся признаками формирующейся токсической энцефалопатии. По М.А. Schuckit (1994) тяжелые тревожные нарушения у больных алкогольной зависимостью возникают вследствие алкогольной интоксикации (цит. по Альтшулер В.Б, 2002).

В.Б. Альтшулер (2002) также выделяет «непатологические эмоциональные сдвиги» у больных с алкогольной зависимостью в виде адекватной эмоциональной реакции на неблагоприятную жизненную

ситуацию (развал семьи, госпитализация в наркологическую клинику, увольнение с работы и т.д.).

В алкогольном абстинентном синдроме аффективные расстройства присутствовали в виде: подавленного настроения, пассивности, заторможенности, раздражительности, дисфории, внутренней напряженности, эмоциональной лабильности, нарушений сна в сочетании с тревогой. Также отмечались медлительность, вялость, фиксация на жизненных невзгодах и понесенных обидах, пессимистическая оценка прошлого, настоящего и будущего, нежелание чем-либо заниматься, неряшливость, ощущение внутреннего дискомфорта, чувство угнетенности, идеи самообвинения и самоуничужения. Продолжительность острого периода, когда аффективные расстройства проявлялись максимальной выраженностью до 3-х суток.

Аффективные расстройства в структуре алкогольного абстинентного синдрома достаточно хорошо описаны как в отечественной, так и зарубежной литературе. Наши исследования в этом аспекте подтверждают имеющиеся данные.

Для выявления взаимосвязей между аффективными расстройствами и проявлениями патологического влечения был проведен факторный и корреляционный анализ полученных данных

Постоянная	61	67,8
Периодическая	29	32,2
ИТОГО	90	100

При оценке темпа прогрессивности течения заболевания в основной группе большой удельный вес занимал высокий темп прогрессивности в 65,5% случаев (59 человек). У 25 человек наблюдался (27,8%) средний

темперогрессиентности и у 6,7% (6 человек) - медленный темп прогрессиентности. В контрольной группе, наоборот, преобладал среднепрогрессиентный темп течения заболевания и встречался в 63,3% случаев (38 человек), высокопрогрессиентный темп течения наблюдался в 20% случаев (12 человек) и медленнопрогрессиентный темп течения - в 16,6% (10 человек).

В алкогольном абстинентном синдроме факторный анализ выявил тесную взаимосвязь выделенных аффективных расстройств и патологического влечения (таблица 10), наибольшая факторная нагрузка приходится на пониженное настроение (0,750), дисфорию (0,710) и тревогу (0,700).

Важно подчеркнуть, что выявлена высокая взаимосвязь аффективных расстройств с патологическим влечением.

Следующим этапом изучения было выявление корреляционных взаимосвязей между наиболее клинически значимыми признаками аффективных расстройств и патологического влечения у больных алкоголизмом.

Определение корреляционных взаимосвязей проводилось для выявления взаимосвязей между аффективными симптомами-признаками и патологическим влечением. Спектр симптомов-признаков был таким же, как при проведении факторного анализа.

Коэффициент корреляции рассчитывался по методу Спирмена, согласно которому степень корреляционной связи до 0,3 - слабая, от 0,3 до 0,6 - средняя и от 0,6 до 1,0 - высокая. В работе учитывалась степень корреляционной связи, достоверная для $p < 0,05$ или 0,01.

Были получены следующие данные. Установлена прямая корреляционная взаимосвязь между выраженностью патологического влечения и аффективными расстройствами.

В алкогольном абстинентном синдроме (таблица 9) наиболее высокая степень корреляции выраженности патологического влечения была с пониженным настроением (+0,87), внутренней напряженностью (+0,69), раздражительностью (+0,65) для $p < 0,05$. Для тревоги (+0,79) и дисфории (+0,72) эта связь была еще более достоверна значима ($p < 0,01$).

Взаимосвязь нарушений сна с проявлениями патологического влечения также подтверждалась для уровня значимости $p < 0,05$ в алкогольном абстинентном синдроме.

Корреляционный анализ всех наблюдений (с высокими коэффициентами корреляции 0,42-0,87) подтвердил тесную связь между различными аффективными проявлениями в период обострения патологического влечения.

Таким образом, при алкогольной зависимости, в абстинентном синдроме присутствуют аффективные расстройства тесно связанные с патологическим влечением.

3.2. Клинико-диагностические особенности хронического алкоголизма ассоциированного с последствиями ЧМТ в постабстинентной стадии

После купирования алкогольного абстинентного синдрома, в соответствии с задачами исследования изучались особенности аффективных нарушений в структуре патологического влечения в постабстинентном периоде, их связь с личностными характеристиками.

При исследовании связи аффективных расстройств и актуализации патологического влечения в количественном отношении были получены следующие данные. У всех обследуемых больных достоверно чаще аффективные расстройства были диагностированы в структуре патологического влечения (таблица 10).

При сравнении аффективных расстройств у исследуемых больных были определены типы аффективных расстройств в соответствии с ведущими психопатологическими расстройствами:

депрессивный, тревожно-депрессивный, тревожный, депрессивно-ипохондрический, дисфорический, астено-депрессивный (таблица 11). Необходимо отметить, что аффективные расстройства отличались атипичностью, размытостью, смешанностью, малой дифференцированностью и структурной нечеткостью, непостоянством, волнообразностью, лабильностью, диссоциацией между объективно выраженными нарушениями и их субъективной оценкой. Эти характеристики ранее выделялись различными исследователями у больных с алкогольной зависимостью (Иванец Н.Н., 1988; Рыбакова Т.Г. с соавт., 1988; Ерышев О.Ф., 1987, 1997; Янушкевич М.В., 2004 и мн.др.).

Типы аффективных расстройств в структуре патологического влечения в постабстинентном периоде



Рисунок 8.

Депрессивный тип характеризовался наличием сниженного настроения без выраженной моторной и идеаторной заторможенности. Этот тип - 10,0% у больных алкогольной зависимостью. У больных с алкогольной зависимостью наблюдался

выраженный сопутствующий вегетативный компонент (колебания артериального давления, тахикардия, потливость).

Тревожно-депрессивный тип характеризовался сочетанием тревоги и депрессивной симптоматики. Данный тип в равной степени был выражен у больных с алкогольной зависимостью (20,0%). Следует отметить, что у больных алкогольной зависимостью уровень тревоги в структуре тревожно-депрессивного типа аффективных расстройств был менее выражен. Тревожный тип наблюдался пациентов с алкогольной зависимостью в 24,7% случаев. У больных с алкогольной зависимостью наблюдались тревожно-ипохондрические реакции с периодами моторной ажитации. Выраженность ипохондрической симптоматики напрямую коррелировала с уровнем тревожности и редуцировалась одновременно со снижением тревоги. Тревожная симптоматика усиливалась в вечернее время, сопровождала и обуславливала нарушения сна.

Депрессивно-ипохондрический тип преобладал у больных в 12,0%. Ипохондрическая симптоматика в структуре депрессивно-ипохондрического типа носила налет сверхценности вплоть до фиксации на изменениях нормальных физиологических отправлений. При этом больные оставались вялыми и пассивными при достаточно выраженной вербальной активности.

Дисфорический тип зарегистрирован у 13,3% пациентов. В структуре дисфории отмечался выраженный тоскливый аффект, больные так же демонстрировали яркие вспышки гнева зачастую без внешних видимых на то причин. Астено-депрессивный тип встречался у пациентов в — 18,0% случаев. У больных с алкогольной зависимостью астено-депрессивный тип имел максимально выраженный, по сравнению с другими группами, астенический компонент, который проявлялся явлениями гипостении (утомляемость, вялость, чувство бессилия).

Среди аффективных расстройств у исследуемых пациентов , наиболее часто встречались дисфория, тревога, сниженный фон настроения.

Дисфория — сложное психопатологическое состояние, характеризующееся смешением (одновременным сосуществованием) аффектов гнева, страха и тоски.

Тревога - эмоциональное состояние, возникающее в ситуациях неопределенной опасности и проявляющееся в ожидании неблагоприятного развития событий. В отличие от страха, как реакции на конкретную угрозу, тревога представляет собой генерализованный, диффузный или беспредметный страх.

Сниженное настроение (*гипотимия*) - это аффективная подавленность в виде печаленности, тоскливости с переживанием потери, безысходности, разочарования, обреченности, ослабления привязанности к жизни; положительные эмоции при этом поверхностны, истощаемы, могут полностью отсутствовать.

При анализе соотношения типов аффективных расстройств в структуре патологического влечения с личностными особенностями были обнаружены определенные корреляции.

Выраженность дисфории высоко коррелирует с эпилептоидными и возбудимыми характерологическими особенностями (коэффициенты корреляции +0,73 и +0,71 соответственно, корреляционная взаимосвязь достоверна со степенью $p < 0,05$). В меньшей степени — с неустойчивыми и истерическими (коэффициенты корреляции +0,59 и +0,42 соответственно, корреляционная взаимосвязь достоверна со степенью $p < 0,01$), и минимальна в сочетании с астеническими, психастеническими и шизоидными характерологическими проявлениями (коэффициенты корреляции +0,28, +0,26 и +0,22 соответственно, корреляционная взаимосвязь достоверна со степенью

$p < 0,05$). При этом, учитывая сложность самого феномена дисфории, сочетание и проявление составляющих его компонентов, их удельный вес различны.

У больных с преобладанием возбудимых и эпилептоидных характерологических особенностей дисфория в большей степени проявлялась гневом с достаточно выраженным оттенком тоскливости. У больных с преобладанием истерических и неустойчивых черт характера ведущим компонентом дисфории являлся страх с конкурентно выраженными проявлениями гнева. У больных с астеническими, психастеническими и шизоидными характерологическими особенностями на переднем плане дисфории выступала тоска с выраженным гневливым страхом.

Проявления тревоги практически не зависели от нозологической принадлежности пациентов, однако, её проявления были различны у больных с разными характерологическими типами. У больных с возбудимыми и эпилептоидными характерологическими особенностями тревога в большей степени сопровождалась раздражительностью с повышенной моторной активностью. У больных с неустойчивыми и истерическими характерологическими проявлениями (с выраженными проявлениями инфантилизма) тревога сопровождалась растерянностью и беспомощностью перед «угрожающим и непонятным миром». Больные с астеническими, психастеническими (ананкастными) и шизоидными проявлениями характера на фоне тревоги демонстрировали неуверенность в себе, нерешительность и пассивность.

