

Научно-исследовательский институт наркологии
Минздрава России

РУКОВОДСТВО ПО НАРКОЛОГИИ

том I

Под редакцией члена-корреспондента РАМН,
профессора Н.Н. Иванца

МЕДПРАКТИКА-М
Москва 2002



УДК 616.89-008.441.13/3(075)
ББК46.14Я7
Р851

РУКОВОДСТВО ПО НАРКОЛОГИИ.

Под редакцией Н.Н.Иванца
- М.: Медпрактика-М, 2002, 444 с.

ISBN 5-901654-12-9

В руководстве представлены современные данные о биологических, клинических, терапевтических, социальных, профилактических, правовых и этических аспектах наркологии. В первом томе рассмотрены механизмы этиопатогенеза наркологических заболеваний и токсического действия психоактивных веществ **ИВ** (ПАВ), проблемы иммунитета при алкоголизме и наркомании. Проанализированы совокупности генетических, личностных и средо**ОБ** факторов развития зависимости от ПАВ. Дана классификация наркологических заболеваний, подробно описана клиника их различных форм, в том числе в случае сочетания с эндогенными болезнями.

Редактор тома - М.Г.Цетлин



© Иванец Н.Н., 2002
© Оформление: Издательство МЕДПРАКТИКА-М, 2002

ОГЛАВЛЕНИЕ

Глава 1. Наркология - предмет и задачи <i>Н.Н.Иванец, член-корреспондент РАМН, профессор.</i>	5
Глава 2. Эпидемиология наркологических заболеваний <i>Е.А.Кошкина, доктор медицинских наук, профессор.</i>	8
Глава 3. Основные биологические механизмы алкогольной и наркотической зависимости <i>И.П.Анохина, академик РАМН, профессор.</i>	33
Глава 4. Роль опиоидных рецепторов в патогенезе наркомании и алкоголизма <i>Л.Ф.Панченко, академик РАМН, профессор, С. К. Судаков, доктор медицинских наук, профессор, К.Г.Гуревич, кандидат биологических наук.</i>	42
Глава 5. Фармакология и токсикология наркотиков <i>Т.В.Проскурякова, доктор биологических наук.</i>	62
Глава 6. Механизмы и клинические проявления токсического действия алкоголя <i>В. П. Нужный, доктор медицинских наук.</i>	74
Глава 7. Состояние иммунитета у больных алкоголизмом и наркоманиями <i>Н.Б.Гамалая, доктор медицинских наук, профессор, Т.А.Наумова, кандидат биологических наук.</i>	94
Глава 8. Нейрофизиологические аспекты наркологии <i>Ю.Л.Арзуманов, доктор медицинских наук, профессор, С. К. Судаков, доктор медицинских наук, профессор.</i>	124
Глава 9. Генетика алкоголизма и наркоманий <i>И.П.Анохина, академик РАМН, профессор, В.Д. Москаленко, доктор медицинских наук, профессор..</i>	140
Глава 10. Личностные и средовые факторы развития зависимости от психоактивных веществ <i>И. В. Белокрылое, кандидат медицинских наук, И.Д.Даренский, доктор медицинских наук, профессор ...</i>	161
Глава 11. Психическая предрасположенность к развитию зависимости от ПАВ (личностные, социальные, семейные факторы риска) <i>В.Д. Москаленко, доктор медицинских наук, профессор..</i>	182
Глава 12. Вопросы классификации наркологических заболеваний <i>Н.Н.Иванец, член-корреспондент РАМН, профессор, М.А.Винникова, кандидат медицинских наук.</i>	189

Глава 13. Острая алкогольная интоксикация (алкогольное опьянение)	
<i>В. Б. Альшулер, доктор медицинских наук, профессор....</i>	198
Глава 14. Клиника алкоголизма	
<i>В. Б. Альшулер, доктор медицинских наук, профессор....</i>	203
Глава 15. Металкогольные (алкогольные) психозы	
<i>Н.Н.Иванец, член-корреспондент РАМН, профессор, М.А.Винникова, кандидат медицинских наук</i>	233
Глава 16. Клиника наркоманий и токсикомании	
<i>М.Л.Рохлина, доктор медицинских наук, профессор....</i>	269
Глава 17. Медицинские и социальные последствия наркоманий	
<i>А.А.Козлов, кандидат медицинских наук</i>	367
Глава 18. Эндогенные психозы и зависимость от психоактивных веществ	
<i>В. В. Чирко, доктор медицинских наук, Э.С.Дроздов, кандидат медицинских наук</i>	385
Глава 19. Возрастные особенности наркологических заболеваний	
<i>А.В.Надеждин, кандидат медицинских наук</i>	408
Литература	423

Глава 1. Наркология - предмет и задачи

Н.Н. Иванец

Наркология - научная дисциплина, изучающая условия возникновения и механизмы формирования зависимости от психоактивных веществ, их токсические эффекты с целью разработки адекватных методов диагностики, лечения и профилактики обусловленных ими заболеваний.

Ведущим синдромом при болезнях зависимости, будь то алкоголизм или наркомания, является патологическое влечение к психоактивным веществам. Термин, предложенный ВОЗ: "психоактивные вещества" - в этом смысле является удачным, так как включает в себя такие понятия, как алкоголь и наркотики, и позволяет не проводить их строгой дифференциации.

Как алкоголь, так и наркотики оказывают определенное неблагоприятное влияние на организм человека. В связи с хроническим употреблением психоактивных веществ поражаются все внутренние системы и органы. В первую очередь это касается поражения сердца и печени. Кроме этого, у больных, злоупотребляющих психоактивными веществами, намного чаще развиваются поражения желудочно-кишечного тракта (панкреатиты, гастриты, пептические язвы желудка и пр.), заболевания органов дыхания, в том числе и туберкулез, не говоря уже о патологии сердечно-сосудистой системы. Как правило, это хронические болезни, требующие длительного, в ряде случаев - стационарного лечения. Что важно отметить, соматические нарушения проявляются на ранних стадиях заболевания, как правило, в первые 4-5 лет болезни, а их частота, тяжесть и обратимость коррелируют уже с такими клинико-динамическими характеристиками как длительность заболевания и его стадия.

Говоря об условиях возникновения наркологических болезней, всегда следует иметь в виду несколько составляющих - таких, как социальные, психологические и, конечно же, биологические факторы, потому что сегодня уже с полной уверенностью можно говорить о биологической предрасположенности того или иного индивида к развитию зависимости. К настоящему времени уже установлены основные биологические механизмы развития болезней зависимости и сформулирована современная теория зависимости от психоактивных веществ, которая указывает на ведущую роль катехоламиновой системы в ее патогенезе. Повышение уровня катехоламинов прямо связано с актуализацией патологического влечения к ПАВ. На основании этой теории ведется разработка адекватных дифференцированных комплексных программ лечения, диагностики и профилактики алкоголизма и наркоманий.

Весьма важное значение имеют эпидемиологические исследования в наркологии. Эпидемиология ставит перед собой широкие, объемные задачи. При планировании эпидемиологического исследования формируется репрезентативная группа населения, составляется научно-исследовательская программа, учитывающая множество факторов - в пер-

вую очередь социально-психологических и клинических. Социальный спектр факторов при проведении эпидемиологических исследований включает экономический и юридический аспекты, а также культуральные, этнические особенности исследуемой группы, например, различия традиций потребления алкоголя, сюда же относятся факторы географические, климатические, т.е. максимально учитывается специфика тех регионов, где проводится исследование. Базой для осуществления эпидемиологического анализа служит статистика. Анализ статистических данных заставляет думать, видеть суть проблемы и делать соответствующие выводы.

Как уже говорилось выше, патогенез наркологических заболеваний, т.е. биологические механизмы формирования зависимости к настоящему времени уже определены. Существуют некоторые общие положения. Во-первых, установлена общность биологических механизмов зависимости от алкоголя и наркотиков; при этом не имеет значения тип психоактивного вещества (алкоголь, опиаты, каннабиноиды, кокаин и т.д.) Конечно, различия при отдельных формах наркоманий есть, но общие биологические механизмы их формирования уже ясны. Во-вторых, установлены стержневые механизмы зависимости от психоактивных веществ. Без детального знания этих стержневых биологических механизмов зависимости вряд ли возможно определить правильную тактику лечения. Достижения наркологии как биологической науки в значительной степени обусловлены возможностью экспериментального моделирования, т.е. создания моделей зависимости от алкоголя и наркотиков у крыс, мышей, кроликов, обезьян. Именно фундаментальные исследования на экспериментальных моделях позволили сформулировать теорию формирования зависимости. Но, кроме того, эти исследования преследовали и еще одну немаловажную цель, сугубо практическую - определить мишени терапевтического воздействия (медикаментозного, немедикаментозного, в том числе - психотерапии).

Еще одной важной проблемой наркологии является диагностика наркологических заболеваний. В конце 60-х - начале 70-х годов XX века появились работы, в которых утверждалось, что наконец разработаны методики, позволяющие диагностировать алкоголизм. Но впоследствии оказалось, что диагностировали вовсе не алкоголизм как заболевание, а последствия его систематического употребления. Речь шла о патологии печени, нарушении активности ее ферментов. Но заболевания печени бывают не только при алкоголизме. Нарушение активности печеночных ферментов говорит исключительно о патологии печени, которая, во-первых, может быть абсолютно не связана с алкоголем, во-вторых, встречается и при злоупотреблении алкоголем, не достигшем стадии заболевания - алкоголизма (эффект токсического действия алкоголя). В 60-е годы такое ошибочное мнение имело место и за рубежом, но там критическое отношение к нему специалистов появилось раньше, чем в нашей стране; теперь в зарубежных источниках говорится о "диагностике хронического потребления алкоголя".

При диагностике алкогольной интоксикации (но не зависимости от алкоголя, не алкоголизма) следует учитывать специфичность и чувствительность применяемой методики.

При выявлении наркоманий ситуация несколько иная. В последние годы (и здесь приоритету России) была предложена оригинальная методика диагностики наркоманий. Ее суть состоит в выявлении в крови обследуемого антител, которые образуются в организме при употреблении наркотиков. Сегодня такие тест-системы разработаны для диагностики опийной и эфедроновой наркомании. Специфичность их, по данным многих авторов, достаточно высока - 70-80 %, высока и их чувствительность: методика "работает" спустя 2-3 месяца после последнего употребления наркотиков, то есть срок достаточно большой.

Одной из определяющих задач наркологии является задача лечения больных алкоголизмом и наркоманиями. Когда речь идет о лечении, имеют в виду стабилизацию ремиссии и профилактику рецидивов заболевания. Этого можно достичь благодаря комплексному воздействию различных методов и средств - медикаментозных, психотерапевтических и социальных, причем их удельный вес может быть неодинаковым. Систематическая лечебно-реабилитационная работа строится на контроле за патологическим влечением к алкоголю и наркотикам, лечении сопутствующих соматических заболеваний и коррекции взаимоотношений больного с ближайшим окружением. Помимо купирования алкогольного абстинентного синдрома на первом этапе терапии, обязательно нужно еще и симптоматическое лечение - коррекция соматической патологии, без этого решение главной задачи будет затруднительно.

Лечение наркоманий намного сложнее. В данном случае и социальный, и психологический, и реабилитационный аспекты существенно более трудоемки и сложны. Об этом нужно знать и в терапевтической программе это необходимо учитывать.

Еще одна задача наркологии - профилактика, предупреждение заболеваний. ВОЗ определила несколько этапов профилактической работы: первичная профилактика, вторичная профилактика и пр. Первичная профилактика подразумевает изменение тех социальных условий, которые приводят к развитию болезни. Пока это немедицинский приоритет, в настоящее время врачи первичной профилактикой заниматься не могут. Теоретически первичная профилактика может войти в компетенцию врача-нарколога при выявлении комплекса биологических маркеров предрасположенности к развитию алкоголизма и наркоманий. На этом основании может быть разработан медикаментозный фармакологический набор для коррекции врожденных особенностей биохимических процессов.

В целом медицинская профилактика складывается из правильной информации населения о наркологических заболеваниях, их границах, клинических и поведенческих проявлениях, возрастных особенностях, о токсическом действии алкоголя и наркотиков на организм человека при неумеренном их употреблении.

Глава 2. Эпидемиология наркологических заболеваний

Е.А. Кошкина

Концепция понимания эпидемиологии с позиций системного подхода к настоящему времени фактически сложилась. Она предполагает, что внутренней причиной любого эпидемиологического процесса является взаимодействие биологических и социальных факторов, а не конкретное воздействие какого-либо фактора на человека (именно взаимодействие, а не воздействие одного компонента системы). В инфекционной эпидемиологии это было понято раньше, к чему привела систематизация эмпирических представлений об эпидемиологических закономерностях, которые сложились на основе наблюдений за особенностями распространения инфекционных заболеваний.

Изучение эпидемиологического процесса на любом уровне может дать информацию для оценки и прогностических заключений об изменениях в других звеньях системы. Кроме того, ясно, что профилактические и лечебные мероприятия не будут давать эффекта, если при их разработке и планировании не будут учтены иерархические связи и взаимодействия в системе эпидемиологического процесса в целом.

Понятие "эпидемиология" определяется как медицинская дисциплина, изучающая распространение и пространственно-временную концентрацию в населении здоровья и болезни. В настоящее время эпидемиология занимается всеми заболеваниями, независимо от того, характерны или нет для их частоты колебания, которые можно определять как "эпидемические".

Эпидемиологические исследования постоянно наращивались и расширялись. Одновременно происходило усложнение методологических подходов, росло внимание к социальным, средовым, культуральным факторам. В качестве значимых и необходимых объектов исследования в этой сфере заняли свое место экономические, политические, различные социально-демографические факторы и условия.

Начало эпидемиологических исследований в наркологии относится к семидесятым годам.

Эпидемиологические исследования на современном этапе можно разделить на 3 группы: описательные, аналитические, экспериментальные.

Описательные исследования позволяют выявить заболеваемость в изучаемых регионах. Такого рода исследования необходимы для определения потребности населения в специализированной помощи и, как правило, базируются на данных официальной медицинской статистики.

Аналитические исследования направлены на уточнение факторов и условий, способствующих возникновению и распространению заболеваний.

Экспериментальные исследования, как правило, преследуют цель изучения эффективности терапевтических и профилактических мероп-

приятий, ограничивающих распространение заболеваний и тяжесть их медико-социальных последствий.

Методы, используемые для проведения эпидемиологических исследований в наркологии

Прямые	Непрямые
	Основаны на учете и анализе косвенных признаков роста наркологических заболеваний
1. Сплошное изучение популяции, репрезентативное для данного региона	1. Использование данных о частоте правонарушений в состоянии алкогольного или наркотического опьянения, определение среди них доли правонарушений, совершенных больными алкоголизмом или наркоманией
2. Перспективный (лонгитудинальный) метод - длительное наблюдение за отдельной выборкой из популяции	2. Использование данных о частоте дорожно-транспортных происшествий, совершенных в состоянии опьянения
3. Псевдоперспективный метод - за меньший промежуток времени изучается выборка из популяции в группе лиц с повышенным риском наркологического заболевания	3. Использование данных о частоте соматических и других заболеваний в связи с заболеванием алкоголизмом и наркоманией
	4. Изучение показателей обращаемости больных наркологическими заболеваниями за медицинской помощью
	5. Изучение динамики потребления алкоголя на душу населения

Эпидемиологические исследования в такой большой по численности населения и территории стране, как бывший СССР, имели свои особенности и объективные трудности, связанные с многообразием климато-географических условий, большой неоднородностью плотности населения и этнического состава в различных частях страны, различием экономико-производственной ориентации отдельных территорий.

Тем не менее, в последние годы существования СССР был проведен целый ряд эпидемиологических исследований по изучению проблемы алкоголизма и наркомании, объектом которых были отдельные группы или репрезентативные выборки из населения районов, областей и республик страны. В ряде эпидемиологических исследований были предприняты также попытки на основе данных по обращаемости выявить тенденции изменения эпидемиологической ситуации по отдельным регионам и в целом по стране.

Одним из серьезных препятствий при проведении эпидемиологических исследований в наркологии, по общему признанию эпидемиологов во всем мире, являются трудности выявления этих больных.

Особенностью системы специализированной помощи в России является то, что все выявленные больные наркоманиями прикрепляются по месту жительства к участковому врачу-наркологу ("берутся на учет"). Врач осуществляет все виды лечения и реабилитации на протяжении болезни вплоть до снятия с учета. При этом обеспечивается систематический контроль за состоянием больного в период ремиссии.

Однако в последнее время появилось достаточное количество частнопрактикующих врачей, которые также оказывают медицинскую помощь больным наркологического профиля. В то же время данные о пролеченных этими врачами больных в государственную статистику не представляются, поэтому после 1992 г. показатели медицинской статистики включают в себя сведения только о больных, лечившихся в государственных учреждениях.

Разумеется, среди населения имеются больные алкоголизмом и наркоманиями, не выявленные и не взятые на диспансерный учет, вследствие чего истинные показатели болезненности и заболеваемости, несомненно, выше учтенных. По оценкам некоторых авторов, реальное число больных алкоголизмом среди населения примерно в 5 раз превышает количество больных, состоящих на учете в наркологических диспансерах, а больных наркоманиями выявляется 1 к 10.

Характерным индикатором остроты эпидемиологической ситуации в отношении алкоголизма можно считать также частоту алкогольных психозов, выявляемость которых, ввиду выраженности клинических симптомов, близка к стопроцентной. На основе этого показателя был даже предложен метод определения предположительного числа больных алкоголизмом среди населения путем умножения числа лиц, перенесших алкогольные психозы за год, на определенный коэффициент.

На основании изменения показателя выявленной заболеваемости алкогольными психозами на достаточно крупных территориях в динамике можно судить о характере изменения эпидемиологической ситуации в отношении алкоголизма.

В ряде работ проводилась сравнительная оценка заболеваемости алкоголизмом и наркоманиями в различных регионах страны - как на основании данных диспансерного учета, так и с помощью выборочного обследования населения. В некоторых случаях обнаруживались существенные различия.

В последние годы большое внимание исследователи уделяли комплексной оценке напряженности наркологической ситуации в каждом регионе. Установлено, что комплексные показатели на территориях с напряженной наркологической ситуацией отличаются от показателей в территориях со спокойной ситуацией более чем в 5 раз. Выборочные обследования населения на различных территориях позволяют уточнить

некоторые региональные особенности эпидемиологической ситуации и оценить роль влияния на нее различных факторов.

Несмотря на то, что в России исследователями, занимающимися изучением проблем, связанных с потреблением алкоголя и других психоактивных веществ, высказывается некоторое недоверие к анализу материалов государственной статистики, которые ежегодно собираются в лечебных учреждениях, довольно часто аналитическая работа, основанная на этих материалах, дает единственную возможность судить о тенденциях изменения ситуации. Следует, однако, отметить, что нигде в мире не существует подобных возможностей для получения данных о наркологической ситуации, собранных одновременно по единой методике в различных регионах страны.

Прошедшее десятилетие характеризуется ухудшением наркологической ситуации в стране в отношении потребления наркотиков и стабилизации на высоком уровне показателей распространенности алкоголизма среди населения.

Распространенность злоупотребления наркотическими веществами росла за последние два десятилетия настолько резко, в таких масштабах и такими высокими темпами, что в настоящее время представляет собой угрозу для всех стран мира в самых разных аспектах. Как свидетельствуют выводы из периодических докладов Международного комитета по контролю над наркотиками, процесс приобщения самых различных групп и слоев населения к злоупотреблению наркотическими средствами, их незаконное производство и оборот продолжают подрывать экономическую, социальную и даже политическую стабильность и безопасность в различных странах мира (ООН, 1987, 1990), а также представляют угрозу для здоровья населения на десятилетия вперед.

К настоящему времени ситуация приобрела характер развернутого эпидемического процесса и, соответственно, требует широких эпидемиологических исследований, которые бы с максимально возможной точностью отражали распространенность и структуру заболеваний, обусловленных употреблением наркотиков.

Потребление наркотиков с мистическими и сакральными целями длилось тысячелетиями, тогда как переход к массовому применению для одурманивания через этап лекарственного использования совершился очень быстро. В Европу наркотики пришли позже, чем в другие страны, и последствия этого процесса в Европе оказались особенно тяжелыми. Хотя осознание тяжести последствий употребления опия принимало все более четкий характер, препараты опия в качестве лекарственного средства широко использовались в лечебных целях в психиатрической практике, вплоть до открытия и внедрения различных классов психофармакологических соединений. Наряду с этим, уже первая четверть XX века поставила вопрос о связи употребления наркотиков с уголовными преступлениями. Особенно значимым становится распространение потребления наркотиков среди несовершеннолетних как социальное явление, характерное для XX века и для всех народов европейского культурального аре-

ала. Новой особенностью потребления наркотиков в наше время является изменение основных мотивов потребления наркотических веществ. Общим мотивом для всех поражаемых групп стал поиск эйфории, именно он становится главным в процессе приобщения к потреблению наркотиков. Резко изменилась и динамика распространенности потребления наркотиков в обществе во всех странах - вместо волнообразности этого процесса (выявляется до 60-**X**-70-**X** годов) наблюдается распространение потребления наркотиков вне конкретной связи с "модой" на определенные вещества. Отмечается и еще одна современная особенность, способствующая распространению употребления наркотиков, - сближение государств в различных сферах деятельности. На основании проведенного анализа И.Н.Пятницкая (1994) делает основной вывод: "Тенденции наркотизма настолько серьезны и угрожающи обществу, что это явление требует к себе не просто внимания, но чрезвычайных социальных мер".

В соответствии с изложенным очевидно, что для разработки политики по проблемам, связанным с наркотиками, прежде всего необходимо четкое представление о ситуации и тенденциях ее изменения. В последние десятилетия регистрируется большое число потребителей психоактивных веществ, и методология комплексной оценки распространенности приобщения различных групп населения к употреблению наркотиков фактически разработана.

В начале 80-х годов была сделана попытка оценить число наркоманов в мире по данным ООН, полученным из 146 стран. Анализ собранных данных показал, что в начале 80-х годов около 1 % населения в мире было причастно к злоупотреблению наркотиками. При этом 84,3% от общего числа потребителей наркотиков в мире приходилось на США, на Европу - 1,6%, на страны Юго-Восточной Азии - 8,3%, Восточного Средиземноморья - 2,4%, Африки - 1,7% (ООН, 1987, 1990).

Что касается Европы, то до начала 80-х годов в странах Восточной Европы распространению наркоманий не придавалось особого значения, в отличие от государств Западной Европы, хотя большинство стран этих регионов являлось участниками Конвенций 1961 и 1973 гг. и программ по противостоянию распространению наркотиков.

После 1988 года увеличился поток наркотиков в страны как Западной, так и Восточной Европы, а также ввоз химических соединений для нелегального производства наркотиков - при невозможности осуществления контроля за производством и системой распространения наркотиков.

К 1995 г. тенденции эпидемиологического процесса приобрели некоторые новые черты; прежде всего это касается видов наркотических веществ и возраста потребителей. В ряде стран возросло смешанное употребление различных веществ, например, алкоголя, каннабиса, амфетаминов и экстази (Швеция, Нидерланды, Дания).

Оценка распространенности употребления наркотиков и психоактивных веществ в РФ во второй половине 90-х годов свидетельствует о следующих тенденциях изменения ситуации: расширение спектра потребляемых наркотиков; вовлечение в потребление наркотиков лиц более

молодых возрастов; рост числа женщин среди наркоманов; появление носителей вируса СПИДа среди наркоманов.

Чаще всего для оценки употребления молодежью различных психоактивных веществ и наркотиков используются школьные исследования, в связи с тем, что популяция учащихся легко доступна и включает большинство наиболее подверженных употреблению ПАВ возрастных групп. Изучать популяции, находящиеся вне школы, как правило, труднее.

Исследования последних десятилетий в Российской Федерации свидетельствуют об обострении этой проблемы (В.С. Битенский и соавт., 1988; А.Е. Личко, В.С. Битенский, 1991; Е.А. Кошкина и соавт., 1987-1997). Распространенность потребления психоактивных веществ имеет постоянную тенденцию к росту.

Считается, что для подростков наиболее характерно эпизодическое злоупотребление наркотиками без зависимости от них. Подростки делают попытки попробовать на себе самые различные средства: от алкоголя и ингалянтов до курения гашиша и приема галлюциногенов. По мере взросления этот период "проб" у большинства из них проходит. Однако у части подростков эпизодическое злоупотребление переходит в систематическое с дальнейшим формированием психической и физической зависимости. Эти лица впоследствии и составляют основной контингент потребителей.

Таким образом, постоянное изменение уровня и характера потребления психоактивных веществ диктует необходимость введения системы мониторинга, что облегчает осуществление разработки адекватных профилактических мероприятий и делает всю систему профилактики целенаправленной и дифференцированной, что необходимо для ее эффективного функционирования. При этом главным направлением мониторинга наркологической ситуации в целом является изучение динамики уровня и характера потребления психоактивных веществ подростками и молодежью, поскольку динамика особенностей приобщения к потреблению наркотиков именно этих возрастных групп играет важную, если не самую главную роль в дальнейшем формировании общей наркологической ситуации.

Представленные данные литературы позволяют заключить, что в России прошедшее десятилетие характеризуется значительным ухудшением наркологической ситуации в стране как в отношении роста распространенности употребления наркотиков, так и стабильно высокого уровня употребления алкоголя.

К началу 2001 г. под диспансерным наблюдением в наркологических учреждениях находилось более 3-х миллионов больных алкоголизмом, наркоманиями, токсикоманиями, включая группу профилактического учета, т.е. лиц, злоупотребляющих алкоголем, наркотическими и ненаркотическими психоактивными веществами.

В прошедшее десятилетие после некоторой стабилизации показателей, характеризующих распространенность алкоголизма среди населения, на достаточно высоком уровне появилась новая тенденция к их увеличению.

Потребление алкоголя является главным индикатором алкогольной ситуации как в нашей стране, так и во всем мире. Официальным показателем принято считать среднедушевое потребление алкоголя. Уровень потребления алкогольных напитков на душу населения в России в последние годы имеет тенденцию к росту (табл. 1). Однако эта величина отражает только "потребление из государственных ресурсов". В то же время, по данным научных исследований, значительный удельный вес при потреблении составляет неучтенный алкоголь. По сумме учтенного и неучтенного алкоголя на душу населения приходится около 15 литров.

Столь же значимым индикатором, характеризующим распространенность злоупотребления алкоголем среди населения, являются показатели болезненности и заболеваемости алкоголизмом и алкогольными психозами (табл. 2). Анализ данных за последние 10 лет, представленных

Таблица 1

Потребление алкогольных напитков в расчете на душу населения
в Российской Федерации

Годы	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Все виды алкогольных изделий в пересчете на абсолютный алкоголь (включая пиво)*	5,6	5,0	6,0	6,8	9,45	7,28*	7,65*	7,6*	7,87*	8,07*

наркологическими учреждениями России, свидетельствует о стабильно высоком уровне обращаемости за лечением по поводу алкоголизма среди различных дифференцированных групп населения. В 2000 г. в наркологических диспансерах было зарегистрировано 2 190 854 больных алкоголизмом (или 1513,1 на 100 тыс. нас), что составляет 1,5% от всего населения страны. Данный показатель по сравнению с 1991 г. незначительно уменьшился - на 13% (1750,8 на 100 тыс. населения в 1991 г.). Наиболее высокий уровень контингентов больных алкоголизмом, находящихся под наблюдением, превышающий средний по России примерно в 2 и более раз, выявлен в Магаданской области (3705,2 на 100 тысяч населения), Чукотском автономном округе (2265) и Сахалинской области (2768).

В 2000 г. впервые обратилось за лечением по поводу алкоголизма 188 740 больных. Показатель заболеваемости алкоголизмом увеличился по сравнению с 1991 г. на 11,7% (1991 г. - 116,7, в 2000 г. - 130,4 на 100 тыс. населения). Доля лиц, которым диагноз был установлен впервые в жизни, от общего числа больных, наблюдавшихся в диспансерах, с 1991 г. по 2000 г. выросла с 7% до 8,6%.

Некоторое снижение численности находящихся под наблюдением наркологических диспансеров больных алкоголизмом объясняется тем, что в последние годы получила широкое развитие сеть частных лечебных подразделений и отдельных врачей-наркологов, выездных бригад вытрезвления, которые оказывают лечебную помощь определенным слоям населения. Однако сведения о количестве пролеченных больных в таких учреждениях в

Таблица 2

Заболеваемость и болезненность алкоголизмом среди населения России

число больных, впервые взятых на учет с диагнозом алкоголизм и алкогольный психоз										
Годы	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Абсолютные числа	172848	153173	215390	237 506	229716	204 600	173207	161557	156730	188740
на 100 тыс. нас.	116,7	103,3	145,2	161,1	155,5	139,6	118,5	110,8	107,7	130,4
Число больных, впервые взятых на учет с диагнозом алкогольный психоз										
Годы	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Абсолютные числа	15782	19680	47557	70447	72549	60604	47640	41742	45237	61458
на 100 тыс. нас.	10,7	13,3	32,1	47,8	49,1	41,4	32,6	28,6	31,1	42,4
Число больных, впервые взятых на учет, злоупотребляющих алкоголем										
Годы	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
абсолютные числа	231775	188989	199006	199010	195472	182348	178174	178555	161922	162971
на 100 тыс. нас.	156,4	127,4	134,2	135,0	132,3	124,4	121,9	122,5	111,3	112,6
Число больных алкоголизмом и алкогольными психозами, состоящих на учете на конец отчетного года										
Годы	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
абсолютные числа	2594113	2465736	2452013	2439038	2406604	2380782	2328265	2261609	2209238	2190854
на 100 тыс. нас.	1750,8	1662,4	1653,5	1648,7	1630,4	1627	1595,3	1553,9	1517,9	1513,1
Число больных алкогольными психозами, состоящих на учете на конец отчетного года										
Годы	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
абсолютные числа	27879	33174	70559	101950	110388	102256	85637	77166	81826	103477
на 100 тыс. нас.	18,8	22,4	47,6	68,9	74,8	69,9	58,7	53	56,2	71,5
Число лиц злоупотребляющих алкоголем, находящихся под наблюдением на конец отчетного года										
Годы (1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
абсолютные числа	528293	472171	457427	444690	438112	431899	430871	434025	411291	405110
на 100 тыс. нас.	356,6	318,3	308,5	304,0	296,8	295,2	295,2	298,2	282,6	279,8

государственной отчетности отсутствуют. В то же время, по мнению специалистов, лечение в полном объеме больные алкоголизмом в этих структурах не получают, что вносит определенный вклад в рост алкогольных психозов.

Под наблюдением наркологических диспансеров остается наиболее тяжелый контингент больных, что подтверждается увеличением числа больных, перенесших алкогольные психозы. Среди обратившихся в наркологические диспансеры России в 2000 году было зарегистрировано 103 477 больных, перенесших алкогольные психозы, что составило 71,5 на 100 тыс. населения (1991 г. - 18,8 на 100 тыс. населения). Данный показатель увеличился в 3,8 раза по сравнению с 1991 годом.

Заболеваемость алкогольными психозами, поданным наркологических диспансеров, также выросла в периоде 1991 г. по 2000 г. в 4 раза - с 10,5 в 1991 г. до 42,4 в 2000 г. на 100 тыс. населения. В 2000 г. уровень впервые диагностированных больных алкогольными психозами был почти на 36% выше уровня предыдущего года.

Еще больше оказался показатель госпитализации больных алкогольными психозами, в 2000 г. он составил 99,7 на 100 тыс. населения. По сравнению с предыдущим годом он увеличился на 26%. Наиболее высокие показатели в 2000 г. имели место в Новгородской (183,7), Тульской (189,2) и Кировской (174,2) областях. Рост алкогольных психозов свидетельствует об утяжелении течения заболевания у больных хроническим алкоголизмом, увеличении потребления спиртных напитков, о низком качестве потребляемых спиртных напитков.

Данные медицинской статистики дают возможность получить достаточно объективное представление об основных тенденциях и региональных различиях распространенности наркологических заболеваний, хотя они не полностью охватывают весь контингент больных, имеющийся в популяции. Тем не менее, данные статистических отчетов позволяют проводить межрегиональные сравнения со средними показателями по России, поскольку показатели распространенности наркологических заболеваний колеблются по разным регионам в достаточно большом диапазоне. Необходимо помнить о возможности влияния на данные статистической отчетности различных факторов - это социально-демографические характеристики населения, социально-экономические условия, доступность помощи, ее ресурсное обеспечение. Однако ранговые места отдельных территорий отражают напряженность ситуации с распространением употребления психоактивных веществ. Учитывая, что наиболее достоверным индикатором распространенности алкоголизма среди населения является показатель числа поступивших в стационары больных с алкогольными психозами, в данном материале представлено ранжирование территорий в 2000 г. только по этому показателю (**табл. 3**).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что показатель числа поступивших в стационары больных с алкогольными психозами в 34 территориях выше, чем в среднем по России. Первые ранговые места занимают Тульская (189,2), Новгородская (183,7), Тверская (174,2) области, где этот показатель в 2 раза выше среднереспубликанского. Эти дан-

Таблица 3

Ранговые места территорий по показателям числа поступивших в стационары больных с психотическими расстройствами, связанными с употреблением алкоголя (на 100 тысяч населения), в 2000 г.

1	Тульская область	189,2	40	Хабаровский край	2,1
2	Новгородская область	183,7	41	Удмуртская Республика	1,7
3	Тверская область	174,2	42	Белгородская область	6,4
4	Ярославская область	163,7	43	Костромская область	5,7
5	Магаданская область	163,1	44	Кабардино-Балкарская Республика	85,2
6	Пермская область	160,6	45	Волгоградская область	83,0
7	Смоленская область	159,0	46	Чукотский автономный округ	82,7
8	Красноярский край	158,0	47	Воронежская область	81,8
9	Ленинградская область	157,2	48	Новосибирская область	81,6
10	Московская область	149,6	49	Свердловская область	80,3
11	Республика Коми	148,3	50	Пензенская область	80,0
12	Вологодская область	144,3	51	Алтайский край	79,2
13	Тамбовская область	142,0	52	Республика Саха (Якутия)	72,2
14	Архангельская область	140,6	53	Республика Татарстан	71,9
15	Ивановская область	134,0	54	Орловская область	71,6
16	Самарская область	133,3	55	Курганская область	71,6
17	Рязанская область	128,8	56	Сахалинская область	69,8
18	Кировская область	128,1	57	Ростовская область	66,5
19	Гор. Москва	128,0	58	Республика Тыва	65,9
20	Мурманская область	127,5	59	Республика Башкортостан	63,0
21	Республика Карелия	126,0	60	Краснодарский край	57,3
22	Гор. Санкт-Петербург	124,8	61	Амурская область	56,9
23	Тюменская область	124,8	62	Омская область	56,3
24	Калининградская область	124,7	63	Псковская область	56,1
25	Липецкая область	124,6	64	Республика Мордовия	53,4
26	Кемеровская область	115,6	65	Республика Хакасия	51,4
27	Курская область	109,5	66	Приморский край	48,5
28	Камчатская область	108,2	67	Еврейская автономная область	47,7
29	Томская область	106,3	68	Чувашская Республика	46,2
30	Брянская область	104,6	69	Читинская область	41,1
31	Ульяновская область	104,3	70	Ставропольский край	39,5
32	Владимирская область	102,8	71	Республика Калмыкия-Хальмг-Тангч у	37,5
33	Оренбургская область	100,5	72	Республика Бурятия	34,1
34	Калужская область	100,4	73	Республика Адыгея	26,3
35	Челябинская область	98,8	74	Республика Северная Осетия	19,0
36	Астраханская область	97,7	75	Республика Марий Эл	6,3
37	Иркутская область	94,0	76	Республика Дагестан	2,5
38	Нижегородская область	93,9	77	Карачаево-Черкесская Республика	2,3
39	Саратовская область	93,1			
Российская Федерация		99,7			

ные свидетельствуют о том, что проблема алкоголизма не только не стала менее острой, а напротив, еще более тяжелой, так как алкогольные психозы наиболее наглядно характеризуют тяжесть течения болезни.

Распространение алкоголизма среди населения имеет не только тяжелые медицинские последствия, но оказывает существенное влияние на социальные и демографические процессы. Статистика свидетельствует об увеличении числа женщин, больных алкоголизмом. В 80-х годах соотношение мужчин и женщин, больных алкоголизмом, было 9-10 : 1, в 2000 г. оно изменилось до 5 : 1.

На конец 2000 г. в России насчитывалось 341 тыс. женщин, больных алкоголизмом и состоящих на учете в наркологических диспансерах, что составляет 443,5 на 100 тыс. женского населения.

Уровень распространенности алкоголизма среди женщин имеет значительные региональные отличия: разница между максимальными и минимальными показателями болезненности составляет 10 и более раз (наиболее поражены Магаданская область - 1431,6, Чукотский АО - 1404,4, Сахалинская область - 1002,1 на 100 тыс. женского населения). Проведенный анализ свидетельствует о высоком уровне алкоголизма среди женщин.

Следует отметить, что изменение вышеназванного показателя обусловлено изменением числа больных алкоголизмом женщин с впервые в жизни установленным диагнозом. Начиная с 1992 г. вплоть до 1995 г. число женщин, впервые взятых на учет с диагнозом алкоголизм (включая алкогольные психозы), увеличивалось. С 1996 г. выявилась тенденция к снижению данного показателя, и в 1999 г. он составил 38,7 на 100 тыс. населения. В 2000 г. этот показатель вновь увеличился до 48,0, или на 24,0% по сравнению с 1999 г., что подчеркивает тяжесть положения с алкоголизмом в стране. На 39 территориях России данный показатель выше, чем среднереспубликанский. Максимальные и минимальные величины различаются почти в 60 раз. Наиболее высокие показатели отмечены в Республике Коми (185,5) и в Архангельской области (110,7).

Следует учитывать, что выявление больных алкоголизмом женщин представляет большие трудности, женщины значительно дольше скрывают свое состояние, в результате - гораздо позже обращаются за медицинской помощью. В социальном плане женский алкоголизм в большей степени, чем мужской, сказывается на потомстве, алкоголизм матери способствует приобщению к алкоголю детей и подростков.

Особенности учета больных алкоголизмом подростков определяются, в первую очередь, отсутствием четких критериев диагностики раннего алкоголизма. Вопросы выявления, формы учета и диагностики в подростковой наркологии остаются во многом нерешенными.

Показатели болезненности и заболеваемости алкоголизмом подростков позволяют при сопоставлении их в динамике и при сравнении данных отдельных территорий получать некоторое представление, если не о распространенности алкоголизма среди подростков, то об "алкогольных проблемах подростков" (**табл. 4**).

Таблица 4

Заболеваемость и болезненность алкоголизмом среди подростков в России

число подростков, впервые взятых на учет с диагнозом алкоголизм и алкогольный психоз										
Годы	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Абсолютные числа	472	580	487	730	797	770	724	776	784	759
на 100 тыс. нас.	7,6	9,2	7,6	11,3	12,2	11,7	10,8	11,5	11,1	10,5
Число подростков, впервые взятых на учет с диагнозом алкогольный психоз										
Годы	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Абсолютные числа	9	8	30	56	80	77	36	33	38	54
на 100 тыс. нас.	0,1	0,1	0,5	0,9	1,2	1,2	0,5	0,5	0,5	0,7
Число подростков, впервые взятых на учет в связи со злоупотреблением алкоголем										
Годы	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Абсолютные числа	26668	25593	29310	35666	38183	38729	35820	39024	36624	35290
на 100 тыс. нас.	430,9	405,1	458,6	550	582,7	588,8	535,2	575,8	520	487,1
Число подростков, злоупотребляющих алкоголем, состоящих на учете на конец отчетного года										
Годы	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Абсолютные числа	41033	40133	н/д	49453	53888	55193	54843	57590	59306	59394
на 100 тыс. нас.	663,1	635,2	787,5	760,3	816,3	835,3	809,3	849,8	842,1	819,8
Число подростков, больных алкоголизмом и алкогольными психозами, состоящих на /чете										
Годы	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Абсолютные числа	1169	659	685	1001	1099	1136	1175	1133	1376	1312
на 100 тыс. нас.	18,8	10,3	10,7	15,4	16,6	17,2	17,3	16,7	19,5	18,1
Число подростков, больных алкогольными психозами, состоящих на учете на конец отчетного года										
Годы	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
абсолютные числа	4	11	30	52	75	76	39	42	47	56
на 100 тыс. нас.	0,1	0,3	0,5	0,8	1,1	1,2	0,6	0,6	0,7	0,8

За период с 1991 по 2000 годы число впервые диагностированных подростков, больных алкоголизмом, выросло почти в 1,5 раза - с 7,6 до 10,5 на 100 тыс. подростков. Следует учитывать, что зависимость от алкоголя формируется достаточно медленно, поэтому для подростков большое значение имеет показатель употребления алкоголя с вредными последствиями. Накопленный под наблюдением у наркологов контингент злоупотребляющих алкоголем подростков увеличился за период с 1991 г. до 2000 г. на 23,6% - с 663,1 до 819,8 на 100 тыс. подросткового населения.

О том, что в отношении алкоголизма в подростковой среде наблюдается крайнее неблагополучие, свидетельствуют появление и рост алкогольных психозов среди подростков.

Алкогольные психозы, которые во взрослом населении считаются индикатором распространенности алкоголизма, среди подростков регистрируются редко, так как для появления алкогольного психоза должно пройти как минимум 2-3 года течения заболевания. В начале 90-х годов их почти не отмечалось и только в 1993 г. было выявлено 30 подростков, впервые перенесших алкогольные психозы. В 2000 г. в России под наблюдением наркологов находилось 56 подростков, перенесших алкогольные психозы.

Наибольшее число впервые диагностированных подростков со сформировавшейся зависимостью от алкоголя было выявлено в 2000 году в Республике Карелия (37,7), Республике Коми (35,1), Архангельской (35,1) и Вологодской областях (34,4), где показатель превышает среднереспубликанский от 3,6 до 3,2 раза. Наибольшее число злоупотребляющих алкоголем подростков отмечается в тех же регионах.

Таким образом, проблема алкоголизма среди подростков традиционно остается актуальной, несмотря на широкое распространение новых форм зависимости от наркотиков и других психоактивных веществ.

За последний период времени показатели, характеризующие здоровье и демографическую ситуацию в России в целом, прямо или косвенно зависели и от потребления алкоголя. При этом отмечалась обратная зависимость - чем выше был уровень потребления алкоголя, тем менее благополучными оказались показатели здоровья населения России. Ожидаемая продолжительность жизни в последние годы имела тенденцию к снижению, особенно среди мужчин (1998 г. - 61,3 года, 2000 г. - 58,9).

Способствуя развитию соматических и психических заболеваний, злоупотребление алкоголем является одной из важнейших причин смертности населения. В последние годы смертность населения в России в целом снижалась, хотя оставалась на достаточно высоком уровне. Однако в 2000 г. этот показатель вырос на 4%. Самый высокий прирост потерь отмечается в трудоспособных возрастах. Преждевременная смертность поражает в основном мужчин, и среди них она в 5 раз выше, чем у женщин.

В классе насильственных причин смерти - несчастные случаи, отравления и травмы - злоупотребление алкоголем играет ведущую роль. Число умерших от всех причин в этом классе болезней за 5 лет увеличилось на 4%. Особое внимание при анализе показателей уровня смерт-

ности в этом классе следует уделять смертности от таких причин, как транспортные травмы всех видов, уровень которых увеличился на 17,4%, и случайные отравления алкоголем, уровень которых по сравнению с предыдущим годом возрос на 14,3%.

Несмотря на то, что большинство наркологических больных - это больные алкоголизмом, по темпам роста распространенности на первое место выходит проблема наркомании. Прошедшее десятилетие характеризуется значительным ухудшением наркологической ситуации в стране в отношении потребления наркотиков.

По официальным статистическим данным число находящихся под наблюдением наркологических диспансеров больных наркоманиями увеличилось за 10 лет почти в 9 раз и составило в 2000 г. 269 093 человека или 185,8 на 100 тыс. населения; в 1991 г. - 21,2 (табл. 5). Уровень заболеваемости выше среднероссийского показателя отмечался в 22 территориях. Наиболее высоким показатель был в Самарской области - он составил 518,0 больных на 100 тысяч населения, наименьший - 11,4 - был выявлен в Архангельской области. Таким образом, максимальный и минимальный уровни отличались между собой в 45 раз. По результатам исследования, проведенного в НИИ наркологии и в наркологические учреждения обращается один больной из семи. Следовательно, в населении в настоящее время имеется около двух миллионов потенциальных больных.

Уровень заболеваемости наркоманиями по обращаемости в России в 2000 г. достиг 50,6 на 100 тыс. населения и вырос за эти годы в 13 раз. Доля впервые обратившихся от общего числа состоящих под наблюдением больных наркоманиями увеличилась с 18% в 1991 г. до 27% в 2000 г.

Параллельно росту наркоманий увеличивается и число злоупотребляющих наркотическими веществами. Число таких лиц, наблюдавшихся в наркологических диспансерах, по сравнению с 1991 г. увеличилось в 2000 г. в 6,4 раза (с 13,5 до 86,9 на 100 тыс. населения соответственно). Число лиц, наблюдающихся по поводу злоупотребления наркотическими средствами, было более чем в 2 раза меньше, чем число больных наркоманиями: оно составило в 2000 г. 125 873 человек, или 86,9 на 100 тыс. населения.

Среди всех лиц, находящихся под наблюдением в наркологических диспансерах по поводу злоупотребления наркотическими средствами, доля впервые обратившихся за помощью от общего их числа составила 41%. Число лиц, злоупотребляющих наркотическими средствами и взятых на учет впервые в жизни, в 2000 г. в целом по России составило 51 157, или 35,3 на 100 тыс. населения. Данный показатель имел тенденцию к росту в течение 9 лет, и с 1991 г. по 1999 г. он вырос в 7,7 раза (1991 г. - 4,7). В 2000 г. данный показатель был почти идентичен уровню предыдущего года.

Таким образом, в период с 1991 г. по 2000 г. произошло существенное увеличение числа больных наркоманиями и лиц, злоупотребляющих наркотическими средствами.

Проблема распространенности токсикомании менее актуальна, так как в течение длительного времени в России не наблюдалось сколько-

Таблица 5

Заболеваемость и болезненность наркоманиями среди населения России

число больных, впервые взятых на учет с диагнозом наркомания										
Годы	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
абсолютные числа	5738	5141	9457	14007	22899	30352	41578	51620	60875	73300
на 100 тыс. нас.	3,9	3,5	6,4	9,5	15,5	20,7	28,5	35,4	41,8	50,6
Число лиц, впервые взятых на учет в связи со злоупотреблением наркотическими средствами										
Годы	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
абсолютные числа	6954	6671	10803	15472	21578	27043	39212	46965	52407	51157
на 100 тыс. нас.	4,7	4,5	7,3	10,5	14,6	18,5	26,8	32,2	36,0	35,3
Число больных наркоманиями, состоящих на учете на конец отчетного года										
Годы	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
абсолютные числа	31466	32618	38707	47856	64896	88080	120606	159999	209079	269093
на 100 тыс. нас.	21,2	22,0	26,1	32,3	44,0	60,2	82,6	109,9	143,7	185,8
Число лиц, злоупотребляющих наркотическими средствами, состоящих на учете на конец отчетного года										
Годы	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
абсолютные числа	19999	20311	24746	31573	41710	52790	72448	93095	112229	125873
на 100 тыс. нас.	13,5	13,7	16,7	21,3	28,3	36,1	49,6	64,0	77,1	86,9

нибудь существенного роста числа заболеваний, обусловленных немедицинским употреблением ненаркотических и психоактивных средств.

За период с 1991 г. по 2000 г. число больных токсикоманиями, наблюдающихся в наркологических диспансерах, увеличилось в 1,9 раза - с 4,7 до 8,4 на 100 тыс. населения. Всего в 2000 г. в медицинских учреждениях страны был зарегистрирован 12821 больной с диагнозом токсикомании.

Показатель заболеваемости токсикоманиями по обращаемости до 1998 г. проявлял те же тенденции, что и показатель болезненности; однако в 1999 г. произошло его резкое (в 2 раза) уменьшение. Количество больных с диагнозом токсикомания, которым медицинская помощь оказывалась впервые в жизни, в 1999 г. вернулось к уровню 1991 г. и составило 1,1 на 100 тыс. населения (1991 г. - 1,0). В 2000 г. снижение данного показателя продолжилось - 0,9 на 100 тыс. населения.

Среди лиц, обратившихся за помощью по поводу злоупотребления ненаркотическими средствами, значительно больший удельный вес составляют лица профилактической группы, которых на учете в наркологических диспансерах в 2000 г. было в 1,5 раза больше, чем больных токсикоманиями.

Всего под наблюдением в 2000 году в наркологических диспансерах России состояло 18664 лиц, злоупотребляющих ненаркотическими средствами, или 12,9 на 100 тыс. населения.

Распространенность употребления наркотиков среди женщин также увеличивается. На конец 2000 г. в России насчитывалась 41 тыс. женщин, больных наркоманиями и состоящих на учете в наркологических диспансерах, что составляет 53,9 на 100 тыс. женского населения.

Уровень распространенности наркоманий среди женщин имеет значительные региональные отличия: разница между максимальными и минимальными показателями болезненности составляет 10 и более раз (Самарская - 172,5, Кемеровская - 135,7, Тюменская - 129,6 на 100 тыс. женского населения).

Следует отметить, что изменение вышеназванного показателя обусловлено изменением числа больных наркоманиями женщин с впервые в жизни установленным диагнозом. В период с 1991 г. (1,2 на 100 тыс. женского населения) по 2000 г. произошло увеличение в 15 с половиной раз числа женщин, впервые взятых на учет с диагнозом наркомания. Если в 1999 г. данный показатель составлял 12,8, то в 2000 г. он увеличился еще на 46% и составил уже 18,7 на 100 тыс. женского населения. Максимальные и минимальные величины показателя различаются более чем в 60 раз. Наиболее высокие показатели, в три раза выше, чем в среднем по России, отмечены в Самарской (68,4), Кемеровской (64,5) и Астраханской областях (60,0).

В 2000 г. под наблюдением наркологических диспансеров находилось 9062 подростка, больных наркоманиями, или 125,1 на 100 тыс. подросткового населения. По сравнению с 1991 г. уровень болезненности в 2000 г. увеличился в 17 раз (**табл. 6**). Выше среднего уровня по Российской Федерации в 2000 году показатели болезненности имели место в 18

Таблица 6

Заболеваемость и болезненность наркоманиями среди подростков в России

число подростков, впервые взятых на учет с диагнозом наркомания										
Годы	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Абсолютные числа	304	285	605	1244	2655	3891	4457	4839	5451	6122
на 100 тыс. нас.	4,9	4,5	9,5	19,2	40,5	59,2	66,6	70,0	77,4	84,5
Число подростков, впервые взятых на учет в связи со злоупотреблением наркотическими средствами										
Годы	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Абсолютные числа	1940	2168	3514	5203	6855	8769	11026	12315	11842	11005
на 100 тыс. нас.	31,3	34,1	55,0	80,2	104,6	133,3	164,8	178,2	168,1	151,9
Число подростков, больных наркоманиями, состоящих на учете на конец отчетного года										
Годы	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Абсолютные числа	443	449	719	1319	3027	4840	5925	6867	7974	9062
на 100 тыс. нас.	7,2	7,1	11,2	20,3	46,2	75,0	88,5	99,4	113,2	125,1
Число подростков, злоупотребляющих наркотическими средствами, состоящих на учете на конец отчетного года										
Годы	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Абсолютные числа	2634	3235	4627	6593	8813	10934	14104	16446	16971	15979
на 100 тыс. нас.	42,6	51,2	72,4	101,4	133,5	165,5	208,1	233,5	241,0	220,5

территориях, причем в 8 из них это превышение составляло 2 и более раза. Самый высокий показатель установлен в Иркутской области (604,6 на 100 тыс. подросткового населения).

Заболеваемость наркоманией среди подростков выросла с 4,9 на 100 тыс. в 1991 г. до 84,5 в 2000 г., то есть в 17 раз.

Число впервые выявленных подростков, страдающих токсикоманией, также увеличилось за период с 1991 по 2000 гг., но это увеличение не столь значительно. Интересно отметить, что как раз в те годы, когда отмечался резкий рост числа впервые выявленных больных наркоманиями подростков, показатели учтенной заболеваемости токсикоманиями были самыми низкими, т.е. происходила замена, переход с ненаркотических психоактивных веществ на наркотики. Сопоставление показателей на 100 тыс. Подростков свидетельствует, что две трети потребителей психоактивных веществ предпочитают употреблять наркотики.

Если сопоставить показатели заболеваемости подростков и всего населения в целом, то оказывается, что уровень заболеваемости наркоманиями (по данным наркологического учета) среди подростков почти в 2 раза выше, чем среди всего населения (84,5 на 100 тыс. подростков; 50,6 на 100 тыс. всего населения), а токсикоманиями - в 8 раз.

Таким образом, подростки остаются наиболее пораженной частью общества, потребляющей наркотики и другие психоактивные вещества и страдающей зависимостью от них. За истекшее десятилетие произошло не только количественное увеличение распространенности наркотизма среди подростков, но и качественное его изменение: произошло утяжеление контингента потребляющих наркотики, увеличилась доля подростков со сформировавшейся зависимостью от наркотиков.

Проведенный анализ свидетельствует о необходимости поиска путей и способов предотвращения дальнейшего распространения наркоманий.

Наибольшие трудности в оказании наркологической помощи связаны с выявлением больных и отсутствием у них мотивации на лечение. Это сложная проблема, и решить её наркологи своими силами не смогут. Только привлечением врачей всех специальностей к выработке мотивации на лечение у больных, имеющих проблемы с употреблением ПАВ, можно увеличить потребность в обращении за лечением. О существовании значительных резервов в решении этого вопроса свидетельствует проведенное в 1994-1998 гг. исследование в городе Оренбурге. Была организована система мониторинга (сбора и анализа) данных о потребителях ПАВ. Критерием включения того или иного лица в эту систему было документальное подтверждение факта употребления ПАВ с целью одурманивания.

Сбор данных осуществлялся в медицинских учреждениях Оренбурга: наркологическом диспансере, двух психиатрических стационарах, службе скорой медицинской помощи, стационарах общего профиля, инфекционной больнице, бюро патологоанатомической экспертизы, токсикологической лаборатории, судебной наркологической экспертной комиссии, центре по профилактике ВИЧ-инфекции. Дополнительно использовались сведения, полученные из отдела по борьбе с незаконным оборотом наркотиков УВД Оренбургской области.

Сбор информации о потребителях ПАВ проводился сплошным ретроспективным методом, в основе которого лежал анализ официальной медицинской документации. Учитывался только первый контакт потребителя ПАВ с медицинскими учреждениями в течение одного календарного года. Информация вносилась в компьютерную базу данных, в которую за 5 изученных лет (1994-1998 гг.) вошли 3740 случаев контакта потребителей ПАВ с медицинскими учреждениями города.

На основе собранных сведений был проведен комплексный анализ ситуации со злоупотреблением ПАВ в Оренбурге.

Анализ распределения потребителей ПАВ по контакту с медицинскими службами показал, что за изученный период наблюдалась тенденция к увеличению доли лиц, обратившихся за лечением в специализированные наркологические учреждения, однако она не превышала в 1998 г. 57%. Значительная доля потребителей ПАВ (12-27% в разные годы) была зарегистрирована службой скорой медицинской помощи и в стационарах общего профиля. Доля потребителей ПАВ, зарегистрированных при проведении наркологической экспертизы, с 1994 г. постоянно снижалась и в 1998 г. составила всего 18,5% от общего числа лиц, попавших в систему мониторинга. Полученные данные свидетельствуют о том, что значительная доля изученных потребителей ПАВ (от 43 до 80% в разные годы) не попадала в поле зрения врачей-наркологов, осуществляющих лечебную помощь этому контингенту. В этом плане важным представляется то, что были выявлены статистически достоверные различия между контингентом потребителей ПАВ, который обратился за лечением к наркологу, и лицами, которые за такой помощью не обращались, а контактировали с медицинскими учреждениями в силу других причин (инфекционное или иное соматическое заболевание, медицинское освидетельствование по принуждению правоохранительных органов, передозировка ПАВ и т.п.).

Анализ показал, что среди потребителей ПАВ, которые не обращались за помощью к наркологу, по сравнению с группой обратившихся, доля лиц в возрасте до 16 лет была меньше, а доля лиц старше 35 лет - больше ($p < 0,05$). В период 1997-1998 гг. потребители ПАВ, которые не обращались за медицинской помощью к психиатру-наркологу, были в среднем на 1,6-2,5 года старше, чем потребители, обратившиеся за лечением ($p < 0,001$). В группах сравнения все изученные годы наблюдались различия в удельном весе по всем видам потребляемых ПАВ, но особо заметны они были для барбитуратов, психостимуляторов и летучих ингалянтов. Так, доля потребителей барбитуратов была все изученные годы в несколько раз выше в группе лиц, которые не обращались за лечением. Напротив, доля потребителей летучих ингалянтов среди этого контингента была в 4-6 раза меньше, чем в группе потребителей, обратившихся за лечением к психиатру-наркологу ($p < 0,001$). Кроме того, в группе потребителей ПАВ, которые не обращались за лечением к наркологу, наблюдался больший удельный вес лиц, принимающих основное ПАВ внутрь. Вышеизложенные данные доказывают, что контингент потребителей ПАВ, который "видит" перед собой психиатр-нар-

колот, не отражает всей совокупности потребителей ПАВ, часть которых контактирует другими медицинскими службами.

Применение комплексной системы мониторинга в качестве информационной базы, альтернативной официальной медицинской статистике, позволило расширить представления о масштабах злоупотребления ПАВ в г. Оренбурге и углубленно изучить клинко-эпидемиологические характеристики потребителей. Установлено, что система мониторинга ситуации со злоупотреблением ПАВ является более информативной по сравнению с официальной медицинской статистикой и позволяет, как минимум в 2-2,5 раза, увеличить регистрацию лиц, злоупотребляющих одурманивающими веществами.

Для подтверждения гипотезы о наличии скрытого контингента больных наркоманией в Москве в 1998 г. было проведено клинко-эпидемиологическое исследование при помощи номинационного метода. В основе его лежат сообщения известными или выявленными представителями популяции наркоманов информации о своих знакомых (номинации), употребляющих наркотики. В данном исследовании использовался одностадийный номинационный метод, для которого требовалось получить информацию о наличии употребляющих наркотики знакомых за предшествовавший исследованию год.

Для получения информации о номинантах была разработана специальная карта, включавшая в себя 11 основных параметров, позволяющих составить схематичный "портрет" каждого из ближайших знакомых (номинантов), регулярно употребляющих наркотики, о которых сообщили респонденты. Критерием регулярного употребления наркотиков среди номинантов было выбрано употребление наркотиков в течение не менее чем 4-х месяцев и не реже 3-х раз в неделю в течение года, предшествовавшего проведению исследования.

По результатам исследования был проведен расчет численности скрытого контингента лиц, регулярно употребляющих наркотики, в г. Москве в 1998 г. Признаком для расчета численности скрытого контингента был выбран факт лечения номинантов в одном из государственных наркологических стационаров г. Москвы. Методом интервью были опрошены больные наркоманией, лечившиеся в клинике НИИ наркологии, наркологических больницах № 17 и № 19.

В результате сообщения 141-м пациентом наркологических стационаров г. Москвы (респонденты) информации о своих знакомых, регулярно употреблявших наркотики в 1998 г., удалось собрать данные о 687 таких знакомых, что означает, что в среднем на каждого респондента приходится 5 номинантов.

Анализ данных показал, что среди номинантов 76% составляли мужчины, остальные 24% - женщины (3:1). Средний возраст номинантов составил 22,9 лет, больше всего номинантов (13%) было в возрасте 20 лет. 57% номинантов не имели постоянной работы и не учились, 22% имели постоянную работу и 14% продолжали образование в учебных заведениях.

Для 93% номинантов в качестве основного наркотика, употреблявшегося в 1998 г., был указан героин. Далее следуют первитин - 4%, препараты конопли - 1% и метадон - 1%. Последующий регулярно употребляющийся наркотик назывался в 9% номинаций. Чаще всего упоминались препараты конопли, первитин, кокаин, героин и кустарно приготовленные препараты опия. Ежедневно за последние 30 дней общения с респондентами употребляли свой основной наркотик 79% номинантов. Средняя длительность регулярного употребления основного наркотика составила 3,3 года. Большинство (25%) начали регулярное употребление в 1995 г.

Из числа номинантов 95% прибегали для введения наркотиков к внутривенным инъекциям; про 83% из них респондентам было известно, что эти лица когда-либо применяли уже использованные другими лицами инъекционные приспособления.

Информация, полученная с помощью одностадийного номинационного метода, позволила рассчитать на основании официальных данных о численности лечившихся в наркологических стационарах г. Москвы наркоманов и пропорции номинантов, лечившихся в тех же лечебных учреждениях в течение того же временного промежутка, общую численность лиц, регулярно употребляющих наркотики в г. Москве. Для расчета численности всего контингента регулярных потребителей наркотиков в городе Москве с учетом его скрытой части была использована специальная формула.

Исходя из того, что на 1 января 1999 г. под диспансерным наблюдением в г. Москве состояло 8 875 больных с диагнозом наркомания, а по данным настоящего исследования среди жителей г. Москвы скрытый контингент лиц, регулярно употребляющих наркотики, составляет не менее 61980, и рассчитав соотношение этих двух величин, получаем коэффициент, равный 7,0. Это означает, что на каждого больного наркоманией, состоящего на диспансерном учете в г. Москве в 1998 году, приходилось 7 неизвестных потребителей наркотиков, регулярно употреблявших наркотики.

Величина интенсивного показателя для численности лиц, регулярно употребляющих наркотические средства, составила 830 на 100 тысяч населения г. Москвы в 1998 году (или 1 из 120). Учитывая, что 95% номинантов относятся к возрастной группе 15-30 лет, представляет интерес интенсивный показатель в расчете на численность этой группы населения. Он оказался равным 4178 на 100 тысяч населения г. Москвы в возрасте 15-30 лет (или 1 из 24).

Следовательно, существует значительное число лиц, регулярно употребляющих наркотики, потенциально нуждающихся в квалифицированной помощи, в отношении которых медицинскими работниками должна проводиться работа по выработке мотивации на лечение. Существует необходимость привлечения всех этих лиц в учреждения, способные оказывать квалифицированную помощь, и дальнейшего осуществления в их отношении мер вторичной и третичной профилактики.

Помимо анализа показателей государственной статистики и специальных эпидемиологических исследований, о проблемах злоупотребления ПАВ судят на основании изучения распространенности их употребления методом анонимного анкетирования среди различных групп населения и, в первую очередь, среди организованных коллективов. Учащиеся всегда являлись предметом изучения, так как именно эта возрастная группа вызывает наибольшую озабоченность в связи с началом употребления психоактивных веществ, а также благодаря их организованному пребыванию в учебных заведениях, что делает их доступными для исследования.

В 1999 г. в Москве методом анонимного анкетирования проводилось исследование учащихся 1983 года рождения. Использовалась стандартная анкета ESPAD (Европейского проекта школьных исследований по алкоголю и наркотикам), что сделало полученные материалы сопоставимыми с данными всех других стран, применявших эту же методику.

В выборку вошло 250 учебных заведений всех типов, по одному классу или академической группе из каждого. Анкета включала в себя 45 вопросов, составлявших следующие основные разделы: социально-демографические данные; данные о курении сигарет; данные об употреблении алкогольных напитков; информированность о существовании наркотиков и употреблении их сверстниками; данные о пробах и употреблении наркотиков. В соответствии с требованиями методики опрашивались все учащиеся вошедшего в выборку класса, независимо от их года рождения. Всего было собрано 4 945 анкет. В дальнейшем из них для анализа были отобраны 2 937 анкеты, принадлежащие лицам 1983 года рождения.

Аналогичное исследование проводилось в 29 других европейских странах. Одной из задач было обеспечение достоверности и сопоставимости результатов, что обеспечивалось использованием единой анкеты, методологии сбора и обработки данных, а также критериев их сопоставления.

При сравнении результатов опроса учащихся г. Москвы со средними данными по всем другим европейским государствам основные отличия были выявлены по курению сигарет, употреблению пива и пробам наркотических веществ (см. **табл. 7**).

Оказалось, что среди учащихся Москвы, по сравнению с их сверстниками в других странах, наблюдается чрезвычайно неблагоприятная ситуация с курением сигарет. Курили систематически, т.е. 40 раз в месяц или чаще, 42% учащихся г. Москвы (при среднем показателе по всем странам 29%); курили за последние 30 дней 45% (в среднем - 37%); впервые попробовали курить в 13 лет или моложе 16% (в среднем - 9%). По этим трем показателям Москва находится на 3-м ранговом месте среди всех стран-участниц.

Среди учащихся Москвы частота употребления алкогольных напитков также оказалась выше среднего. 30% употребляли алкоголь 40 раз или чаще (7-е ранговое место, при среднем 25%). В основном этот ре-

Таблица 7

Основные показатели, характеризующие употребление табака, алкогольных напитков и наркотиков
участниками в 30-х странах-участницах проекта ESPAD и в городе Москве в 1999 году (%)

	Курение сигарет		Употребление алкоголя					большее употребле- ние алкоголя Зараза и более	Употребление препаратов кокаина	Употребление других наркотиков						(аэрозоль, клейтиль)	
	40 раз и более в жизни	за послед- ние 30 дней	40 раз и более в жизни	За последние 12 месяцев			Героин			ЖКТ 'экстази'	ТШГ 'экстази'						
				Алкоголь 10 раз и более	Пиво3 раз и более	Вино3 раз и более											
Великобритания	26	34	47	16	37	16	32	30	35	16	3	0	8	5	3	4	15
Ирландия	34	37	40	16	35	8	34	31	32	15	2	1	3	5	5	5	22
Нидерланды	30	36	37	20					28	14	1		2	4			
Греция	27	35	42	13	35	17	29	9	9	4	2	1	2	2	2	5	14
Италия	25	40	17	7	31	19	15		25	14	4		2	2	2	7	6
Кипр	16	16	21	8	27	8	24	12	2	1	2	1	1	1	1	6	
Мальта	20	32	36	20	31	37	44	22	7	3	1		1	1	2	5	16
Португалия	17	31	15	6	18	4	20	6	8	5	3	1	3	1	2	8	3
Франция		44	20	8	25	12	23	12	35	22	1		2	1	3	12	11
Гренландия	50	67	14	3	45	5	21	25	23	10	3	1		1	0	3	19
Дания	32	38	59	18	53	13	40	30	24	8	1	1	4	1	3	5	7
Исландия	25	28	14	1	17	4	13	17	15	4	1	1	4	1	1	10	11
Норвегия	33	40	16	3	17	6	20	24	12	4	2		3	3	3	4	6
Фарерские о-ва	43	41	23	4	25	5	23	15	7	1	1	1	1	1	1	3	5
Финляндия	39	43	20	1	17	5	9	18	10	2	1		1	1	1	6	5
Швеция	25	30	19	2	21	8	20	17	8	2	1	1	1	1	1	6	8
Болгария	36	50	16	5	27	14	22	11	12	4	3	1	1	1	1	4	3
Венгрия	28	36	13	5	12	13	19	12	11	4	1	1	2	3	3	10	4
Македония	20	37	9	3	16	12	14	9	8	3	2	1	0	1	1	7	4
Польша	26	33	26	8	28	8	9	31	14	7	5	1	7	4	3	18	9
Румыния	15	24	18	4	20	15	6	5	1	1	8	1	0	0	0	5	1
Словакия	30	37	27	7	21	20	20	8	19	6	2	0	1	3	2	7	7

Таблица 7 (окончание)

Основные показатели, характеризующие употребление табака, алкогольных напитков и наркотиков учащимися в 30-х странах-участниках проекта ESPAD и в городе Москве в 1999 году (%)

	Курение а прет		Употребление алкоголя							Употребление		Употребление других нарк*ков					Употребление	
	40 р а з	в послед- нее в течение жизни	в послед- нее в течение жизни	Алкоголь Юразн более	Медоз сезон более	разан более	Крепов напитки Зраза и более	Вольные козачева Зраза и более		в течение жизни	за последние 30 дней	проин	курение	Алфетамин	кроме курения	МОШ 'экстази'	транквилизаторов и седативных средств без назначения врача в течение жизни	ингалянтное (аэрозоли, клей и т п)
Словения	26	29	23	8	27	22	22	25	25	13	2	1	1	2	4	8	14	
Хорватия	28	38	18	6	23	14	15	12	16	6	4	1	2	2	3	8	13	
Чехия	36	44	41	14	40	18	28	17	35	16	3	1	5	5	4	18	7	
Латвия	30	40	20	2	30	13	12	14	17	5	7	2	4	3	6	3	6	
Литва	35	40	23	8	28	15	10	9	12	4	4	1	2	1	4	12	10	
Эстония	27	32	21	4	25	13	8	14	13	5	1	7	2	3	2	7	7	
Украина	29	40	18	5	22	16	17	10	20	5	2	1	1	2	2	3	8	
Москва	42	45	30	8	40	10	14	16	22	5	4	3	1	4	2	6	9	
Среднее значение	29,3	37,2	24,8	7,8	27,3	12,8	20,1	16,5	16,8	7,0	2,6	1,0	2,4	2,0	2,4	6,9	8,9	

зультат обусловлен высоким уровнем употребления пива. Его за последние 30 дней чаще 3-х раз пили 40% московских учащихся (4-е ранговое место, при среднем 27%). Частота употребления вина и крепких алкогольных напитков в Москве оказалась ниже средней. Было рассчитано среднее количество алкоголя, употребляемого опрошенными во время последней выпивки. В среднем оно составило 7,1 мл абсолютного алкоголя, а среди учащихся Москвы оказалось равным 6,6 мл.

Москва по частоте проб любого наркотического вещества хотя бы один раз в жизни находится на уровне выше среднего с показателем, равным 24% (при среднем 22%). Как и в большинстве стран, в Москве наиболее часто употребляемым наркотиком оказались препараты конопли - марихуана или гашиш, которые употребляли 22% опрошенных (при среднем 17%). Другие наркотики кроме препаратов конопли - амфетамины, героин, крэк, кокаин, ЛСД или экстази - употребляли 9% московских учащихся, что выше средневропейского (6%). Употребление ингалянтов - аэрозоли, клей, бензин - в Москве не отличается от средневропейского (9%).

Полученные данные позволили определить основные приоритеты профилактической деятельности среди молодежи, которые могут быть в дальнейшем использованы для мониторинга ситуации, связанной с употреблением психоактивных веществ (Е.А.Кошкина, К.В.Вышинский, 2000).

В представленных материалах освещены различные подходы к осуществлению эпидемиологических исследований в наркологии. Рассмотрены количественные методы, основанные на анализе данных государственной статистики и популяционных исследований учащейся молодежи. В последние годы большое распространение получили исследования, целью которых является достижение репрезентативности и сопоставимости данных для использования в создании системы мониторинга оценки ситуации, связанной с употреблением наркотиков населением, и прогноза ситуации на будущее.

В настоящее время находят также свое применение в эпидемиологии наркоманий качественные исследования, включающие методы структурированных интервью и проведения фокус-групп среди различных категорий лиц, имеющих отношение к проблемам употребления ПАВ. Не меньшее значение придается новым для эпидемиологии наркологических заболеваний статистическим методам: метод повторного захвата, метод "снежного кома", множительные методы. Использование перечисленных методов является перспективным в плане углубления представлений об особенностях и закономерностях формирования эпидемиологической ситуации, связанной с наркотиками.

> Глава 3. Основные биологические механизмы алкогольной и наркотической зависимости

И.П. Анохина

В настоящее время одной из важнейших медико-социальных проблем становится алкогольная и наркотическая зависимость. Если в России традиционно был высокий уровень злоупотребления алкоголем, то в последние годы отмечается значительное увеличение распространенности различных наркоманий, причем темп роста этих заболеваний очень высок и превышает аналогичные показатели в большинстве стран. Появляется все больше химических веществ, вызывающих формирование синдрома зависимости. В связи с этим было предложено объединить все эти препараты в одну группу и назвать их **психоактивными веществами (ПАВ)**.