В отличие от нормального, болезненно измененное настроение, в частности депрессивное, определяется застойными патологическими аффектами. Поэтому внешние воздействия не могут изменить его полярность (знак), а лишь иногда до некоторой степени усилить или

ослабить его. При этом больные отмечают, что приятные известия или события меняют настроение к лучшему. Так же как нормальное настроение может быть обусловлено комплексом нескольких эмоций, так и патологическое — несколькими сосуществующими аффектами.

Доминирующий аффект определяет характер патологически измененного настроения, но не исключает одновременное наличие других аффектов. Именно по этому, депрессивное настроение включает в себя, помимо аффекта тоски, и аффект тревоги. При значительном преобладании аффекта тоски настроение оценивается как чисто депрессивное, при подавляющем преобладании тревоги - как тревожное. При значительной выраженности обоих аффективных компонентов синдром расценивается как тревожно-депрессивный, а точная квалификация настроения как симптома становится затруднительной. В этих случаях его обычно определяют как депрессивное, а тревогу выделяют как самостоятельный симптом, хотя такое разделение является весьма неточным и условным. Кроме подавленности и тревоги, депрессивное настроение иногда включает аффект гневливости, раздражения. При его значительной выраженности настроение определяется как дистимическое.

Психопатологические проявления сниженного настроения были идентичны во всех выделенных группах больных. Различия в клинической картине в большей степени зависели от характерологических особенностей больных.

У больных с возбудимыми и эпилептоидными характерологическими особенностями доминирующим аффектом сниженного настроения выступала тревога с выраженными проявлениями гневливости и раздражительности. Свое состояние больные характеризовали как тяжесть на душе, подавленность, беспросветность и т. п.

У больных с неустойчивыми и истерическими характерологическими проявлениями доминирующим аффектом сниженного настроения также выступала тревога, но на фоне тоскливой подавленности и опечаленности своим состоянием.

У больных с астеническими, психастеническими и шизоидными проявлениями характера доминирующим аффектом сниженного настроения выступала тоска с отсутствием жизненной активности. В высказываниях этих больных основным лейтмотивом звучал пессимизм.

Таким образом, вышеописанные психопатологические феномены аффективных расстройств практически не зависят от нозологической принадлежности пациентов (за исключением степени выраженности дисфории), но довольно четко коррелируют с характерологической принадлежностью пациентов. Это подтверждает тезис о том, что аффективные расстройства входят в структуру зависимости, а не являются коморбидными при том или ином виде зависимости.

3.3. Клинико-диагностические особенности хронического алкоголизма ассоциированного с последствиями ЧМТ в стадии ремиссии

Несмотря на купирование патологического влечения и наступление этапа формирования ремиссии, аффективные расстройства не уходят полностью, а продолжают проявлять себя, хотя и с меньшей интенсивностью.

Течение аффективных расстройств в ремиссии неоднородно и их проявления напрямую зависят от формы течения. Нами было выделено два варианта течения аффективных расстройств в ремиссии. Первый вариант - гипотимный. При нем в течение всей ремиссии отмечается

несколько сниженный фон настроения с бедностью эмоциональных проявлений. Больные длительное время не работают, поглощены мыслями о своем заболевании, строят планы на будущее, однако, не стремятся их реализовывать. Второй вариант - гипертимный. Он характеризуется тем, что на протяжении ремиссии наблюдается оптимистический фон настроения, яркость эмоций, высокая работоспособность, стеничность, жизнь «впрок и про запас», наличие реальных достижений во всех сферах жизнедеятельности (таблица 12). При этом варианте во время обострения патологического влечения наблюдается снижение критики к заболеванию, некоторая переоценка своих возможностей, ощущение полного физического и психического здоровья, беспечность. Пациенты перестают приходить на консультации по поводу поддерживающего лечения, прекращают прием психофармакотерапии, ссылаясь на «занятость», «хорошее самочувствие» и многие другие «объективные» причины. При указанных вариантах клинические проявления аффективных расстройств не являлись чем то застывшим и однообразным. Течение аффективных проявлений внутри каждого из них имело свою динамику. Для обоих типов были характерны следующие субварианты.

У части больных (12,0% гипотимного варианта и 9,0% гипертимного) аффективные проявления на протяжении ремиссии имели малоизменчивый, непрерывный характер. Клиническая картина у этих больных полностью соответствовала описанной выше.

У 25,0% с гипотимным вариантом и у 29,0% с гипертимным аффективные проявления носили волнообразный характер (то становились более выраженными, то менее, не исчезая совсем).

Часть пациентов (13,0% гипотимного варианта и 11,0% гипертимного) демонстрировали приступообразный субвариант проявления аффективных расстройств. При этом периоды клинически

видимых проявлений аффективных расстройств сменялись периодами относительного клинического благополучия. Достаточно большой процент пациентов (36,0% гипотимного варианта и 32,0% гипертимного) позиционировал убывающий субвариант проявлений аффективных расстройств. При нем наиболее яркий расцвет симптоматики отмечался в начале ремиссии, по мере течения которой постепенно нивелировался до полного отсутствия клинических проявлений.

Пиковый субвариант был выявлен у 11,0% больных с гипотимным вариантом и у 14,0% больных с гипертимным. Особенностью клинических проявлений в этом случае являлось некоторое нарастание аффективной симптоматики ко второму - третьему месяцу ремиссии, с последующим постепенным снижением аффективных проявлений до полной их редукции.

У небольшой части больных (3,0% гипотимного варианта и 5,0% гипертимного) с течением ремиссии клинические проявления аффективных расстройств несколько нарастали и в большинстве случаев переходили в рецидив заболевания.

3.4. Прогностические критерии течения хронического алкоголизма с последствиями ЧМТ.

3.4.1. Исследование уровня тревожности Больные при поступлении жаловались на головную боль различного характера и локализации, в I группе – 78,4%, во II – 94,1%; нарушение сна и бодрствования, в виде раннего пробуждения и сонливости днем, наблюдалось в I группе – 94,1%, во II – 98%. Быстро утомляемость, чаще при эмоциональном возбуждении отмечалось в I группе – 98%, во II – 100%; вспыльчивость и раздражительность в I группе – 80%, во II – 100%. Все больные обеих групп предъявляли жалобы на снижение памяти, появления вязкости замедленности и обстоятельности мышления, особенно когда требовалась умственная нагрузка. У них отмечалось трудность переключения от одного вида деятельности к другой, отсутствие интеллектуальной гибкости и отвлекаемость. Также больные предъявляли жалобы на повышенную импульсивность и снижение настроения в I группе – 90,2%, во II – 100%; снижение инициативы и жизненных интересов с уменьшением способности к самокритике и дистанции в I группе – 76,5%, во II – 90,2%. У всех больных обеих групп отмечалось чувство тревоги и страха за состояние своего здоровья, проявляющееся в ожидании неблагоприятного исхода заболевания, назойливости, «приставания» этого чувства. Все выше перечисленные жалобы преели к снижению трудоспособности, социальной и бытовой дезадаптации в I группе – 90,2%, во II – 96% больных.

Для определения эффективности терапии «антидепрессант+ноотроп» на разных сроках реабилитации, больным обеих групп были назначены: ЗИ-ОЗС – феварин 50 мг (SOLVAY PHARMA - Франция) вечером и ноотроп – фенотропил 100 мг (О.А.О. «ВАЛЕНТА» - Россия) в первой половине дня; перорально, в течение 2 месяцев. Базисная терапия включала: ангипротекторы – кавинтон 0,4x2 раза в сутки – 1 месяц, витамины группы В,

физиотерапия и психотерапия (индивидуальная и групповая).

Основные клинические симптомы больных в динамике лекарственной терапии представлены в таблице 4.1. и 4.2.

Таблица 4.1.

**Динамика аффективных расстройств
до восстановительного лечения**

Жалобы	1 группа (51)		2 группа (51)	
	Абс	%	Абс	%
Снижение настроения	46	90,2±3,2	51	100±3,7
Снижение работоспособности	40	90,2±4,1	49	96,0±4,8
Снижение инициативы, интересов	39	76,5±4,1	46	90,2±4,6
Головная боль	40	78,4±4,5	48	94,1±4,6
Утомляемость	50	98,0±4,0	51	100±4,0
Чувство тревоги и немотивированного страха	51	100±1,0	51	100±4,0
Нарушение сна	48	94,1±2,1	50	98,0±3,9
Вспыльчивость, раздражительность	41	80,4±3,0	51	100±5,1
Снижение памяти	51	100±1	51	100±1,7

Примечание: * - достоверность различий показателей до и после лечения (p<0,05)

По завершению курса лечения отмечалось клиническое улучшение, достигшее степени достоверности в обеих группах (p<0,05), но в I группе положительный эффект был статически более выраженным.

Таблица 4.2.

**Динамика генерализованных тревожных расстройств
при оптимизации восстановительного лечения**

Жалобы	1 группа (51)		2 группа (51)	
	Абс	%	Абс	%
Снижение настроения	9	17,7±1,8*	39	76,5±4,5*
Снижение работоспособности	15	29,4±1,9*	39	76,5±5,0*
Снижение инициативы, интересов	10	19,6±2,5*	39	76,5±5,0*
Головная боль	10	19,6±2,3*	30	58,8±5,1*
Утомляемость	7	13,7±6,1*	41	80,4±5,2*

Чувство тревоги и немотивированного страха	27	52,9±2,3*	38	74,5±5,1*
Нарушение сна	15	29,4±2,0*	39	76,5±5,1*
Вспыльчивость, раздражительность	16	31,4±4*	38	74,5±6,4*
Снижение памяти	35	68,6±5,1*	41	80,4±4,5*

Примечание: * - достоверность различий показателей до и после лечения ($p < 0,05$)

Данные неврологического статуса в обеих группах представлена в таблице 4.3.

Таблица 4.3.
Неврологическая симптоматика аффективных расстройств

Симптомы	1 группа (51)		2 группа (51)	
	Абс	%	Абс	%
Поражение ЧМН	10	19,6±2,5*	7	13,7±6,1*
Расстройство в рефлексорной сфере	15	29,4±1,9*	7	13,7±6,1*
Чувствительные нарушения	16	31,4±4*	9	17,7±1,8*
Нарушения координации	27	52,9±2,3*	10	19,6±2,5*
Вегетативно-висцеральные нарушения	46	90,2±3,2	51	100±3,7
Интеллектуально-мнестические	51	100±1,0	51	100±4,0

Примечание: * - достоверность различий показателей до и после лечения ($p < 0,05$)

4.2.1. Исследование уровня тревожности

Известно, что тревожность определяет индивидуальную чувствительность к стрессу. Как черта личности она характеризует в той или иной степени склонность пациента испытывать в большинстве ситуаций страх и опасение. Личностная тревожность (иначе конституциональная) считается базовой чертой личности, которая формируется и закрепляется в раннем детстве и проявляется в типичной ситуационной устойчивой реакции человека и выражающаяся в состоянии повышенного беспокойства на угрожающую его личности или кажущуюся таковой ситуации.

Ситуационная (реактивная) тревожность возникает в связи со значимыми ситуациями в данном случае реагирование пациента на болезнь. Известно, что при определенном неблагоприятном течении обстоятельств реактивная тревожность может перерасти в личностную, т.е. тревожность может стать стабильным свойством личности. В связи с этим своевременная коррекция показателей тревожности у больных в раннем периоде последствий ЧМТ являются важнейшей частью реабилитации.

Для определения уровня тревожности всем обследуемым больным 1 и 2 группы проведено тестирование по шкале самооценки Спилбергера-Ханина.

При оценке уровня тревожности выявлены высокие показатели личностной и ситуационной тревожности, которые в значительной мере были обусловлены ожиданием социальных последствий болезни и опасением за состояние своего здоровья. Проведение теста Спилбергера-Ханина до лечения не имело достоверных различий в показателях обеих групп и выявило высокий уровень личностной тревожности в I группе – $49,0 \pm 0,6$ балла, во II – $51,8 \pm 0,7$. Показатели ситуационной тревожности также были высокими: в I группе – $46,5 \pm 0,5$ балла, во II – $50,6 \pm 0,6$. В процессе лечения показатели личностной тревожности снизились в I группе на 40,5% ($p < 0,05$) и находились в пределах низкого уровня тревожности, а во II - на 18,7% ($p < 0,05$), и находились в пределах среднего уровня тревожности. Также отмечалась положительная динамика и показателей ситуационной тревожности: в I группе она снизилась на 35,8% ($p < 0,05$), а во II – на 23,4% ($p < 0,05$). Результаты тестов Спилбергера-Ханина в динамике лекарственной терапии у больных с последствиями легкой ЧМТ представлены в таблицах 4.3 и 4.4.

Таблица 4.4.

**Результаты тестов Спилбергера-Ханина у больных с в динамике
лекарственной терапии**

Симптом тревоги	I группа (51)			II группа (51)		
	До лечения	После лечения	%	До лечения	После лечения	%
Личностная	49,0±0,6	28,4±0,6*	-40,5	51,8±0,7	42,2±0,8*	-18,7

Примечание: * - достоверность различий показателей до и после лечения (p<0.05)

Таблица 4.5.

Результаты тестов Спилберга-Ханина у больных с последствиями легкой ЧМТ в динамике лекарственной терапии

Симптом тревоги	I группа (51)			II группа (51)		
	До лечения	После лечения	%	До лечения	После лечения	%
Ситуационная	46,5±0,5	28,3±0,7*	-35,8	50,6±0,6	38,7±1,0*	-23,4

Примечание: * - достоверность различий показателей до и после лечения (p<0.05)

Т.е. по завершению курса лечения отмечалась достоверная положительная динамика в обеих группах, но статистически более значимая в I группе (рис. 4.1.).

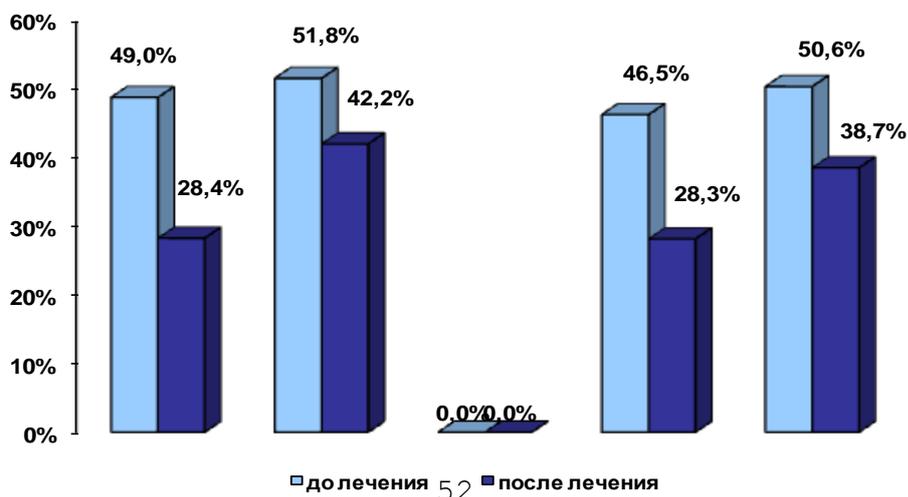


Рис. 4.1. показатели тестов Спилбергера-Ханина в динамике лекарственной терапии

4.2.2. Исследование показателей когнитивных функций

Интеллект играет важную роль в социальной адаптации человека в современном обществе. Когнитивная (познавательная) функция мозга регулирует состояние памяти особенно при умственной нагрузке.

Снижение интеллектуальной гибкости приводит к снижению способности к трудовой деятельности, потере квалифицированных профессиональных навыков. Снижает способность к обучению, ориентации, общению, трудовой деятельности, дезадаптации.

Оценивая состояние когнитивных функций с помощью шкалы MMSE, было установлено, что в I группе исходный суммарный балл составил $19,4 \pm 0,6$ балла, а во II группе, был выше - $20,4 \pm 0,5$ балла. В процессе лечения наблюдалось восстановление когнитивных функций: в I группе суммарный балл - $26,7 \pm 0,7$ балла, т.е. увеличился на 14,3% ($p < 0,05$), а во II - $20,4 \pm 0,4$ балла, т.е. увеличился на 5,4% ($p < 0,05$) (таб.4.5.).

**Таблица 4.6.
Результаты шкалы MMSE у больных с последствиями легкой ЧМТ в динамике лекарственной терапии**

Симптом тревоги	I группа (51)			II группа (51)		
	До лечения	После лечения	%	До лечения	После лечения	%

MMSE	19,4±0,6	26,7±0,7*	14,3	20,4±0,5	23,2±0,6*	5,4
------	----------	-----------	------	----------	-----------	-----

Примечание: * - достоверность различий показателей до и после лечения ($p < 0.05$)

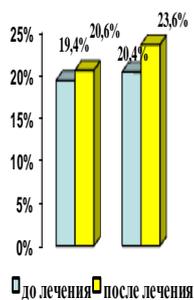


Рис. 4.2. Результаты шкалы MMSE в динамике лекарственной терапии

Т.е. по завершению курса лечения отмечалась достоверная положительная динамика в обеих группах, но статистически более выраженная в I группе (рис. 4.2.).

4.3.1. Динамика показателей клинической электроэнцефалографии с топокартированием мозга на этапах реабилитации

По мнению ряда исследователей, электроэнцефалографические изменения не специфичны для тревожно-депрессивного состояния, т.е. нет характерной патологической биоэлектрической активности. Целью нашего исследования явилось изучение соотношения частотно-амплитудных показателей физиологических ритмов ЭЭГ. Индексы основных частотных составляющих ЭЭГ представлены во 2-ой главе. В настоящей главе будут представлены результаты изучения частотно-амплитудных показателей альфа ритма (индекс выраженности альфа ритма в затылочных отведениях Зенков Л.П., Ронкин М.А.(1999) связывают с состоянием высших корковых функций мозга и интегративной деятельностью нейронов и анализаторов в коре).

Электроэнцефалография до лечения не выявила достоверных различий между группами и характеризовалась умеренной дизритмией и дезорганизацией фонового ритма. Частотно-амплитудные показатели характеризовались снижением индекса выраженности, частоты и амплитуды α -ритма в затылочных отведениях (этот показатель связывают с состоянием высших корковых функций мозга и интегративной деятельности нейронов и анализаторов в коре (Зенков Л.П., Ронкин М.А.(1999)), а также возрастанием амплитуды и индекса выраженности δ -ритма во всех отведениях. В процессе лечения: α -ритм - индекс выраженности увеличился в I группе - на 89,2% ($p<0,05$), во II - на 56,4% ($p<0,05$); амплитуда поднялась в I группе- на 99,2% ($p<0,05$), во II – на 48,5% ($p<0,05$); частота увеличилась в I группе – на 22.7% ($p<0,05$), во II – на 8,6% ($p<0,05$). δ -ритм - индекс выраженности уменьшился в I группе - на 29,6% ($p<0,05$), во II - на 14,8% ($p<0,05$); амплитуда снизилась в I группе – на 36,8% ($p<0,05$), во II – на 19,6% ($p<0,05$). Динамика частотно-амплитудных показателей ЭЭГ в процессе лечения представлена в таблицах 4.6 и 4.7.; в рисунках 4.3., 4.4.

Таблица 4.7.
Динамика частотно-амплитудных показателей ЭЭГ в процессе лечения

Группы		Альфа ритм		
		Амп, мкВ	Индекс, %	Частота Гц
I группа	д/л	33,9±1,0	34,2±1,0	9,1±0,2
	п/л	67,5±1,8*	64,8±1,1*	11,2±0,2*
II группа	д/л	36,6±1,0	38,7±1,5	9,2±0,2
	п/л	54,3±1,4*	60,6±0,8*	10,0±0,6*

Примечание: * - достоверность различий показателей до и после лечения ($p<0.05$)

Таблица 4.8.
Динамика частотно-амплитудных показателей ЭЭГ в процессе лечения

Группы		Дельта ритм		
		Амп, мкВ	Индекс, %	Частота Гц
I группа	д/л	69.4±1.2	47,1±1,3	1,3±0,1

	п/л	43.9±0.8*	33,2±0,6*	1,8±0,1*
II группа	д/л	66.9±1,2	51,8±1,1	1,2±0,1
	п/л	53,2±1,1*	44,1±0,8*	1,5±0,1*

Примечание: * - достоверность различий показателей до и после лечения ($p < 0.05$)

Т.е. по завершению курса лечения отмечалась положительная динамика частотно-амплитудных показателей ЭЭГ, достигшая степени достоверности в обеих группах, но статистически более выраженная в I группе (рис. 4.3. и рис. 4.4.).