Массовое злоупотребление ПАВ приводит к увеличению числа случаев отравлений, травматизма, преступлений с применением насилия и т.д. Обращает на себя внимание то, что потребление наркотиков наиболее характерно для молодежи, в том числе подростков и детей. Злоупотребление алкоголем также часто выявляется в детско-подростковом возрасте. Несомненно, что эти факторы значительно влияют на формирование личности и ее интересов, социальный статус и т.д.

Внутривенное употребление наркотиков способствует быстрому распространению вирусных инфекционных заболеваний - СПИДа, гепатитов и др. Большинство больных опийной наркоманией, как правило, умирает в молодом возрасте.

В связи со значимостью данной проблемы в последние 15-20 лет во всех странах значительно активизировались научные исследования в этой области.

В первую очередь необходимо было решить вопрос: что же такое зависимость от ПАВ? В разных кругах (биологи, клиницисты, психологи, социальные работники и т.д.) точка зрения по этому вопросу значительно различается. Национальный институт медицины США провел международную конференцию, посвященную данному вопросу, которая предложила следующее определение: **зависимость от психоактивных веществ является заболеванием мозга, сходным по своему течению с другими хроническими болезнями и проявляющимся комплексом поведенческих нарушений, являющихся результатом взаимодействия генетических, биологических, психосоциальных факторов и влияния окружающей среды**. Подобный взгляд на указанную проблему сформировался ранее и в России в результате исследований последних 25 лет.

Таким образом, важнейшей задачей является **изучение биологических механизмов зависимости от психоактивных веществ**, так как только знание патогенеза может обеспечить разработку эффективных методов лечения и профилактики какого-либо заболевания.

Влияние наркотиков, алкоголя, других ПАВ на организм человека, его жизнедеятельность и функции, проявляется в 3-х различных направлениях.

Во-первых, ПАВ специфически влияют на определенные системы и структуры мозга, вызывая, таким образом, развитие синдрома зависимости. Именно этот синдром является ведущим, стержневым в клинической картине наркологических заболеваний.

Во-вторых, наркотики и алкоголь обладают токсическим воздействием практически на все внутренние органы и системы организма. Следует подчеркнуть, что токсическое поражение различных органов не связано напрямую с проявлениями синдрома зависимости. В то же время временная нетрудоспособность, инвалидизация и смертность больных алкоголизмом и наркоманиями (в том числе - ранняя) чаще всего обусловлены именно последствиями и осложнениями токсических эффектов психоактивных препаратов.

Наконец, в-третьих, сегодня уже представляется несомненным влияние наркологической патологии родителей на потомство. Многочисленными медико-генетическими исследованиями доказано, что у детей, родившихся от больных алкоголизмом или наркоманиями, существенно повышен риск развития этих заболеваний. Кроме того, у большинства из них выступают те или иные характерологические и поведенческие расстройства: повышенная возбудимость, агрессивность, склонность к риску, развитию депрессивных состояний и т.д. Потребление алкоголя матерью в период беременности приводит к развитию алкогольного синдрома плода, а использование ею наркотиков может стать причиной рождения ребенка с сформировавшейся наркотической зависимостью.

Как свидетельствуют современные научные факты, нейрофизиологические механизмы развития зависимости от ПАВ базируются в стволовых и лимбических структурах мозга, в тех его областях, где располагается так называемая система подкрепления. Эта система участвует в обеспечении регуляции эмоционального состояния, настроения, мотивационной сферы, психофизического тонуса, поведения человека в целом, его адаптации к окружающей среде. В свое время Olds было показано, что если при живлении в данные "зоны" микроэлектродов животное получает возможность произвольно раздражать их электрическим током, то оно делает это безостановочно в течение длительного времени - вплоть до полного истощения. Несомненно, что психоактивные вещества, обладающие наркотическим потенциалом, т.е. способные привести к развитию зависимости, также воздействуют химическим путем на указанную систему подкрепления, активируя ее и влияя на метаболизм нейромедиаторов.

Результаты многочисленных исследований позволяют сделать заключение, что именно влияние ПАВ на нейрхимические процессы мозга является основой развития синдрома зависимости. При этом следует отметить, что массивное воздействие наркотических препаратов приводит к дисфункции почти всех нейрхимических систем мозга, однако далеко не все из этих нарушений имеют связь с развитием синдрома наркотической зависимости. Изучение механизмов действия психоак-

тивных препаратов показало, что каждый из них имеет свой фармакологический спектр действия. Однако у всех веществ, способных вызвать синдром зависимости, имеется общее звено фармакологического действия - это характерное влияние на катехоламиновую нейромедиацию в лимбических структурах мозга, в частности в "системе подкрепления".

Воздействие психоактивных веществ приводит к интенсивному вытеснению из этих отделов мозга нейромедиаторов из группы катехоламинов (КА), в первую очередь дофамина (ДА), а следовательно к значительному более сильному возбуждению системы подкрепления. Такое возбуждение нередко сопровождается положительно окрашенными эмоциональными переживаниями. Свободные КА подвергаются действию ферментов метаболизма и быстро разрушаются. Часть свободного медиатора при помощи механизма обратного захвата возвращается в депо (рис. 1, 2). Повторные приемы ПАВ приводят к истощению запасов нейромедиаторов, что проявляется недостаточным выраженным возбуждением системы подкрепления при поступлении "нормального" импульса. Пси-

ТИРОЗИН

Ј пдтш-гдлгоьтгиЛА 1л

^ J U * VI> KC1ШЛЗЛ



Рис. 1. Основной путь синтеза и метаболизма нейромедиаторов катехоламиновой группы.

Сокращения: ДА - дофамин; НА - норад-
ренелин; ДОФА - диоксифенилаланин;
МАО — моноаминоксидаза; ДОФУК -
диоксифенилуксусная кислота; МОФЭГ
- метоксифенилгликоль; КОМТ - кате-
холоратацетильтрансфераза; ГВК - гома-
ванилиновая кислота; ВМК — ванилил-
мандальная кислота

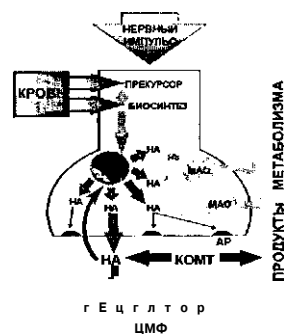


Рис. 2. Схема функции норадреналинового синапса.

Сокращения: см. рис. 1; ЦМФ - цикломонифосфат; АР - ауторецепторы

хофизически у человека это выражается падением настроения, ощущением вялости, слабости, переживаниями скуки, эмоционального дискомфорта, депрессивными симптомами. Прием психоактивных веществ на этом фоне вновь вызывает дополнительное высвобождение нейромедиаторов из депо, что временно компенсирует их дефицит в синаптической щели и нормализует деятельность лимбических структур мозга. Этот процесс сопровождается субъективным ощущением улучшения состояния, эмоциональным и психическим возбуждением и т.д. Однако свободные КА вновь быстро разрушаются, что приводит к дальнейшему падению уровня их содержания, ухудшению психоэмоционального состояния и, соответственно, к стремлению вновь использовать наркотик.

Этот "порочный круг" лежит в основе формирования психической зависимости от алкоголя и наркотических средств. Описанные механизмы являются ведущими, но они сопровождаются и многими другими расстройствами нейрохимических процессов, функций мозга и поведения.

При длительном употреблении алкоголя и наркотиков может развиваться дефицит нейромедиаторов, причем угрожающий жизнедеятельности организма. В качестве механизма компенсации этого явления выступают усиленный синтез катехоламинов и подавление активности ферментов их метаболизма, в первую очередь моноаминоксидазы (МАО) и дофамин-бетагидроксилазы (ДБГ), контролирующей превращение дофамина в норадреналин. Таким образом, стимулируемый очередным приемом ПАВ выброс КА и их ускоренное, избыточное разрушение сочетаются с компенсаторно усиленным синтезом этих нейромедиаторов. Происходит формирование ускоренного кругооборота КА. Теперь при прекращении приема наркотика, т.е. в период абстиненции, усиленное высвобождение катехоламинов из депо не происходит, но остается ускоренный их синтез. Вследствие изменения активности ферментов в биологических жидкостях и тканях (главным образом, в мозге) накапливается один из КА - дофамин (рис. 3). Именно этот процесс обуславливает развитие основных клинических признаков абстинентного синдрома: высокой тревожности, напряженности, возбуждения, подъема артериального давления, ускорения пульса, появления других вегетативных расстройств, нарушения сна, возникновения психотических состояний и т.п.

Описанные выше изменения нейрохимических функций мозга являются основой формирования физической зависимости от психоактивных препаратов.

Уровень дофамина в крови четко коррелирует с клинической тяжестью абстинентного синдрома (АС); превышение его исходных показателей в 2 раза сочетается с картиной тяжелого абстинентного синдрома, а при превышении в 3 раза, как правило, развивается острое психотическое состояние - алкогольный делирий.

В динамике ремиссии у больных со сформированной физической зависимостью наблюдаются типичные колебания уровня дофамина: в начальном ее периоде он несколько повышен, затем, как правило, остается ниже нормы. Очевидно, дефицит ДА в подкрепляющих структурах

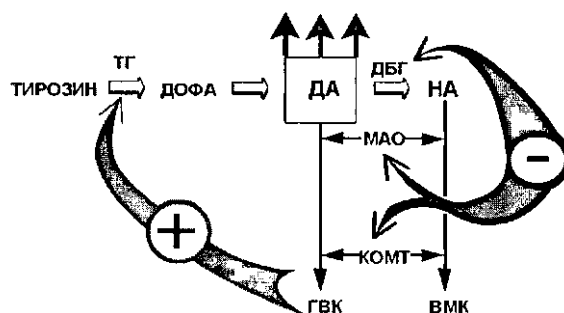


Рис. 3. Механизмы зависимости от психоактивных веществ.
Сокращения: см. рис. 1; ТГ — тирозингидроксилаза;
ДБГ — дофаминбетагидроксилаза

мозга является основой остающегося патологического влечения к наркотикам и алкоголю и высокой вероятности рецидива заболевания.

В течении ремиссии у больных зафиксированы биохимические корреляты так называемой «сухой абстиненции», т.е. когда на фоне длительной ремиссии временно возвращаются симптомы абстинентного синдрома - бессонница, тревога, раздражительность, боли и т.д. В этих случаях обнаружено спонтанное повышение уровня ДА в крови, что соответствует нейрхимическим механизмам абстинентного синдрома.

Важную роль в реализации действия наркотиков играют и другие биологически активные вещества - так называемые эндогенные опиаты пептидной и непептидной природы, участвующие в механизмах боли, в эмоциональных и мотивационных процессах, серотонинергическая и ГАМК-ергическая нейромедиаторные системы, холецистокинин и другие нейропептиды и т.д.

Однако расстройства деятельности этих систем, как правило, не обнаруживают четкой корреляции с развитием синдрома зависимости, хотя они, несомненно, определяют некоторые симптомы заболевания. Необходимо также учитывать тесную функциональную связь всех нейрхимических систем мозга. Изменение деятельности одной из них неизбежно ведет к расстройству других. Именно поэтому для понимания литогенеза наркологических заболеваний важно выделить первоначальное, ведущее звено патологии.

Следует отметить, что нарушения функций метаболической системы являются конечным, решающим звеном патогенеза, которое обуславливает основные проявления клинической картины зависимости от ПАВ. Скорее всего, ПАВ воздействуют на ДА нейромедиацию не непосред-

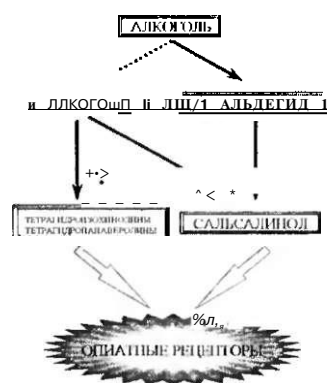


Рис. 4. Схема образования эндогенных опиатоподобных веществ в результате употребления алкоголя

При развитии абстинентного синдрома уровень дофамина повышается независимо от принадлежности препарата, вызывающего зависимость, к той или иной химической группе. Идентичность стержневых механизмов развития зависимости и клинической картины ее проявлений в динамике различных наркологических заболеваний указывает на **принципиальное единство биологических механизмов всех форм химической зависимости**. Общее звено в механизме фармакологического действия психоактивных веществ - влияние на катехоламиную, в частности, дофаминовую нейромедиацию в системе «подкрепления» мозга - обуславливает их способность вызывать синдром зависимости. Следует подчеркнуть, что каждое химическое вещество, прием которого приводит к формированию синдрома зависимости, обладает, помимо общего для всех таких веществ действия, своими особыми, частными фармакологическими эффектами. Совокупность этих частных и общих для всех ПАВ эффектов и определяет специфику клинической картины, характерную для той или иной отдельной формы зависимости (рис. 5).

Так, например, при опийной наркомании дополнительно значительно изменяются функции эндогенной опиатной системы, что является причиной развития болевого синдрома при отнятии наркотика.

При злоупотреблении транквилизаторами вовлекаются бензодиазепиновые и ГАМК процессы, что накладывает определенный отпечаток

ственно, а через другие системы, которые могут быть различными при взаимодействии с различными ПАВ. В 80-х годах Davis была предложена концепция, согласно которой при использовании алкоголя в организме происходит конденсация продукта метаболизма этанола - ацетальдегида с избытком свободного ДА. В результате образуются опиатоподобные вещества (тетрагидроизохинолины, папаверолины и др.), которые влияют на опиатные рецепторы мозга. Таким образом, пути патогенеза алкоголизма и опийной наркомании сближаются (рис. 4).

Необходимо еще раз подчеркнуть, что практически все вещества с наркотическим потенциалом вызывают описанные выше реакции со стороны катехоламинов при однократном и повторном, длительном введении. При разви-



Рис. 5. Единство механизмов зависимости от психоактивных веществ

на клиническую картину зависимости и обуславливает возможность развития судорожных состояний при абстинентном синдроме.

У других типов зависимости от ПАВ также есть характерные особенности. Изложенное выше позволяет сделать заключение, что основной мишенью терапевтического воздействия при всех типах зависимости от ПАВ является регуляция и нормализация функций мезолимбической ДА системы мозга. Кроме того, каждый тип наркомании требует использования дополнительных лекарственных средств для лечения нарушений, свойственных только данному заболеванию. Учитывая тесную функциональную взаимосвязь всех нейрохимических процессов мозга, нормализация состояния ДА системы может быть достигнута как посредством непосредственного воздействия на различные звенья и регуляторы ДА нейромедиации, так и через другие нейромедиаторы и нейромодуляторы.

На **рис. 6** представлены основные возможные пути регуляции деятельности ДА системы.

С этой целью широко используются нейролептики, антидепрессанты, транквилизаторы. Постепенно входят в практику блокаторы опиатных рецепторов и нейропептиды, а также другие средства.

О правильности такого подхода говорят многочисленные результаты клинко-биохимических исследований, которые свидетельствуют о том, что клиническое улучшение состояния больного коррелирует с нормализацией ДА нейромедиации независимо от того, каким методом это было достигнуто.

Так, например, при клиническом испытании серотонинергического антидепрессанта флувоксамин было показано, что он эффективно купирует патологическое влечение к алкоголю. Мы решили изучить, как он влияет на дофаминовую систему. Оказалось, что воздействие на серотониновую систему у больных алкоголизмом обуславливает процесс нормализации функции дофаминовой нейромедиации. Это пример того,

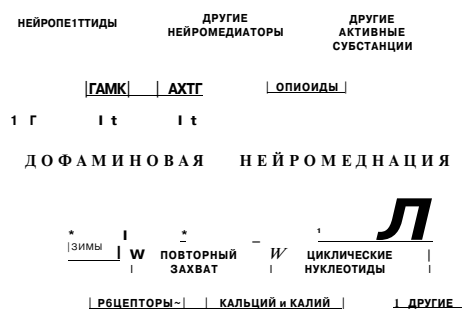


Рис. 6. Регуляция дофамина нейромедиации.
Сокращения: 5-НТ - серотонин; ГАМК - гаммааминомаслянная кислота;
АКТГ - адренокортикокортикопный гормон

что на ДА нейромедиацию можно подействовать через другие нейромедиативные системы. И, наконец, при применении немедикаментозных методов лечения достигнуты те же результаты - в том случае, если происходит нормализация функций дофамина системы, это всегда приводит к улучшению клинического состояния больных.

Например, так называемая гемосорбция за короткий период очень эффективно выводит больных из тяжелого абстинентного синдрома. Для гемосорбции используются различные активированные угли. При изучении действия этих углей выявилось, что использование далеко не каждого из них вызывает улучшение состояния при алкогольном и наркотическом абстинентном синдроме. Как оказалось, улучшалось состояние только тогда, когда использовались угли, которые абсорбировали дофамин, то есть когда происходила нормализация уровня дофамина крови. В случае, если уголь не абсорбировал дофамин, улучшения состояния не было.

При использовании акупунктуры для лечения больных алкоголизмом были получены аналогичные результаты. Были выделены группа пациентов, у которых наступило улучшение состояния под влиянием лечения иглоукалыванием, и группа, у которой не было улучшения. У больных с улучшением к третьему дню лечения отмечалась нормализация концентрации дофамина крови, а у больных, у которых не было улучшения, концентрация ДА оставалась практически без изменений; к 9-10 дню наступала уже спонтанная ее нормализация.

Эти примеры доказывают, что нарушение функций дофамина системы мозга лежит в основе развития синдрома зависимости и связанного с ним синдрома отнятия. Всегда, когда удается нормализовать функции ДА системы, независимо от того, какой метод используется, это приводит к улучшению состояния больных.

Необходимо остановиться еще на одном вопросе - о механизмах взаимодействия депрессивных состояний со злоупотреблением ПАВ.

Как известно, патогенетической основой различных типов депрессивных состояний является недостаточность КА и серотониновой нейромедиации именно в мезолимбических структурах мозга. Механизмы этого дефицита могут быть различными - ослабленный синтез нейромедиаторов, ускоренное их разрушение ферментами метаболизма, высокая активность "обратного захвата" нейромедиаторов из синаптического пространства, снижение чувствительности постсинаптических рецепторов. Часто некоторые из этих нарушений сосуществуют в виде гаммы расстройств. Таким образом, нейрохимические расстройства могут быть различными, но приводить к одному и тому же результату - ослаблению моноаминергических нейромедиаторных процессов в мезолимбических структурах мозга, что и является патогенетической основой депрессивных состояний. Были выделены депрессии с преимущественным поражением КА или серотониновой нейромедиации, а также обеих систем вместе.

Хорошо известно, что алкоголизм, наркомания и депрессивные состояния часто сочетаются. С одной стороны, лица с легкими депрессивными расстройствами используют алкоголь и наркотики с целью улучшения состояния, что понятно, так как ПАВ временно компенсируют дефицит КА нейромедиаторной системы. С другой стороны, алкоголизм и наркомания, как правило, приводят к развитию депрессивных состояний различной тяжести. Как было сказано выше, для больных с алкогольной и наркотической зависимостью, как при употреблении ПАВ, так и при длительной абстиненции (исключая АС), в том числе и в период терапевтической ремиссии, характерно низкое содержание КА в мозге и крови и снижение чувствительности постсинаптических ДА рецепторов.

Таким образом, при алкоголизме и наркоманиях формируются нейрохимические сдвиги в мозге, которые, несомненно, могут служить биологической базой формирования депрессивного синдрома.

Ведущие клиницисты полагают, что депрессивный синдром входит в структуру патологического влечения к алкоголю и наркотикам, хотя и не всегда осознается больными как проявление влечения (Н.Н.Иванец).

Таким образом, результаты нейрохимических и клинических исследований свидетельствуют о том, что депрессивные расстройства при алкоголизме и наркоманиях обусловлены патогенетическими механизмами заболевания и являются одним из проявлений патологического влечения к алкоголю и наркотикам - главного симптома алкогольной и наркотической зависимости.

Сказанное выше приводит к заключению, что применение антидепрессантов является патогенетическим методом лечения зависимости от ПАВ.

Глава 4. Роль опиоидных рецепторов в патогенезе наркомании и алкоголизма

Л.Ф. Панченко, С.К. Судаков, К.Г. Гуревич

Опиоиды известны в медицине более 5000 лет. Однако лишь сравнительно недавно удалось выяснить некоторые особенности молекулярных механизмов действия опиоидных лигандов (веществ, связывающихся с рецепторами). В 1967 году Martin, изучая фармакологическое действие морфина и налорфина и исходя из совпадения центральных эффектов этих препаратов и различия их периферических эффектов, впервые предположил существование двух типов рецепторов, опосредующих их анальгетическое действие. В 1973 году, в связи с развитием техники радиорецепторных исследований, одновременно три группы исследователей: Pert, Snyder, Simon et al., Terenius сообщили о радиолигандной идентификации этих рецепторов. Через два года Pasternak, Snyder на основании данных анализа связывания различных лигандов показали существование более чем одного типа центров связывания опиоидных пептидов. Эти центры связывания были названы опиоидными рецепторами (ОР).

Открытие ОР - это наиболее существенное достижение фармакологии опиоидов за последние годы, которое способствовало не только исследованию путей направленного воздействия наркотических анальгетиков при тех или иных заболеваниях, но и позволило сделать шаг вперед в изучении нейрохимических механизмов восприятия боли, памяти, поведенческих реакций. Накоплено большое количество информации, посвященной выяснению функций ОР в организме, их лигандам, роли опиоидной системы в развитии различных патологических состояний организма, включая болезни зависимости - курение, алкоголизм, наркоманию.

Через несколько лет после открытия ОР было установлено наличие в организме эндогенных лигандов ОР (ЭЛОР). Они способны с высокой степенью сродства связываться с ОР, модулируя их свойства. Эти лиганды участвуют во многих физиологических процессах - таких, как поведенческие реакции, анальгезия, стресс-адаптация, иммуномодуляция и др. Совокупность ЭЛОР, ОР, а также ферментов, расщепляющих ЭЛОР, представляет собой эндогенную опиоидную систему (ЭОС). Она является одной из основных нейрохимических систем, одним из звеньев общего регуляторного комплекса организма.

Лиганды опиоидных рецепторов

Первые лиганды опиоидных рецепторов, которые стали известны исследователям (морфин, норморфин, гидроморфин), имели растительное происхождение. Первый антагонист опиатных рецепторов, налосон, был получен в 1940-е годы (**рис. 1**).

В 1975 г. J. Hughes и соавт. в экстрактах мозговой ткани обнаружили ЭЛОР. Эти лиганды оказались пентапептидами и получили название

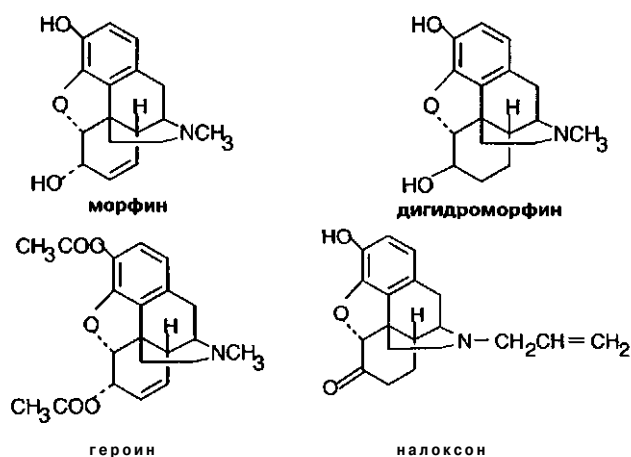
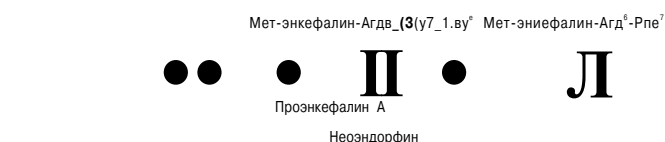


Рис. 1. Первые идентифицированные лиганды ОР

метионин- и лейцин-энкефалинов (мет- и лей-энкефалины). Одновременно Н. Teschemacher и соавт. (1975), используя технику экстракции, применяемую для выделения пептидных гормонов, идентифицировали в гипофизе быка опиоидный пептид, отличающийся от энкефалинов, но также оказывающий стереоспецифическое действие на опиатные рецепторы. Этот пептид был назван эндорфином.

В настоящее время обнаружено несколько десятков ЭЛОР, через которые ЭОС опосредует свои эффекты. Установлено, что ОП синтезируются в составе высокомолекулярных предшественников, последующие преобразования которых приводят к образованию ряда биологически активных фрагментов, в том числе и ОП. Идентифицированы и наиболее изучены 3 таких предшественника: проопиомеланокортин (ПОМК), проэнкефалин А и продинорфин (проэнкефалин В). Хотя эволюция генов, кодирующих опиоидные пептиды, неизвестна, можно отметить их некоторое сходство. Проопиомеланокортин и проэнкефалины А и В имеют сходные размеры и одинаковое расположение их интронов; все они содержат шесть цистеиновых остатков, сгруппированных вокруг N-КОН-ца (рис. 2).

В состав ПОМК входят аминокислотные последовательности (5-липотропина, АКТГ, α-, β- и γ-меланоцитстимулирующих гормонов, α-, р- и γ-эндорфинов. ПОМК синтезируется в передней и промежуточной долях гипофиза, гипоталамусе, других областях головного мозга и в некоторых периферических тканях, включая плаценту, ЖКТ и легкие. В пере-



Сигнальный
пептид

Прознн.фалин В

Диорфии А. Диворфин В

Рис. 2. Структура проэнкефалина А и проэнкефалина В

дней доле гипофиза крыс проопиомеланокортин расщепляется на АКТГ и р-липотропин.

В промежуточной доле гипофиза АКТГ подвергается дальнейшему расщеплению и превращается в а-меланоцитстимулирующий гормон и кортикотропинподобный пептид, а из р-липотропина образуется р-эндорфин и у-липотропин (**рис. 3**). По-видимому, процессинг гена, кодирующего проопиомеланокортин, в передней и промежуточной долях гипофиза различен.

Прознкефалин А считается основным источником энкефалинов в организме. В его составе содержатся 4 аминокислотные последовательно-

Н-Нонцевой фрагмент

р.Липотропин



Передняя и
промежуточная доли

р-мсг

Только
промежуточная
доля

рЛипотропин
Быстро в
промежуточной и
медленно в передней

Рис. 3. Процессинг проопиомеланокортикортин в передней и промежуточной долях гипофиза

сти мет-энкефалина и одна лей-энкефалина, а также ряд аналогов мет-энкефалина.

В структуре продинорфина обнаружены последовательности α - и β -неоэндорфинов, динорфинов, а также лей-энкефалина.

Относительно недавно в коже амфибий найден четвертый предшественник ОП - продерморфин, который считается источником дерморфина и дельторфина. Дерморфин оказывает стимулирующее действие на секрецию тиреотропина у мышей. В настоящее время выделено несколько близкородственных пептидов, названных дельторфинами.

Кроме пептидных лигандов ОР, в головном мозге, надпочечниках, коже и других органах животных обнаружены лиганды ОР непептидной природы, прежде всего, морфин и кодеин. Доказано, что в организме происходит биосинтез эндогенного морфина.

Сравнительно недавно описано семейство казоморфинов, которые впервые были выделены из молочного казеинового пептона. β -казоморфины преимущественно действуют на ЖКТ, увеличивая высвобождение инсулина. Другой структурно сходный с β -казоморфином пептид назван цитохрофином, поскольку является фрагментом митохондриального цитохрома В.

Совершенно иной класс опиоидных пептидов, входящих в состав гемоглобина, был назван геморфинами и цитохрофинами. Впервые эти пептиды были получены *in vitro* под действием трипсина; однако в последние годы появились данные, что геморфины могут образовываться *in vivo*.

Помимо выполнения нейромодуляторной функции в мозге, опиоидные пептиды (ОП) выбрасываются в кровоток (преимущественно гипофизом и надпочечниками) и выполняют ряд функций на периферии. Для лигандов ОР характерно наличие сильной противоболевой активности, действие в плане изменения эмоционального отношения к боли. Действие ЭЛОР не ограничивается обезболивающими эффектами. В той или иной степени агонисты ОР угнетают дыхание, кашлевой центр, оказывают снотворное действие, повышают тонус мочевого пузыря и кишечника, могут вызвать тошноту, рвоту. ОП обладают также стресс-адаптивным и иммуномодулирующим действием.

Интересно отметить, что время жизни ЭЛОР в крови измеряется всего несколькими минутами. Их разрушение осуществляется энкефалин-гидролизующими протеазами, которые найдены в ЦНС, печени, почках, крови и т.д. Эти ферменты чрезвычайно гетерогенны. Только в плазме крови человека в настоящее время установлено существование, как минимум, семи энкефалин-гидролизующих ферментов: 5 аминокептидаз, 1 дипептидилкарбоксии- и 1 дипептидиламинопептидаза, а также не менее 3 эндогенных ингибиторов этих ферментов.

Все энкефалин-гидролизующие ферменты формируют общую, суммарную "энкефалиназную" активность и определяют время жизни энкефалинов в плазме крови. Даже небольшое изменение активности энкефалиндеградирующих ферментов может быть существенно для выпол-

нения энкефалинами их регуляторных функций в ЦНС и на периферии. На **рис. 4** представлено распределение величин времени полужизни энкефалина в плазме крови в зависимости от типа темперамента. Наибольшее значение времени полуразрушения энкефалинов наблюдается у лиц с флегматическим темпераментом, наименьшее - у сангвиников. По-видимому, время полуразрушения энкефалинов отражает не только активность ферментов, но и содержание эндогенных ингибиторов энкефалина в плазме. Так, было показано, что энкефалиназная активность плазмы крови зависит от нейрохимических механизмов ее регуляции, в том числе конституциональных особенностей человека, и от его возраста.

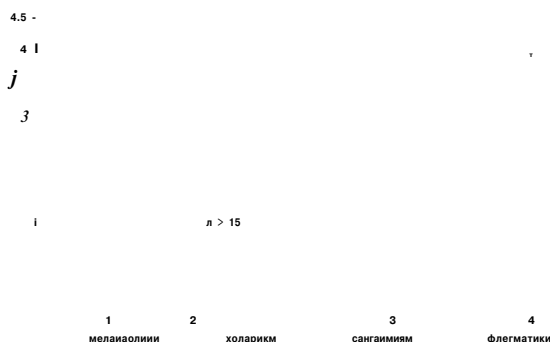


Рис. 4. Распределение величин времени полужизни энкефалина плазмы крови в зависимости от типа темперамента обследуемых.

Величина столбцов отражает относительную величину времени полужизни лей-энкефалина плазмы (мин), n - количество обследованных больных данной группы. *, ** - $p < 0,05$, $p < 0,01$ - достоверность отличия от группы флегматиков; H - $p < 0,05$ - достоверность отличия от группы сангвиников.

Особенности функционирования ОР

Опиоиды являются гидрофильными молекулами, которые не проходят через цитоплазматическую мембрану клетки. Молекулярные механизмы действия ЭЛОР связаны со взаимодействием с ОР, локализованными на цитоплазматической мембране. Связываясь с ОР, ЭЛОР опосредованно изменяют содержание внутриклеточных мессенджеров (посредников), что приводит к модуляции функции эфферентных клеток.

Доказано, что ОР являются гетерогенной популяцией. На основании изучения связывания различных лигандов ОР достоверно описано 5 типов ОР: 8, р., к, о и е. Следует иметь в виду, что все ОР в той или иной степени могут взаимодействовать с различными типами ОР, при этом для каждого типа ОР описаны наиболее типичные агонисты/антагонисты (табл. 1,2).

Таблица 1

Природные и синтетические лиганды опиоидных рецепторов

Лиганды ОР	ОР		
	μ	δ	κ
Природные лиганды	Эндоморфины Морфин Р-эндорфин Дерморфин Морфицептин	Лей-энкефалин Мет-энкефалин Р-эндорфин Дельторфины 1,2	Динорфин А Динорфин В
Синтетические агонисты	DAMGO PL017 Sufentanil Etonitazene Meptazinol	DADLE DTLET DSLET DSTBULET DPDPE [DAla ¹]deltorphin I,II BW373U86 SNC 80 SIOM	Кетоциклазоцин U69593 C1997 ЮМ 97067
Селективные антагонисты	CTOP Naloxonazine B- Funtaltrexamine	IC1174,864 TIPP naltrindole BNTX naltrindole5- isotiocyanate (5-NTII) naltriben	nor-binaltorphine

Примечания:**BNTX:** 7-benzylidencenaltrexone.**BW373U86:** (+-)-4-[(a-R)-a-[(2S,5R)-4-allyl-2,5-dimethyl-1-piperazinyl]-3-hydroxybenzyl]-N,N-diethyl-benzamide.**C1977:** (5R)-(5a,7a,8b)-(-)-N-methyl-N-(7-[1-pyrroliidiny]-1-oxaspiro[4,5]dec-yl)-4-benzofuranacetamide monohydrochloride**CTOP:** DPhe-Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Pen-The-NH²**DAMGO:** Tyr-DAla-Gly-[NMePhe]-NH(CH₃)₂-OH**DPDPE:** [DPen⁷,DPen¹]enkephalin**DSBULET:** Tyr-DSer-(OtBu)-Gly-Phe-Leu-Thr**IC1174864:** N,N-diallyl-Tyr-Aib-Aib-Phe-Thr**IC1197067:** (2S)-N-[(2N-methyl-3,4-dichlorophenylacetamido)-3-methylbutyl]pyrrolidone hydrochloride**PL017:** [N-MePhe⁷DPro¹]morphiceptin**SNC 80:** (+-)-4-[(a-R)-0-[(2S,5R)-4-allyl-2,5-dimethyl-1-piperazinyl]-3-methoxybenzyl]-N,N-diethyl-benzamide**SIOM:** 7-spiroindanyloxymorphone**NALTRIBEN:** naltrindole benzofuran.**Naltrindole:** 17-cyclo-propylmethyl-6,7-dehydro-4,5-epoxy-3,14-dihydroxy-6,7,2,3-indolmorphinan

TIPP: H-Tyr-Tic-Phe-Phe-OH
U69593: 5a,7a,8b-(-)-N-methyl-N-(V-*tl*-pyrrolidinyl)-1-oxaspiro[4,5]dec-8-yl)benzene acetamide

Таблица 2

Сродство опиоидов различным классам рецепторов

Лиганд	Типы рецепторов			
	V-	5	κ,	
Эндогенные пептиды				
Мет-энкефалин	++	+++		
Лей-энкефалин	++	+++		
р-эндорфин	+++	+++		
Динорфин А	++		+++	
Динорфин Б	+	+	+++	
α-неоэндорфин	+	+	+++	
Экзогенные лиганды				
Морфин	+++		+	+
Метадон	+++			
Эторфин	+++	+++	+++	+++
Леворфанол	+++			+++
Фентанил	+++			
Суфентанил	+++	+	+	
Буторфанол			+++	
Бупренорфин			--	
Налоксон	...	-	--	
Налтрексон	—	-	...	-
Дипренорфин	...	—
Й-фуналтрексамид	—	-	++	
Налоксоназин	...	-	-	-
Налорфин	...		+	+++
Пентазоцин			++	+
Налбуфин			++	++
Бремазоцин	-			
Этил кетозиклозацин	+++	++	+++	++
U50.488		+	+++	+++
U69.593			+++	
Спиродолин			+++	
Нор-биналторфнимин	+		+++	
Налтриндол	-	-		-
[0-Rep2_Rep5]-энкефалин	-	...	-	-
Дельторфин-И	+	++		

Примечание: знаком + отмечены агонисты, знаком - - антагонисты. Число знаков пропорционально степени выраженности свойств агониста/антагониста

Все ОР имеют типичное строение. Они являются трансмембранными белками, которые содержат 3 экстрацеллюлярные и 3 интрацеллюлярные петли и 7 раз пронизывают цитоплазматическую мембрану (рис. 5). ОР разных типов отличаются по аминокислотной последовательности не более, чем на 40%, при этом ОР одного и того же типа, выделенные у разных животных, совпадают по аминокислотной последовательности более чем на 90%.

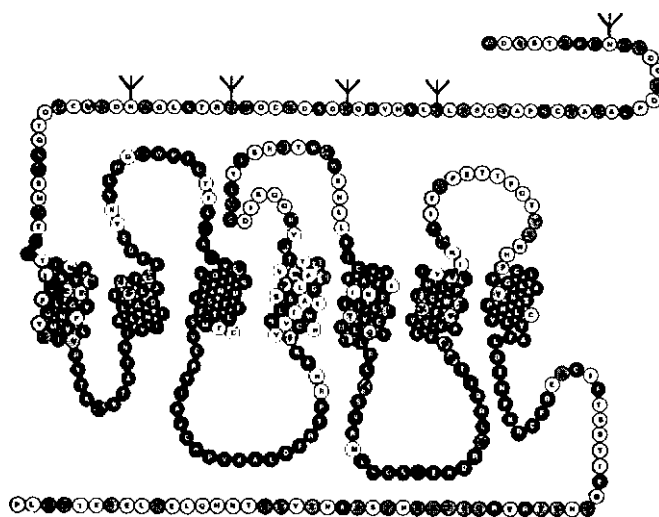


Рис. 5. Модель мембранной топографии ОР.

Аминокислотные остатки, идентичные для μ - 6- и κ -ОР одновременно показаны на рисунке черным цветом, идентичные для μ - и δ - или μ - и κ -рецепторов — серым цветом. Аминокислотная последовательность δ -рецепторов, не идентичная ни 6-, ни κ -рецепторам, показана белым цветом. Значком Y обозначены потенциальные участки гликозирования

Эффекты ОР модулируются через G-белки. Взаимодействие опиоидных агонистов с рецепторами изменяет функции эфферентных клеток за счет влияния на уровень цАМФ, функции Ca^{++} - и K^{+} -каналов (табл. 3) через эти белки.

Таблица 3

Сопряжение ОР с внутриклеточными мессенджерами

Внутриклеточный мессенджер	ОР	Тип G-белка	Эффект агонистов
АЦ	5	Л	Угнетение
Са ²⁺ -канал	к, й		Угнетение
	П. 5		Угнетение
К ⁺ -канал	к		Угнетение
	ц, 5, к		Стимуляция

Примечание: АЦ- аденилатциклаза

Наиболее изученными являются свойства ц, 8 и к-ОР. Показано, что эти рецепторы представляют собой гетерогенную популяцию. Распределение и функции ОР имеют тканевую специфичность (**табл. 4**).

8-опиоидные рецепторы. S-ОР были впервые охарактеризованы в 1977 г. в мышном vas deferens Лодом (Lord), где энкефалины сильнее, чем морфин, ингибируют потенциалзависимое высвобождение медиатора в синаптическую щель.

В ЦНС наибольшая концентрация 8-ОР наблюдается в обонятельной луковице, новой коре, хвостом и добавочном ядрах. В таламусе, гипоталамусе и стволе мозга концентрация 8-ОР невелика. В ЦНС 8-ОР располагаются, в основном, на пресинаптической мембране. По всей видимости, они оказывают ингибирующее воздействие на высвобождение ряда нейротрансмиттеров (субстанция Р, кальцитонин-релизинг пептида и т.д.). В спинном мозге и симпатическом стволе обнаружено лишь незначительное число 8-ОР.

В фундальной части желудка крысы найдены высокие концентрации 8-ОР, располагающихся в циркулярном слое мышц, аурбаховском сплетении и непосредственно под слизистой оболочкой. В других участках желудка концентрация 8-ОР не столь велика, а связывание 8-агонистов происходит в подслизистом сплетении и слизистой оболочке.

В двенадцатиперстной кишке S-рецепторы распределены, в основном, в слизистой оболочке, в ворсинках и у основания ворсинок. В мышечном слое связывания 8-агонистов не обнаружено. Сходное распределение 8-рецепторов выявлено в подвздошной кишке крысы; однако, у морской свинки связывания 8-агонистов в подвздошной кишке не происходит.

Периферические 8-ОР обнаружены также на клетках иммунной системы. По всей видимости, эти рецепторы участвуют в передаче эфферентной информации от нервной системы к иммунным клеткам. Тем самым осуществляется центральная регуляция реактивности иммунного ответа.

8-рецепторы выполняют многие функции (**табл. 5**), участвуя в анальгезии, интеграции двигательной активности, регуляции моторики желудочно-кишечного тракта, обонянии, дыхании, распознавательных (когнитивных) функциях, в регуляции настроения и эмоций и т.д. Доказано, что 8-рецепторы принимают участие в регуляции тонуса сердечно-со-

Таблица 4

Локализация и функция основных типов ОР

Тип ОР	Основная локализация	Основные функции
8	ЦНС - преимущественно в обонятельной луковице, новой коре, хвостатом и добавочном ядрах, на пресинаптических мембранах. Фундальная часть желудка - циркулярный слой мышц, аутербаховское сплетение и непосредственно под слизистой оболочкой. Клетки иммунной системы	Ингибирующее воздействие на высвобождение ряда нейротрансмиттеров (субстанция Р, кальцитонин-релизинг пептида и т.д.). Альгезия, интеграция двигательной активности, регуляция моторики ЖКТ, обоняния, дыхания, когнитивных функций, регуляция настроения и эмоций. Центральный гипотензивный эффект. Регуляция иммунного ответа
	Наиболее высокая концентрация - хвостатое ядро. Высокая плотность - новая кора, таламуса, дополнительное ядро, гиппокамп, миндалина. Умеренное число - околоводопроводное серое вещество, гипоталамус, бледный шар. В спинном мозге - на пресинаптических мембранах. В теле желудка - в подслизистом слое, в двенадцатиперстной кишке - в слизистом слое, в подвздошной кишке - в слизистом, подслизистом слоях, в межмышечном и подслизистом сплетении. Клетки иммунной системы	Ярко выраженная альгетическая активность. Угнетение дыхательного центра и повышение его чувствительности к гиперкапнии, угнетение сердечно-сосудистого центра, регуляция пищевого поведения, процессов обучения и памяти, терморегуляции, синтеза и релизинга ряда гормонов. Участие в процессах нейроиммунотензии
к	Кора больших полушарий, черная субстанция, ядра ствола мозга. Ворсинки плаценты человека. Ряд иммунных клеток	Регуляция болевой чувствительности, питьевой и пищевой мотивации. Угнетение высвобождения антидиуретического гормона, дофамина. Участие в процессах терморегуляции и модуляции кардиореспиаторных функций. Влияние на активность иммунотензии

судистой системы, оказывая центральный гипотензивный эффект. Показано, что активация 6-ОР может приводить к угнетению дыхания, снижению частоты дыхания, преимущественно за счет удлинения экспираторной фазы. Центральные и периферические 8-рецепторы участвуют

Таблица 5

Эффекты опиоидов в моделях на животных

Эффект	тип рецепторов	Эффект агонистов	Эффект антагонистов
Анальгезия Супраспинальная Спинальная	ft. μ , κ , δ	Анальгезия Анальгезия	
Дыхание	ft	Угнетение	
ЖКТ	ft. κ	Угнетение	
Психические функции	κ	Возбуждение	
Пищевая мотивация	ft κ , δ	Стимуляция	Угнетение
Седативные эффекты	ft κ	Усиление	
Диуретические эффекты	kk,	Стимуляция	
Синтез гормонов Пролактин Гормоны роста	ft. δ	Стимуляция Стимуляция	Угнетение Угнетение
Синтез медиаторов Ацетилхолин Дофамин	ft ft. δ	Угнетение Угнетение	

в снижении ряда функций желудочно-кишечного тракта, влияя на моторику и секрецию кислоты в желудке. Спинномозговые рецепторы участвуют в регуляции болевой и противоболевой чувствительности. При введении в спинной мозг δ -агонистов снижается болевая чувствительность в ответ на температурные или химические воздействия.

μ -опиоидные рецепторы. Наиболее высокая концентрация μ -рецепторов наблюдается в хвостатом ядре. В высоких концентрациях эти рецепторы представлены в новой коре, таламусе, дополнительном ядре, гиппокампе и амигдале. В спинном мозге μ -рецепторы расположены, в основном, на пресинаптической мембране. Достаточно большое число μ -ОР находится в симпатическом стволе (до 60-70% общего числа ОР). Умеренное количество μ -рецепторов найдено в околоспинальном сером веществе, гипоталамусе, бледном шаре.

В теле желудка μ -рецепторы располагаются в подслизистом (мейснеровом) сплетении. У морских свинок μ -связывающие участки обнаружены также в ауэрбаховском сплетении. В двенадцатиперстной кишке μ -агонисты связываются в слизистом слое. Наибольшие концентрации μ -ОР наблюдаются в подвздошной кишке, где эти рецепторы выявляются в слизистом, подслизистом слоях, а также в межмышечном и подслизистом сплетении.

Высокоспецифические μ -агонисты обладают ярко выраженной анальгетической активностью, опосредуемой μ -рецепторами, которые расположены как в головном, так и в спинном мозге. Кроме того, μ -рецепторы опосредуют целый ряд важнейших физиологических функций. Они участвуют в процессах дыхания (угнетение дыхательного центра и по-

вышение его чувствительности к гиперкапнии), регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы за счет угнетения сердечно-сосудистого центра, регуляции пищевого поведения, процессов обучения и памяти, терморегуляции, синтеза и высвобождения ряда гормонов.

При хроническом введении р.-агонистов изменяется концентрация и аффинность (способность связывать лиганды) ц-ОР. В случае веществ с ярко выраженной агонистической природой этот эффект может наблюдаться уже после второго-третьего введения. Изменение свойств ц-ОР, по-видимому, является одним из основных механизмов, лежащих в основе развития и формирования опиоидной наркомании.

к-опиоидные рецепторы. Наибольшие концентрации к-рецепторов найдены в коре мозга, черной субстанции, ядрах ствола мозга. У крыс высокие концентрации к-ОР отмечены также в дополнительном ядре. В спинном мозге и симпатическом ганглии обнаружены лишь незначительные концентрации к-ОР.

ОР к-типа найдены в ворсинках плаценты человека и не обнаружены у других млекопитающих. Показано, что эти рецепторы участвуют в регуляции процессов высвобождения ацетилхолина.

к-рецепторы обнаружены на ряде иммунных клеток. По всей видимости, это говорит об участии рецепторов данного типа в иммунных процессах, но функция их пока не ясна.

Роль к-рецепторов в основном заключается в регуляции болевой чувствительности, питьевой и пищевой мотивации. Возможно, что активация к-рецепторов приводит к угнетению высвобождения антидиуретического гормона, к-опиатные рецепторы также участвуют в процессах терморегуляции и модуляции сердечно-сосудистой и дыхательных систем. Введение к-агонистов у людей может приводить к развитию дисфонии.

ОР - мишень действия лекарственных средств

Для лигандов ОР характерно наличие сильной противоболевой активности и изменения эмоционального отношения к боли. Действие лигандов ОР не ограничивается обезболивающими эффектами. В той или иной степени агонисты ОР угнетают дыхание, кашлевой центр, оказывают спазмолитическое действие, повышают тонус мочевого пузыря и кишечника, могут вызвать тошноту, рвоту.

Основное клиническое использование опиоидов - симптоматическое лечение боли. Как следует из приведенных выше данных, в качестве противоболевых средств предпочтительнее использовать селективные ц-агонисты, так как именно они обладают ярко выраженными анальгетическими свойствами. Однако селективных лигандов, которые бы связывались только с ц-рецепторами и не взаимодействовали с другими типами ОР, до сих пор не получено. Кроме того, чем сильнее выражены ц-агонистические свойства лигандов, тем быстрее изменяются свойства ц-ОР и быстрее формируются привыкание и зависимость от лекарственных веществ. Попытки выделить подтипы ц-рецепторов, которые отвечали бы только за восприятие боли или за привыкание, не оправдали себя.

Однако несмотря на возможность развития привыкания, лиганды ц-ОР используются, в первую очередь, для симптоматического лечения раковых болей и других болей при терминальных состояниях, когда никакие другие анальгетики не могут быть применены. Опиоиды также используются для премедикации и наркоза и симптоматического лечения нераковых болей, в первую очередь, сердечно-сосудистых.

Основная проблема при использовании лигандов ОР для симптоматического лечения боли заключается в выборе лекарственного препарата. В настоящее время нет признаков, которые до применения опиоидов могли бы помочь предсказать возможную клиническую эффективность того или иного препарата. При этом основным препаратом для лечения боли является морфин. Достаточно часто с этой целью используется кодеин. Героин, активно применявшийся ранее, в настоящее время запрещен к клиническому использованию в большинстве стран, так как к нему очень быстро развивается привыкание - из-за того, что уже при первом-втором введении препарата изменяется концентрация ц-рецепторов и развивается зависимость от героина.

Другой проблемой, связанной с назначением наркотических анальгетиков, является выбор между этими препаратами и ненаркотическими анальгетиками. В настоящее время нет каких-либо объективных исследований в мировой литературе вопроса, когда следует применять одни препараты, когда - другие. Между тем, хроническое введение опиоидов (иногда уже второе-третье) приводит к изменению концентрации ОР. В экспериментах на животных было показано, что изменение концентрации ОР наблюдается, в первую очередь, в областях, ответственных за восприятие боли: околоспинальном сером веществе, черной субстанции. По-видимому, данный механизм является основой формирования синдрома привыкания к опиоидам. Поэтому при назначении лигандов ОР всегда следует определять соотношение пользы и побочных эффектов.

Сравнительно недавно для симптоматического лечения боли было предложено использовать к-агонисты. В экспериментах на животных показаны высокая противоболевая активность этих препаратов и отсутствие привыкания к ним.

Чистые антагонисты ОР - налоксон и налтрексон - не обладают анальгетической активностью, но представляются весьма эффективными для успешной борьбы с острыми отравлениями морфином и его аналогами. После 1-2 инъекций этих препаратов улучшается физическое и психическое состояние пациентов.

Предпринимаются попытки использования антагонистов ОР для лечения наркоманий. В частности, при одновременном назначении клофелина (клофелина) с налоксоном или налтрексоном у героиновых наркоманов в течение 6 месяцев описано полное исчезновение всех психосоматических проявлений наркомании.

Несмотря на отдельные публикации об успешном применении антагонистов ОР для лечения наркоманий и хронических отравлений нарко-

тическими веществами, следует иметь в виду, что при хроническом отравлении морфином или его аналогами налоксон и налтрексон могут оказывать не лечебное действие, а вызывать состояние абстиненции, блокируя опиоидные рецепторы. При формировании устойчивой физической зависимости эти препараты становятся неэффективными, что, вероятно, может быть связано как с изменением в процессе развития наркомании свойств опиоидных рецепторов, так и с изменением процессов выработки эндогенных лигандов ОР.

Важно отметить, что с ОР могут взаимодействовать не только классические наркотические анальгетики, но и некоторые другие фармакологические вещества, в частности анестетик кетамин, обезболивающий эффект которого подавляется налоксоном.

Ниже мы кратко охарактеризуем основные опиоидные анальгетики, применяемые в клинике (**табл. 6**).

Морфин (Мет континус) наиболее часто используется как опиоидный анальгетик. Он является стандартом для сравнения обезболивающего

Таблица 6

Основные лиганды ОР, используемые в клинике

Название, синонимы	Основной тип ОР, через который опосредуется действие	Основное действие	Побочное действие
Морфин		Супраспинальная анальгезия, снижение эмоциональной оценки боли	Эйфория, психическое возбуждение, уменьшение возбудимости центра терморегуляции, угнетение дыхательного, кашлевого, рвотного центров, возбуждение центров блуждающего и глазодвигательного нервов
Бупренорфин (Нопан)	к	Анальгезия, менее выраженная, чем у морфина	Привыкание при длительном применении
Кодеин, Ди гидро-кодеин	р	Анальгезия, угнетение активности кашлевого и рвотного центров	Развитие зависимости и/или рост толерантности, угнетение дыхания, гипотония
Фентанил (Дюрогезик)	и в спинном мозге	Анальгезия	Угнетение дыхания, бронхоспазм, брадикардия
Трамадол	ц,к,δ	Анальгезия	Синдром «отмены», привыкание, тахикардия, гипотония

эффекта опиоидов. Основные побочные эффекты: эйфория, психическое возбуждение.

Морфин угнетает межнейронную передачу импульсов в центральной части афферентного пути, снижает эмоциональную оценку боли. Уменьшает возбудимость центра терморегуляции. В высоких дозах угнетает дыхательный, кашлевой, рвотный центры, возбуждает блуждающий и глазодвигательный нервы. Основные эффекты морфина опосредуются взаимодействием с μ -ОР. Продолжительность действия - 4-5 часов.

Бупренорфин (Нопан) обладает свойствами как агониста, так и антагониста ОР. Практически не связывается с μ -ОР, поэтому не вызывает эйфории и может использоваться при развитии зависимости от других опиоидов. Однако пристрастие к бупренорфину может развиваться при достаточно длительном применении. Анальгетические свойства менее выражены, чем у морфина.

Кодеин используется как анальгетическое, противокашлевое и противорвотное средство. Весьма проблематичным является длительное применение препарата из-за развития зависимости и/или роста толерантности.

Дигидрокодеин (ДНС континус) сходен по свойствам с кодеином. Наиболее часто используется для терапии болевого синдрома при ревматических заболеваниях, переломах костей, травмах, ожогах.

Буторфанол (Морадол, Стадол) используется для премедикации, при терапии болевого синдрома при родах, после операций. Обладает свойствами как агониста, так и антагониста ОР.

Налбуфин сходен по анальгетическим свойствам с морфином, но имеет менее выраженные побочные эффекты. Более медленно, чем морфин вызывает привыкание.

Пентазоцин (Фортрал) является частичным агонистом/антагонистом ОР. При инфузии оказывает более выраженный эффект, чем кодеин и дегидрокодеин. Наиболее часто используется при болях сердечного происхождения.

Пентидин вызывает кратковременную анальгезию и непригоден для терапии хронического болевого синдрома.

Прасидол обладает менее выраженным анальгетическим эффектом, чем морфин, и примерно тем же самым периодом действия. Основное применение: болевой синдром при инфаркте миокарда, остром панкреатите, почечной и печеночной колике.

Трамадол (Трамал, Трамал ретард, Трамундин ретард) взаимодействует с μ -, κ -, δ -ОР, подавляет обратный захват норадреналина и серотонина. Используется для терапии средне выраженного острого или хронического болевого синдрома, при болезненных терапевтических, диагностических или хирургических вмешательствах.

Тримеперидин (Промедол) является синтетическим аналогом морфина, обладает более слабым и коротким действием по сравнению с морфином. Менее влияет на ЦНС, оказывает слабовыраженное спазмолитическое и снотворное действие. Преимущественно используется для терапии острого болевого синдрома.

Клеточные эффекты ОП и экзогенных опиатов

ОП, как и экзогенно введенные опиаты, действуют на рецепторные образования на мембранах нейронов. В результате экзогенного введения опиатов в первую очередь изменения наблюдаются именно на мембранах нейронов, имеющих опиатные рецепторы. В дальнейшем через нейрональные сети эти нейроны могут изменять деятельность других клеток нервной системы.

Некоторые изменения, вызванные ОП или экзогенными опиатами, возникают очень быстро, в течение миллисекунд, другие происходят в течение секунд и минут, а ряд эффектов опиатов сохраняется в течение часов и дней. Некоторые эффекты, вызываемые опиатами, очень похожи на изменения, возникающие при формировании памяти. Эти изменения могут сохраняться в течение жизни клетки и всего организма. Указанные влияния могут приводить к морфологическим изменениям в различных отделах головного мозга.

Быстрые изменения связаны с активацией рецепторов и открытием ионных каналов для проникновения Na^+ , Cl^- и Ca^{2+} в клетки. Проникновение Na^+ и Cl^- изменяет поляризацию мембраны, в то время, как изменение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} вызывает целый каскад внутриклеточных событий: активирует В- и у-субчастицы G-белков, K^+ - и Ca^{2+} -каналы. Активация субчастиц G-белков изменяет функционирование целого ряда внутриклеточных ферментных систем, включая ответственные за фосфорилирование белковых и липидных молекул, что приводит к выделению таких важных мессенджеров, как циклогуанидинмонофосфат и фосфоинозитол.

Изменения в фосфорилировании белков и липидов, вызванные опиатами, могут приводить к множественным эффектам в связи с влиянием на рецепторы мембран головного мозга. Фосфорилирование оказывает огромное влияние на функционирование дофаминовых, ГАМК, глутаматных, Н-холинорецепторов, а также ц-опиатных рецепторов. Так, фосфорилирование протеинкиназой С р.-рецепторов снижает их сродство к действию опиатов.

Изменения процессов фосфорилирования, принимающих участие в механизмах экспрессии и активности транскрипционных факторов, могут обуславливать длительные эффекты опиатов.

Изменение свойств ОР при наркомании и алкоголизме

Длительное употребление лигандов ОР, наблюдаемое преимущественно при опийной наркомании, может существенно изменить свойство ОР за счет следующих механизмов:

- изменение параметров связывания лигандов ОР;
- разобщение со вторичными мессенджерами;
- нарушение генетической регуляции ОР и эффектов, опосредуемых лигандами ОР;
- изменение функционирования фосфолипидов мембран эффекторных клеток, что приводит к нарушению функционирования ОР.

ОР являются чрезвычайно лабильными рецепторами, их параметры связывания лигандов изменяются уже после 1-2-х введений экзогенных или эндогенных агонистов ОР. Изменение параметров рецепторного связывания - один из ключевых механизмов в патогенезе наркоманий, поэтому определение числа и сродства ОР широко используется для диагностики наркомании и алкоголизма или предрасположенности к ним. Существует несколько основных механизмов регуляции параметров связывания ОР:

- уменьшение числа рецепторов при введении больших доз лигандов, что приводит к уменьшению числа мест связывания опиоидов по механизму down-регуляции;
- изменение сродства ОР к их лигандам за счет связывания с ионами металлов. В большом числе работ показаны нарушения обмена микроэлементов при наркомании, алкоголизме, курении, что может приводить к изменению сродства ОР;
- изменение содержания ГТФ в микроокружении ОР, что приводит к изменению их сродства к лигандам;
- изменение экспрессии мРНК ОР под влиянием экзогенных опиатов. В частности, доказано, что введение морфина приводит к снижению содержания мРНК в околосинаптическом сером веществе;
- генетические дефекты кодировки ОР. Обсуждается наличие генов, кодирующих μ -, δ - и κ -ОР, ответственных за развитие наркомании и алкоголизма.

При развитии наркомании изменяются не только свойства ОР, но и свойства систем передачи сигнала, причем изменения отмечаются уже на уровне G-белков, то есть первичной системы передачи и усиления рецепторного сигнала. При этом может наблюдаться как разобщение ОР с G-белками, так и изменение числа G-белков или их сопряжения с ОР, что, в конечном счете, опосредует извращение клеточного ответа при связывании лигандов ОР с эфферентными клетками. В частности, показано, что при формировании опиатной толерантности и зависимости происходит изменение сопряжения μ -, δ - и κ -ОР с G_i и G_o -белками на выбелки.

При хроническом введении лигандов ОР отмечается изменение активности аденилатциклазы, что может быть связано с нарушением передачи рецепторного сигнала через G-белки. В частности, у наркоманов и курильщиков описано смещение максимума накопления цАМФ в лимфоцитах под влиянием лигандов ОР в область более низких концентраций по сравнению со здоровыми лицами.

Морфиновый наркоз приводил к повышению активности цАМФ-зависимой протеинкиназы в голубом пятне, миндалине, таламусе. В гиппокампе, мозжечке, черной субстанции, околосинаптическом сером веществе активность фермента не менялась. Отмечено изменение числа G-белков. Сходный результат был получен при введении героина крысам.

Нарушение функционирования аденилатциклазной системы может приводить к изменению процессов фосфорилирования белков-мишеней, что может обуславливать извращение клеточного ответа на уровне ионных каналов, процессов энергообеспечения клетки, метаболизма и катаболизма и других внегеномных эффектов. Несмотря на то, что до настоящего времени нет данных о том, что у здоровых людей связывание лигандов ОР может оказывать какое-либо влияние на геном, при формировании наркомании описаны генотоксические эффекты агонистов ОР, касающиеся как биосинтеза ОР, так и ферментов, метаболизирующих опиоидные пептиды и другие нейромедиаторы. Под влиянием опиатов наблюдается изменение экспрессии мРНК G-белков, ионных каналов, аденилатциклазы и протинкиназы.

Заметим, что так как ОР являются трансмембранными белками, то в их функционировании существенную роль играют мембранные липиды. Показано, что при острой и хронической интоксикации морфином и промедолом, при алкоголизме и других видах зависимостей изменяется активность процессов перекисного окисления фосфолипидов мембран клеток, других ферментных систем, что может изменять функционирование ОР.

По всей видимости, существенную роль в изменении функционирования ОР при формировании зависимости может также играть интерфероновая система, осуществляющая аллостерическую регуляцию ОР. Поэтому потенциально препараты интерферонов могут быть использованы для лечения алкоголизма.

В катаболизме лигандов ОР принимают участие многочисленные ферменты. При нарушении ферментативного расщепления опиоидов происходит более медленное выведение наркотических веществ из организма, они в течение более длительного времени находятся в более высоких концентрациях, чем при нормальном функционировании ферментов. По всей видимости, нарушение активности ферментов связано с накоплением у наркоманов их эндогенных ингибиторов. Проведение детоксикационной терапии позволяет удалять эти ингибиторы и восстанавливать активность разрушения лигандов ОР до нормальных величин. Поэтому в случае снижения активности ферментов, гидролизующих опиаты, может наблюдаться быстрое изменение свойств ОР по механизму down-регуляции.

Показано также изменение уровня аутоантител к белкам мозга при развитии наркомании и алкоголизма. Характерно, что эти антитела не связываются с ОР, однако, вероятно, они могут изменять их функционирование. Механизм подобных изменений остается неизученным.

Доказано, что наблюдаемые под влиянием опиатов изменения функционирования ОР зависят от длительности экспрессии лигандов ОР, использованной дозы, а также от химической природы применяемого лиганда. На особенностях изменений свойств ОР в ЦНС в зависимости от природы лиганда мы остановимся подробнее.

При **опийной наркомании** в первую очередь наблюдаются изменения свойств синаптических ОР: происходит разобщение с G-белками, а через них - с другими внутриклеточными системами проведения и усиления рецепторного сигнала. Наблюдается появление аномальных сигнальных путей, через которые ОР могут регулировать активность генома.

Например, известно, что секреция гормонов окситоцина и вазопрессина (антидиуретического гормона) происходит одновременно с эндогенными опиоидами, так как они имеют один общий предшественник. В окситоцин- и вазопрессин-содержащих нервных терминалях синтезируется продинорфин, а в окситоцин-содержащих терминалях - также и проэнкефалин. Высвобождаясь, эндогенные опиоиды взаимодействуют с к-ОР, локализованными на нервных окончаниях окситоцин- и вазопрессин-содержащих нейронов, что позволяет регулировать высвобождение окситоцина и вазопрессина. При развитии опиоидной толерантности у крыс описан более сильно выраженный супрессирующий эффект эндогенных опиоидов в ответ на высвобождение гормонов. При хроническом назначении опиатов и формировании зависимости снижается плотность ц-ОР на окситоцин- и вазопрессин-содержащих нейронах, повышается эффективность передачи рецепторного сигнала на Ca^{2+} -каналы.

Показано, что при развитии морфиновой толерантности (но не зависимости) наблюдается уменьшение числа ц-ОР и G-белков. Одновременно повышается эффективность передачи рецепторного сигнала на аденилатциклазу. У крыс, которым длительно вводился морфин, обнаружено уменьшение числа ц-ОР и K^{+} -каналов, сопряженных с этими рецепторами, в амигдале и лимбической коре; при этом повышалась эффективность передачи рецепторного сигнала через G-белки с рецептора на K^{+} -каналы: одинаковая доза морфина вызывала активацию менее 30% каналов до и 100% после хронического введения морфина. У наркоманов, принимавших длительное время морфин, описано снижение плотности ц-ОР в неокортексе, что, видимо, связано с down-регуляцией числа рецепторов. Ключевая роль процесса down-регуляции числа ОР доказана с экспериментах на крысах. Описано уменьшение числа ц-ОР при хроническом введении морфина. Аналогичные данные были получены на мышах. Сходные изменения свойств ОР описаны при развитии зависимости, вызванной трамадолом и марихуаной. Показана активация процессов перекисного окисления под влиянием морфина.

При развитии **кокаиновой зависимости** также наблюдаются изменения свойств ОР, в основном это касается о- и к-ОР. Изменение свойств а-ОР обнаружено у мышей в ответ на хроническое введение кокаина. Аналогичный эксперимент на крысах показал изменения со стороны к-ОР. После 10-дневного введения кокаина выявлено уменьшение числа к-ОР у резус-макак в изолимбической области, что приводит к изменению высвобождения дофамина. Отмечается развитие седатации, которая снимается при введении налоксона. В настоящее время лиганды к-ОР рассматриваются как потенциальные фармакологические агенты для терапии кокаиновой наркомании.

Большинство экзогенных опиатов имеют пептидную природу. Однако в последние годы обнаружены так называемые **непептидные опиоиды** - производные дофамина (тетрагидроизохинолины, ТИХ) и серотонина (карболины) и др. Было показано, что эти опиоиды обладают сродством к ОР. При экзогенном введении непептидных опиоидов наблюдается сходное изменение свойств ОР, сходное с ОП, однако эти эффекты развиваются более медленно и носят менее выраженный характер.

Важное значение в развитии **алкоголизма** обычно отводят генетическим дефектам ОР. При этом, вероятнее всего, наследуется не алкоголизм, а предрасположенность к нему. Доказано, что имеется не менее 5 вариантов экзона 1 гена ц-ОР. Обсуждается связь различных вариантов строения экзона с алкоголизмом. Найдена четкая связь полиморфизма генов, кодирующих ц-ОР, и потенциальным риском развития алкоголизма. Обнаружена ассоциация между +118А алельным вариантом строения гена ц-ОР и алкогольной зависимостью. Между тем, нет данных, позволяющих утверждать, что полиморфизм Asn40Asp домена ц-ОР связан с алкоголизмом и/или предрасположенностью к нему. Кроме того, показано изменение активности процессов перекисного окисления фосфолипидов мембран при алкоголизме.

Таким образом, в настоящее время доказано участие ОР в патогенезе наркоманий. Обнаружено, что в зависимости от вида наркотического вещества специфически изменяются свойства ОР. Потенциально ОР являются мишенью для терапевтических воздействий при наркомании и алкоголизме. По всей видимости, разработка новых высокоэффективных средств борьбы с наркоманией должна явиться достижением медицины XXI века.

Глава 5. Фармакология и токсикология наркотиков

Т.В.Проскурякова

Согласно эпидемиологическим исследованиям, наиболее часто потребляемыми наркотическими средствами в России являются опий кустарного производства, героин и его самодельные аналоги.

Опий, представляющий собой высушенный млечный сок незрелых головок снотворного мака (*Papaver somniferum*), содержит, по данным разных авторов, от 20 до 40 алкалоидов, из которых основными являются только 4 или 5. Это представители группы фенантроновых алкалоидов - морфин, кодеин и тебаин, а также изохинолиновые алкалоиды - папаверин и наркотин. Содержание различных алкалоидов в опии существенным образом зависит от разновидности *Papaver s.*, условий его произрастания (климатические особенности, плодородие почвы, высота над уровнем моря, влажность), возраста растения и времени его сбора.

Содержание морфина в опии, варьируя от 4 до 21 %, обычно составляет 8-14%. Незапрещенный к производству опий, известный как индийский опий, содержит не менее 9,5% морфина и представляет собой ангидрид морфина. Доля кодеина в опии составляет от 0,7 до 3%, тебаина - от 0,2 до 1%, наркотина - от 2 до 8% и папаверина - от 0,5 до 1,3%. Следует отметить, что наркотин, второй по представленности в опии алкалоид, не относится к группе наркотических алкалоидов, но обладает способностью потенцировать действие морфина.

Что касается героина (диаморфина), то при приеме внутрь он очень быстро, в течение нескольких минут, превращается в морфин, который, по мнению ряда авторов, и оказывает биологическое действие. Нередко героин считают наиболее наркогенным из препаратов, вызывающих зависимость. Действительно, если сравнивать действие равных по весу доз, то героин активнее морфина, однако в отношении влияния на формирование зависимости существуют некоторые сомнения в "преимуществе" героина.

Исходя из вышеизложенного, в разделе, посвященном фармакологии и токсикологии наркотических средств, основное внимание будет уделено морфину.

Морфин относится к сильнодействующим наркотикам и в клинической практике широко применяется в качестве болеутоляющего средства. (В отличие от морфина, производство героина в настоящее время даже для медицинского применения считается во многих странах незаконным).

Под воздействием морфина болевое раздражение тормозится на путях его иррадиации по ЦНС, а именно - на промежуточных нейронах спинного мозга, ретикулярной формации ствола, таламуса и коры больших полушарий, т.е. областей, которые содержат главные болевые центры. Благодаря избирательному действию морфина на вставочные нейроны, занятые проведением болевого раздражения в болевые центры, восприятие звуковых, световых, тактильных и других раздражений при его введении не изменяется.

Влияние морфина на ЦНС разнообразно. В основном, это депрессивные эффекты: анальгетический, седативный, снотворный, угнетение центров дыхания, терморегуляции и кашлевых рефлексов. Вместе с тем, морфин оказывает и возбуждающее действие на пусковые зоны рвотного рефлекса, на центры глазодвигательных и блуждающих нервов, а также стимулирует высвобождение антидиуретического гормона, сокращение гладкой мускулатуры кишечника, повышает тонус сфинктера Одди, желчных протоков и сфинктера мочевого пузыря. Под действием морфина повышается и тонус бронхиальных мышц.

Морфин достаточно хорошо всасывается из ЖКТ, однако для достижения более быстрого и выраженного эффекта его обычно вводят парентерально. При подкожном и внутримышечном введении морфина максимальный фармакологический эффект достигается в среднем через 15 минут; при внутривенном введении - через несколько минут.

Длительность анальгетического эффекта морфина составляет 4-6 часов, что определяется его довольно быстрой биотрансформацией в тканях печени и почек и выведением его из организма. Время полувыведения морфина из организма составляет 2-3 часа.

Основные пути метаболизма морфина - конъюгирование с глюкуроновой и серной кислотами с образованием морфин-3 и морфин-6-глюкуронидов, а также 6- и 3-сульфатных конъюгатов. В процессе реакций N-деметилирования образуется норморфин, 3-O-метилирования - кодеин, N-окисления - N-оксид.

После парентерального введения до 85-90% вводимой дозы морфина выделяется с мочой за 24 часа; при этом 2-12% выделяются в виде свободного морфина, 65-70% - в виде морфин-3 и морфин-6-глюкуронидов, до 10% - сульфатных конъюгатов, 1% - норморфина и 3% - норморфина-глюкуронида.

Морфин и его конъюгаты выводятся преимущественно почками и в небольших количествах - ЖКТ, куда они попадают с желчью.

Период полураспада героина составляет 3 минуты. В крови героин быстро гидролизует до 6-O-моноацетилморфина, а затем до морфина. Считается, что более высокая активность героина при оценке на единицу массы (1 мг героина = 1,5 мг морфина) обусловлена действием 6-O-моноацетилморфина. К основным метаболитам героина, помимо 6-O-моноацетилморфина и морфина, относится и морфин-3-глюкуронид. В небольших количествах обнаруживаются норморфин, его глюкуронид, морфин-6-глюкуронид, дигидроморфинон, 6-ацетил-3-глюкуронид и норкодеин.

До 80% введенной дозы героина выделяется с мочой за 24 часа; при этом 50-60% - в виде морфин-3-глюкуронида, 5-7% - морфина и до 1% - 6-O-моноацетилморфина.

Длительное применение морфина ведет к развитию толерантности к его депрессивному действию (например, к анальгетическому эффекту), тогда как стимулирующие эффекты морфина (например, усиление сокращения гладкой мускулатуры) не изменяются. Толерантность к мор-

фину может очень быстро достигать большой выраженности: в среднем больные наркоманией могут принимать до 300 мг морфина в день. Сроки сохранения прежней толерантности после отмены морфина различны по отношению к разным его эффектам и составляют от нескольких дней до нескольких недель.