По результатам полученных клинико-нейрофизиологических показателей можно установить следующую корреляционную взаимосвязь. Между показателями α -ритма на ЭЭГ (амплитуда, индекс выраженности) и средним баллом по шкале MMSE выявлен принцип прямой корреляции ($r=0,18$), т.е. чем выше показатели α -ритма, тем выше средний балл по шкале MMSE. Между показателями α -ритма и показателями уровня личностной и ситуационной тревожности по тесту Спилбергера-Ханина выявлен принцип обратной корреляции ($r=-0,13$), т.е. чем выше показатель уровня тревожности, тем ниже показатель α -ритма. Также корреляционная взаимосвязь установлена между показателями δ -ритма на ЭЭГ (индекс выраженности и амплитуда) и показателями уровня личностной и ситуационной тревожности по тесту Спилбергера-Ханина - по принципу прямой корреляции ($r=0,12$), со средним баллом по шкале MMSE - по принципу обратной корреляции ($r=-0,30$). Т.е. показатели выше перечисленной корреляции могут служить верифицированной оценкой критериев реабилитации и экспертизы нетрудоспособности.

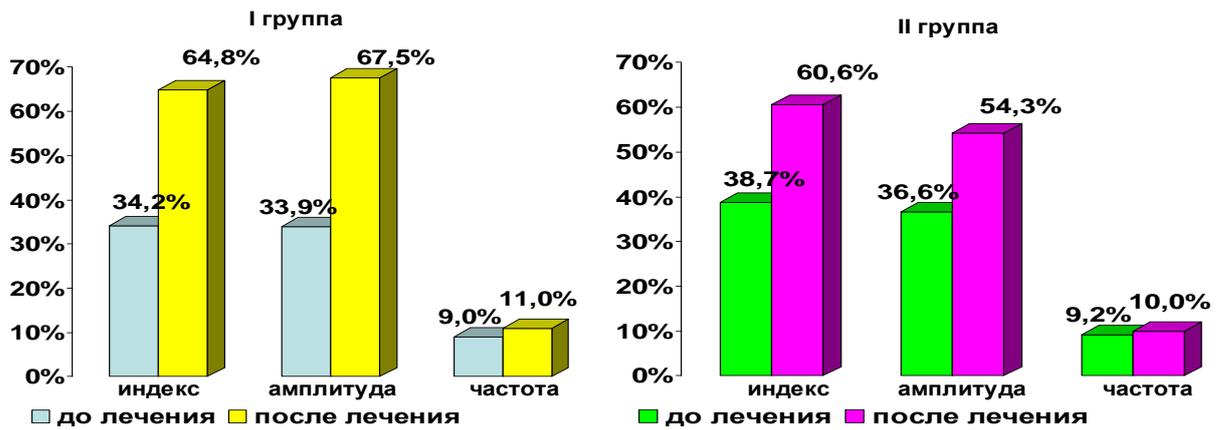


Рис. 4.3. Динамика частотно-амплитудных показателей ЭЭГ в процессе лечения (α -ритм)

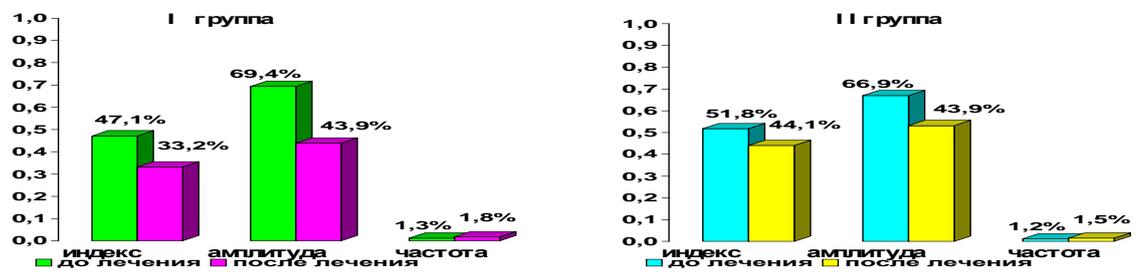


Рис. 4.4. Динамика частотно-амплитудных показателей ЭЭГ в процессе лечения (δ -ритм)

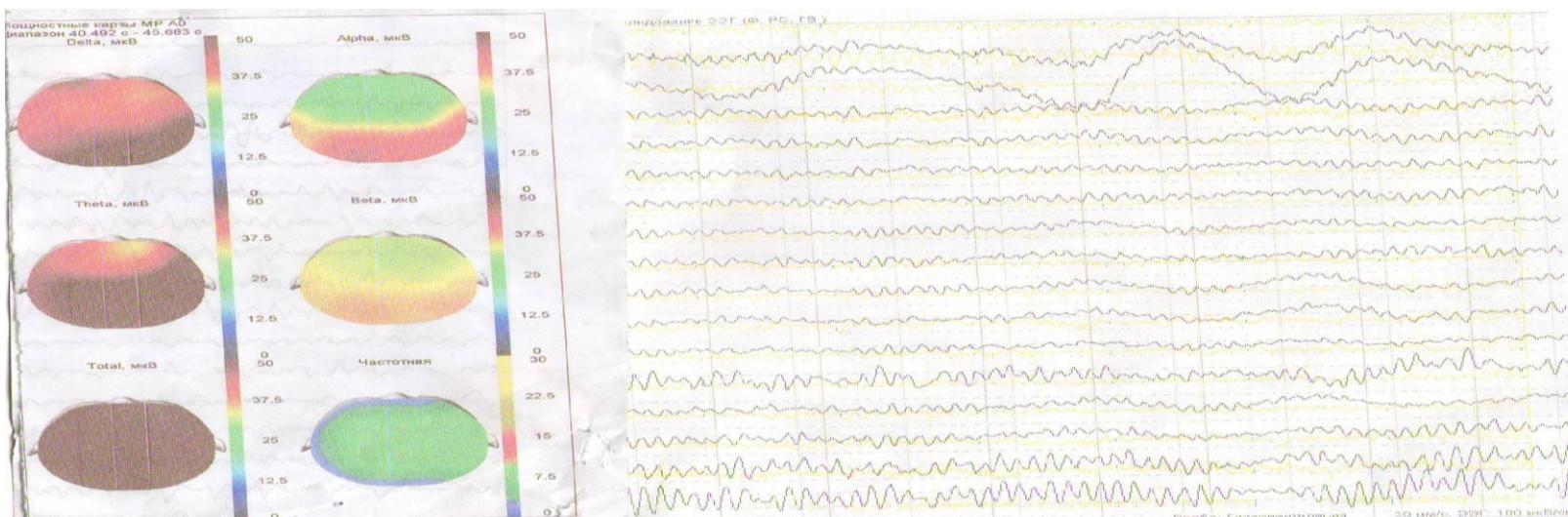
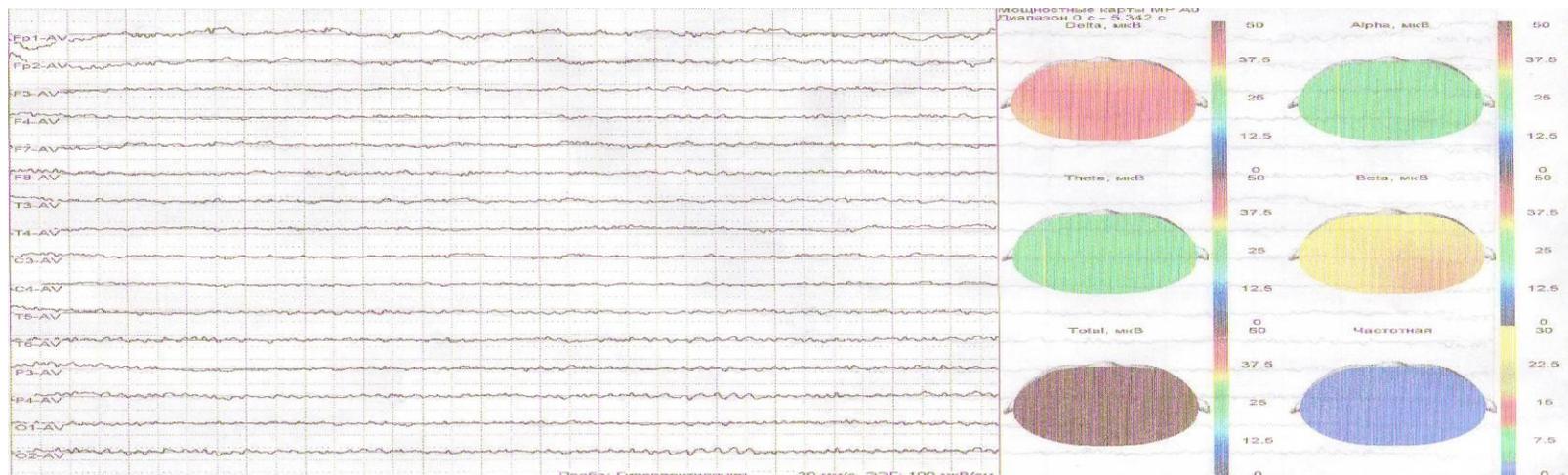


Рис. 4.5. Электроэнцефалография больного Курбанова С., 1967 г.р. с генерализованными тревожными

растройствами до и после лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время нет единства во взглядах на природу соотношения последствий черепно-мозговой травмы и синдрома зависимости. Одни исследователи говорят о коморбидности, предусматривающей некоторую патогенетическую обособленность рассматриваемых состояний, другие — о том, что аффективные расстройства являются неотъемлемой частью синдрома зависимости как такового. Некоторые авторы считают, что депрессивные, тревожные и соматоформные расстройства являются важными факторами риска по возникновению разных форм химической зависимости. Так одновременное формирование злоупотребления алкоголем и возникновение тревоги позволило сделать предположение об этиологической связи между ними. На основе изучения обмена катехоламинов при различных эмоциональных состояниях у больных с алкогольной зависимостью сделан вывод о том, что в результате длительной алкогольной интоксикации у этих больных возникает диэнцефальная патология, которая определяет аффективные нарушения. Обращает на себя внимание тот факт, что при различных типах аффективных нарушений в период ремиссии актуализации влечения к психоактивным веществам могут предшествовать совершенно разные эмоциональные состояния: от депрессии до гипомании и от апатии до тревоги. Наследственная предрасположенность - важный этиологический фактор психических расстройств. По данным семейных и близнецовых исследований, а

также исследований приемных детей, генетические факторы играют важную роль в развитии синдрома зависимости, аффективных и тревожных расстройств. Однако механизм такой предрасположенности остается неясным, более того, неизвестен характер наследования и степень влияния генетических факторов на риск развития этих расстройств. Существует гипотеза, которая на настоящий момент не доказана и не опровергнута, что зависимость от психоактивных веществ и депрессия — различные фенотипические выражения одних генетических особенностей (Nirppius H., Ackenheil M., 1994). Главным биологическим звеном патогенеза алкогольной зависимости являются специфические нарушения функций катехоламиновой системы. Её перестройка вследствие длительной алкогольной интоксикации приводит к значительному повышению концентрации в мозге и крови дофамина в период острого отнятия алкоголя и развития алкогольного абстинентного синдрома и, напротив к снижению содержания дофамина и норадреналина и чувствительности к ним постсинаптических рецепторов в период регулярного потребления алкоголя и при длительном воздержании. Аффективные нарушения являются одним из наиболее частых вариантов патологии при зависимости от алкоголя. Они проявляются у больных с зависимостью от алкоголя как в острые периоды болезни в запойных состояниях, при алкогольном абстинентном синдроме, так и во время воздержания от приема алкоголя - в период становления и даже стабилизации ремиссии. Общей особенностью всех депрессивных синдромов, возникающих в рамках алкогольной зависимости, является наличие в них тревоги с различной степенью выраженности.