Наркогенное действие морфина, с которым связывают изменение восприятия боли при его введении, обычно сопровождается повышением настроения, ощущением душевного комфорта, положительным восприятием окружающей среды, независимо от реальной действительности. Эйфоризирующий эффект морфина наиболее выражен при его повторном применении, однако у некоторых людей отмечается обратное явление - плохое самочувствие и отрицательные эмоции. Именно со способностью морфина вызывать эйфорию и связывают формирование зависимости от него. При регулярном введении морфина в терапевтических дозах через каждые 4 часа уже через 24 часа развивается физическая зависимость.

Феномены изменения толерантности и развития зависимости являются предметом интенсивных исследований на протяжении многих лет. Однако до сих пор механизмы их формирования во многом остаются неясными.

Действие морфина в организме опосредуется опиоидными рецепторами μ -типа, локализованными в ЦНС и на периферии. Плотность μ -рецепторов убывает в следующем ряду структур головного мозга: стриатум, неокортекс, таламус, прилежащее ядро, гиппокамп, миндалина. Менее богаты μ -рецепторами задние рога спинного мозга, околоспинальное серое вещество и ядра шва. Очень низка плотность μ -рецепторов в гипоталамусе. На периферии μ -рецепторы обнаруживаются в *p.vagus*, симпатических ганглиях, а также в тканях сердца и ЖКТ. В сердце плотность μ -рецепторов особенно высока в сердечном ганглии и параганглиальных клетках.

Опиоидные μ -рецепторы относятся к метаботропному типу, т.е. передача информации внутрь клетки после связывания с агонистом осуществляется путем модуляции различных систем вторичных посредников при участии ассоциированных с мембраной гуаниннуклеотидсвязывающих белков - G-белков.

Существует вероятность, что возбуждающие и угнетающие эффекты морфина опосредуются различными подтипами опиоидных μ -рецепторов - μ_1 - и μ_2 -рецепторами. Однако данные генетического анализа не подтверждают это предположение. Тем не менее, имеются убедительные свидетельства того, что опиоидные рецепторы сопряжены не только с тормозными Gi-белками, но и с возбуждающими (Za-белками). В то же время не исключено, что это может быть одна популяция рецепторов, ассоциированная с различными G-белками.

Наряду с данными об отсутствии изменений связывающей активности μ -рецепторов при длительном введении морфина, сообщается и о резком снижении их плотности и/или аффинности в различных струк-

турах головного мозга экспериментальных животных. Вероятно, изменения связывающей активности μ -рецепторов имеют адаптационный характер и реализуются по принципу отрицательной обратной связи, и этот механизм, по-видимому, лежит в основе роста толерантности к морфину. Однако, как показали экспериментальные исследования, снижение плотности μ -рецепторов при длительном введении морфина не коррелирует с концентрацией μ -РНК для одного из типов μ -рецепторов у крыс - μ -рецепторов. В связи с этим сложилось представление, что уровень экспрессии опиоидных μ -рецепторов не является определяющим фактором при развитии высокой толерантности к морфину. Следует указать, что недавно было высказано предположение, что возрастание толерантности как эффект длительного введения морфина может быть связано с увеличением концентрации так называемых конститутивных форм μ -рецепторов (μ' -рецепторов), которым для активации систем вторичных посредников не требуется связывания агониста. Переход μ -рецепторов в μ' -форму осуществляется путем фосфорилирования μ -рецепторного белка и регулируется специфической рецепторной протеинкиназой.

В настоящее время в качестве ведущего фактора развития опиатной толерантности и формирования зависимости рассматривается модуляция систем вторичных посредников. Наиболее изученными путями трансдукции внутриклеточного сигнала с участием опиоидных рецепторов являются модуляция активности аденилатциклазы, фосфолипазы C, потенциалзависимых кальциевых каналов и калиевых каналов.

Длительное введение морфина сопровождается повышением активности аденилатциклазы и μ -АМФ-зависимой протеинкиназы-A в прилежащем ядре, голубом пятне, миндалине и таламусе. В гиппокампе, мозжечке, черной субстанции, вентральной области покрышки и околопроводном сером веществе эти показатели остаются в пределах нормы. Существенным образом при длительном введении морфина изменяются и уровни G-белков, в основном, тормозных. Так, в прилежащем ядре отмечается понижение содержания Ц-белка, тогда как в миндалине, напротив, - увеличение. В литературе имеются сведения о нарушениях в этих условиях экспрессии μ -РНК, кодирующих синтез этих G-белков. Аналогичные изменения вызывает и героин. Стоит отметить, что изменение активности некоторых G-белков оказывает влияние на функциональное состояние систем подкрепления (награды). Так, введение в прилежащее ядро крыс коклюшного токсина (ингибитора G⁺-белка) сопровождается активацией поведения, направленного на самовведение героина.

Наиболее вероятный механизм дезинтеграции аденилатциклазной системы при длительном введении морфина связан с нарушением процесса взаимодействия опиоидных рецепторов с G-белками. Изменения аденилатциклазной активности лежат в основе одной из гипотез развития опиатной толерантности. Согласно этой гипотезе, морфин, связываясь со специфическими рецепторами, вызывает ингибирование аде-

нилатциклазы. Если действие морфина продолжается, то включаются компенсаторные клеточные механизмы, благодаря которым происходит увеличение числа молекул аденилатциклазы и, следовательно, повышение концентрации ц-АМФ до нормального уровня. Компенсаторная реакция включает также "up-регуляцию" ц-АМФ-зависимой системы вторичных посредников, например, увеличение активности протеинкиназы А, что, в свою очередь, может вызывать адаптивные изменения в опиоидных ц-рецепторах. Таким образом, образование конститутивных форм ц-рецептора может быть не чем иным, как конечным звеном адаптивной перестройки при длительном воздействии агониста. Стоит отметить, что в развитии опиатной толерантности определенную роль могут играть и другие регуляторные процессы - такие, как десенситизация и интернализация опиоидных ц-рецепторов.

В реализацию фармакологических эффектов морфина, особенно при его длительном введении, вовлечены различные нейромедиаторные и нейромодуляторные системы. В последние годы внимание исследователей наряду с дофаминовой системой привлекают NMDA-рецепторный комплекс, аденозиновая, ГАМК- и холецистокининовая системы. Вопрос об участии этих систем в развитии опиатной толерантности и зависимости находится на стадии накопления фактического материала, который требует дальнейшего осмысления. Достаточно убедительно доказана эффективность использования антагонистов NMDA- и ГАМК_A-рецепторов для предотвращения развития синдрома отмены морфина после его длительного введения у животных. Что касается холецистокининовой системы, то подобный эффект достигается применением агонистов холецистокининовых рецепторов, механизм действия которых связывают с их способностью изменять освобождение дофамина в структурах лимбической системы мозга. Однако ряд исследователей для предотвращения развития синдрома отмены, напротив, успешно используют антагонисты холецистокининовых рецепторов, в основном, типа В.

Морфин обладает выраженным токсическим действием. Признаки интоксикации наблюдаются уже при дозе морфина в 60 мг; дозы порядка 100 мг могут быть причиной тяжелых отравлений, а доза 250 мг указывается как смертельная для человека. Летальный исход при отравлении морфином обычно наступает в течение первых 6 часов. Вместе с тем, как отмечалось выше, больные опийной наркоманией вследствие сформировавшейся высокой толерантности к морфину могут принимать в течение суток в среднем до 300 мг наркотика без явных признаков интоксикации. Вероятно, поэтому долгое время существовало мнение, что развитие соматической патологии у больных опийной наркоманией обусловлено токсическими эффектами примесей, содержащихся в опиоидного производства. К настоящему моменту, благодаря экспериментальным исследованиям, накоплено достаточно данных, позволяющих связывать развитие патологии внутренних органов при опийной наркомании с токсическими эффектами самого морфина.

Механизмы токсического действия морфина точно не установлены, но есть основания полагать, что значительную роль в них играет способность морфина изменять фосфолипидный состав клеточных мембран, в результате чего возможны конформационные изменения в структуре липидного бислоя мембран. Это может приводить к нарушению проницаемости мембран и, в итоге, к повреждению самих клеток.

При длительном употреблении морфина наблюдается нарушение трансмембранного переноса ионов калия, кальция и натрия. В эксперименте на животных установлено, что в условиях длительного введения морфина повышение содержания ионов кальция в синаптических пространствах связано с увеличением числа потенциалзависимых кальциевых каналов.

В основе действия морфина на фосфолипидный состав клеточных мембран может лежать активация свободно-радикального перекисного окисления липидов, так как морфин при однократном и хроническом введении, как показали экспериментальные исследования, увеличивает образование перекисей липидов в мембранах клеток мозга, печени и сердца.

Реализация этого мембранотропного эффекта морфина наиболее вероятна в тканях, где присутствуют опиоидные μ -рецепторы, и в первую очередь, в тканях мозга. Характерными изменениями при остром введении морфина являются хроматолит, набухание и вакуолизация цитоплазмы нейронов, а при хронической интоксикации морфином - сморщивание и липидная дистрофия с последующей гибелью нервных клеток. В литературе имеются сведения об увеличении при длительном введении морфина числа полисом и их скоплений в агрегулярной эндоплазматической сети нейронов. Подобные изменения наблюдаются не только в телах нейронов, но и в пре- и постсинаптических образованиях, что вызывает нарушение процессов нейрональной передачи на различных уровнях ЦНС.

Гистологические исследования мозга после смерти больных, злоупотреблявших опиатами, выявили интерстициальный и клеточный отек ствола мозга (в 93% случаев), хроматолит (67,5%) и нарушение местной микроциркуляции с периваскулярной геморрагией (25%), васкулиты (21%), микротромбозы (2%), мелкие инфаркты (2%), микроглиальные лимфоцитарные узлы (9%). Эти нарушения наиболее часто встречаются в мостулыбарной крыше с вовлечением ядра солитарного тракта.

Под действием морфина изменяется и вязкость клеточных мембран. Установлено, что вязкость мембран клеток гиппокампа снижается уже при наномолярных концентрациях морфина (10 нМ). Низкие концентрации морфина, при которых регистрируется его "разжижающий" эффект, позволяют обсуждать прямое, скорее всего, неспецифическое взаимодействие морфина с липидами мембран и возможность реализации этого эффекта морфина на клетках, лишенных опиоидных μ -рецепторов, например, на эритроцитах и гепатоцитах. Правда, если вязкость нейро-

нальных мембран при введении морфина снижается, то вязкость эритроцитарных мембран, напротив, повышается. Повышается при этом и осмотическая ломкость эритроцитарных мембран, что приводит к разрыву гемолиза.

Мембранотропный эффект морфина, по-видимому, является определяющим и в его иммунотоксическом действии, тем более, что в литературе обсуждается вопрос о наличии опиоидных μ -рецепторов на лимфоцитарных клетках. Под действием морфина в результате изменения вязкости клеточных мембран может меняться подвижность поверхностных рецепторов лимфоцитов. От состояния поверхностных рецепторов лимфоцитов в значительной степени зависят реализация их полноценного контакта с чужеродным антигеном, а также процесс кооперативного взаимодействия иммунокомпетентных клеток при развитии иммунного ответа. Помимо этого, с изменением структуры клеточных мембран меняется и состав поверхностных антигенов, который определяет популяционную принадлежность и функциональную активность иммунокомпетентных клеток.

У больных опийной наркоманией, особенно при употреблении героина, обнаруживается снижение количества Т-лимфоцитов, изменения в соотношении Т-хелперов и Т-супрессоров, снижение активности естественных киллеров и др. Следует отметить, что снижение функциональной активности иммуноцитов под действием морфина ряд исследователей связывает с увеличением содержания простагландинов Е и $F_{2\alpha}$ в лейкоцитах.

Имунотоксическое действие морфина чрезвычайно важно. Парентеральный, в основном, внутривенный способ введения наркотика способствует распространению среди больных опийной наркоманией инфекционных заболеваний и, прежде всего, ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов В и С. Формирующийся при длительном злоупотреблении опиатами иммунодефицит не только повышает восприимчивость больных к инфекционным заболеваниям, но и может усиливать аутоиммунные процессы, которые играют важную роль в патогенезе вирусных гепатитов В и С. Инфекционные заболевания наряду с прямым токсическим действием опиатов определяют особенности поражений внутренних органов при опийной наркомании.

Экспериментальные и клинические исследования показывают, что основную часть висцеропатий у больных опийной наркоманией составляют поражения печени различной выраженности, что обусловлено как внутривенным способом введения наркотика, так и тем обстоятельством, что в печени метаболизируется большая часть вводимого морфина и героина. При этом в процессе окисления морфина цитохромом Р-450 в микросомах и морфин-6-дегидрогеназой в цитозоле происходит потенцирование его токсического действия. В экспериментах *in vitro* было показано, что жизнеспособность гепатоцитов в присутствии 0,5 мМ морфина составляла 7% от исходного уровня. При введении

ингибиторов морфин-6-дегидрогеназы (налоксона и налтрексона) показатели гибели гепатоцитов значительно снижались.

В отличие от алкоголя, морфин не столь активно включается в метаболические процессы в организме. Тем не менее, у животных уже в первые часы после введения морфина в дозе 50 мг/кг наблюдается увеличение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови. При длительном введении морфина у экспериментальных животных увеличивается содержание общих липидов, холестерина, триглицеридов, общих фосфолипидов и фосфатидилхолина. У больных опийной наркоманией наблюдаются сдвиги активности трансаминаз, показателей тимоловой пробы и повышение концентрации билирубина. Возрастает у больных опийной наркоманией активность АСТ, АЛТ и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и её отдельных изоферментов в печени и сыворотке крови. Эти ферменты рассматриваются в качестве основных маркеров функциональных нарушений, развивающихся как вследствие изменения метаболических процессов в печени, так и в результате повреждения гепатоцитов.

У некоторых больных опийной наркоманией увеличение активности изоферментов ЛДГ сопровождается повышением содержания перекисей липидов, что позволяет связывать повреждение печени с нарушением липидного обмена и, в частности, с секрецией печенью перекисленных липопротеинов очень низкой плотности. Повышение содержания перекисей липидов в плазме крови больных обычно наблюдается на фоне снижения основных факторов антиоксидантной защиты (аскорбиновой кислоты, SH-групп белков, витамина E). В связи с этим высказывается предположение, что накопление перекисей липидов возможно не только из-за увеличения скорости генерации свободных радикалов, но и из-за снижения в этих условиях антиоксидантной защиты. Следует отметить, что с накоплением перекисей, вероятно, связан и один из механизмов повреждения эндотелия сосудов печени, мозга и сердца с последующим развитием некротизирующих васкулитов и тромбозов, часто обнаруживаемых у больных опийной наркоманией.

Увеличение активности АСТ у этих больных позволяет обсуждать изменения углеводного обмена. АСТ, как известно, катализирует реакцию переаминирования, поддерживая равновесие между аспартатом и щавелевоуксусной кислотой (оксалоацетатом) с одной стороны и парой α -кетоглутарат/глутамат - с другой. Так как глутамат и аспартат тесно сопряжены с циклом Кребса, то один из механизмов повышения активности аспартатаминотрансферазы может быть связан с увеличением образования ацетил-КоА и ослаблением процесса гликолиза.

Что касается повреждения гепатоцитов, то наиболее существенное повышение активности АСТ и АЛТ в сыворотке крови регистрируется у больных опийной наркоманией с хроническим вирусным гепатитом С или В. В биоптатах печени этих больных, помимо дистрофии гепатоцитов и периваскулярного фиброза, обнаруживается лимфоцитарная инфильтрация, что характерно для вирусных гепатитов В и С. Помимо этого, у

больных с вирусными гепатитами В и С в сыворотке крови выявляются аутоантитела к антигенам ткани печени, а также Т-лимфоциты, сенсibilизированные к этим антигенам, что позволяет связывать механизм повреждения гепатоцитов с аутоиммунными процессами. Можно полагать, что у больных опишной наркоманией с хроническим вирусным гепатитом С или В повреждение гепатоцитов в большей степени обусловлено вирусной инфекцией, чем токсическими эффектами опиатов.

В литературе имеется ряд данных, указывающих на участие центральных механизмов в повреждении гепатоцитов под действием морфина. При его введении в желудочек мозга крыс через 16 часов в сыворотке крови в 2-4 раза возрастала активность АЛТ, и этот эффект морфина полностью блокировался гипофизэктомией. Сообщается и об увеличении при однократном введении морфина секреции АКТГ, что способствует высвобождению из надпочечников до 50 % адреналина. На фоне введения резерпина или пропанолаола стимулирующий эффект морфина на АЛТ заметно снижается. Следовательно, повреждающее действие наркотика на гепатоциты может опосредоваться гипофизарно-адреналиновой системой.

Второе по частоте место среди висцеральных поражений при наркоманиях, особенно при злоупотреблении героином, занимают нарушения состояния сердечно-сосудистой системы. Эпидемиологические исследования показывают, что среди причин смертности больных наркоманиями, использующих внутривенное введение наркотиков, 40 % составляют соматические заболевания, причем 3/4 из них приходится на долю сердечно-сосудистой системы.

Принято считать, что поражение сердечно-сосудистой системы складывается из прямого кардиотоксического действия опиатов и инфекционного поражения сердца, в основном, эндокардита.

У больных опишной наркоманией с частотой до 16 % диагностируется эндокардит. При этом у лиц, использующих внутривенный способ введения наркотика, наиболее вероятен эндокардит стафилококковой этиологии, реже он вызван грамотрицательными бактериями и грибами. У больных опишной наркоманией чаще встречается эндокардит правых отделов сердца (трикуспидального клапана и клапана легочной артерии).

Прямое кардиотоксическое действие опиатов проявляется признаками вегетативной дисфункции, поражением коронарных сосудов (тромбозы и некротизирующий васкулит) и развитием рабдомиолиза в миокарде. В биоптатах миокарда больных наркоманией часто наблюдаются очаговые поражения, сформированные из мононуклеарных клеток и нейтрофилов, и присутствуют дегенерированные и некротизированные миокардиальные волокна.

Наиболее распространенными функциональными нарушениями деятельности сердца в случаях опишной наркомании являются различные расстройства ритма, связанные с изменением функции автоматизма синусового узла. Развитие аритмии, включая атриальную фибрилляцию и атриовентрикулярную блокаду, при введении высоких доз морфина

впервые было обнаружено в эксперименте на животных, причем этот эффект полностью блокировался налоксоном. Вместе с тем, животные, получавшие морфин в течение длительного промежутка времени, оказались менее чувствительными к развитию аритмии, вероятно, в результате десенситизации опиоидных рецепторов клеток миокарда.

Развитие аритмии наблюдается и при введении эндогенных опиоидных пептидов - таких, как динорфин и мет-энкефалин, и в этих случаях регистрируется увеличение активности аденилатциклазы в клетках миокарда. В связи с этим велика вероятность того, что один из механизмов развития аритмии связан с активацией под действием морфина системы аденилатциклаза-цАМФ в клетках миокарда. Определенную роль в этом процессе играют, по-видимому, и эндогенные опиоидные пептиды, так как установлено, что хроническая опийная интоксикация приводит к увеличению содержания одного из них - продинорфина.

Система ц-АМФ, как известно, регулирует биохимические процессы в клетке посредством фосфорилирования белков-мишеней. Поэтому наблюдаемые при длительном введении опиатов изменения в циклазной системе могут быть причиной сдвигов на уровне фосфорилирования с последующим нарушением пластических и энергетических процессов в клетке.

Следует отметить, что нарушение процесса фосфорилирования белков может сопровождаться и конформационными изменениями в структуре биологических мембран, в связи с чем очевидно следующее предположение. В случае отсутствия на клетках опиоидных ц-рецепторов конформационные изменения в структуре клеточных мембран под действием морфина развиваются преимущественно в результате его неспецифического взаимодействия с липидными доменами; тогда как в клеточных мембранах, на которых опиоидные ц-рецепторы присутствуют, эти изменения являются, скорее всего, следствием нарушений в циклазной системе клетки.

Незначительная часть вводимого морфина метаболизируется в почках. Вместе с тем, по данным ряда авторов, у больных опийной наркоманией второй по распространенности соматической патологией является нефропатия. Как и в случае поражения сердечно-сосудистой системы, в возникновении патологии почек у больных опийной наркоманией значительную роль играют как прямое токсическое воздействие морфина на почечную паренхиму, так и хронические бактериальные инфекции, возникающие вследствие развивающегося иммунодефицита.

Прямое токсическое действие морфина проявляется в виде поражения канальцев, интерстициальной ткани, клубочков и почечных сосудов. У больных, злоупотребляющих героином, в ультраструктуре ткани почек часто обнаруживаются фокальные утолщения базальной мембраны эпителия почечных канальцев и отложения гомогенного гранулярного электронноплотного материала.

В то же время канальцевый некроз, являющийся наиболее частой причиной возникновения паренхиматозной почечной недостаточности, раз-

вивается не только при токсическом поражении почек, но и при рабдомиолизе. У больных опийной наркоманией при внутривенном введении героина описано появление рабдомиолиза в случаях, когда уровень миоглобина в сыворотке крови возрастал в 100 раз, а активность креатинфосфокиназы - в 700 раз. Один из механизмов разрушения мышечной ткани при опийной наркомании может быть связан с нарушением под действием морфина проницаемости клеточных мембран, что приводит к увеличению содержания ионов кальция и натрия внутри клеток и переходу воды из внеклеточного во внутриклеточное пространство.

Для больных опийной наркоманией с хроническим вирусным гепатитом С или В характерно развитие мембранопротропного гломерулонефрита с исходом в нефросклероз. Известны и случаи развития вирусной гломерулонефрии с участием вируса гепатита В.

Действие опиатов, в частности, морфина на бронхо-легочный аппарат проявляется сокращением мускулатуры бронхов - в основном, за счет высвобождения гистамина. Этот эффект не выражен при применении морфина в терапевтических дозах, тогда как у больных опийной наркоманией он часто становится основной причиной развития бронхоспазма.

Кроме того, действуя на продолговатый мозг и, в первую очередь, на дыхательный центр, морфин угнетает дыхание, сокращая его чувствительность к повышению парциального давления двуокиси кислорода в крови и к рефлекторным воздействиям. Сначала наступает урежение частоты дыхания, которое компенсируется повышением их амплитуды. При увеличении дозы морфина ритм дыхания замедляется еще больше; при этом амплитуда одиночных дыханий и его минутный объем падают. В связи с этим собственно легочные проявления у больных опийной наркоманией могут манифестировать отеком легких, который развивается не только при передозировке наркотика, но и при введении его обычных доз. Стоит отметить, что при угнетении дыхания вследствие недостаточного снабжения кислородом головного мозга наступает гибель части нейронов.

У больных наркоманией при вдыхании чистого героина часто появляется одышка с явлениями легочной обструкции. Гистологические исследования в этих случаях обнаруживают утолщение интимы мелких и средних легочных артерий, в просвете которых нередко находят тромбы; их образование, как отмечалось выше, связывают с прямым токсическим действием опиатов.

У 20% больных опийной наркоманией легочная патология возникает на фоне септицемии; при этом изменения со стороны плевры преобладают над изменениями в паренхиматозной ткани легких. Септицемия у больных наркоманией чаще всего дебютирует пневмониями и плевритом, развитие которых обычно является результатом множественных эмболии.

Что касается ЖКТ, то морфин стимулирует сокращение гладкой мускулатуры кишечника. При этом усиливается сегментация кишечника, а

перистальтика замедляется. Помимо этого, морфин повышает давление в сигмовидной кишке, в связи с чем у больных опийной наркоманией может прогрессировать дивертикулез с развитием обструкции в области дивертикула (из-за прекращения его дренирования в просвет толстой кишки) и, как следствие этого, развиться непроходимость. Кроме того, действие морфина на слизистую оболочку желудка и кишечника опосредуется простагландинами, уровень которых у больных опийной наркоманией повышен. Учитывая, что при этом наблюдается увеличение содержания перекисей липидов в крови и снижение антиоксидантной защиты, можно ожидать повреждения слизистой оболочки желудка и кишечника с угрозой развития различных форм язвенной болезни. Гастрит и язвенная болезнь желудка у больных опийной наркоманией наблюдаются в 45% случаев.

Таким образом, длительное злоупотребление опиатами сопровождается развитием функциональных и органических повреждений практически всех внутренних органов. Патогенез висцеропатий при опийной наркомании до конца не выяснен, хотя экспериментально-клинические исследования позволяют выделить возможные молекулярные механизмы токсического действия самих опиатов. Это, прежде всего, специфическое действие наркотиков на уровне активного центра опиоидных ц-рецепторов, неспецифическое действие на липидные домены клеточных мембран, изменения в обмене липидов, белков и углеводов, а также сопутствующие злоупотреблению опиатами инфекционные заболевания. Соматические заболевания осложняют течение опийной наркомании и в 40% случаях являются основной причиной смертности страдающих ею больных. В связи с этим, для оптимизации лечения больных наркоманиями необходимо уделять большее внимание соматическим заболеваниям, а в терапевтических отделениях учитывать факт употребления больным наркотических средств.

Глава 6. Механизмы и клинические проявления токсического действия алкоголя

В.П.Нужный

Механизмы токсического действия этанола

Этиловый спирт в силу своих физико-химических свойств и особенностей биологического и токсического действия резко выделяется из широкого круга психоактивных соединений, обладающих способностью вызывать развитие зависимости. Систематическое употребление этилового алкоголя, в отличие от большинства других психоактивных веществ, с высокой долей вероятности приводит к развитию патологических процессов в разных органах и тканях организма. Накопленные к настоящему времени сведения о механизмах токсического действия этилового спирта позволяют четко выделять его прямые и опосредованные токсические эффекты.

Прямое токсическое действие этанола основано на его способности оказывать мембранотропное и конформационное действие, а также на способности непосредственно взаимодействовать с неэтерифицированными жирными кислотами.

Мембранотропное действие. Эта отличительная особенность биологического действия этанола определяется его влиянием на биологические мембраны и отсутствием способности специфически взаимодействовать с рецепторными структурами. Действие этанола неспецифично и, подобно другим средствам для наркоза алифатического ряда, реализуется посредством полярного и неполярного взаимодействия с мембранами. Растворимость этанола в воде выше, чем в липидах. Сильное внутримолекулярное взаимодействие между гидроксильными группами удерживает этанол в водной фазе. Поэтому характер и скорость распределения этанола в организме определяются прежде всего его распределением в водной среде. Прохождение этанола через мембраны осуществляется, главным образом, по градиенту концентрации через каналы, обеспечивающие прохождение ионов и, в меньшей степени, за счет растворения в липидном слое. Растворяясь в воде и частично в липидах мембран клеток и субклеточных структур, этанол вызывает флюидизацию (повышение текучести) мембран. Изменение агрегатного состояния мембран в области ионных каналов и местах фиксации белковых молекул сопровождается нарушением трансмембранного переноса ионов кальция. Применительно к возбудимым мембранам это выражается в снижении их возбудимости.

В условиях хронического воздействия этанолом в мембранах возникают адаптивные изменения: увеличивается содержание холестерина, изменяется структура фосфолипидного слоя и снижается текучесть (повышается ригидность) мембран. Последнее сопровождается усилением активного трансмембранного транспорта Na^+ в результате увеличения числа переносчиков и возрастания их сродства к Na^+ , а также стаби-

лизации внутри- и внеклеточного обмена Ca^{2+} . Все это сопровождается изменением режима функционирования фиксированных на мембранах ферментных, рецепторных, иммунных и иных комплексов, ведет к развитию толерантности к этанолу и другим наркотическим веществам алифатического ряда (феномен перекрестной толерантности) и к снижению выраженности кардиодепрессивного действия этанола.

Последствия адаптивного повышения ригидности мембран до конца не ясны. Очевидно, однако, что более эффективное функционирование таких мембран в присутствии этанола определяет развитие ряда негативных эффектов при его отсутствии. Так, например, увеличение активности Na^{+} - Ca^{2+} -АТФазы повышает потребление кислорода клетками, снижая тем самым их устойчивость к действию дополнительных патогенных факторов (гипоксия, инфекции и др.). При синдроме отмены этанола повышенная активность этой АТФазы ведет к нарушению внутриклеточного баланса Na^{+} , что влечет за собой повышенный выброс катехоламинов из синапсов, а также значительные изменения активности Ca^{2+} -АТФазы, кальмодулина, аденилатциклазы и других ферментов в мозге и других органах.

Информационное действие. Этанол обладает способностью непосредственно влиять на конформацию белковых молекул (прежде всего контрактильных белков), нарушая их способность к функционированию. Именно этим определяется способность этанола снижать силу сердечных сокращений. Кардиодепрессивный эффект этанола проявляется при употреблении его в дозах, вызывающих тяжелую интоксикацию. Алкоголь при концентрациях в крови 4,5 г/л и выше снижает максимальную скорость нарастания, амплитуду и продолжительность потенциала действия кардиомиоцитов. Сходное действие оказывают и другие спирты (метанол, бутанол, пентанол). Указанный эффект связан преимущественно с подавлением входящего тока кальция, а слабая деполяризация сарколемальной мембраны обусловлена снижением быстрого входящего тока натрия. Другие эффекты (подавление активности Mg^{2+} , Ca^{2+} -АТФазы сарколемы и митохондрий, подавление захвата и связывания Ca^{2+} микросомами, угнетение активного транспорта K^{+} и др.), выявляемые в модельных системах при действии этанола в сверхвысоких концентрациях, в реальной жизни маловероятны.

Этерификация жирных кислот. Прямое токсическое действие этанола на митохондрии обусловлено его способностью метаболизироваться в тканях, прежде всего в миокарде, с образованием эфиров жирных кислот. Этанол при участии цитоплазматической эстеразы взаимодействует с длинноцепочными жирными кислотами, в основном, пальмитиновой, олеиновой и линолевой, с образованием их эфиров. Способность эфиров этих кислот удерживаться в связанном с белками состоянии значительно ниже, чем у незетерифицированных жирных кислот. Последнее обеспечивает их массивное поступление в митохондрии с последующей дезетерификацией, где вновь образованные жирные кислоты реализуют свой токсический эффект. Скорость синтеза этиловых эфи-

ров жирных кислот весьма высока (около 40 нМ/г в час), а их содержание в тканях сердца у лиц, погибших в состоянии острой алкогольной интоксикации, увеличено в 3-4 раза. Механизм токсического действия эфиров жирных кислот определяется их способностью ингибировать $\text{N}^{\oplus}\text{K}^{\ominus}$ -АТФазу, угнетать дыхание митохондрий, активировать перекисное окисление липидов в мембранах митохондрий и разобщать окисление и фосфорилирование. Избыточное накопление жирных кислот в тканях при алкогольной интоксикации и нарушение их утилизации тканями из-за конкурентного влияния ацетата создает дополнительные благоприятные условия для их взаимодействия с этанолом.

Опосредованное токсическое действие этанола определяется каскадом метаболических расстройств, возникающих при его окислении, а также токсическими эффектами ацетальдегида и продуктов его метаболизма.

Метаболическое действие. Исключительно важной особенностью этилового спирта, отличающей его от других ПАВ, в том числе и от средств для наркоза алифатического ряда, является его способность выступать в качестве пищевого субстрата. Его энергетическая ценность составляет 7,1 ккал/г. При систематическом употреблении алкоголя в количествах, не превышающих 5-10% энергетической ценности пищевого рациона, он не оказывает влияния или увеличивает уровень энергопоступлений, способствуя увеличению массы тела. При употреблении алкоголя в больших количествах (до 50% от общей энергетической ценности пищевого рациона у больных алкоголизмом) значительно снижается поступление в организм различных пищевых веществ, в том числе белков, витаминов, микроэлементов и других нутриентов, что ведет к развитию парциальной пищевой недостаточности. На фоне последней токсические эффекты алкоголя и его метаболитов усиливаются.

Поступающий в организм этанол почти полностью подвергается биотрансформации. В неизмененном виде выводится менее 5% принятого алкоголя. Окисление алкоголя протекает в основном в цитоплазме гепатоцитов (от 80% до 90%). Остальная часть поступившего в организм алкоголя подвергается биотрансформации в других тканях и органах (легкие, почки, эндотелий сосудов и др.). Окисление осуществляется при участии алкогольдегидрогеназной (АДГ) и, в меньшей степени, микросомальной и каталазной систем с образованием ацетальдегида. Скорость окисления этанола после его однократного приема составляет примерно 100 мг/кг/час для мужчин и 85 мг/кг/час для женщин.

Незначительная часть (менее 10%) образовавшегося ацетальдегида поступает в кровоток. При употреблении алкоголя в дозе 1 г/кг (пиковая концентрация этанола в крови - около 1,0 г/л) ацетальдегид обнаруживается в крови на протяжении 3-х часов в концентрациях 0,0001 - 0,001 г/л. При увеличении нагрузки алкоголем поступление ацетальдегида в кровь возрастает. Ацетальдегид обладает способностью угнетать дыхательную цепь митохондрий на участке между пиридиннуклеотидами и флавопротеидами и вызывать торможение всех окислительно-восстанови-

тельных процессов в митохондриях, что приводит к накоплению недоокисленных продуктов и нарушению аккумуляции АТФ в реакциях окислительного фосфорилирования.

Около 90% ацетальдегида подвергается дальнейшему окислению по месту его образования до ацетата при участии митохондриальной и, в меньшей степени, цитоплазматической альдегиддегидрогеназы (АлДГ). В итоге 70-80% поступившего в организм человека этанола превращается в свободный ацетат. Примерно 25% образовавшегося ацетата утилизируется в печени, около 70% - в экстрапеченочных тканях и лишь незначительная часть выделяется с мочой. Нагрузка алкоголем закономерно сопровождается увеличением уровня ацетата в крови, а его содержание в крови коррелирует с содержанием этанола. В печени и периферических тканях ацетат трансформируется в активную форму ацетил-КоА, который включается в цикл трикарбоновых кислот, где участвует в процессе окислительного фосфорилирования, а также используется в процессах биологического синтеза. Однако в печени ацетат, образующийся из ацетальдегида, включается в обменные процессы за счет затраты энергии АТФ. В результате происходит значительная дезэнергизация внутримитохондриального матрикса и уменьшение фонда свободного HS-КоА. Дефицит последнего тормозит процессы окисления углеводов и жирных кислот, поставляющих восстановительные эквиваленты в дыхательную цепь митохондрий, где потребляется кислород и образуется АТФ (именно эта АТФ используется для всех видов функциональных и синтетических процессов в гепатоцитах).

Нарушение энергетических процессов связано также с повышенным образованием в условиях алкогольной интоксикации аммиака, который отвлекает 2-оксиглутарат из цикла Кребса. Митохондрии в связи с этим испытывают дефицит в сукцинате - наиболее мощном энергетическом источнике среди всех субстратов цикла трикарбоновых кислот.

Метаболизм этанола в печени, протекающий по дегидрогеназному пути, сопровождается значительным уменьшением уровня окисленной и увеличением уровня восстановленной формы пиридиннуклеотидов (снижение отношения НАД/НАДН), что сопровождается ослаблением других окислительно-восстановительных процессов, осуществляемых при участии НАД (метаболизм углеводов, триглицеридов, жирных кислот, гормонов, разного рода процессы биологического синтеза и т.д.), и ведет к развитию гиперпротонемии. Изменение отношения НАД/НАДН в печени широко распространяется и на другие клеточные системы и органы. Последнее связано, прежде всего, с увеличением отношения лактат/пируват и нарастанием концентрации глицерол-3-фосфата. Снижение стационарной концентрации пирувата сопровождается угнетением глюконеогенеза из ряда субстратов. Все это ведет к истощению запасов гликогена в печени, гипогликемии (вплоть до гипогликемической комы), развитию метаболического ацидоза и нарушению обмена липидов в печени (накопление триглицеридов).

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что при алкогольной интоксикации развивается состояние, обнаруживающее большое сходство с таковым при гипоксии разного генеза. Как и при гипоксических состояниях, при острой и хронической алкогольной интоксикации возникает каскад вторичных метаболических реакций и расстройств. Например, гиперлактатемия при систематическом злоупотреблении алкоголем является причиной задержки в организме мочевой кислоты, развития урикемии, накопления мочевой кислоты в тканях суставов и возникновения приступов подагры.

Еще одно событие, чреватое рядом патологических последствий, прежде всего, некомпенсированным ацидозом, нарушением обмена одновалентных и двухвалентных ионов и значительным ухудшением общего состояния больных, связано с увеличением в крови уровня кетоновых тел (ацетон, ацетоацетат и бета-оксibuтират). Необходимо отметить, что кетоз относится к числу довольно редких явлений и развивается лишь при сахарном диабете, патологии беременности, длительном голодании и проведении тетурамотерапии. Механизм формирования гиперкетонемии при алкогольной интоксикации определяется следующими событиями: повышенным липолизом в жировой ткани и значительным увеличением уровня свободных жирных кислот в крови вследствие активации симпатoadреналовой системы; торможением бета-окисления жирных кислот в печени в результате ингибирующего влияния ацетальдегида на ферменты цикла Кребса, что сопровождается образованием избытка ацетил-КоА и деацилированием его с образованием ацетоацетата; укоренным восстановлением ацетоацетата в бета-оксibuтират и частичным декарбосилированием последнего с образованием ацетона.

Прямое конформационное действие ацетальдегида. Ацетальдегид, благодаря высокой реакционной способности своей карбонильной группы, почти лишен возможности существовать в биологических средах в свободном виде. Его способность к прямому, неферментативному взаимодействию распространяется прежде всего на белки и определяется возможностью вступать к ковалентное взаимодействие с их аминок- и сульфгидрильными группами. При этом возникают относительно неустойчивые связи (меркаптополуацеталь, основания Шиффа), которые через непродолжительный промежуток времени становятся необратимыми. Вступая во взаимодействие со структурными и функциональными белками плазмы и форменных элементов крови, клеточных элементов эндотелия сосудов и других тканей, ацетальдегид нарушает их структурную организацию и функциональную активность. Около 20% поступающего из печени в кровь ацетальдегида связывается белками плазмы. В крови больных алкоголизмом обнаруживаются парные соединения ацетальдегида с валином, лизином, гликолизированным лизином, тирозином. Ацетальдегид взаимодействует с белковыми факторами свертывающей системы крови, нарушая их функциональную активность. Не менее 15% циркулирующего ацетальдегида связано с гемоглобином. Ацетальдегидные аддукты гемоглобина стабильны (полупериод жизни

5,5 дней) и обладают малым сродством к кислороду. Предполагается, что активация аллергических и аутоиммунных реакций при алкоголизме] связана с иммунным ответом организма на продукты взаимодействия ацетальдегида с белковыми структурами крови, печени и других тканей.

Заслуживают особого внимания факты, свидетельствующие о взаимодействии ацетальдегида с пептидными гормонами, биогенными аминами и регуляторными аминокислотами. Мет-энкефалин, лей-энкефалин, бета-эндорфин и другие сходные пептиды связываются с ацетальдегидом по свободной аминогруппе и образуют производные с циклической структурой типа имидазолидона, утрачивая свою специфическую активность. Дофамин и норадреналин, взаимодействуя с ацетальдегидом, образуют алкалоидоподобные соединения - тетрагидроизохинолины. Наибольший интерес представляют два производных - сальсолинол и метилсальсолинол, которые, как предполагается, причастны к формированию зависимости от алкоголя. Содержание тетрагидроизохинолинов в мозге больных алкоголизмом увеличено, а содержание сальсолинола четко коррелирует с уровнем дофамина. Тетраизохинолины, как и другие нейротрансмиттеры, участвуют в разного рода нейрорхимических процессах (активный захват, депонирование, выброс, взаимодействие с рецепторными структурами), конкурируют с естественными нейромедиаторами, подавляют активность некоторых ферментов (тирозингидроксилаза, дофаминдекарбоксилаза) и вызывают снижение уровня кальция в головном мозге. Другая группа алкалоидов образуется при взаимодействии ацетальдегида с производными триптофана и триптамина. Она включает тетрагидро-бета-карболины, дигидро-бета-карболины и бета-карболины, которые широко представлены в природе как компоненты некоторых растений, продукты пиролиза и естественные метаболиты в тканях животных и человека. Содержание бета-карболинов в тканях человека увеличивается при алкогольной интоксикации. Эти соединения обладают выраженной фармакологической, прежде всего психотропной активностью (галлюциногенное действие). Механизм их действия связан со способностью угнетать активность моноаминоксидазы А-типа, уменьшать связывание 5-окситриптамина в мозге и выступать в качестве естественных лигандов бензодиазепиновых и опиатных рецепторов.

Необходимо добавить, что способность ацетальдегида к прямому конформационному действию лежит в основе его стимулирующего влияния на процесс высвобождения биогенных аминов из надпочечников и нервных терминалей периферического отдела симпатoadреналовой системы, а также гормонов из некоторых желез внутренней секреции. Благодаря такой способности, ацетальдегид, образующийся при острой алкогольной интоксикации и постинтоксикационном алкогольном синдроме, оказывает мощное воздействие на функционирование секреторного звена нейрогуморальной и эндокринной систем регуляции, вызывая стрессоподобную активацию симпатoadреналовой системы и каскад вторичных нарушений в деятельности ряда органов и систем.

Прямое угнетающее влияние ацетальдегида на процессы белкового синтеза. В экспериментах на клеточных культурах, изолированных органах и целостном организме установлено, что ацетальдегид обладает способностью специфично ингибировать синтез клеточных и секреторных белков печени, сердца, скелетных и гладких мышц, селезенки, поджелудочной железы и других органов. Этанол обладает аналогичной способностью, однако этот его эффект проявляется только при высоких, не совместимых с жизнью концентрациях этанола в биологических жидкостях. Установлено, что хроническая алкогольная интоксикация приводит к уменьшению синтеза белка в сердце на 15-20% с преимущественным нарушением процесса включения аминокислот в короткоцепочные белки миокарда. Угнетение механизмов белкового синтеза при хронической алкогольной интоксикации ведет, прежде всего, к нарушению белковосинтетических процессов в печени (снижение уровней альбумина, глобулина, факторов свертывающей системы крови и др.), нарушению процессов тканевой репарации и развитию дистрофических процессов в разных органах (головной мозг, сердце, скелетные мышцы).

Оксидативный стресс. Нельзя обойти вниманием и типовой патологический процесс, разворачивающийся на фоне алкогольной интоксикации, - активацию перекисного окисления липидов мембран. Начальным моментом развития окислительного стресса при алкогольной интоксикации, как и при действии других патогенных факторов, является снижение стационарной концентрации активных форм липидных антиоксидантов, прежде всего витамина Е, а также селена и цинка, являющихся компонентами глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы. В условиях мощной мобилизации свободных жирных кислот при алкогольной интоксикации ацетат конкурентно вытесняет последние из процесса митохондриального окисления. Более того, ацетат и ацетальдегид оказывают прямое ингибирующее влияние на активность бета-окисления жирных кислот. Одновременно происходит активация ацил-КоА-оксидазы в пероксисомах, представляющая собой компенсаторную реакцию в ответ на подавление митохондриального окисления липидов. В итоге скорость митохондриального окисления липидов снижается и активируется шунтирующий метаболический путь - пероксисомальное окисление жирных кислот, при котором генерируется значительное количество супероксидных ионов, запускающих цепную реакцию перекисного окисления липидов мембран. Накоплены весомые аргументы в пользу того, что повышенное образование свободных радикалов при алкогольной интоксикации может быть связано с аутоокислением катехоламинов, продукция которых резко возрастает при синдроме отмены этанола, а также с метаболизмом ацетальдегида при участии ксантиноксидазы.

Описанные выше механизмы прямого и опосредованного токсического действия этилового спирта можно отнести к категории первичных. Они провоцируют развитие множественных вторичных изменений на клеточном, органном и системном уровнях, определяя специфику пси-

хотропного действия этанола, его влияние на систему нейрогуморальной и эндокринной регуляции, а также формирование патологических процессов, разворачивающихся в различных органах и тканях.

Психотропное действие этанола и его влияние на систему нейрогуморальной регуляции. Воздействие алкоголя на психику человека исключительно многогранно и представляет собой цепь специфических, закономерно сменяющих друг друга в зависимости от дозы этанола функциональных нарушений в ЦНС, а также в системах нейрогуморальной и нейроэндокринной регуляции. У большинства здоровых (без явлений зависимости) людей по мере увеличения концентрации алкоголя в крови сначала проявляется анксиолитическое действие этанола, которое сменяется фазой возбуждения. За ней следует фаза угнетения (седативное действие) и затем наркоза.

Анксиолитическое действие проявляется при поступлении в организм малых доз этанола (0,2-0,8 г/кг). Оно характеризуется уменьшением напряжения и тревожности, обычно сопровождается появлением эйфории (разной степени выраженности), повышением коммуникативности и улучшением параметров ряда психофизиологических и локомоторных реакций (мобилизация внимания, восприятия, координации движений, устранение тремора и др.). Лица, у которых анксиолитическое действие алкоголя отчетливо выражено и пролонгировано по времени, более предрасположены к формированию патологической зависимости.

Механизм анксиолитического эффекта осуществляется благодаря слабо выраженному флюидизирующему действию этанола на участки мембран нейронов головного мозга, на которых функционирует сложно организованный рецепторно-ионофорный комплекс, включающий ГАМК_A-рецепторы, бензодиазепиновые рецепторы центрального типа, барбитуратные рецепторы и хлорный ионофор. Предполагается, что механизм действия этанола двухфазный. В низких концентрациях (5-10 мМ) он, подобно бензодиазепиновым транквилизаторам, потенцирует опосредованное ГАМК_A-рецепторами поступление иона хлора в синапсомы. В более высоких концентрациях (20-50 мМ) этанол сам по себе активирует транспорт кальция безучастия ГАМК-рецепторов.

Возбуждающее и угнетающее действие. Возбуждение возникает у здоровых людей при употреблении алкоголя в дозах 0,5-1,5 г/л. Оно проявляется психомоторными и вегетативными реакциями. Возбуждение является следствием ослабления процессов центрального торможения и лежит в основе феномена агрессивного поведения и повышения либидо. Вегетативная реакция проявляется дилатацией мелких кровеносных сосудов кожи и подкожной клетчатки, покраснением лица, инъекцией склер, повышением температуры кожных покровов и увеличением теплоотдачи, которая сопряжена с увеличением теплопродукции в результате окисления алкоголя. По мере увеличения дозы принятого алкоголя и содержания этанола в крови до концентраций, превышающих 1,5 г/л, развивается процесс угнетения, который распространяется на структуры мозга, контролирующие основные психические про-

цессы. Возникающее при этом состояние сопора постепенно сменяется коматозным состоянием. Основные проявления алкогольной комы описаны в разделе "Токсическая энцефалопатия".

Стресс-лимитирующее действие. Способность алкоголя оказывать стресс-лимитирующее (стресспротективное) действие реализуется при употреблении этанола в дозах 0,5-1,5 г/кг. Данный эффект в значительной степени сопряжен с анксиолитическим действием этанола и обусловлен его влиянием на ГАМК-бензодиазепиновый рецепторный комплекс. По своим проявлениям он сходен с таковым у транквилизаторов бензодиазепинового ряда. Указанный эффект лежит в основе лимитирующего влияния этанола на стрессорную активацию симпатно-адреналовой системы. В экспериментах на животных и человеке установлено, что этанол в указанных выше дозах препятствует увеличению уровней норадреналина и адреналина в крови и предотвращает снижение их содержания в надпочечниках при психоэмоциональном, иммобилизационном и холодовом стрессе. Аналогичным образом этанол препятствует развитию стрессорного ответа коры надпочечников. Не удивительно, в связи с этим, что алкоголь в указанном выше диапазоне доз ослабляет активацию липаз в миокарде, препятствует развитию гипертензии, гипертрофии сердца и изъязвлению слизистой оболочки желудка при хронических стрессорных воздействиях разной природы.

Механизм стресс-лимитирующего действия алкоголя не ограничивается его центральными эффектами. На это указывает тот факт, что этанол в дозах 0,5-6,0 г/кг дозозависимо ослабляет кардионекротическое действие экзогенного адреналина и его синтетических аналогов. В опытах на животных и на препарате изолированного сердца установлено, что этанол уменьшает размеры ишемической зоны миокарда, выраженность электрографических изменений и оказывает мощное антиаритмическое действие при окклюзии коронарной артерии. Предполагается, что указанные эффекты связаны со способностью этанола влиять на обмен Ca^{2+} , препятствовать агрегации тромбоцитов, вызывать депрессию сократительной способности сердца и оказывать антиоксидантное действие. Последнее заслуживает особого внимания. Установлено, что этанол обладает способностью выступать в качестве "ловушки" ОН-радикалов. Именно этим определяется его способность оказывать профилактическое влияние при действии ионизирующей радиации и препятствовать развитию феномена реперфузионного поражения сердца.

Стрессорное действие этанола обычно выявляется при алкогольной интоксикации средней и высокой степени тяжести и достигает максимальной выраженности в постинтоксикационный период. В основе этого эффекта лежат способность этанола и ацетальдегида оказывать мощное влияние на катехоламинергические структуры, а также типовая реакция нейроэндокринной системы на интоксикацию. При острой алкогольной интоксикации всегда регистрируется увеличение уровня норадреналина и адреналина в крови и повышение их экскреции с мочой. Последнее является следствием увеличения биосинтеза и высвобождения

дения норадреналина из нервных терминалей, снижения его клиренса, а также увеличения биосинтеза и выброса адреналина из надпочечников. Клинически это проявляется увеличением частоты сердечных сокращений, ударного и минутного объема сердца, а также повышением артериального давления. Хроническая алкогольная интоксикация характеризуется генерализованным повышением активности симпатoadrenalной системы. При этом наблюдается увеличение биосинтеза, высвобождения, обратного захвата, скорости метаболизма катехоламинов и повышение их содержания в крови.

Симпатотропное действие этанола опосредовано в основном ацетальдегидом, который стимулирует высвобождение норадреналина из периферических нейронов и адреналина из надпочечников. Предполагается, что в стимуляции мозгового слоя надпочечников принимают участие и неспецифические механизмы, сходные с таковыми при стрессреакциях разного генеза (ответ на интоксикацию). Этанол также может стимулировать спонтанный экзоцитоз медиатора из норадренергических нейронов периферической нервной системы. Однако этот эффект проявляется при чрезвычайно высоких (летальных) концентрациях алкоголя в крови. Он обусловлен неспецифическим флюидизирующим действием его на мембраны нейронов.

В условиях острой алкогольной интоксикации (при наличии алкоголя в крови) негативные эффекты и последствия алкогольного стресса в значительной мере нивелируются стресслимитирующим действием этанола. Однако по мере снижения концентрации этанола в крови и, особенно, в постинтоксикационный период начинает доминировать симпатотропное действие этанола, которое реализуется ростом артериального давления и кардиотоксическими эффектами, лежащими в основе развития феномена постинтоксикационного алкогольного повреждения сердца.

Механизмы развития и клинические проявления нарушений жизнедеятельности при острой алкогольной интоксикации

Острая алкогольная интоксикация (или опьянение) является самым частым патологическим состоянием, возникающим при употреблении алкоголя. Тяжесть расстройств при острой алкогольной интоксикации определяется, главным образом, количеством принятого алкоголя и длительностью токсического воздействия. Смертельная доза этанола при однократном приеме составляет от 4 до 12 г/кг массы тела (в среднем 300 мл 96% этанола при отсутствии толерантности к нему). Популяционная и индивидуальная чувствительность к токсическому действию этанола варьирует в широких пределах. Наиболее тяжело алкогольная интоксикация протекает у типичных представителей монголоидной расы, что определяется генетически детерминированными особенностями изоферментного состава алкогольметаболизирующих ферментов. Последнее связано с высокой активностью алкогольдегидрогеназы и

низкой активностью альдегиддегидрогеназы, благодаря чему у большинства монголоидов при употреблении алкоголя развивается ацетальдегидная интоксикация. Толерантность к этанолу меняется с возрастом. Так, например, поверхностная (неосложненная) кома у детей развивается при концентрациях этанола в крови 0,8-3,0 г/л, а у взрослых - 2,0-6,0 г/л. Состояние глубокой комы фиксируется при содержании этанола в крови у детей 2,0-5,4 г/л, а у взрослых - 3,0-8,5 г/л. У лиц пожилого возраста устойчивость к наркотическому и токсическому действию алкоголя резко снижается. Чувствительность к токсическому действию алкоголя возрастает при переутомлении, недостаточности питания, резких изменениях пищевого рациона, у женщин во время беременности, при некоторых заболеваниях (болезни печени, поджелудочной железы, сахарный диабет и др.), под действием ряда лекарственных средств и других факторов.

Выраженность токсического действия этилового спирта может существенно увеличиваться под влиянием примесей и добавок, присутствующих в суррогатах алкоголя (самогон низкого качества, настойки домашнего изготовления, спиртосодержащие жидкости технического назначения, технический спирт низкой степени очистки или фальсификаты, изготовленные из этилового спирта, использованного ранее (производственные циклы химического или фармацевтического профиля). Различают *типичные токсичные примеси*, которые образуются в процессе спиртового брожения природного сырья (метиловый спирт, высшие спирты, альдегиды и др.), и *нетипичные токсичные примеси*, представляющие собой соединения природного или синтетического происхождения (экстракты некоторых растений, микробные и другие токсины, фурфурол, этиленгликоль и его эфиры и прочие).

Наиболее полно токсические эффекты этанола проявляются при употреблении алкогольных напитков натощак. Потребление алкоголя с пищей сопровождается замедлением абсорбции этанола и задержкой в достижении его максимальных концентраций в крови. Углеводная пища значительно в большей степени замедляет всасывание этанола по сравнению с белковой и жировой. Тем не менее, некоторые разновидности жира, попадая из желудка в двенадцатиперстную кишку и активируя выброс липолитических ферментов из поджелудочной железы, вызывают рефлекторный спазм привратника желудка, замедляя тем самым поступление алкоголя в кишечник. Другими факторами, влияющими на абсорбцию этанола и, соответственно, на скорость нарастания интоксикации, являются его концентрация в напитке, состояние слизистой оболочки желудка и кишечника, площадь всасывающей поверхности, капиллярный кровоток и перистальтика кишечника. Всасывание этанола наиболее интенсивно происходит из двенадцатиперстной и тощей кишки из-за их большей всасывающей поверхности.

Нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта являются непременным атрибутом острой алкогольной интоксикации и постинтоксикационного состояния. Они проявляются острыми болями в обла-

сти желудка и диареей. Наиболее тяжело они протекают у больных алкоголизмом. *Боли в области желудка* обусловлены эрозивно-геморрагическими повреждениями слизистой оболочки желудка и тонкого кишечника, особенно в двенадцатиперстной и тощей кишках. Внутренние повреждения в дистальных отделах кишечника менее выражены. **Диарея** является следствием быстро возникающего дефицита лактазы и связанного с этим снижения толерантности к лактозе, а также нарушения всасывания воды и электролитов из тонкого кишечника. При острой и подострой алкогольной интоксикации наблюдается нарушение процессов всасывания в кишечнике. Оно касается прежде всего фолатов, D-ксилозы, воды, солей и длинноцепочных жирных кислот. Нарушение всасывания нейтральных липидов происходит вследствие прямого воздействия этанола на мембраны эпителия тонкого кишечника и сопровождается увеличением выхода липидов из клеток эпителия в просвет кишечника. Дефицит фолатов вызывает развитие вторичных повреждений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, усиливая нарушение процессов кишечной абсорбции. При хронической интоксикации дефицит фолатов и нарушение всасывания тиамина, цианокобаламина и других витаминов приводят к развитию значительных гистологических аномалий (истончение слизистой оболочки, мегалобластические изменения эпителиальных клеток и др.). Алкоголь при острой и хронической интоксикации вызывает резкое избирательное увеличение проницаемости слизистой тощей и подвздошной кишок для макромолекул (альбумин, бета-лактоглобулин и др.). Острая и подострая интоксикация, возникающая при употреблении пива, вызывает снижение активности мальтазы и сахаразы в кишечнике, несмотря на высокое содержание мальтозы в пиве.

Токсическая энцефалопатия (комплекс психических, мозжечковых, экстрапирамидных и вегетососудистых расстройств). В клинической картине как правило преобладают различные виды нарушения сознания и психических функций - от симптомов возбуждения ЦНС (психомоторное возбуждение с эйфорией, бред, галлюцинации, судорожный синдром) до угнетения (заторможенность, оглушенность, сонор). Основные проявления и тяжесть токсической алкогольной энцефалопатии определяются прежде всего неспецифическим воздействием этанола на мембраны клеток центральной нервной системы. Первая фаза наркотического действия проявляется психомоторным возбуждением и вегетативными нарушениями. По мере развития интоксикации эта фаза сменяется фазой угнетения, вплоть до развития коматозного состояния. При этом наблюдается последовательное вовлечение в процесс торможения сначала высших отделов ЦНС (утрата контроля за ситуацией, нарушения внимания, восприятия, речи, координации движений) и затем - подкорковых структур (снижение болевой и температурной чувствительности, нарушение терморегуляции, тонической функции гладких мышц, непроизвольное мочеиспускание, рвота с аспирацией рвотных масс, расстройства дыхания, нарушение регуляции сосудистого

тонуса и сердечной деятельности). Ситуация в этот период существенно осложняется за счет нарастания метаболических и гипоксических расстройств, связанных с окислением этанола и действием его метаболитов (ацетальдегид, ацетат, кетоновые тела). Возникают серьезные расстройства гомеостаза (нарушения кислотно-щелочного состояния и водно-электролитного баланса, микроциркуляции и гемокоагуляции).

Нарушения водно-электролитного баланса. Начальный период развития острой алкогольной интоксикации характеризуется нарушением водно-электролитного баланса в результате многократной рвоты центрального генеза (реже - в результате поражения желудка и поджелудочной железы), что приводит к потере жидкости, электролитов и развитию гипотонической дегидратации. Другой механизм нарушения водно-электролитного обмена связан со снижением в результате прямого действия этанола секреции антидиуретического гормона и с увеличением секреции ренина. Это ведет к увеличению диуреза, который при алкогольной интоксикации средней степени выраженности возрастает на 30-40%. Тяжелая и более продолжительная интоксикация приводит к более выраженной тонической стимуляции рениновой системы, которая, при участии ангиотензина-М, альдостерона и катехоламинов, вызывает значительную задержку натрия и хлора, а также развитие гипокалиемии. Необходимо отметить, что активация рениновой системы имеет прямое отношение к развитию алкогольной, в том числе и постинтоксикационной гипертензии. Наряду с нарушением баланса одновалентных катионов, при острой алкогольной интоксикации развиваются нарушения обмена кальция и магния. Этанол увеличивает экскрецию кальция и магния с мочой и затрудняет их всасывание в кишечнике, что на начальных этапах интоксикации сопровождается уменьшением внутриклеточного депо этих ионов в костной и других тканях организма, а затем приводит к снижению их уровня в плазме крови.

Нарушения кислотно-щелочного состояния. Перечисленные выше нарушения сопровождаются развитием *метаболического ацидоза*, который сохраняется и в постинтоксикационный период. Выраженность ацидоза коррелирует с тяжестью интоксикации и постинтоксикационных расстройств. Ацидоз является результатом нарастающих метаболических расстройств (гиперпротонемия, гиперкетонемия, гиперлактатемия), а также дефицита бикарбонат-ионов, покидающих организм с рвотными массами и мочой. Позже к метаболическому ацидозу нередко присоединяется *дыхательный ацидоз*, являющийся следствием угнетения дыхательного центра, снижения альвеолярной вентиляции, увеличения "мертвого пространства" легких и аспирации рвотных масс. Наиболее неблагоприятной формой нарушения КЩС считается *метаболический алкалоз*. Причинами последнего являются потеря хлористоводородной кислоты со рвотой и развитие резко выраженной гипокалиемии. Метаболический внеклеточный алкалоз при гипокалиемии обусловлен компенсаторным перемещением ионов водорода и натрия внутрь клеток и развитием внутриклеточного ацидоза. Указанное состо-

яние в сочетании с гипокальциемией и гипомагниемией является причиной развития нарушений возбудимости и сократимости миокарда и вызывает развитие генерализованной гипервозбудимости ЦНС (судорожный синдром). Благоприятный прогноз метаболического алкалоза определяется возможностями организма в плане формирования компенсаторного дыхательного ацидоза.

Нарушения дыхания являются доминирующей причиной смерти при отравлениях алкоголем и его суррогатами. Наиболее часто встречается *острая дыхательная недостаточность*, вызванная нарушениями функции внешнего дыхания аспирационно-обтурационного характера (западение корня языка, аспирация рвотных масс, носоглоточной слизи, ларинго-бронхоспазм и др.). Глубокое угнетение сознания при алкогольной коме сопровождается нарушением дыхания центрального типа, которое является следствием грубых метаболических расстройств и развития отека мозга. Реже встречается так называемая *паренхиматозная дыхательная недостаточность*, обусловленная развитием шока на фоне респираторного дистресс-синдрома взрослых, отеком легких, возникающим на фоне острой почечной недостаточности и гемодинамическими нарушениями на фоне выраженной дистрофии миокарда или сливной пневмонии. Отек легких возникает вследствие общей гипергидратации организма и обычно сопровождается появлением периферических отеков и отека головного мозга.

Нарушения кровообращения при острой алкогольной интоксикации включают в себя экзотоксический шок, острую сердечную или сердечно-сосудистую недостаточность (первичный токсигенный и вторичный соматогенный коллапс, гемодинамический отек легких) и различные расстройства проводимости и ритма сердца.

Наиболее тяжелая форма расстройств гемодинамики - *экзотоксический (гиповолемический) шок*, обусловленный как абсолютной (потеря жидкости со рвотой, поносом), так и относительной гиповолемией, развивающейся вследствие увеличения проницаемости сосудистой стенки и выхода жидкой части крови в межклеточное пространство с последующей вазоконстрикцией, централизацией кровообращения и гемоконцентрацией. Важную роль в развитии экзотоксического шока и острой сердечной недостаточности при тяжелых формах отравления алкоголем и его суррогатами играет декомпенсированный метаболический ацидоз, который оказывает крайне негативное влияние на сосудистый тонус и проницаемость сосудистой стенки, провоцирует развитие тромбоза и геморрагического синдрома и нарушение баланса электролитов.

Экзотоксический шок, как правило, сопровождается *токсической коагулопатией*, или *синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови* (ДВС-синдром). Начальная фаза (гиперкоагуляции) ДВС-синдрома характеризуется замедлением кровотока, гемоконцентрацией и изменением реологических свойств крови. При этом развиваются нарушения микроциркуляции и активируются протеолитические процессы, которые сопровождающиеся деструкцией тканей с

выбросом в сосудистое русло тканевого тромбопластина, что приводит к появлению многочисленных микротромбов. Вторая фаза (гипокоагуляции) связана с массивным истощающим вовлечением в патологический процесс факторов свертывающей системы крови (протромбин, фибриноген, тромбоцитарные факторы VII и VIII), активацией фибринолитической активности, снижением уровня антитромбина III и накоплением в крови продуктов деградации фибрина.

Первичный токсикогенный коллапс развивается в первые часы интоксикации при приеме сверхлетальных доз алкоголя. Он развивается в результате угнетения деятельности сосудодвигательного центра и проявляется резким падением артериального давления.

Вторичный токсикогенный коллапс знаменует собой истощение компенсаторных возможностей сердечно-сосудистой системы на фоне гипоксии, снижения коронарного кровотока, шока, эндотоксикоза и прогрессирующих нарушений функции печени.

Циркуляторные расстройства часто сопровождаются нарушениями сердечной деятельности, в основе которых лежит возникновение *синдрома малого выброса*, обусловленного прямым кардиодепрессивным действием этанола и связанного с развитием *острой токсической дистрофии миокарда*. Указанный синдром проявляется падением сократительной функции сердца и уменьшением объема циркулирующей крови. Токсическая миокардиодистрофия возникает в результате резкого нарушения энергетических процессов в миокарде, спровоцированного кардиотоксическим действием ацетальдегида, ацетата и катехоламинов. Катехоламины, в результате разностороннего воздействия на метаболические и энергетические процессы в миокарде, а также благодаря способности оказывать кардионекротическое действие, провоцируют появление многочисленных эктопических очагов возбуждения - ведущей причины появления экстрасистолии и мерцательной аритмии, фибрилляции предсердий и желудочков, вплоть до асистолии.

Токсическая алкогольная нефропатия обычно сопровождается поражением других органов, прежде всего, печени, что приводит к развитию гепаторенального синдрома, значительно осложняющего течение интоксикации. Наиболее часто поражаются клубочки и проксимальные отделы извитых канальцев в результате прямого токсического действия этанола и его метаболитов на почечную паренхиму, нарушений почечного кровотока, гипоксии и повышения внутривисцерального давления. В развернутой, олигоанурической стадии поражения почек регистрируется нарушение всех почечных функций - формируется острая почечная недостаточность. Резкое замедление процесса мочеобразования (вплоть до анурии) влечет за собой полом механизмов поддержания водно-электролитного состояния (гипергидратация, гиперкалиемия, гипермагниемия и гипонатриемия). Нарушение азотывыделительной функции на фоне повышения катаболических процессов в организме является причиной развития уремической интоксикации (тошнота, рвота и заторможенность, вплоть до уремической комы). Последующая, поли-

урическая стадия острой почечной недостаточности характеризуется резким нарастанием диуреза (5000 мл в сутки и более), увеличением экскреции азотистых шлаков и быстрым развитием гипогидратации, гипокалиемии и гипонатриемии, требующих неотложной коррекции.

Токсическая алкогольная гепатопатия, в основе которой лежат дистрофические и некротические изменения паренхимы печени, сопровождается нарушением всех ее жизненно важных функций. Поражение печени проявляется снижением синтетической, детоксикационной и регуляторной (влияние на межклеточный и другие виды обмена) функций. Наиболее часто острая алкогольная гепатопатия протекает в форме *цитолитического синдрома*, под которым понимают нарушение проницаемости клеточных и внутриклеточных мембран гепатоцитов. Клиническими проявлениями этого синдрома являются внезапное увеличение и болезненность печени, иктеричность склер и кожи, явления общей интоксикации, лихорадка, а в далеко зашедших случаях - печеночная энцефалопатия. Продукты деструкции паренхимы печени принимают непосредственное участие в формировании эндогенной интоксикации, которая, в свою очередь, ведет к нарастанию дегенеративно-дистрофических изменений в печени и других паренхиматозных органах, способствуя развитию осложнений, в том числе инфекционных.

Алкогольная гипогликемия обычно встречается у лиц с недостаточным питанием, чаще всего - у больных алкоголизмом, а также у здоровых людей, предварительно голодавших на протяжении 36-72 часов. Она может возникать как в фазе интоксикации, так и в постинтоксикационный период и быстро приводит к развитию гипогликемической комы. Этанол-индуцированная гипогликемия связана с угнетением глюконеогенеза и нарушением регуляторных функций гипоталамо-гипофизарной системы. Выраженная гипогликемия может развиваться у лечившихся инсулином или сульфонуретиками больных сахарным диабетом после приема ими относительно небольших количеств алкоголя. Этанол обладает способностью потенцировать стимулированную глюкозой секрецию инсулина, провоцируя развитие реактивной гипогликемии. Следует учитывать и то обстоятельство, что на фоне приема этанола усиливается высвобождение инсулина в ответ на введение аргинина и толбурамида.

Механизмы развития и клинические проявления нарушений жизнедеятельности

при постинтоксикационном алкогольном синдроме

Термином "постинтоксикационный алкогольный синдром" обозначают состояние, развивающееся после завершения алкогольной интоксикации, вне зависимости от тяжести и продолжительности последней. Этот термин объединяет понятия постинтоксикационного состояния, возникающего у здоровых людей после употребления больших доз алкоголя (похмельное состояние), и алкогольного абстинентного синдрома у больных алкоголизмом (синдром отмены этанола). Целесообраз-

ность объединения в единую группу постинтоксикационного состояния и синдрома отмены этанола, несмотря на различия в их тяжести и клинической картине, определяется общностью механизмов их формирования и сходством основных проявлений.

Острая алкогольная интоксикация практически неизбежно сопровождается развитием постинтоксикационного алкогольного синдрома. Те нарушения жизнедеятельности, которые обычно регистрируются в постинтоксикационный период, получают свое развитие в фазу интоксикации, но не ощущаются человеком благодаря наркотическому эффекту этилового спирта.

Постинтоксикационное состояние (ПС) возникает при употреблении алкоголя в дозах, превышающих 1,0 г/кг, и развивается после снижения концентрации этанола в крови до 0,2 г/л и ниже. Выраженность ПС прямо зависит от количества потребленного алкоголя и тяжести интоксикации. Типичные примеси (метанол, компоненты сивушного масла, альдегиды и эфиры) в концентрациях, типичных для алкогольных напитков, получаемых из ректификованного этилового спирта (водка), не оказывают влияния на тяжесть ПС. Некоторые алкогольные напитки, изготовленные путем дистилляции (коньяк, виски, самогон) и содержащие чрезмерно большое количество типичных примесей, увеличивают тяжесть постинтоксикационных расстройств.

Тяжесть ПС у разных лиц после приема одинаковой дозы этанола сильно варьирует, что связано с этническими, возрастными и индивидуальными особенностями метаболизма алкоголя, определяющими интенсивность процессов продукции и окисления ацетальдегида в печени. С возрастом тяжесть ПС увеличивается. Головная боль и желудочно-кишечные расстройства более типичны для молодых, малопьющих людей; у пожилых и многопьющих преобладают психические симптомы - такие, как напряженность, чувство вины, тревожность. Определенную роль играют и психологические факторы. Так, у интравертов, в отличие от экстравертов, ПС протекает более тяжело.

К наиболее типичным проявлениям ПС относятся слабость, чувство разбитости, быстрая утомляемость, головная боль, жажда и отсутствие аппетита. Часто наблюдаются диспептические расстройства, а также гиперемия лица и склер, реже - тошнота, икота, боли в животе и тремор рук. Для ПС характерны также нарушение способности к концентрации внимания, расстройство координации движений и снижение работоспособности. Нарушение психомоторных реакций существенно затрудняет выполнение профессиональных обязанностей и влечет за собой падение производительности труда, увеличение промышленного и транспортного травматизма. Риск возникновения аварийной ситуации в данном состоянии сопоставим с таковым при опьянении легкой и даже средней степени тяжести. При ПС отсутствует потребность в опохмелении. Более того, у большинства лиц, пребывающих в состоянии похмелья, развивается отвращение к алкоголю, исчезающее по мере нормализации самочувствия. При ПС редко развиваются нарушения психики

и судорожные явления, а психоорганические расстройства и неврологические симптомы обнаруживаются лишь в отдельных случаях.

Значительная часть симптомов ПС обусловлена токсическим действием ацетальдегида и его аддуктов, которые вызывают нарушение микроциркуляции (системный капилляротоксикоз) и проницаемости гематоэнцефалического барьера, а также каскадом метаболических расстройств, развитием гипоксиподобного состояния и нарушением энергетических процессов в клетках.

Алкогольный абстинентный синдром (ААС) является следствием более продолжительной и массивной алкоголизации, которую можно охарактеризовать как подострую. Согласно Международной классификации болезней (МКБ-10), он характеризуется следующими проявлениями: желание употребить алкоголь; тремор языка, век или вытянутых рук; потливость; тошнота или рвота; тахикардия или артериальная гипертензия; психомоторное возбуждение; головная боль; бессонница; чувство недомогания или слабости; эпизодические зрительные, тактильные, слуховые галлюцинации или иллюзии; большие судорожные припадки; депрессивные или дисфорические расстройства (подробно они описаны в других разделах руководства). Различают несколько клинических вариантов ААС. Один из них - вегетативно-астенический - по своим проявлениям сопоставим с клинической картиной ПС.

ПС и, особенно, ААС, могут выступать в качестве самостоятельных факторов, определяющих тяжелое поражение органов и систем, в первую очередь сердечно-сосудистой системы и мозга.

Постинтоксикационное алкогольное повреждение сердца. ААС у больных алкоголизмом почти в 100% случаев сопровождается признаками нарушения сердечной деятельности. Практически у всех больных в этот период возникают эпизоды синусовой тахикардии или синусовой брадикардии. У 25-30% больных выявляется фибрилляция предсердий и у 10-15% - явления депрессии сократительной функции левого желудочка сердца, вплоть до развития острой сердечной недостаточности. Постинтоксикационные нарушения сердечной деятельности выступают в качестве одной из причин смерти больных алкоголизмом при ААС.