По мнению большинства авторов, более целесообразно разделять аффективные расстройства на: возникающие в структуре патологического влечения и самостоятельные, если они сохраняются после купирования основных симптомов патологического влечения. Для фармакотерапии аффективных расстройств, проявляющихся при синдроме зависимости от психоактивных веществ, используются те же классы препаратов, что и для коррекции так называемой «чистой» аффективной патологии. Это, прежде всего, антидепрессанты различных фармакологических классов. Частота и выраженность аффективной патологии при зависимости определяет особое значение в этом лечебном комплексе антидепрессантов. В психиатрии для купирования аффективных расстройств используются в основном антидепрессанты, тогда как в наркологии — комбинации антидепрессантов с нейролептиками и/или антиконвульсантами. Применение нейролептических препаратов как средств купирования аффективных расстройств в наркологической клинике несколько ограничено. Чаще используются так называемые малые нейролептики и атипичные нейролептики. Психотерапия является важным компонентом комплексного лечения пациентов с зависимостью. При этом в разных направлениях психотерапии анализируются аффективные расстройства и выделяются специфические мишени и задачи психотерапевтической работы. Очевидно, что проблема рационального выбора средств психофармакотерапии аффективных расстройств у наркологических больных не решена ни с клинической, ни с экономической точки зрения. Недостаточно сведений, чтобы определить, какие препараты оптимально использовать и в каких группах, как следует назначать поддерживающую противорецидивную терапию, и как долго необходимо продолжать прием лекарств.

Как показал анализ источников отечественной и зарубежной литературы, аффективные расстройства широко представлены на всех этапах течения заболевания у наркологических больных. Они встречаются как коморбидная патология в рамках эндогенных заболеваний или пограничных психических расстройств и сочетаются с болезнями зависимости. Однако данные литературы свидетельствуют, что гораздо чаще аффективные расстройства входят в структуру наркологического заболевания. Этот факт подтверждается данными нейрхимических исследований у наркологических больных. Учитывая вышеперечисленные факты, настоящее исследование было посвящено изучению структуры и динамики аффективных расстройств у больных алкоголизмом на различных этапах заболевания и оптимизация противорецидивного лечения препаратом феварин. Для решения поставленных задач нами было изучено 60 больных с алкоголизмом во второй стадии. Основные результаты проведенного исследования сводятся к следующему. Аффективные расстройства в структуре алкогольного абстинентных синдромов достаточно хорошо описаны как в отечественной, так и зарубежной литературе. Наши исследования в этом аспекте подтверждают имеющиеся данные. Вместе с тем, аффективные расстройства в структуре . В нашем исследовании мы остановились Факторный анализ объединил различные аффективные расстройства и проявления патологического влечения, которому предшествовали эти расстройства, выявив их тесную взаимосвязь у исследуемых больных. Этот анализ указывает на тесную взаимосвязь проявлений влечения, связь условий его возникновения и форм выражения, высокую значимость аффективных расстройств и компонентов влечения.

Корреляционный анализ всех наблюдений (с высокими коэффициентами корреляции 0,42-0,87) подтвердил тесную связь между различными аффективными проявлениями в период обострения патологического влечения. Таким образом, у пациентов с алкогольной зависимостью в абстинентном синдроме присутствуют аффективные расстройства тесно связанные с патологическим влечением. Все вышесказанное подтверждает общность проявлений аффективных расстройств как компонента патологического влечения при зависимостях от психоактивных веществ. При исследовании в количественном отношении связи аффективных расстройств и актуализации патологического влечения были получены следующие данные. У больных алкоголизмом достоверно чаще аффективные расстройства были диагностированы в структуре патологического влечения. При сравнении аффективных расстройств больных алкоголизмом были определены типы аффективных расстройств в соответствии с ведущими психопатологическими расстройствами: депрессивный, тревожно-депрессивный, тревожный, депрессивно-ипохонрический, дисфорический, астено-депрессивный. Необходимо отметить, что аффективные расстройства отличались атипичностью, размытостью, смешанностью, малой дифференцированностью и структурной нечеткостью, непостоянством, волнообразностью, лабильностью, диссоциацией между объективно выраженными нарушениями и их субъективной оценкой. При анализе соотношения типов аффективных расстройств в структуре патологического влечения с личностными особенностями, типом реагирования на негативные ситуации, возрастом и скоростью формирования зависимости были обнаружены определенные корреляции.

Среди аффективных расстройств, возникающих во всех выделенных группах пациентов, наиболее часто встречались дисфория, тревога, сниженный фон настроения. Выраженность дисфории высоко коррелирует с эпилептоидными и возбудимыми характерологическими особенностями, в меньшей степени неустойчивыми и истерическими, и минимальна в сочетании с астеническими, психастеническими и шизоидными характерологическими проявлениями. При этом, учитывая сложность самого феномена дисфории, сочетание и проявление составляющих его компонентов, их удельный вес различны. У больных с преобладанием возбудимых и эпилептоидных характерологических особенностей дисфория в большей степени проявлялась гневом с достаточно выраженным оттенком тоскливости. У больных с преобладанием истерических и неустойчивых черт характера ведущим компонентом дисфории являлся страх с конкурентно выраженными проявлениями гнева. У больных с астеническими, психастеническими и шизоидными характерологическими особенностями на переднем плане дисфории выступала тоска с выраженным гневливым страхом. Проявления тревоги практически не зависели от нозологической принадлежности пациентов, однако, её проявления были различны у больных с различными характерологическими типами. У больных с возбудимыми и эпилептоидными характерологическими особенностями тревога в большей степени сопровождалась раздражительностью с повышенной моторной активностью. У больных с неустойчивыми и истерическими характерологическими проявлениями (с выраженными проявлениями инфантилизма) тревога сопровождалась растерянностью и беспомощностью перед «угрожающим и непонятным миром». Больные с астеническими, психастеническими (ананкастными) и шизоидными проявлениями характера на фоне тревоги демонстрировали

неуверенность в себе, нерешительность и пассивность. В отличие от нормального, болезненно измененное настроение, в частности депрессивное, определяется застойными патологическими аффектами. Поэтому внешние воздействия не могут изменить его полярность (знак), а лишь иногда до некоторой степени усилить или ослабить его. При этом больные отмечают, что приятные известия или события меняют настроение к лучшему. Так же как нормальное настроение может быть обусловлено комплексом нескольких эмоций, так и патологическое - несколькими сосуществующими аффектами. Доминирующий аффект определяет характер патологически измененного настроения, но не исключает одновременное наличие других аффектов. Именно по этому, депрессивное настроение включает в себя, помимо аффекта тоски, и аффект тревоги. При значительном преобладании аффекта тоски настроение оценивается как чисто депрессивное, при подавляющем преобладании тревоги - как тревожное. При значительной выраженности обоих аффективных компонентов синдром расценивается как тревожно-депрессивный, а точная квалификация настроения как симптома становится затруднительной. В этих случаях его обычно определяют как депрессивное, а тревогу выделяют как самостоятельный симптом, хотя такое разделение является весьма неточным и условным. Кроме подавленности и тревоги, депрессивное настроение иногда включает аффект гневливости, раздражения. При его значительной выраженности настроение определяется как дистимическое. Психопатологические проявления сниженного настроения были идентичны во всех выделенных группах больных. Различия в клинической картине в большей степени зависели от характерологических особенностей больных.

У больных с возбудимыми и эпилептоидными характерологическими особенностями доминирующим аффектом сниженного настроения выступала тревога с выраженными проявлениями гневливости и раздражительности. Свое состояние больные характеризовали как тяжесть на душе, подавленность, беспросветность и т. п. У больных с неустойчивыми и истерическими характерологическими проявлениями доминирующим аффектом сниженного настроения также выступала тревога, но на фоне тоскливой подавленности и опечаленности своим состоянием. У больных с астеническими, психастеническими и шизоидными проявлениями характера доминирующим аффектом сниженного настроения выступала тоска с отсутствием жизненной активности. В высказываниях этих больных основным лейтмотивом звучал пессимизм. **Таким образом**, эти психопатологические феномены аффективных расстройств практически не зависят от нозологической принадлежности пациентов (за исключением степени выраженности дисфории), но довольно четко коррелируют с характерологической принадлежностью пациентов. Это подтверждает тезис о том, что аффективные расстройства входят в структуру зависимости, а не являются коморбидными при том или ином виде зависимости. Течение аффективных расстройств в ремиссии неоднородно и их проявления напрямую зависят от формы течения. Нами было выделено два варианта течения аффективных расстройств в ремиссии. Первый вариант - гипотимный. При нем в течение всей ремиссии отмечается несколько сниженный фон настроения с бедностью эмоциональных проявлений. При этом наблюдается тенденция к нормализации аффективной сферы с увеличением длительности ремиссии. Второй вариант - гипертимный. Он характеризуется тем, что на протяжении ремиссии наблюдается оптимистический фон настроения, яркость