Сходные нарушения сердечной деятельности могут возникать и у здоровых малопьющих людей после употребления относительно небольшого количества алкоголя в виде крепких алкогольных напитков и даже пива. Такие нарушения характеризуются появлением устойчивой тахилии или брадиаритмии, единичными или множественными суправентрикулярными и желудочковыми экстрасистолами, фибрилляцией предсердий, а иногда и желудочков. В отдельных случаях нарушения ритма сочетаются со снижением сократительной способности сердца. Указанные расстройства являются основной причиной нарастания числа госпитализаций после воскресных и праздничных дней, благодаря чему они получили название "*синдром праздничного сердца*".

Постинтоксикационное алкогольное повреждение сердца характеризуется комплексом функциональных, деструктивных (микронекро-

зы миокарда), метаболических и микроциркуляторных расстройств. Периодически повторяющийся в условиях хронической алкогольной интоксикации синдром отмены этанола представляет собой один из ведущих факторов патогенеза алкогольной болезни сердца. Механизм абстинентного повреждения сердца связан с токсическим действием на миокард катехоламинов. Снижение запасов катехоламинов в нервных терминалях под влиянием резерпина, ослабление их кардиотоксического действия с помощью блокады бета-адренорецепторов (анаприлин) или кальциевых каналов (верапамил), а также использование соединений, обладающих антистрессорной активностью (натрия оксibuтират, сибазон) или постепенное снижение дозы вводимого этанола препятствуют развитию абстинентного повреждения сердца.

Необходимо отметить, что интенсивность метаболизма этанола в печени в значительной степени определяет тяжесть синдрома отмены и выраженность постинтоксикационных кардиальных и церебральных осложнений. Высокая метаболическая толерантность к этанолу всегда сочетается с повышенной продукцией ацетата и кетоновых тел, которые оказывают перmissive действие в отношении кардиотоксического эффекта катехоламинов, увеличивая тяжесть постинтоксикационного повреждения сердца. С другой стороны, ацетат и кетоновые тела, благодаря своему центральному эффекту, определяют более мягкое течение психических нарушений при ААС. И наоборот, у лиц с низкой метаболической толерантностью к этанолу ААС характеризуется тяжелым течением с высокой вероятностью развития церебральных нарушений, но с менее выраженным повреждением сердца.

Постинтоксикационное алкогольное повреждение мозга. Сведения о такой патологии стали накапливаться лишь в последние годы. Гистологические исследования свидетельствуют о том, что в головном мозге больных алкоголизмом, погибших при ААС (на 2-3 сутки после последнего употребления алкоголя), развиваются нарушения, аналогичные тем, которые наблюдаются при алкогольной коме. Однако поражения, выявляемые при ААС, более выражены. Они характеризуются расширением сосудов оболочек мозга, плазматическим пропитыванием стенок сосудов, периваскулярным отеком. В разных областях головного мозга часто выявляются очаги некроза. Нейроны коры, ядер гипоталамуса и мозжечка находятся в состоянии острого набухания с тотальным хроматолизом, вплоть до образования клеток-теней, резко снижается число клеточных элементов в верхних слоях коры. Нередко обнаруживается церебральная и мозжечковая дегенерация, которая является основой развития деменции и атаксии у больных алкоголизмом. В 50-60% случаев гибель таких больных связана с развитием отека головного мозга или тяжелых расстройств кровообращения. Таким образом, синдром отмены этанола может выступать в качестве самостоятельного фактора повреждения мозга и являться причиной смерти больных алкоголизмом.

Феномен острого повреждения мозга при ААС развивается, как правило, у лиц судорожным синдромом. Обнаружена положительная корреляция между частотой предшествующих эпизодов синдрома отмены, атрофией коры и расширением желудочков мозга.

На сегодняшний день существуют три гипотезы, трактующие патогенез абстинентного повреждения мозга. Согласно первой, адаптация мембран к этанолу сопровождается увеличением числа вольт-зависимых L-каналов на мембранах возбудимых клеток, через которые Ca^{2+} поступает в клетку при деполяризации мембраны. После прекращения поступления алкоголя в организм элиминация этанола происходит быстрее, чем нормализуется число L-каналов. В этих условиях увеличенный вход Ca^{2+} приводит к значительному увеличению уровня внутриклеточного Ca^{2+} , который вызывает повреждение клеток в результате активации кальцийзависимых протеаз и липаз, а также разрушение инозитолфосфолипидов при деполяризации мембран. Механизм развития синдрома отмены этанола и связанного с ним повреждения мозга рассматривается также с позиции изменения числа NMDA (N-метил-D-аспарат) рецепторов, которые являются подтипом рецепторов возбуждающего медиатора глицина. При хронической алкогольной интоксикации развивается адаптивная реакция, которая заключается в увеличении числа NMDA рецепторов на постсинаптических мембранах нейронов. Это увеличение численности рецепторов вызывает более выраженную реакцию нейронов на глицин и появлению нейротоксического эффекта, как это имеет место при введении больших доз глицина. Избыточная стимуляция NMDA рецепторов приводит к увеличению тока ионов Ca^{2+} в клетку и запуску механизмов клеточного повреждения, описанных выше. Третья гипотеза связывает повреждение мозга при синдроме отмены этанола с гипоксией, которая возникает в результате неадекватности церебрального кровотока метаболическим потребностям гипperfункционирующих нейронов в периоды их судорожной активности.

Постинтоксикационная артериальная гипертензия возникает у большинства больных алкоголизмом при ААС и здоровых людей при ПС. Она имеет, как правило, транзиторный характер и исчезает по мере нормализации общего самочувствия, не требуя применения гипотензивных средств. Значительно более выраженная гипертензия развивается у лиц, страдающих артериальной гипертонией различного генеза. Нередко у таких больных в постинтоксикационный период возникает гипертонический криз, который может стать причиной острых нарушений мозгового кровообращения.

Повышение артериального давления после выхода из алкогольной интоксикации связано с усиленным высвобождением катехоламинов, глюкокортикоидов, активацией ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы и нарушением водно-электролитного баланса.

Глава 7. Состояние иммунитета у больных алкоголизмом и наркоманиями

Н.Б.Гамалея, Т.Л.Наумова

Среди наиболее частых причин заболеваемости и смертности у больных алкоголизмом и наркоманиями можно назвать тяжелые инфекции, которые, в свою очередь, являются следствием нарушений функций иммунитета. Ослабление иммунитета приводит также к увеличению частоты возникновения у этого контингента опухолей, развитию аутоиммунных заболеваний, нарушению регенерации тканей. Изучение состояния иммунитета у наркологических больных имеет большое значение для включения в терапевтические программы иммунокорректоров и может способствовать проведению специфической иммунодиагностики.

Злоупотребление алкоголем, алкоголизм и нарушения функций иммунной системы

Вредоносное действие чрезмерного употребления алкоголя на состояние здоровья человека описано давно, включая, прежде всего, повреждения печени и высокие показатели заболеваемости и смертности от инфекционных заболеваний - таких, как пневмония и т.д. Многочисленные клинические и экспериментальные исследования позволили установить причину повышенной частоты инфекционных заболеваний у лиц, злоупотребляющих алкоголем, - это иммунодефицит. Имеются также достаточные основания полагать, что алкогольные поражения органов, например, алкогольные заболевания печени, отчасти обусловлены или обостряются в результате развития аутоиммунных процессов, запускаемых при злоупотреблении алкоголем.

Заболевания, обусловленные возникновением иммунодефицита. Еще в начале XX века было замечено, что больные алкоголизмом умирают от *пневмонии* более чем в два раза чаще, чем остальное население. Высокий уровень заболеваемости пневмонией, причем тяжелыми ее формами, сохраняется и в наши дни, несмотря на применение антибиотиков, и лица, злоупотребляющие алкоголем, по-прежнему более подвержены заболеванию бактериальной пневмонией, чем непьющие люди. Этот вывод подтвержден большим числом клинических исследований (см. обзор R.T.Cook, 1998). Было показано также, что высокий процент больных пневмонией злоупотребляет алкоголем. Лица, злоупотребляющие алкоголем, более чувствительны и к ряду других инфекций, включая *септицемию*. В некоторых случаях генерализация инфекции возникает вследствие способности возбудителей пневмонии проникать в кровяное русло. Генерализации инфекции у алкоголиков способствует также наличие в организме других источников инфекции (болезни мочеполового тракта, бактериальный перитонит, инфекции желчевыводящих путей).

У больных алкоголизмом повышена частота заболеваемости *туберкулезом*, которая составляет 16%, но может повышаться до 35% и бо-

лее (по данным Центра по борьбе с болезнями США - R.T.Cook, 1998). При наблюдении в течение многих лет за контингентами лиц, злоупотребляющих наркотиками и алкоголем, было установлено, что туберкулез встречается у них в 15-200 раз чаще, чем в контрольных популяциях. В последние годы повышенная заболеваемость и смертность от туберкулеза в этих контингентах сохраняются, что составляет большую проблему для общества, особенно в связи с появлением лекарственно устойчивых штаммов возбудителя этой болезни.

На вопросы, повышает ли прием алкоголя восприимчивость к ВИЧ-инфекции в момент заражения и повышает ли употребление алкоголя инфицированными лицами риск прогрессирования у них бессимптомной инфекции с формированием СПИДа и глубокого иммунодефицита, в настоящее время нет однозначного ответа. Одна группа исследователей сообщила об ускоренном размножении ВИЧ после того, как доноры клеток употребили алкоголь. Другие специалисты не обнаружили достоверного влияния однократного приема алкоголя на репликацию ВИЧ (R.T.Cook, 1998). При обследовании на протяжении 5 лет группы ВИЧ-инфицированных больных, употреблявших наркотики внутривенно, было обнаружено, что повреждение субпопуляций Т-клеток выражено сильнее среди сильно пьющих, чем у непьющих или слабо пьющих.

Появление тестов на антитела к вирусам гепатитов В (HBV) и С (HCV) способствовало интересу к выяснению возможной роли этих вирусов в возникновении алкогольного цирроза. По данным современных исследований, в которых было исключено влияние факторов риска заражения HBV и HCV, не связанных с употреблением алкоголя, среди "чистых" алкоголиков не отмечается повышения частоты встречаемости HBV; однако HCV выявляется у них приблизительно на 10% чаще. Важным фактом является обнаружение у лиц, злоупотребляющих алкоголем, вирусов HBV или HCV в 10-50% случаев, по данным различных исследователей (R.T.Cook, 1998). Эти больные одновременно страдают от двух заболеваний (алкоголизм и вирусный гепатит), которые могут оказывать аддитивное или синергическое действие на развитие поражения печени. К тому же, оба указанных состояния влияют на иммунную систему с развитием иммунодефицита или аутоиммунных расстройств. У больных алкоголизмом повышена также частота встречаемости и некоторых других инфекций (абсцесс легкого, эмпиема, спонтанный бактериальный перитонит, дифтерия, менингит и др.).

Заболевания с аутоиммунным компонентом. Серьезным осложнением хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) является развитие *алкогольного поражения печени* с последующей печеночной недостаточностью. При алкогольном гепатите функциональные печеночные тесты указывают на некроз клеток печени и наличие острого воспалительного процесса. Гистологическое исследование печени выявляет в дополнение к гибели печеночных клеток инфильтрацию клеток иммунной системы, иногда весьма значительную. О роли данной системы в поражении печени у таких больных свидетельствуют два клинических

факта. Во-первых, состояние больных с алкогольным гепатитом часто продолжает ухудшаться в течение одной - нескольких недель после прекращения приема алкоголя, указывая на то, что патологический процесс в этот период не связан с действием алкоголя. Во-вторых, если больные алкоголизмом, излечившиеся от алкогольного гепатита, снова начинают пить, то у них, как правило, возникают новые обострения гепатита, причем эти обострения проходят более тяжело и развиваются при употреблении меньших количеств спиртного, чем раньше. Эти наблюдения свидетельствуют об аутоиммунном процессе, при котором возникает иммунная реакция на какой-либо субстрат собственной печени. При повторном употреблении алкоголя эта реакция усиливается.

Гуморальный иммунитет. Больные алкоголизмом характеризуются значительным повышением уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови (R.T.Cook, 1998). Могут быть повышены иммуноглобулины всех основных классов: A (IgA), G (IgG) и M (IgM). Как правило, IgA повышены как у больных алкоголизмом без поражения печени, так и у больных с алкогольным поражением печени, тогда как уровень IgG повышен только у больных с алкогольным гепатитом. В свою очередь, IgM повышается только у больных с активным алкогольным гепатитом. Кроме того, у больных алкоголизмом часто обнаруживают отложения IgA в тканях, особенно в коже, печени и почках. Принято считать, что повышение уровня антител того или иного класса иммуноглобулинов связано с развитием специфического иммунитета (как, например, при успешной вакцинации). Однако у больных алкоголизмом значительное повышение уровня иммуноглобулинов часто сочетается с иммунодефицитом. Полагают, что отмеченное повышение является следствием нарушенной регуляции выработки антител и/или отражением аутоиммунных процессов. Это предположение было подкреплено фактами обнаружения аутоантител к большому ряду тканей и молекул. Показано, например, что ХАИ сопровождается усиленной продукцией антител к антигенам головного мозга и печени (Н.Б.Гамалея, 1990), к сывороточным антигенам, в частности, альбумину (Гамалея и соавт., 1997) и нейромедиаторам (Л.А.Башарова, 1992; С.И.Тронников, 1994), пищевым антигенам (К.Д.Плецитый, Т.В.Давыдова, 1989). Следствием повышения уровня аутоантител может быть отмеченное у больных алкоголизмом повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов - ЦИК (Гамалея, 1990).

У больных алкоголизмом был отмечен также важный факт - повышение уровня антител к белкам, измененным реактогенным продуктом метаболизма этанола в организме - ацетальдегидом. Обнаружены, в частности, антитела к модифицированному ацетальдегидом гемоглобину (S.Worrall et al., 1990) и модифицированному альбумину (Гамалея и соавт., 2000). Уровень антител класса А к модифицированному ацетальдегидом сывороточному альбумину человека был положен нами в основу разработки иммунодиагностики хронической алкогольной интоксикации (Гамалея и др. 1999).

Роль ацетальдегидных аддуктов и антител к ним в патогенезе алкогольного поражения печени и других органов. К настоящему

Время накопилось уже достаточно много данных в пользу участия иммунных механизмов в патогенезе алкогольного поражения печени. В организме этанол метаболизируется при участии алкогольдегидрогеназы и цитохрома P450 с образованием ацетальдегида. In vivo ацетальдегид образует стабильные N-этил-лизиновые конъюгаты (аддукты) с различными белками организма, в том числе белками, расположенными внутриклеточно: гемоглобином, цитохромами P450E1 и P4503A и печеночным белком с молекулярным весом 37 КД. Вслед за употреблением этанола в сыворотке крови появляются специфические антитела, титр которых коррелирует с тяжестью поражения печени. Антитела к ацетальдегидному аддукту цитохрома P450E1 обнаружены более чем у 85% больных алкогольным циррозом печени (P.Clot et al., 1996).

С помощью антител к ацетальдегидным аддуктам было доказано появление таких аддуктов в печени экспериментальных животных после потребления этанола, а также в культуре гепатоцитов крысы, обработанных этанолом (H.Yokoуama et al., 1993). Более того, с помощью различных методов было показано, что в результате длительного потребления животными этанола в цитозоле и митохондриях печени появляются ацетальдегидные аддукты (AA), а также образуются аддукты ацетальдегида и плазматической мембраны печени. Отчасти подтвердили роль AA в патогенезе алкогольного гепатита эксперименты по иммунизации животных такими аддуктами (H.Yokoуama et al., 1993). Морских свинок иммунизировали аддуктами гемоглобина и ацетальдегида и одновременно их поили этанолом в течение 40 дней. В результате у животных развился некроз печени с инфильтрацией мононуклеарных клеток в печеночных дольках. В тяжелых случаях наблюдалось образование лимфоидных фолликулов. Отмеченные изменения сопровождались повышением активности АсАТ и ЛДГ в сыворотке крови, а также титров циркулирующих антител к ацетальдегидным аддуктам. В контрольных экспериментах, когда проводили иммунизацию немодифицированным гемоглобином, наблюдали лишь жировые изменения печени, а в случае иммунизации аддуктами, не сопровождавшейся потреблением этанола, в печени отмечали лишь минимальные воспалительные изменения. Лимфоциты периферической крови, полученные от животных с развившимся гепатитом, стимулировались AA в значительно большей степени, чем лимфоциты от контрольных животных. По морфопатологической картине полученный у иммунизированных животных экспериментальный гепатит был скорее похож на аутоиммунный или вирусный, чем на алкогольный.

Проведенные исследования не объясняют в полной мере патогенез алкогольного поражения печени у человека, однако они четко показывают, что при определенных условиях иммунологическая реакция против AA может приводить к повреждению печени. Одним из возможных механизмов повреждения печени антителами к AA белков, в частности, сывороточного альбумина, может быть перекрестное реагирование таких антител с аддуктом ацетальдегида и фосфатидилэтаноламина, встроенным в фосфолипидный слой поверхностной мембраны гепато-

цитов. Вслед за этим взаимодействием комплекс антитело-антиген может привлечь и активировать макрофаги, а также присоединить компонент, в результате чего последует лизис клеток. Другой возможный механизм гепатотоксичности может быть связан с антителами к АА коллагена, которые обнаруживаются в сыворотке крови больных гепатитом алкогольного и неалкогольного генеза. О роли этих антител в повреждении печени свидетельствует корреляция их уровня с выраженностью воспаления и активностью АсАТ и гамма-глутамилтранспептидазы.

Помимо белков печени, АА могут также образовываться с цитозольными белками сердечной мышцы. У больных алкогольной кардиомиопатией антитела к таким аддуктам были обнаружены в 33% случаев, тогда как в контрольной группе (лица без заболевания сердца или с заболеванием сердца неалкогольного генеза), а также у лиц с алкогольным заболеванием печени - лишь в 3% (A.A.Harcombe et al., 1995). Наличие подобных антител может быть использовано в диагностике поражений сердца, а также свидетельствовать об их роли в патогенезе подобных поражений.

Результаты, полученные в работах с аддуктами и антителами к ним, а также обнаружение способности таких антител проявлять клеточную цитотоксичность являются большим шагом вперед в понимании механизмов возникновения аутоиммунных реакций и повреждения тканей под влиянием алкоголя. Они дают возможное объяснение факту утяжеления проявлений клиники алкогольного гепатита при последующих обострениях и объясняют прогрессирование тканевого поражения печени в течение некоторого периода времени после прекращения приема алкоголя.

Клеточный иммунитет. Другой составной частью иммунологической реактивности организма является опосредованный клетками иммунитет, при котором эффекторная функция иммунного ответа осуществляется лимфоцитами. О нарушении клеточного иммунитета у больных алкоголизмом свидетельствует тесная связь, существующая между алкоголизмом и заболеваемостью туберкулезом и некоторыми опухолевыми заболеваниями, при которых, как известно, в первую очередь изменяется функция Т-лимфоцитов (Плецитый, Давыдова, 1989). Т-клетки осуществляют эффекторный механизм защиты от микроорганизмов и опухолей, а также взаимодействуют с В-лимфоцитами, вырабатывающими антитела к комплексным белковым антигенам. Результатом такого взаимодействия является синтез Т-зависимых антител, главным образом, IgG. Взаимодействие иммунокомпетентных клеток осуществляется с помощью цитокинов. Это Т-клеточные факторы роста (ИЛ-2 и ИЛ-4), факторы, взаимодействующие с В-клетками (ИЛ-2, 4, 5, 6 и 7), а также цитокины, активирующие мононуклеарные фагоциты, убивающие опухолевые клетки и внутриклеточные микроорганизмы (интерфероны).

У больных алкоголизмом описаны множественные нарушения клеточного иммунитета - такие, как снижение кожной реактивности (*гиперчувствительности замедленного типа* - ГЗТ) на туберкулин и антигены грибов, снижение количества Т-лимфоцитов, главным образом, за счет субпопуляции Т-хелперов при нормальном уровне Т-супрессоров (что при-

водит к уменьшению индекса ТхДс), и В-лимфоцитов. Оценка функциональной активности изолированных лимфоцитов в виде пролиферативной реакции (реакция бласттрансформации) в ответ на стимуляцию *in vitro* различными митогенами выявила значительное снижение этой реакции в случае лимфоцитов от больных алкоголизмом в сравнении с лимфоцитами от лиц, не злоупотребляющих алкоголем. В проведенных нами исследованиях также показано, что у больных алкоголизмом без выраженного поражения печени в состоянии алкогольного абстинентного синдрома (ААС) наблюдалось достоверное снижение в сравнении с группой здоровых доноров крови как спонтанной (не стимулированной), так и митоген-стимулированной пролиферации лимфоцитов периферической крови *in vitro* (Гамалея и др., 1994). Следует подчеркнуть, что пролиферативный ответ лимфоцитов на митогены рассматривается как модель *in vitro* пролиферативной экспансии клеток, происходящей под влиянием антигенов *in vivo*. Наиболее стойким изменением, наблюдавшимся в течение 24 дней после поступления больных в стационар в состоянии ААС, было снижение функциональной активности *Т-лимфоцитов (хелперов и супрессоров)*. У больных алкоголизмом нами было впервые отмечено изменение временных параметров активности Т- и В-клеток, свидетельствующее о возможных нарушениях в системе регуляции этой активности, что, в свою очередь, может приводить к изменению кооперативного взаимодействия клеток в процессе иммунного ответа (Гамалея и др., 2000). У больных алкоголизмом в ремиссии, прошедших стационарное противоалкогольное лечение и не употреблявших алкоголь в течение 60 дней, наблюдалось восстановление пролиферативной активности В-лимфоцитов, тогда как активность Т-лимфоцитов (как хелперов, так и супрессоров) сохранялась на низком уровне.

У больных алкоголизмом без поражения печени выявляется, как правило, нормальное содержание лимфоцитов в периферической крови, тогда как больные с одновременным поражением печени характеризуются различными отклонениями, зависящими от стадии и тяжести этого заболевания. При алкогольном поражении печени на поздних стадиях цирроза наблюдается лимфопения, а на более ранних стадиях - в клинике алкогольного гепатита - отмечается незначительное снижение числа лимфоцитов, которое возвращается к нормальным значениям через несколько недель после выздоровления. Нарушение иммунной функции может сопровождаться изменениями процентного содержания различных типов (субпопуляций) лимфоцитов или изменениями экспрессии определенных маркеров клеточной поверхности лимфоцитов. Установлено, что у больных алкоголизмом соотношение Т-клеток, несущих маркер CD4+ ("клетки-хелперы"), к Т-клеткам, несущим маркер CD8+ ("цитотоксические" и "супрессорные клетки"), нормальное или слегка повышено, что резко отличает их от больных СПИДом, у которых отмечается выраженное снижение соотношения CD4/CD8.

Изменения экспрессии различных молекул на поверхности Т-клеток у больных алкоголизмом выражаются в повышении процентного содер-

жания клеток, имеющих молекулу гистосовместимости МНС-И, а также в изменении белков адгезии. Эти изменения, вместе взятые, свидетельствуют об "устойчивой активации" Т-клеток. Активация Т-клеток может наблюдаться в течение продолжительного времени после прекращения приема алкоголя, однако смысл такой длительной активации еще не совсем понятен (Cook, 1998).

Содержание В-клеток (лимфоциты, продуцирующие антитела) у больных алкоголизмом без поражения печени нормальное или незначительно сниженное, тогда как у больных с алкогольным поражением печени их число снижено значительно, несмотря на то, что они продуцируют ненормально большое количество иммуноглобулинов. Субпопуляционный состав В-клеток также изменяется, хотя эти изменения не столь продолжительны, как в случае Т-клеток. Изменения функциональных и морфологических характеристик Т- и В-клеток являются основой для возникновения нарушений процессов их взаимодействия, что важно для понимания механизмов неадекватной продукции иммуноглобулинов и других дефектов иммунной регуляции у больных алкоголизмом. Что касается лимфоцитов, известных как *естественные киллерные клетки (ЕКК)*, то их число и функциональная активность у больных алкоголизмом без поражения печени не отличаются от нормы при условии воздержания от приема алкоголя в течение двух недель и более. У больных стеатозом или лиц, недавно употребивших алкоголь, активность ЕКК может быть повышена. Активность ЕКК у больных алкоголизмом повышается, несмотря на такие факторы, как курение и недостаточное питание, которые, как правило, угнетают активность ЕКК. Однако у больных с алкогольным поражением печени число и активность ЕКК значительно снижены (Cook, 1998). По данным проведенного нами исследования, цитотоксическая активность ЕКК у больных алкоголизмом достоверно повышена в острой фазе абстинентного синдрома и возвращается к норме в состоянии ремиссии (Гамалея и др., 1994).

Нейтрофилы - белые кровяные клетки, образующие первый фронт защиты от бактерий, однако реагирующие также на неспецифическое повреждение тканей организма. При алкогольном гепатите число этих клеток в крови часто возрастает, а при микроскопическом исследовании печени выявляется ее инфильтрация нейтрофилами. Поскольку эти клетки обычно выделяют мощные ферменты, повреждающие ткань, то повышенный приток нейтрофилов к печени у лиц, злоупотребляющих алкоголем, может быть одним из возможных механизмов ее повреждения. У некоторых больных алкоголизмом на поздних стадиях заболевания отмечается существенное снижение числа нейтрофилов в крови - вероятно, вследствие угнетения костного мозга, что вносит дополнительный вклад в формирование иммуносупрессии. Среди других изменений нейтрофилов у больных алкоголизмом описано снижение их миграции в область воспаления вследствие ослабления хемотаксиса, уменьшение способности прилипать к стенкам сосудов, снижение фагоцитарной активности, а также внутриклеточного киллинга бактерий (Cook, 1998). У лиц с алкоголь-

ным циррозом хемотаксис нейтрофилов нарушен даже в отсутствие этанола в крови или недавнего приема алкоголя. Способность *моноцитов и макрофагов* фагоцитировать бактерии и вырабатывать токсичные для них вещества снижается при действии на клетки алкоголя *in vitro* и у больных алкоголизмом *in vivo*. Неспособность лейкоцитов прилипать к стенкам капилляров может привести к нарушению диапедеза через стенки сосудов к месту травмы, тогда как нарушение фагоцитоза и внутриклеточного киллинга бактерий отчасти объясняет снижение у больных алкоголизмом способности локализовать инфекцию, особенно если она вызвана инкапсулированными микроорганизмами.

В экспериментах на животных подтверждено развитие иммуносупрессии под влиянием алкоголя. Так, у мышей породы C57/Bl6 даже кратковременное введение высоких доз этанола в пищевой рацион вызывало угнетение фагоцитарной активности макрофагов и снижение их количественного уровня, а также уменьшение количества Т-лимфоцитов, в основном за счет субпопуляции Т-супрессоров с одновременным повышением субпопуляции Т-хелперов, и падение числа В-лимфоцитов. У крыс этанол в дозах, вызывающих зависимость, приводил к уменьшению общего количества лимфоцитов (при повышении числа гранулоцитов) и к резкому угнетению пролиферативного ответа Т- и В-лимфоцитов на стимуляцию их митогенами. В эксперименте на белых беспородных крысах, проведенном Т.А.Наумовой, было показано, что хроническая алкоголизация и последующий абстинентный период сопровождаются отчетливыми сдвигами иммуноцитогаммы: в период интоксикации выявлен дефицит Т-супрессоров, а в абстинентном периоде - дефицит Т-хелперов и естественных киллеров (ЕКК). Поскольку одна из важнейших функций Т-супрессоров - запрет (т.е. уничтожение) клонов клеток, синтезирующих антитела к собственным антигенам организма, то дефицит этих клеток в период алкогольной интоксикации чреват опасностью развития в это время аутоиммунных осложнений. Дефицит в абстинентном периоде Т-хелперов - ключевых клеток специфического иммунного ответа, индуцирующих с помощью выработки многочисленных цитокинов работу всех остальных звеньев специфической иммунной реакции, а также ЕКК, ответственных за уничтожение клеток организма, пораженных вирусом или подвергшихся злокачественному перерождению, создает высокий риск формирования инфекционных осложнений и способствует канцерогенезу.

Медиаторы иммунитета - цитокины. Одним из наиболее важных достижений иммунологии последних лет является обнаружение обширной сети регуляторных белковых молекул, названных *цитокинами*. Многие виды этих белков секретируются клетками иммунной системы, а изменение их соотношения оказывает выраженное влияние на функцию иммунных клеток. Показано, что алкоголь влияет на выработку некоторых из этих молекул. Обзор результатов их исследования, включая данные о повышении уровня таких цитокинов, как интерлейкин (ИЛ-1), ИЛ-6, ИЛ-8 и фактор некроза опухолей (ФНО)-а, у больных алкогольным поражени-

ем печени, представлен в работе С. McClain et al. (1993). Кажется очевидным, что у этих больных моноциты крови и фиксированные макрофаги, как, например, клетки Купфера в печени, образуют избыточное количество провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α . Кроме того, эти моноциты оказываются более чувствительными к стимуляции липополисахаридом (ЛПС), который также побуждает их к секреции ФНО- α . Поскольку ФНО- α токсичен для многих клеток, вызывая их апоптоз, кажется возможным, что избыточная секреция этого цитокина моноцитами и купферовскими клетками вносит свой вклад в гибель клеток печени. В соответствии с данной гипотезой у больных с острым алкогольным гепатитом прогноз хуже в случае значительного повышения уровня ФНО- α в сыворотке крови. Показано, что моноциты от больных алкоголизмом образуют меньше ИЛ-10, чем клетки от здоровых, и поэтому они не могут угнетать избыточное образование такого провоспалительного цитокина, как ФНО- α . Однако в легких секреция провоспалительных цитокинов альвеолярными макрофагами, стимулированными ЛПС, оказывается сниженной у многих больных алкоголизмом, что приводит к повышению их восприимчивости к пневмонии.

Представляет также интерес повышение уровня ИЛ-8 при алкоголизме, поскольку этот цитокин вызывает увеличение числа нейтрофилов, усиливает их метаболизм и хемотаксис. Уровень ИЛ-8 возрастает у больных алкогольным гепатитом, а поскольку он также секретируется печенью, то это обстоятельство может отчасти обуславливать усиление инфильтрации печени нейтрофилами при гепатите. Показано также, что острое воздействие алкоголя на изолированные моноциты человека приводит к стимуляции выработки ими ИЛ-10 вместо ИЛ-12 и ФНО- α . Это имеет большое значение для выраженности иммунитета, так как ИЛ-10 угнетает некоторые клеточные иммунные реакции, инициация и продолжение которых зависят от ИЛ-12.

Высказано предположение, что нарушения иммунитета, наблюдаемые при алкоголизме, связаны с изменением равновесия между активностью Th 1- и Th2-хелперных клеток в сторону преобладания функциональной активности Th2-клеток. Это предположение сделано на основании данных об обнаружении у лиц, злоупотребляющих алкоголем, повышенного уровня иммуноглобулинов и иммунодефицита. Реакции с участием Th1-клеток являются преимущественно клеточными и наиболее выражены стимулируются ИЛ-12 и γ -интерфероном; тогда как реакции с участием Th2-клеток являются преимущественно гуморальными (опосредованы антителами) и наиболее эффективно стимулируются ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10. Иммунные ответы, регулируемые обоими типами хелперных клеток, зависят от активности антиген-презентирующих клеток. Становится все более очевидным, что сдвиг равновесия между двумя видами хелперных клеток в какую-либо сторону приводит к развитию иммунологического заболевания. Аутоиммунные состояния часто характеризуются избытком Th1-реакций, тогда как иммунный дефицит и аллергические расстройства возникают при преобладании Th2-реакций

(Cook, 1998). В экспериментах на мышах доказано, что потребление алкоголя приводит к нарушению клеточных реакций, опосредованных Т_H1, тогда как антительные реакции, опосредованные Т_H2, не изменяются или усиливаются (C.Waltenbaugh et al., 1998). На мышах, иммунизированных Т-клеточными рецепторами, было также показано, что алкоголь оказывает непосредственное влияние на презентрующие клетки, которые, в свою очередь, определяют, какой характер ответа (опосредованный Т_H1 или Т_H2) будет доминировать.

Перспективы коррекции нарушений иммунной системы у больных алкоголизмом. Целями иммунокоррекции могут быть восстановление равновесия Т_H1/Т_H2-клеток, снижение выраженности аутоиммунного процесса, повышение активности клеток иммунной системы. Существует ряд способов восстановления равновесия цитокинов, среди которых можно упомянуть: введение антител к определенным цитокинам или растворимых рецепторов цитокинов (для абсорбции избыточных цитокинов без стимуляции каких-либо клеток); введение антагонистов цитокиновых рецепторов; применение лекарственных препаратов, которые блокируют выработку цитокинов или специфические реакции; введение антагонистов молекул адгезии и др. (Cook, 1998). Многие исследователи искали способы лечения алкогольного гепатита или пневмонии. Предпринимались попытки применения колониестимулирующего фактора гранулоцитов (КСФГ) для повышения числа нейтрофилов и улучшения их функциональной активности - как в эксперименте на крысах, длительно получавших этанол, так и у больных алкоголизмом (E.W.Grimsley, 1995).

В случае подтверждения роли сдвига равновесия между Т_H1 - и Т_H2-хелперными клетками в возникновении иммунологических нарушений при хронической алкогольной интоксикации важно найти пути коррекции имеющегося дисбаланса. В экспериментах показано, что 10-дневное потребление этанола крысами приводит к снижению клеточного иммунитета (гиперчувствительность замедленного типа, функция Т_H1), тогда как некоторые функции Т_H2 не изменяются. Введение таким животным ИЛ-12 быстро восстанавливало реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) и способность выделенных лимфоцитов синтезировать у-интерферон - критический цитокин для функционирования Т_H1. Эти результаты подтверждены экспериментами на мышах (Waltenbaugh et al., 1998). Потребление этанола угнетало связанное с Т_H1-клетками образование ИЛ-12 и цитокина у-интерферона, а также ГЗТ. Однократная внутривенная инъекция 100 нг рекомбинантного ИЛ-12 восстанавливала у потребляющих алкоголь мышей как уровень у-интерферона, так и реакции ГЗТ. Добавление экзогенного рекомбинантного ИЛ-12 в совместную культуру антиген-презентирующих клеток от этанол-потребляющих мышей и Т-клеток от этанол-неупотребляющих мышей восстанавливало способность Т_H1-клеток вырабатывать у-интерферон в ответ на антиген (J.D.Peterson et al., 1998). Более прямой способ усиления активности Т_H1 изучен на крысах путем интратрахеального введения гена у-интерферона в аденовирус-

ном векторе. Результатом явилось усиление продукции у-интерферона легкими, усиление притока нейтрофилов в легкие, снижение выживаемости бактерий и блокирование эффектов острого введения алкоголя на эти параметры (Cook et al., 1998).

Одним из путей повышения активности Т- и В-лимфоцитов является лечение больных отечественными иммуномодулирующими препаратами - тактивином и миелопидом. Положительные результаты лечения тактивином больных алкоголизмом описаны в работе Гамалея и соавт. (2000). Тактивин - препарат полипептидной природы, получаемый из тимуса крупного рогатого скота и обладающий иммуномодулирующими свойствами. При иммунодефицитных состояниях он нормализует количественные и функциональные показатели Т-системы иммунитета, стимулирует продукцию лимфокинов, восстанавливает активность Т-киллеров, функциональную активность стволовых гемопоэтических клеток и нормализует ряд других показателей, характеризующих напряженность Т-клеточного иммунитета (Гамалея и соавт., 1994). При соединении к традиционному комплексу лечения больных тактивина (подкожные инъекции по 1,0 мл препарата 1 раз в день утром натошак в течение 7 дней и затем - по 1 инъекции в неделю вплоть до выписки из стационара) благотворно сказывалось на показателях активности Т-лимфоцитов. Прием тактивина приводил к достоверному повышению ФГА- и Кон А-стимулированной пролиферативной активности лимфоцитов периферической крови, что свидетельствовало о частичной нормализации функциональной активности Т-клеток (хелперов и супрессоров соответственно). Уровень МЛ-стимулированной активности В-лимфоцитов после проведения курса лечения тактивином возрастал несколько в большей степени, чем без добавления иммуномодулятора, однако оставался существенно ниже контрольного. Цитотоксическая активность ЕКК в результате лечения тактивином достигала верхних границ нормы. После проведения курса лечения восстанавливались такие нарушенные временные параметры пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на митогены, стимулирующие Т-клетки (ФГА и Кон А) и В-клетки (МЛ), что, в свою очередь, могло способствовать нормализации иммунного ответа.