эмоций, высокая работоспособность, стеничность, жизнь «впрок и про запас», наличие реальных достижений во всех сферах жизнедеятельности. Гипотимный вариант встречался у больных с алкогольной зависимостью - 5 %. Гипертимный вариант аффективных расстройств в ремиссии достоверно чаще встречался у больных с алкогольной зависимостью - 6%. По характеру актуализации аффективного компонента патологического влечения в ремиссии также выделено два варианта. Первый вариант - реактивный. Он характеризуется тем, что в ответ на стрессовые ситуации появляются аффективные нарушения в виде подавленности, сниженного настроения, тревоги, нарушения сна и аппетита. Указанные аффективные расстройства, как правило, не приводят к рецидиву. Обострение патологического влечения возникает лишь в случае, если тревога усиливается и достигает значительной степени выраженности. Реактивный вариант , наблюдался у больных с алкогольной зависимостью - 5 %. При этом у больных достоверно чаще наличие аффективных расстройств по реактивному типу приводило к срывам или рецидивам заболевания. Второй вариант актуализации аффективного компонента патологического влечения в ремиссии - аутохтонный. Он характеризуется спонтанно возникающими периодами сниженного настроения со злобностью, раздражительностью, гневливостью. Актуализация патологического влечения происходит в случае нарастания и преобладания явлений дисфории, что приводит к рецидиву заболевания. Аутохтонный вариант наблюдался с примерно равной частотой во всех группах больных. При этом варианте актуализация аффективного компонента патологического влечения в ремиссии, как правило, приводила к срыву. Кроме того, у части больных мы отмечали сочетание обоих вариантов актуализации аффективных расстройств патологического влечения в

ремиссии. Психотерапия аффективных расстройств у наркологических больных имеет большое значение, поскольку, зачастую от того, как будут купированы аффективные нарушения, зависит весь прогноз и успешность дальнейшего лечения. При разработке общих подходов к психотерапии аффективных расстройств мы руководствовались современной концепцией терапии наркологических заболеваний, принятой в нашей стране. Использование психотерапии при лечении наркологических больных направлено на подавление стержневого звена синдрома зависимости - патологического влечения. Обострения патологического влечения, сопровождающиеся аффективными нарушениями, являются основной причиной неблагоприятного течения наркологического заболевания и делают невозможным или малоэффективным применение психотерапевтических методов лечения. С учетом изученных особенностей и выявленных закономерностей аффективных расстройств, были разработаны общие подходы к психотерапии наркологических пациентов с различными вариантами аффективных расстройств на различных этапах заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Клинико-психопатологической особенностью хронического алкоголизма ассоциированного с последствиями черепно-мозговой травмы является преобладание тревожно-депрессивного, тревожного и астено-депрессивного вариантов, играющие доминирующую роль в развитии рецидивов патологического влечения.

Изучить особенности формирования клинической психопатологической структуры хронического алкоголизма у пациентов с последствиями черепно-мозговой травмы.

2. Изучить в сравнительном аспекте нейропсихологические, нейровизуализационные и нейрофизиологические особенности клинических проявлений алкогольной зависимости при последствиях черепно-мозговой травмы и без коморбидной патологии.

3. Разработать прогностические критерии течения алкогольной зависимости, сформировавшейся на фоне последствий черепно-мозговой травмы.

4. Разработаны дифференцированные программы психофармакотерапии пациентов в зависимости от вариантов аффективных нарушений.

5. Оптимизация противорецидивного лечения препаратом феварин показала выраженный терапевтический эффект на аффективные нарушения с минимальными побочными действиями, без влияния на психомоторные и когнитивные функции.

1. Абабков В.А. Проблема научности в психотерапии. СПб.: Изд-во С.-Петербург. ун-та, 2008; 76 с.
2. Абрамочкин Р. В. Диагностика обострений патологического влечения к алкоголю методом вариационной пульсометрии //Вопросы наркологии.
3. Абрамочкин Р.В. Клинико-психопатологические особенности первичного патологического влечения к алкоголю у больных алкоголизмом с астеническими и возбудимыми чертами характера в преморбиде. // Журн. Вопр. нарк. - 2009. - № 4 - с. 11-16.
4. Аведисова А.С. Флюанксол: особенности применения в клинической практике (обзор иностранной литературы). Рос. Психиатрический Ж., 2010, 1, 50-54.
5. Авербах Я. К., Шамота А. 3. Потребление алкоголя и некоторые показатели алкоголизации населения //Вопросы наркологии. 2012. №.2. С. 32-37.
6. Авксентьева М.В., Воробьев П.А., Герасимов В.Б. и др. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ). - М., 2010. - С. 80.
7. Авруцкий Г. Я., Недува А. А. Лечение психических больных. - 2 — е изд.-М.: Медицина, 2010. 527 с.
8. Александрова Н. В. Факторы, способствующие наступлению ремиссии //Патогенез, клиника, терапия алкоголизма и алкогольных психозов. - М., 2010. С. 14-18.
9. Альтшулер В. Б. Хронический алкоголизм и патологическое влечение к алкоголю: (клинические и терапевтические аспекты). Дис. д-ра мед. наук. - М., 2008. 325 с.
10. Ю.Альтшулер В. Б. Антиконвульсанты - перспективные средства лекарственной терапии болезненного влечения к алкоголю //Первый Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы, 12 - 16 апреля, 2009. - М., 2009. С. 423.
11. Альтшулер В. Б. Патологическое влечение к алкоголю: вопросы клиники и терапии. — М.: «Имидж», 2009. 216 с.
12. Альтшулер В. Б. Алкоголизм //В кн.: Руководство по психиатрии / Под ред. А. С. Тиганова. — М.: Медицина, 2011. В 2-х томах. Т.2. С. 3 - 49.
13. Альтшулер В. Б. Лекции по наркологии /Альтшулер В.Б. Под ред. проф. Н.Н. Иванца. - М.: «Нолидж», 2001. С. 116-133.
14. Альтшулер В. Б., Анучин В. В. Клиника патологического влечения к алкоголю у больных хроническим алкоголизмом и лечение нейролептиками: Методические

- рекомендации Минздрава СССР. - М., 2009. 24 с.
15. Альтшулер В. Б., Анучин В. В. Модитен-депо как средство лечения больных хроническим алкоголизмом //Тез. 3-й Всесоюзн. науч.-рактич.конф. по вопросам клиники, профилактики и лечения алкоголизма и токсикоманий. - М, 2009. С. 25 - 30.
 16. Альтшулер В. Б, Бондаренко С. Н, Макарова Н. Е. Пиротерапия при резистентных к лечению состояниях у больных алкоголизмом и героиновой наркоманией //Наркология. 2002. № 6. С. 20-23.
 - 17.Анохина И. П. Биологические механизмы зависимости от психотропных веществ //Вопросы наркологии. 2012. №. 2. С. 27 - 31.
 - 18.Анохина И. П. Биологические основы лечения алкоголизма антидепрессантами //Антидепрессанты в терапии патологического влечения к психотропным веществам /Под ред. проф. Н. Н. Иванца - М, 2009. С. 17-21.
 - 19.Анохина И. П. Биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ (патогенез). В кн. Лекции по наркологии. Изд. третье, переработанное и расширенное /Под ред. проф. Иванца Н. Н. - М.: Медпрактика, 2001. С. 13 - 33.
 20. Ахмедов Т.И, Жидко М.Е. Психотерапия в особых состояниях сознания (история, теория, практика). М.: ООО "Издательство АСТ", 2000; 768 с.
 21. Балашова Т.Н. Психологическая структура аффективных расстройств при алкоголизме. // Автореф. канд. дисс. — Л. — 2009.
 22. Балашова Т.Н. Ремиссии при алкоголизме. - Л, 2011. С. 7-19.
 23. Т. Этические аспекты психотерапии. В кн.: Этика психиатрии (под ред. С.Блох, П.Чодофф). Киев: 2008; с. 107-29.
 24. Бек А, Шо Б, Эмери Г. Когнитивная терапия депрессии. Пер. с англ. СПб.: Питер, 2003; 304 с.
 25. Бирюкова Е.В. В кн.: Новые достижения в терапии психических заболеваний. Под ред. проф. С.Н.Мосолова. М.: ЗАО "Издательство БИНОМ", 2002; с. 605-14.
 26. Бокий И.В. Аффективные расстройства у больных алкоголизмом и вопросы терапии. - В кн.: Аффективные нарушения при алкоголизме. Л, 2008-С 5-9.
 27. Бокий И.В, Балашова Т.Н., Баскина Н.Ф. и др. Клинико-психологический и нейрофизиологический анализ аффективных нарушений у больных алкоголизмом в связи с задачами лечения. - В кн.: Восстановительная терапия и реабилитация больных нервными и психическими заболеваниями. Л, 2011. - С. 300-306.
 28. Бокий И.В, Лапин И.П. Алкогольный абстинентный синдром.

- Л, 2012. С.-16.
29. Бокий И.В, Цыцарев С.В. Патологическое влечение к алкоголю у больных алкоголизмом в ремиссии (клинико-психологический анализ). //Сб. н. тр. Ремиссии при алкоголизме под ред. И.В. Бокий, О.Ф. Ерышева, Т.Г. Рыбаковой. - Л. - т. 118. — 2012. — с. 7-19.
 30. Борисов Д.Е. Осложнения психотерапии (осознавание ответственности). Нижегородская областная Ассоциация практических психологов и психотерапевтов. Вестник. 2009; 4.
 31. Буль П.И. Основы психотерапии. М.: Медицина, 2012.
 32. Бурно М.Е. Клиническая психотерапия. М.: Академический Проект, ОППЛ, 2000; 719 с.
 33. Бохан Н. А. Психофармакотерапия аффективных нарушений у больных алкоголизмом препаратом золофт // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. — 2007. — № 4. — С. 75-77.
 34. Вертоградова О.П. Волошин В.М. «Анализ структуры депрессивной триады как диагностического и прогностического признака». Журн. невропатол. и психиатр. 2009, т. 83 стр. 1189-1194.
 35. Вертоградова О.П. «Депрессия как общемедицинская проблема" Ж. медицина для всех, 2007, 2, 2-9.
 36. Вертоградова О.П. «Тревожно-фобические расстройства и депрессия», В сб. «Тревога и обсессии», М., 2008, с. 113-131.
 37. Винникова М.А. Дисс к.м.н. Постабстинентное состояние: клиника и терапия. - М. - 2009. - 162 с.
 38. Винникова М.А. Дисс д.м.н. Ремиссии при героиновой наркомании (клиника, этапы течения, профилактика рецидивов). - М. - 2003. - 243 с.
 39. Воловик В.М., Вид В. Д. В кн.: Фармакологические основы реабилитации психически больных. М., 2009; с. 98-117.
 40. Воробьев П.А. Клинико-экономический анализ. - М.: Ньюдиамед, 2004. - 403 с.
 41. Воронин К.Э., Антон Р. Применение антагонистов опиатов для лечения алкоголизма. //Ж. Вопр. Нарк. - 2007.- № 4. - стр. 88-93.
 42. Воронин К.Э. Подходы к фармакотерапии опийной наркомании. //Сб.: Материалы межд. Конф. - М. - 2012. - с. 310-311.
 43. Воронин К.Э., Рохлина М.Л., Петракова Л.Б. Клинические проявления и патогенетические методы лечения опийного абстинентного синдрома. //Сб.: Акт. Проблемы медико-социальной реабилитации больных алкоголизмом и наркоманиями. - М. - 2010. - с. 125-129.
 44. Врублевский А.Г., Рохлина М.Л., Воронин К.Э.

- Современные подходы к фармакотерапии наркоманий //Вопр. Наркол. - 2012. - № 2. - С.8-14.
45. Вид В.Д., Вовин Р.Я., Мазо Г.Э. Обзор. психиатр, и мед. психол. им.
46. Гельдер М., ГэтД., Мейо Р. Оксфордское руководство по психиатрии.
— Киев: Сфера, 2010. — Т. 2. — 436 с.
47. Групповая психотерапия. Под ред. Б.Д.Карвасарского, С. Лед ера. М.: Медицина, 2005; 384 с.
48. Гофман А.Г., Крылов Е.Н., Магалиф А.Ю., Иванова Л.Н. Эффективность антаксона в противорецидивной терапии больных алкогольной зависимостью. // Журн. соц. и клин. псих. - 2003. - т. 13. - вып. 1. — с. 103-105.
49. Гузиков Б.М., Ерышев О.Ф. В кн.: Психологические исследования и психотерапия в наркологии. Л., 2010; с. 7—11.
50. Гулдинг М., Гулдинг Р. Психотерапия нового решения. Теория и практика. - М.: Независимая фирма «Класс», 2008. — 288 с.
51. Джеймс М., Джонгвард Д. Рожденные выигрывать. Трансакционный анализ с гештальтупражнениями. - М.: Издательская группа «Прогресс», «Прогресс-Универс», 2009 - 336 с.
52. Дубинина Л.А. Прогностическое значение психовегетативных расстройств у больных алкоголизмом при становлении ремиссии. Дисс. ... канд. Мед. Наук. - СПб, 2010.
53. Ерышев О.Ф., Тульская Т.Ю. Применение леривона при лечении аффективных нарушений у больных алкоголизмом. // Журн. Социальная и клиническая психиатрия. - 2009, т. 7, вып. 3. — С. 109
54. Ерышев О.Ф., Фролова Н.Н. Эффективность малых доз флюанксола в наркологической практике // Ж. Психиатрия и психофармакотерапия. - №3.-2001.-С. 93-96.
55. Жислин С. Г. Очерки клинической психиатрии. — М.: Медицина, 2010. 319с.
56. Зеневич Г. В. Клинико-биологические и социально-психологические предпосылки рецидивов алкоголизма. - В кн.: Труды Ленинградского научно-исследовательского психоневрологического института. Л.: МЗ РСФСР, Ленинградский психоневрол. институт, 2008. С. 54 - 60.
57. Иванец Н. Н. Антидепрессанты в терапии патологического влечения к психоактивным веществам. — М.: НИИ наркологии МЗ России, 2000.
58. Иванец Н. Н., Анохина И. П. Лечение алкоголизма антидепрессантами // Вопросы наркологии. — 2009 — № 4. — С. 6-

- 10.
59. Иванец Н. Н. Руководство по наркологии. - М.: Медпрактика, 2008. - Т. 2. - 504 с.
60. Иванец Н.Н., Анохина И.П., Чирко В.В., Небаракова Т.П., Русинов А.В. Сравнительное изучение эффективности леривона и амитриптилина в терапии патологического влечения к алкоголю. // Журн. Вопр. нарк. -2008.-№ 1.-С. 42-48.
61. Иванец Н.Н., Игонин А.Л. О типологии аффективных нарушений при алкоголизме. - В кн.: Аффективные нарушения при алкоголизме. Л., 2008 — С 9-13. Иванец Н. Н., Анохина И. П., Шибакова Т. Л., Веретинская А. Г., Небаракова Т. П.. Лечение алкоголизма антидепрессантами. //Вопросы наркологии. - 2009 - № 4. - с. 6-10.
62. Иванец Н. Н., Анохина И. П., Винникова М. А. Блокаторы опиатных рецепторов в терапии алкогольной зависимости //Вопросы наркологии. 2001. №5. С. 8-17.
63. Искьердо М., Игера Б.К., Дауэр А.Р.М. с соавт. Использование препарата антаксон для лечения пациентов с алкогольной зависимостью. // Соцнаркалкоголь: Мат. 18-го Нац. Форума. - Сантандер. - 2001. - 5 с.
64. Каплан Г. И., Сэдок Б. Дж. Клиническая психиатрия. — Пер с англ. — М.: Медицина, 1994. — Т. 1. — 672 с.
65. Карвасарский Б.Д. Психотерапия. М.: Медицина, 1985; 304 с. Клиническая фармакология. / Под редакцией В.Г. Кукеса. - М.: Пэотоф, 2000.-517 с.
66. Кафаров Т. А. Особенности развития рецидива алкоголизма в различные периоды терапевтической ремиссии: Автореф. дисс. канд. мед. наук.-М, 2009. 18с.
67. Качаев А.К. Значение поддерживающей терапии и ранней обращаемости в эффективности лечения хронического алкоголизма. В кн.: Тезисы докл. Тамбовской обл. конф. невропатол. и психиатр, по борьбе с алкоголизмом. - Тамбов: Ин-т психиатрии МЗ РСФСР, 2008. С. 152- 155.
68. Качаев А. К, Иванец Н. Н, Игонин А. ЛЛ, Ураков И. Г, Шумский Н. Г. Глоссарий. Стандартизированные психопатологические синдромы для дифференцированной клинической оценки алкоголизма и алкогольных психозов (методические рекомендации). - М.: МЗ СССР. Управление по внедрению новых лекарственных средств и медицинской техники. 2010.
69. Качаев А. К. Ремиссии и рецидивы при алкоголизме //Алкоголизм: руководство для врачей / Под ред. Г. В. Морозова, В. Е. Рожнова, Э. А. Бабаяна. - М.: Медицина, 2012. С. 188 - 203.

70. Качаев А. К, Иванец Н. Н, Игонин. А. JL, Ураков И. Г, Шумский Н. Г. Глоссарий. Стандартизированные психопатологические синдромы для унифицированной клинической оценки алкоголизма и алкогольных психозов (методические рекомендации). - М, 2010.
- 71 .Кинкулькина М.А. Сравнительное исследование рисперидона, галоперидола и клозапина при лечении острых психотических состояний у больных шизофренией и шизоаффективным психозом //Клиническая и социальная психиатрия (приложение). - М. - 2002. — С. 29-32.
72. Киткина Т.А. Типология ремиссий у больных опийной наркоманией. //Сб.: Мат. межд. конф. - М. - 2011. - с. 312-315.
73. Киткина Т.А. Клиническая характеристика терапевтических ремиссий у больных опийной наркоманией. //Ж. ВН. — М. — 2010. - №4. - с. 19-23.
74. Клиническая психиатрия: Пер. с англ, перераб. и доп./ Гл. ред. Т.Б. Дмитриева. - М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2010. - 602 с.
75. Ковалев В.В. Психиатрия детского возраста. (Рук-во для врачей). — М. — Медицина. - 2012. - с. 28-546.
76. Козлова О.И. Комплексная терапия алкоголизма в условиях кабинета анонимного лечения //Современные аспекты профилактики и реабилитации наркозависимости: Материалы межрегиональной научно-практической конференции (Тамбов, 21-22 декабря 2000г.) / Под ред. А.К. Гажи. — Тамбов: Изд-во ТГУ им. Г.Р. Державина, 2012. - С. 58-59.
77. Колодный В.М. Подходы к изучению клинико-психопатологической структуры первичного патологического влечения к алкоголю. //Сб.н.тр.: Проблемы наркологии - 89. — М. - 2012. - с. 65-71.
78. Колодный В.М. Структурно-динамические особенности первичного патологического влечения к алкоголю. Дис. канд. мед. наук. - М., 2009 225с.
79. Кондратьев Ф.В., Клименко Т.В. Понятие патологического влечения к наркотическим средствам и его основные клинические аспекты. // Сб.: Проблемы расстройств влечений в судебно-психиатрической практике. М., 2008 с.11-17.
80. Кошкина Е.А. Эпидемиологические исследования в наркологии // Лекции по клинической наркологии под ред. Н.Н.Иванца.- М.: «Нолидж», 2007. - С. 41-59.
81. Кошкина Е.А. // Научная программа в рамках итоговой коллегии Минздрава России. 17 марта 2003г. Тезисы докладов. - М. - 2003. - с.

82. Кравченко С.Л. Периодические формы злоупотребления алкоголем в клинике алкоголизма у женщин: Автореф. дисс. канд. мед. наук. - М., 2008. 23с.
83. Красильников А.М. Суицидальные тенденции у больных алкоголизмом. //Респ. сб. н. тр. Под ред. Кабанова М.М. Аффективные нарушения при алкоголизме. - Л. — 2008 — с. 34-37.
84. Крепелин Э. Руководство по психиатрии. С-Пб., 2008
85. Крылов Е.Н., Виноградова Л.Н., Гофман А.Г., Колодный В.М., Магалиф А.Ю., Немцов А.В. Структурно-динамические особенности влечения к алкоголю в течение хронического алкоголизма //Проблемы наркологии — 90: Сб. науч. тр. (респ.). - М.: Московский НИИ психиатрии МЗ РСФСР, 2009 - С. 69 - 76.
86. Крылов Е.Н., Немцов А.В. Методика учета влечения к алкоголю //Проблемы наркологии - 89: Сб. науч. тр. (респ.). - М.: Московский НИИ психиатрии МЗ РСФСР, 2009 С. 68 — 72.
87. Крылов Е.Н. Аффективные расстройства в клинике алкоголизма // Материалы Российской конференции «Аффективные и шизоаффективные расстройства», Москва, 2012. С.212-213.
88. Концевич А.И. Долг и ответственность врача. Киев: Вища шк., 2009 112 с.
89. Кочарян Г.С., Кочарян А.С. Психотерапия сексуальных расстройств и супружеских конфликтов. М.: Медицина, 2009 224 с.
90. Красильников А.М. Суицидальные тенденции у больных алкоголизмом. //Респ. сб. н. тр. Под ред. Кабанова М.М. Аффективные нарушения при алкоголизме. — Л. — 2008 — с. 34-37.
91. Крылов Е.Н., Виноградова Л.Н., Гофман А.Г., Колодный В.М., Магалиф А.Ю., Немцов А.В. Структурно-динамические особенности влечения к алкоголю в течение хронического алкоголизма //Проблемы наркологии - 90: Сб. науч. тр. (респ.). - М.: Московский НИИ психиатрии МЗ РСФСР, 2009 — С. 69 — 76.
92. Лакосина Н.Д., Трунова М.М. Неврозы, невротические развития личности. Клиника и лечение. - М. - 2008 - 192 с.
93. Лежепекова Л.Н. Неврозы и алкоголизм. //Респ. сб. н. тр. Под ред. Кабанова М.М. Аффективные нарушения при алкоголизме. - Л. — 2008 -с. 48-53.
94. Лекции по наркологии / Под ред. Н. Н. Иванца. — М.: Нолидж, 2011. — 435 с.
95. Личко А.Е. Подростковая психиатрия. - 2-е изд. - Л.: Медицина. -
96. Минутко В. Л, Лифшиц Н. А, Зюзюкин А. И, Талалай С. М, Павлов Ю. В. Влечение к алкоголю в рецидивах и ремиссиях

- алкоголизма //Проблемы наркологии - 89: Сб. н. тр. (респ.). — М.: Московский НИИ психиатрии МЗ РСФСР, 2009 С.89 - 93.
97. Мирошниченко Л. Д, Ураков И. Г. Состояние и перспективы катamnестической оценки результатов лечения больных алкоголизмом: Обзор зарубежной литературы //Журнал невропатологии и психиатрии, 1986. Вып. 4. С. 591 -598.
98. Морозов Г.В. Классификация алкоголизма и основные клинические закономерности заболевания //Алкоголизм: руководство для врачей /Под ред. Г.В. Морозова, В.Е. Рожнова, Э.А. Бабаяна. М.: Медицина, 2008 С. 64 - 75.
99. Морозов Г.В, Иванец Н.Н. Влияние личностного фактора на прогрессивность хронического алкоголизма. // Алкоголизм (Клиника, терапия, патогенетич. и судеб.-психиатр. аспекты).—М. — 2011— с.3-8.
100. Морозов Г.В, Иванец Н.Н. Медикаментозная терапия алкоголизма // Алкоголизм: руководство для врачей /Под ред. Г. В. Морозова, В. Е. Рожнова, Э. А. Бабаяна. М.: Медицина, 2008 С. 311 — 342.
101. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder [Revision]. Am. J. Psychiatry, 2000; 157 (suppl. 4).
102. Angelone S.M. et al. Effect of fluvoxamine and citalopram in maintaining abstinence in a sample of italian detoxified alcoholics. Alcohol Alcoholism, 2001, 33: 151-6.
103. Anne Lingford-Hughes, John Potokar & David Nutt. Advances in psychiatric treatment 2002, vol. 8, pp. 107-116.
104. Anton R.F. Neurobehavioural basis for the pharmacotherapy of alcoholism: current and future directions. Alcohol Alcohol, 2006, 31 (Suppl. 1): 43-53.
105. Balldin J. et al. Effect of citalopram on alcohol intake in heavy drinkers. Alcoholism Clin. Experiment Research, 2001,18(5): 1133-1136.
106. (Веме Е.) Берн Э. Введение в психиатрию и психоанализ для непосвященных. - С.-Петербург: МФИН, 2006. - 448 с.
107. (Веме Е.) Берн Э. Игры в которые играют люди. Психология человеческих взаимоотношений; Люди, которые играют в игры. Психология человеческой судьбы. - СПб.: Лениздат, 2011. - 400 с.
108. (Веме Е.) Берн Э. Трансакционный анализ и психотерапия. — СПб.: Братство, 2011. - 224 с.
109. (Berne E.) Берн Э. Трансакционный анализ в группе. - М.: Лабиринт, 1994. - 176 с.
110. British Medical Association & Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (2001) British National Formulary (September issue). London & Wallingford: BMJ Books and Pharmaceutical Press.

111. Brooner, R. K., King, V. L., Kidorf, M., et al (2007) Psychiatric and substance use comorbidity among treatment-seeking opioid abusers. *Archives of General Psychiatry*, 54, 71-80.
112. Burke W., Gergell, Bose A. Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients, *J. Clin. Psychiatry*, 2002; 63:331 - 6.
113. Clinical Practice Guideline Number 5: Depression in Primary Care, vol 2. Treatment of Major Depression. Rockville, M± US Dept Health Human Services, Agency for Health Care Policy and Research; 2003-AHCPRpublication 93-0551.
114. Cook B.L., Winokur G., Garvei M.J. et al. // *Brit. J. Psychiat.* - 2008 -Vol. 158.-P. 72-75.
115. Coplan, J. D., Liebowitz, M. R., Gorman, J. M., et al (2005) Noradrenergic function in panic disorder. Effects of intravenous clonidine pre-treatment on lactate induced panic. *Biological Psychiatry*, 31, 135-146.
116. Crossman P. Permission and protection // *Transactional Analysis Bulletin.* - 2006. -N5, V.19. -P. 152-154.
117. Dencker S.J. et al. Rapid neuroleptization in alcohol withdrawal states. *Nord Psykiatr Tidsskr*, 2001, 341-4.
118. Dusay J. Egograms and the constancy hypothesis // *Transactional Analysis Journal.* - 2006. - V.3,N2. -P.37-42.
119. Dusay J. Egograms. - New York: Harper and Row, 2008.
120. Ekselius L. et al. A double-blind multicenter trial comparing sertraline and citalopram in patient with major depression treated in general practice. *IntClin. Psychopharmacol*, 2007, 12: 323-31.
121. English F. The substitution factor: rackets and real feelings // *Transactional Analysis Journal.* - 2004. - V.1,N4. — P.225-230.
122. English F. Rackets and real feelings. Part II // *Transactional Analysis Journal.* - 2006. - V.2,N1. - P.23-25.
123. English F. Racketeering // *Transactional Analysis Journal.* — 2007. — V.6,N1. — P.78-81.
124. Ernst F. Psychological rackets in the OK Corral // *Transactional Analysis Journal.* - 2004. - V.3,N2. - P. 19-23.
125. Fairweather D.B. et al. Citalopram compared to dothiepin and placebo: effects on cognitive function and psychomotor performance. *Hum. Psychopharmacol*, 2006, 12: 119-26.
126. Farren C.K. Serotonin and alcoholism: Clinical and experimental research. *J. Serotonin Res*, 2009, 2(1): 9-26.
127. Feinstein A.R. // *J. Chron. Dis.* - 2006. - Vol. 23. - P. 455-468.
128. Fjalland B., Boeck V. Neuroleptic blockade of the effect of various neurotransmitter substances. *Acta Pharmacol Toxicol*, 2009, 206-11.
129. Framton M. Citalopram: a review of pharmacology and clinical efficacy. *J. Serotonin Research*, 2009, 4, 29-45.

130. Gavin F.H. et al. Outpatient treatment of “Crack” cocaine smoking with flupenthixol decanoate. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2010, 46: 322-5.
131. Geddes J.R., Carney S.M., Davies C et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet*, 2003;361:653-61.
132. Gorelick D.A. Serotonin uptake blockers and the treatment of alcoholism. *Recent Dev Alcohol*, 2004, 7, 267-81.
133. Grant B.F., Harford T.C. Comorbidity between DSM-IV alcohol use disorders and major depression: results of a national survey. *Drug Alcohol Depend*, 2009, 39, 197-206.
134. Goulding R., Goulding M. Injunctions, decisions and redecisions // *Transactional Analysis Journal*. - 2007. — V.6,N1. -P.41-48.
135. Gruber A.J., Cole J.O. Antidepressant effects of flupenthixol. *Pharmacotherapy*, 2008 11(6): 450-9.
136. Grundemar et al. Symptoms and signs of severe citalopram overdose. *Lancet*, 2007, 348:1602.
137. Hamilton B.A. Flupenthixol and fluvoxamine in mild to moderate depression: a comparison in general practice. *Pharmacotherapeutica*, 2009 5(5): 292-7.
138. Havton et al. Deliberate self harm: systematic review of efficacy of psychosocial and pharmacological treatment in preventing repetition. *BMJ*, 1998, Aug., 15,317:441-7.
139. Heinz, A., Mann, K., Weinberger, D. R., et al (2001) Serotonergic dysfunction, negative mood states, and response to alcohol. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 25, 487-495.
140. Himle, J. A., Abelson, J. L., Haightgou, H., et al (2004) Effect of alcohol on social phobic anxiety. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1237-1243.
141. Hutt A.J. The development of single-isomer molecules: why and how. *CNS Spectr.*, 2002; 7 (suppl. I): 14-22.
142. Hyttel J. Pharmacological characterization of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Int Clin. Psychopharmacology*, 2004, 9 (suppl 1): 19-26.
143. Johnson D.A.W. Symptom response in a double-blind comparison of flupenthixol, nortriptyline and diazepam in neurotic depression. *IBID*, 2006, 4 (1): 19-28.
144. Irwin M.M. et al. Clinical importance of age at onset in type 1 and type 2 primary alcoholics. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2008, 47: 320-4.
145. Kahler T., Capers H. The miniscript // *Transactional Analysis Journal*.
- 1974. — V.4,N1. — P.26-42.
146. Karpman S. Fairy tales and script drama analysis // *Transactional Analysis Bulletin*. - 2009. - N7, V.26. - P. 39-43.
147. Keaney, K., Strang, J., Gossop, M., et al (2001) A double-blind

- randomized placebo-controlled trial of lofexidine in alcohol withdrawal: lofexidine is not a useful adjunct to chlordia-zepoxide. *Alcohol and Alcoholism*, 36, 426-430.
148. Krausz, M., Degkwitz, P., Kuhne, A., et al (2006) Comorbidity of opiate dependence and mental disorders. *Addictive*.
 149. Keller M.B., Boland R.J. Implications of failing to achieve successful long-term maintenance treatment of recurrent unipolar major depression. *Biol. Psychiatry*, 2006; 44:348-60.
 150. Kessler, R. C., McGonagle, K. A., Zhao, S., et al (2004) Lifetime- and 12-month prevalence of DSM—III—R psychiatric disorders in the United States. *Archives of General Psychiatry*, 51, 8-19.
 151. Kushner, M. G., Sher, K. J. & Beitman, B.D. (2009) The relation between alcohol problems and anxiety disorders. *American Journal of Psychiatry*, 147, 685-695.