Таким образом, наиболее стойкими изменениями иммунитета у больных алкоголизмом, которые наблюдаются в течение трех и более недель после поступления их в стационар с ААС, являются снижение функциональной активности Т-лимфоцитов (хелперов и супрессоров), а также изменения временных параметров активности Т- и В-клеток, поддающиеся купированию тактивином. Однако короткого курса лечения тактивином явно не достаточно для полного восстановления функциональной активности лимфоцитов. Целесообразно, по-видимому, проводить более длительные курсы лечения этим иммуномодулятором, а также, возможно сочетать его с приемом миелопида. По мере нормализации иммунного статуса наблюдалась отчетливая клиническая компенсация состояния больных (И.Д. Даренский, Н.Б. Гамалея, 1995; Гамалея и соавт., 2000).

В дополнение к специфическим видам терапии в эксперименте были также предприняты попытки улучшить общий белковый баланс и метаболический статус недокормленных алкоголизированных крыс путем гормональной терапии инсулиноподобным фактором роста-1 или гормоном роста. Эти факторы улучшали показатели обмена и некоторые показатели иммунитета (C.L.Mendenhall et al., 1997).

Злоупотребление наркотиками, наркомании и нарушения функций иммунной системы

Заболевания, сопутствующие и обусловленные введением наркотиков и возникающим при этом иммунодефицитом. В последние годы во всем мире отмечено повышение интереса к изучению иммунного статуса лиц, употребляющих наркотики, поскольку они представляют собой основную группу риска заболевания СПИДом, получающего все большее распространение. Ниже представлены основные результаты, накопленные к настоящему времени в области изучения влияния наркотических веществ на состояние иммунной системы у человека. С учетом структуры употребления наркотиков в нашей стране приводится, главным образом, описание иммунологических эффектов опиатов.

Статистическими исследованиями установлено, что у лиц, употребляющих наркотики внутривенно, достоверно чаще встречаются инфекционные заболевания по сравнению с контрольной группой лиц, не употребляющих наркотики (C.R.Horsburgh et al., 1989). В большой степени это явление обусловлено гепатитом. У лиц, употребляющих наркотики, также достоверно чаще встречаются эндокардит, диссеминированная гонококковая инфекция, туберкулез, тогда как абсцессы встречаются с обычной частотой. Частота инфекций у лиц, инъектирующих героин, была выше, чем у лиц, вводящих внутривенно другие наркотики. Таким образом, повышенная частота инфекций у больных героиновой наркоманией не связана с использованием ими игл, а обусловлена иммунодефицитом. Возникновение у таких пациентов инфекций, вызываемых оппортунистическими патогенами, свидетельствует о сопутствующем инфицировании ВИЧ. Наиболее характерным сопутствующим заболеванием у героиновых наркоманов является гепатит, который может быть вызван вирусами гепатита В, С, D, G, злоупотреблением алкоголем, а также содержащимися в препаратах наркотиков примесями. Часто встречаются грибковые заболевания, вызываемые, в первую очередь, *C. albicans*. Среди этих больных, особенно вводящих наркотик подкожно, отмечают эпидемию раневого ботулизма, не связанного с большими травмами (S.B.Werner et al., 2000).

В последнее время среди лиц, употребляющих наркотики, широкое распространение получил СПИД. Поданным различных авторов, частота встречаемости туберкулеза и ВИЧ-инфекции среди лиц, практикующих внутривенное введение наркотиков, колеблется в диапазонах 27,3-59%, и 29-36% соответственно. Одновременно обе инфекции обнаружены в 88,9% случаев (J.Portilla et al., 2001). Главным фактором риска возникно-

вения туберкулеза является предшествовавшее тюремное заключение. Возникновение ВИЧ-инфекции коррелирует с длительностью злоупотребления героина, особенно при длительности свыше 11 лет. У лиц, практикующих внутривенное введение наркотиков, в основном героина, гепатит С отмечен в 76-96% случаев (Portilla et al., 2001; F.Tennant, 2001), а инфицирование вирусом гепатита G - в 35% случаев. Вирус гепатита В был обнаружен у 73% лиц, употребляющих героин не менее двух лет (T.Steffen et al., 2001). Вирусы других гепатитов (А и D) имеют относительно меньшее значение у лиц, употребляющих героин внутривенно.

СПИД, несомненно, существовал определенный период времени и до его открытия специалистами. Вследствие этого данные о состоянии иммунитета у наркоманов, полученные в середине 70-х - начале 80-х годов, не являются достаточно убедительными, поскольку они могут характеризовать эффекты действия вируса иммунодефицита, не открытого еще к тому времени, а не нарушения, вызванные непосредственно приемом наркотика. Работы последних лет лишены этого недостатка, поскольку проведение анализа на заражение вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) стало обязательным при обследовании данного контингента.

Гуморальный иммунитет. В работах конца 60-х - начала 70-х годов появились сообщения об изменении ряда серологических реакций у больных наркоманией. В частности, было отмечено, что при постановке реакций связывания комплемента сыворотки героиновых наркоманов примерно в 20% случаев давали ложноположительные реакции в биологических тестах на сифилис и в 6-16% случаев проявляли положительную реакцию в отношении Ку-лихорадки. В дальнейшем было показано, что сыворотки таких лиц неспецифически реагировали и в более широком спектре серологических тестов. Неспецифические серологические реакции обычно характерны для аутоиммунных расстройств и инфекционных заболеваний, при которых наблюдается гипергаммаглобулинемия.

Действительно, состояние гипергаммаглобулинемии у лиц, употреблявших героин, отмечено в большинстве исследований. По данным ряда работ, для героиновых наркоманов более характерно повышение уровней IgM при относительно неизменных уровнях IgG, IgA, IgD и IgE (R.E.Biagini et al., 1991). По нашим данным (Гамалея, 1990) у больных опиоидной наркоманией, употреблявших кустарно приготовленные препараты из мака, повышение уровня IgM отмечалось в 76% случаев, IgG - в 41%, IgA - в 53% случаев. Для сравнения можно отметить, что у больных гашишной наркоманией повышения уровня сывороточных иммуноглобулинов классов G и M не наблюдалось, тогда как повышенный уровень IgA обнаруживался в 9% случаев. Совокупность полученных данных, а также выявленная достоверная связь между присутствием морфина в моче и повышением уровня IgM в сыворотке крови позволила P.Cushman (1973) впервые высказать мысль о возможном использовании повышенных уровней IgM для косвенной оценки режима воздержания от наркотика.

Больные с повышенным уровнем IgM обычно характеризуются более длительным и интенсивным употреблением героина. Непременным условием для повышения уровня сывороточного IgM и IgG является внутривенное введение наркотика. Наркоманы, практиковавшие интраназальное введение героина или его курение, обнаруживают, как правило, нормальный уровень IgM. В этом случае отмечается повышение уровня IgA. Исследование сывороток наркоманов, применявших внутривенно исключительно «чистый» по химическому составу героин, и выявление у них повышенного уровня IgM и IgG свидетельствует в пользу возможной роли в возникновении у героинистов гипергаммаглобулинемии антигенных факторов, не связанных с применяемыми растворителями наркотика. В большинстве работ, констатирующих повышение уровня иммуноглобулинов, в особенности IgM, в сыворотке крови героиновых наркоманов, не было выявлено связи этого повышения с признаками дисфункции печени. Частоты обнаружения повышенного уровня IgM в группах героиновых наркоманов с признаками заболевания печени и без них не различались. Одной из наиболее важных причин гипермакроглобулинемии, наблюдаемой у этих больных, является хроническая антигенная стимуляция в результате воздействия различных микробных загрязнений.

С другой стороны, у 29-36% героиновых наркоманов было выявлено в тесте латекс-фиксации повышение в сыворотке крови уровня ревматоидного фактора. Этот фактор, представляющий собой антитела к иммуноглобулинам, принадлежащие, главным образом, к IgM классу, обнаружен у людей помимо ревматоидного артрита, при широком круге заболеваний, для которых характерна предшествующая или текущая хроническая антигенная стимуляция. Ревматоидный фактор не выявлялся в сыворотке крови наркоманов, применявших химически «чистый» героин как внутривенно, так и в виде курения или интраназально. Кроме того, после года перорального приема метадона на фоне отсутствия инъекций героина у 68% больных первоначально положительная реакция на ревматоидный фактор становилась отрицательной. Эти факты подтвердили роль внутривенных инъекций «уличного» героина в появлении данного фактора у наркоманов. Его появление могло также сочетаться с присутствием других аутоантител - таких, как антинуклеарные, антиреоглобулиновые, антигладкомышечные, антимитохондриальные, лимфоцитотоксические. Между этими видами аутоантител выявлена существенная положительная корреляция. Эксперименты по абсорбции убедительно указали на перекрестную реактивность между антигенами гладких мышц и антигенами лимфоцитарных мембран. Об «аутоиммунном статусе» героиновых наркоманов свидетельствовали также данные о повышении у них уровней циркулирующих иммунных комплексов (Гамалея, 1990, 1995; L.Borradori et al., 1990), а также антител к сывороточному альбумину (Гамалея и соавт., 1999). Аутоантитела к мозговому антигену (белку S100, нейрон-специфической енолазе, а также основному белку миелина) встречаются чаще и в больших количествах у героиновых наркоманов, особенно в случае их инфицирова-

ния ВИЧ. Параллельно с аутоантителами у тех же больных выявляется кожная реакция гиперчувствительности замедленного типа при введении мозговых антигенов. Частота обнаружения иммунологических феноменов, свидетельствующих об аутоагрессии по отношению к мозгу, коррелирует с длительностью злоупотребления героином, усугублением ВИЧ-инфекции и развитием деменции (B.D.Jankovic et al., 1991). У больных морфинизмом обнаружен значительно повышенный уровень аутоантител против суммарной фракции растворимых антигенов мозга и против нейроспецифического кислого протеина (НКП), который коррелировал с клиническим состоянием больных (Л.Ф. Панченко и соавт., 1995). Полагают, что на начальных этапах развития наркомании аутоантитела к антигенам мозговой ткани выполняют, в первую очередь, защитную функцию и нейтрализуют чужеродные клеточные элементы нервной ткани. Однако на более поздних стадиях все больше проявляется негативная сторона этой реакции, которая заключается в повреждении указанными антителами ткани мозга, - тем более, что нарушения функциональной целостности гематоэнцефалического барьера, имеющие место при наркотической интоксикации, создают для этого условия.

Частота обнаружения аутоантител к гладким мышцам и лимфоцитам существенно снижается (до 10-15%) при прекращении употребления героина. Прекращение приема героина приводит к исчезновению не только ревматоидного фактора и аутоантител, но также и к снижению частоты выявления повышенного уровня IgM в сыворотке крови наркоманов), что, безусловно, свидетельствует об определенной роли инъекций героина в возникновении гипермакроглобулинемии. Следует заметить, однако, что нормализация уровня IgM имела место не у всех наркоманов. Даже спустя 9 месяцев воздержания от героина при лечении метадонном можно было выявить его повышение. Очевидно, что прекращение антигенной стимуляции, связанной с инъекциями героина, не всегда приводит к нормализации уровней IgM. С одной стороны, это явление может быть в какой-то степени связано со скрыто протекающими инфекциями в организме наркоманов. С другой стороны, оно может быть результатом изменений кооперации Т- и В-клеток иммунной системы, индуцируемых хроническим воздействием героина.

Проведенное нами обследование больных героиновой наркоманией в состоянии абстинентного синдрома и в течение последующих трех недель пребывания в стационаре не выявило существенных изменений уровня иммуноглобулинов классов G, M и A в сыворотке крови в сравнении с группой здоровых (доноры крови) (Гамалея и соавт., 2001). Однако уровень антител к морфину и ЦИК у больных героиновой наркоманией превышал соответствующий уровень у здоровых. У обследованных нами ранее больных, употреблявших кустарно приготовленные опиаты, наблюдалось достоверное повышение уровня иммуноглобулинов класса M, что отличало их от больных героиновой наркоманией. Эти больные также характеризовались достоверным повышением по сравнению со здоровыми уровня ЦИК и антител к морфину (Гамалея, 1995). При этом

установлено, что уровень антител к морфину у больных, употреблявших кустарно приготовленные опиаты, положительно коррелирует с уровнем ЦИК и концентрацией IgM. Повышенные концентрации ЦИК в крови больных наркоманией могут играть роль в возникновении соматических осложнений по типу болезни иммунных комплексов. Из полученных результатов следует, что в группе обследованных нами больных героиновой наркоманией не было грубых нарушений показателей гуморального иммунитета, таких, как гипергаммаглобулинемия (повышение уровня IgM), что может объясняться большей бактериологической и химической чистотой употребляемого героина по сравнению с кустарно приготовленными препаратами из мака.

В свете последних данных гипергаммаглобулинемия при аутоиммунных расстройствах связана с повышенной активностью Т-хелперных клеток, а именно Th1-клеток. Не исключено поэтому, что повышенные уровни иммуноглобулинов, наблюдаемые у героиновых наркоманов, также могут быть связаны с этим фактором. Доказательством в пользу такой возможности могут быть следующие наблюдения. Показано, что ВИЧ-позитивные больные имеют дефектную Т-клеточную регуляцию функции В-клеток, что приводит к поликлональной гипергаммаглобулинемии (F.Martinez, R.R.Watson, 1990). Наркоманы, в свою очередь, являются группой высокого риска в отношении ВИЧ-инфекции, что отчасти может быть связано с гиперэкспрессией Th маркера, служащего рецептором для ВИЧ (R.M.Donahoe, A.Falek, 1988). Этот факт может объяснить несоответствие между повышенными уровнями иммуноглобулинов у героиновых наркоманов и угнетенной функцией Т-клеточного иммунитета. Внутривенное введение героина может также влиять на выработку иммунокомпетентными клетками интерлейкина-6 - цитокина, играющего важную роль в дифференциации активированных В-клеток в Ig-секретирующие клетки (Martinez, Watson, 1990). Данный вопрос требует дальнейшего исследования.

Антитела к морфину, их физиологическая и патофизиологическая роль, возможное применение в диагностике хронической опиоидной интоксикации. В экспериментах на животных достаточно хорошо исследован вопрос индукции антител к морфину при длительном ведении препарата. Показано, что антитела к морфину способны удлинять время полужизни препарата в крови и снижать содержание наркотика в мозге, что, вероятно, приводит к редукции фармакологического (анальгетического) действия морфина. Зарегистрировано также снижение клиренса морфина из кровотока у кроликов, иммунизированных конъюгированным антигеном морфин-белок. Если в сыворотке intactных кроликов следы радиоактивно меченного морфина можно было обнаружить в течение 1 недели после инъекции, то у животных с антителами к морфину следы наркотика выявлялись вплоть до 12 недель. Нейтрализующий эффект противоморфиновых антител выявлен также в экспериментах на обезьянах, обученных внутривенному самовведению героина (A.Killian et al., 1978). После курса иммунизации конъюгатом морфина с белком, сопро-

вождавшегося повышением способности сывороток обезьян связывать ^{14}C -морфин, обезьяны прекращали самовведение героина. Оно восстанавливалось только после повышения дозы вводимого при каждой инфузии героина в 17 раз по сравнению с первоначальной. Таким образом, присутствующие в сыворотке антитела к морфину, с одной стороны, как бы задерживают наркотик в кровяном русле, препятствуя его проникновению в мозг, что может отчасти объяснить наблюдаемое у иммунизированных животных снижение фармакологических эффектов введенного морфина. С другой стороны, антитела могут служить циркулирующим источником наркотика, пролонгируя его эффект в организме.

Отдельно рассмотрим вопрос о способности антител, индуцируемых иммунизацией конъюгатами морфин-белок, перекрестно реагировать с эндогенными опиоидными пептидами, поскольку такое явление может иметь большие физиологические последствия. Показана принципиальная возможность реагирования с эндогенными лигандами антител, индуцированных у кроликов иммунизацией конъюгированными антигенами морфина (И.Е. Ковалев, В.А. Томилин, 1989; В.А. Томилин 1989). В проведенных экспериментах также выявлено стимулирующее влияние противоморфиновых антител, индуцированных у мышей иммунизацией конъюгатом морфин-белок, на связывание ^3H -морфина опитными рецепторами головного мозга. По мнению авторов, постоянно циркулирующие в крови в отсутствие эндогенного морфина антитела могут связывать опиоид-содержащие белки и пептиды, тем самым подерживая их дефицит в организме и препятствуя восстановлению нормального взаимодействия опиоидных пептидов и опиоидных рецепторов. Имеются также сведения о взаимодействии морфина с моноклональными антителами к мет-энкефалину, что может иметь физиологический смысл в свете данных об обнаружении у людей антител к энкефалинам (О.Ю. Полевая и соавт., 1991). Таким образом, морфин, как свободный, так и конъюгированный с белками, способен индуцировать выработку антител с различной специфичностью. Наиболее интересным является факт индукции антител на неконъюгированный морфин, так как именно такое введение наркотика представляет собой наиболее адекватную модель наркотизации у человека.

Возникает вопрос: каким же образом такое низкомолекулярное соединение, как морфин, индуцирует иммунный ответ? Еще в начале XX века было установлено, что антитела могут быть получены не только к высокомолекулярным веществам, но и к низкомолекулярным соединениям (И.Е. Ковалев, О.Ю. Полевая, 1985). Для того, чтобы молекула морфина смогла индуцировать выработку антител, она должна соединиться в организме с белком с образованием конъюгированного антигена. Первым этапом конъюгации является биоактивация молекулы морфина. Подобная биоактивация может происходить различными путями. Исследована возможность образования конъюгатов морфина с белками при ферментативном окислении морфина в системах микросомальных оксигеназ печени и пероксидазы (Ковалев, Томилин, 1989). Показа-

но, что в модельных системах цитохрома Р-450 и пероксидазы хрена происходит образование конъюгированных антигенов морфин-белок, способных индуцировать при иммунизации кроликов синтез антител, специфически связывающих ^3H -морфин.

Способность морфина, равно как кодеина и метадона, связываться с белками сыворотки крови человека продемонстрирована уже давно. Установлено, что около 24% радиоактивно меченного морфина, 29% кодеина и 60% метадона, взятых в терапевтических концентрациях, связываются с цельной сывороткой человека. Из исследованных сывороточных белков наибольший процент связывания отмечен у альбумина. Конкурентный анализ показал, что все три лиганда связывались с одним и тем же участком на молекуле альбумина с низкой константой ассоциации.

Резюмируя сказанное выше, следует еще раз подчеркнуть, что в последнее время установлено важное явление: функция иммунной системы сопряжена с функцией системы цитохрома Р-450, ответственной за метаболизм различных химических соединений, в том числе лекарств. Кажется вполне вероятным, что индивидуальные особенности функционирования этой системы могут влиять на способность того или иного вещества превращаться в организме в реакционноспособные промежуточные соединения, необходимые для образования конъюгированных антигенов и, следовательно, индукции специфических антител (Ковалев, Полевая, 1985). Активный и быстрый метаболизм веществ в системе монооксигеназ печени, в частности, цитохрома Р-450, является менее благоприятным фактором для индукции антителообразования, чем низкая активность этих ферментных систем.

Впервые сообщение об обнаружении антител к морфину в сыворотках людей сделали F.L.Adler и Ch.Liu (1971). Через год появилась работа J.J. Ryan и соавторов (1972), исследовавших сыворотки 53 героиновых наркоманов, в которой авторам удалось выявить у 40% сывороток способность связывать ^3H -морфин. Связывающая способность находилась в гамма-глобулиновых фракциях сывороток, осаждаемых сульфатом аммония. В большинстве исследованных сывороток оказался значительно повышенный уровень IgM; в 40% сывороток были выявлены ревматоидный фактор и ложноположительные биологические реакции на сифилис. Методами электрофореза и выделения в градиенте плотности сахарозы подтверждено связывание морфина с IgG фракцией. Вслед за этим сообщением, однако, появились работы, в которых не удалось обнаружить связывания ^{14}C -морфина с сыворотками героиновых наркоманов. После ряда неудачных попыток выявить антитела к морфину в сыворотках крови лиц, употребляющих героин, работы в данной области были прекращены, что и побудило нас начать исследования с применением других методических приемов.

Для выявления антител к морфину в сыворотках крови людей мы разработали варианты реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) и твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). В первом случае в качестве тест-антигена использовали эритроциты барана, нагруженные

конъюгатом морфин-белок, во втором случае тест-антигеном явился непосредственно конъюгат морфин-белок. При исследовании сывороток больных опийной наркоманией (потребители кустарно приготовленных препаратов из мака, включая химически модифицированные их производные) методом ИФА повышенные уровни антител по сравнению с контрольной группой здоровых доноров крови были обнаружены в 49% случаев (Гамалея, 1995). При этом значимые отличия в уровне антител; между группой больных опийной наркоманией и группами лиц, взятыми для сравнения, были получены только при исследовании антител IgM класса. Повышенная продукция антител к морфину сочетается с повышением уровня иммуноглобулинов класса М и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в крови и меньшей давностью последнего приема наркотика. Междуровнем антител к морфину и уровнями IgM и ЦИК выявлены положительные достоверные корреляции ($p < 0,01$). Таким образом, повышенная продукция антител к морфину оказалась связанной с гипермакроглобулинемией (повышение концентрации IgM) и высокими концентрациями ЦИК в крови. В состав этих комплексов, вероятно, и входят антитела к морфину класса М. Повышенный уровень антител к морфину, как правило, обнаруживается при давности последнего приема наркотика в среднем один месяц. Отсутствие повышенного уровня таких антител наблюдается у больных с давностью последнего приема наркотика в среднем три месяца. Высокий уровень антител к морфину сочетается с систематическим употреблением опиатов в течение 3-10 лет, а также с несколько более высокой толерантностью к наркотику.

Повышение уровня ЦИК в крови на фоне резкого снижения свободного комплемента, также наблюдаемого у больных опийной наркоманией, безусловно, способствует отложению нерастворенных иммунных комплексов в стенках сосудов, что является материальным субстратом развития болезней иммунных комплексов, а также поражения внутренних органов. В литературе описаны случаи нефротического синдрома в результате развития пролиферативного гломерулонефрита, вызванного отложением в почечных клубочках иммунных комплексов. Характерным для данных комплексов фактом, не получившим в свое время объяснения, было преобладание в их составе IgM и наличие лишь следов IgG и IgA (M.M.Kilcoyne, 1972). В более поздних работах наличие лимфоцитарного гломерулонефрита у лиц, употреблявших героин внутривенно, было подтверждено при аутопсии (R.Dettmeyer et al., 1998, 2000). Приблизительно в 50% случаев гломерулярные отложения состояли из IgM, причем не во всех случаях гломерулонефрит сопровождался наличием антител к вирусам гепатита В или С. Отложения иммуноглобулина сочетались с отложением комплемента (компонента C1q).

Оценка функционального состояния иммунокомпетентных клеток у больных опийной наркоманией с повышенным и "нормальным" уровнем антител к морфину выявила важную закономерность, проливающую свет на механизм образования таких антител (Гамалея, 1995; Gamaleya et al., 1996). В группе больных с высоким уровнем антител спонтанная пролиферация

лимфоцитов, равно как и пролиферативный ответ Т-лимфоцитов на митогены (ФГА и Кон А), оказались существенно ниже, чем в группе больных с нормальным уровнем антител. И, наоборот, пролиферативная реакция В-лимфоцитов в ответ на митоген лаконоса (МЛ) была сильнее у больных с высоким уровнем антител к морфину. Такие результаты однозначно свидетельствуют о том, что выработка антител к морфину повышается в условиях выраженного угнетения регуляторных функций Т-лимфоцитов. Именно поэтому процент выявления лиц с высоким уровнем антител к морфину возрастает в условиях длительного и систематического употребления опиатов, способствующих более выраженному угнетению функции лимфоидных органов и иммунокомпетентных клеток. Из экспериментов на животных известно, что хроническая интоксикация морфином приводит к резкому уменьшению массы тимуса и селезенки, значительному уменьшению клеточного состава этих органов и пролиферативного ответа на митогены, причем особенно страдает при этом тимус.

Как видно из изложенного, повышенная продукция антител к морфину у людей происходит в основном при условии достаточно длительного систематического употребления наркотиков опийной группы, т.е. при хронической интоксикации опиатами. Вероятность обнаружения таких антител связана с давностью последнего приема наркотиков. Наиболее часто повышенный уровень антител выявляется в пределах одного месяца после последнего приема наркотика, что не исключает, однако, случаи обнаружения повышенного уровня антител и в более отдаленные сроки - спустя два и более месяцев после последнего введения наркотика в организм. Частота обнаружения повышенного уровня антител к морфину среди лиц, употреблявших наркотик систематически или эпизодически в течение 3-10 лет при давности последнего приема наркотика не более 60 дней, составила 74%. Таким образом, IgM антитела к морфину, выявляемые с применением ИФА, могут использоваться в качестве диагностического признака хронической интоксикации опиатами, в том числе в сроки, отдаленные по отношению к моменту поступления наркотика в организм.

Клеточный иммунитет. С начала XX века, с 1909 года стали накапливаться данные о том, что опийная наркомания приводит к угнетению иммунитета. В 60-х и 70-х годах появилось большое число наблюдений о том, что опийные наркоманы часто страдают оппортунистическими инфекциями и раковыми заболеваниями, что указывало на угнетение иммунитета. Одновременно было показано, что героиновые наркоманы характеризуются снижением активности Т- и В-лимфоцитов, оцененной в реакции бласттрансформации под действием митогенов ФГА, Кон А и митогена лаконоса. Обследованный контингент был относительно благополучен в плане сопутствующих инфекций. Сходные результаты, свидетельствующие о сниженной реакции клеток иммунной системы на воздействие различных антигенов, получены при постановке кожных проб. Тестирование героиновых наркоманов с использованием внутрикожного введения семи бактериальных, грибковых и протозойных антигенов выявило полную анергию на все антигены у 50% обследованных.

В экспериментах *in vitro* продемонстрировано прямое действие опиатов на функциональную активность иммунокомпетентных клеток. Так, морфин оказывал угнетающее действие на хемотаксис гранулоцитов по отношению к казеину в широком диапазоне концентраций. Он также подавлял образование мононуклеарными клетками гамма-интерферона - ключевого лимфокина, активирующего макрофаги. Снижение резистентности к инфекциям и опухолям под влиянием морфина во многом может быть связано с этими эффектами. Героин в экспериментах *in vitro* приводил к снижению пролиферации В-клеток и подавлял выработку ИЛ-2 (Thomas et al., 1995).

По данным ряда авторов, общее количество лейкоцитов и число В-лимфоцитов в периферической крови героиновых наркоманов не изменено. Абсолютное же число Т-лимфоцитов, выявляемых по способности образовывать розетки с эритроцитами барана, существенно снижено. Одновременно отмечено повышение абсолютного числа нулевых лимфоцитов. Выявляемые изменения устранялись налоксоном, что свидетельствует в пользу присутствия опиоидных рецепторов на Т-лимфоцитах (R.J. McDonough et al., 1980). Данные об угнетении Т-клеточного Е-розеткообразования у героиновых наркоманов можно рассматривать в качестве доказательства иммунодепрессии, так как установлено, что угнетение этой функции Т-клеток коррелирует со слабой иммунологической реактивностью.

Свидетельством угнетения иммунитета у героиновых наркоманов, не инфицированных ВИЧ, является снижение соотношения хелперных и супрессорных Т-лимфоцитов до 1,7 в сравнении с 2,2 в контрольной группе (R.M. Donahoe et al., 1987). Наиболее низкий показатель ($<1,0$) был отмечен у наркоманов, употреблявших героин в течение 10 лет и более. Показано также (Donahoe et al., 1987), что героиновые наркоманы с нормальным соотношением Т-хелперов и Т-супрессоров характеризуются повышенным процентом циркулирующих Т4+ хелперных клеток, положительно коррелирующим с длительностью употребления героина. Эти данные согласуются с результатами исследования, проведенного на мышах с подкожно имплантированной капсулой морфина, у которых выявлено стойкое повышение соотношения хелперных (CD4+) и супрессорных (CD8+) клеток. Отмеченные явления подкрепляют мнение, что опиаты могут повышать чувствительность наркоманов к инфекции ВИЧ и СПИДу, поскольку увеличение числа Т-хелперных клеток способствует появлению большего количества клеточных мишеней для ВИЧ. Известно, что рецептором, через который ВИЧ проникает в Т-хелперные клетки, является сам Тп антигенный маркер, молекула Т4. Следует отметить, однако, что данные различных групп исследователей о состоянии Т-клеточного иммунитета у героиновых наркоманов достаточно противоречивы.

К другим признакам иммунодефицита, выявленным у ВИЧ-отрицательных больных героиновой наркоманией, можно отнести снижение активности естественных киллерных клеток (ЕКК), а также антителозависимых киллеров. Это мононуклеарные клетки, играющие важную роль

в защите от опухолевых клеток, а также клеток, зараженных вирусами. Сыворотки крови больных наркоманией тормозят естественную и анти-телозависимую киллерную активность лимфоцитов здоровых людей, что свидетельствует о присутствии в них супрессорных субстанций. Альфа-интерферон и интерлейкин-2 обладают способностью усиливать сниженную цитотоксичность периферических лимфоцитов от наркоманов, открывая новые пути для иммунокорригирующей терапии.

До недавнего времени опийная наркомания в нашей стране характеризовалась употреблением, главным образом, кустарно приготовленных препаратов из мака, включая химически обработанные, представлявшие собой моноацилированное производное морфина. Иммунный статус таких больных был нами изучен. Он определялся выраженным иммунодефицитом по Т-клеточному типу. Это проявлялось, главным образом, изменением функциональной активности иммунокомпетентных клеток, а именно: снижением по сравнению с нормой пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на стимуляцию Т-клеточными митогенами - фитогемагглютинином (ФГА) и конканавалином А (Кон А), а также снижением цитотоксической активности естественных киллерных клеток (ЕКК). С другой стороны, активность В-клеток, стимулированная митогеном лаконоса (МЛ), у таких больных оказалась повышенной. Следует пояснить, что пролиферативный ответ лимфоцитов на митогены *in vitro* рассматривается как модель усиления пролиферации иммунных клеток, происходящего *in vivo* под влиянием антигенов.

В связи с увеличением в России в последние годы частоты употребления героина, нами было недавно проведено изучение состояния иммунитета у больных героиновой наркоманией. Характерными особенностями обследованных больных были молодой возраст и небольшая длительность употребления наркотика в среднесуточной дозировке 0,25-0,5 г. Больные не страдали тяжелыми соматическими и острыми инфекционными или воспалительными заболеваниями. В фазе абстиненции и в фазе постабстиненции эта группа больных не отличалась достоверно от здоровых по большинству исследованных показателей клеточного иммунитета. Обратила на себя внимание тенденция к повышению спонтанной пролиферативной активности (СПА) лимфоцитов на протяжении первой недели пребывания больных в стационаре и достоверное снижение пролиферативной активности В-лимфоцитов в ответ на МЛ в остром периоде фазы абстиненции. Незначительное снижение цитотоксической активности ЕКК (до 85% от показателя в группе здоровых) отмечалось лишь при поступлении больных. При сопоставлении величин иммунологических показателей в группах больных опийной наркоманией, которые употребляли опиаты, кустарно приготовленные из мака, или героин (все больные обследованы в остром периоде абстинентного синдрома), обнаружено, что больные героиновой наркоманией характеризовались близким к статистически значимому повышением СПА лимфоцитов и практически нормальной функциональной активностью Т-лимфоцитов, о которой судили по интенсивности реакции бласттрансформации в ответ на

воздействие ФГА и Кон А. В то же время больные, употреблявшие кустарно приготовленные опиаты, характеризовались выраженным угнетением функциональной активности Т-лимфоцитов. Большая сохранность Т-клеточного иммунитета у больных героиновой наркоманией может объясняться, по-видимому, меньшей длительностью злоупотребления наркотиком в этой группе и отсутствием тяжелых соматических заболеваний. Что касается пролиферативной активности В-лимфоцитов, то у потребителей героина она оказалась достоверно сниженной, тогда как у больных, применявших кустарно приготовленные опиаты, она была достоверно повышена по сравнению с нормой - вероятно, в результате поликлональной В-клеточной активации. Активность ЕКК в обеих группах больных была ниже нормы. Расчет индексов стимуляции (ИС) позволил еще более наглядно показать имеющийся у больных героиновой наркоманией скрытый иммунодефицит: достоверное снижение пролиферативной активности как Т- (ответ на митогены ФГА и Кон А), так и В- (ответ на митогены МЛ и ЛПС) лимфоцитов.

В исследовании количественного и качественного состава клеток иммунной системы у больных опийной наркоманией по характерным антигенам клеточной поверхности, проведенном Т.А. Наумовой, у 50-92,5% из них была выявлена I степень иммунодефицитного состояния по шкале В.М. Земского с соавт. (1996). Более чем у 50% больных обнаруживалась более глубокая (II) степень иммунодефицита по ключевым клеткам иммунного ответа - Т-хелперам - и ключевым клеткам противовирусной и противоопухолевой защиты организма - ЕКК. II степень иммунодефицита требует обязательной терапевтической коррекции. Анализ иммуноцитогаммы больных в динамике пребывания в стационаре показал, что иммунодефицит к концу пребывания их в стационаре (21-28 день) не только не снижался, но даже усугублялся, распространяясь как на Т-клеточное звено, так и на компоненты фагоцитарной системы и активность фермента 5-нуклеотидазы.

Клетки фагоцитарной системы обеспечивают не только неспецифическую иммунную защиту организма, но и принимают активное участие в регуляции специфического иммунного ответа. Особенно велика в этом отношении роль моноцитов, которые вырабатывают целый ряд цитокинов, индуцирующих работу специфических клеток иммунитета. Наконец, моноциты-макрофаги относятся к числу основных антиген-представляющих клеток иммунитета, перерабатывая антиген в форму, доступную для Т- и В-лимфоцитов. Дефицит другого участника фагоцитарной системы организма - нейтрофильных полинуклеаров - может способствовать генерализации бактериального воспаления, снижению резистентности к условно-патогенной флоре.

Особого внимания заслуживает резкое падение активности в Т- и В-лимфоцитах фермента 5'-нуклеотидазы (5'-НТ), пул которого на поверхности клетки служит дифференцировочным антигеном активных или зрелых иммуноцитов (CD73 - антиген активации или зрелости лимфоцитов). Этот фермент принимает участие в индукции очень многих фун-

кций лимфоцитов, например, антивирусной и пролиферативной активности, противовоспалительных реакций, синтеза антител. Показано, что В-лимфоциты, положительные по 5'-нуклеотидазе, синтезируют в 8-26 раз больше иммуноглобулинов, чем клетки, не экспрессирующие фермент. 5'-нуклеотидаза защищает клетки от апоптоза. Поскольку апоптоз считается одним из важнейших механизмов приобретенных иммунодефицитов, неудивительно, что аномально низкие цифры 5'-НТ являются характерным признаком состояния больных с различными иммунодефицитами. Если на момент госпитализации больных наркоманией 5'-НТ лимфоцитов отличалась от группы здоровых не очень значительно, то уже на 7-й день ее активность падала в 2,5 - 3 раза.

Таким образом, полученные Т.А. Наумовой данные свидетельствуют о том, что традиционная терапия больных наркоманией, без включения в нее специальных иммунокорректирующих средств, не способна нормализовать иммуноклеточный статус больных даже через месяц ремиссии. Показано также, что иммуносупрессия у больных наркоманией без сопутствующих вирусных гепатитов выражена в не меньшей степени, чем у больных с гепатитами. Этот факт позволяет предполагать, что механизмы иммунологических нарушений при наркомании не являются простым следствием инфекционных осложнений, а непосредственно ассоциированы с наркотической интоксикацией.

Имеющиеся к настоящему времени данные о влиянии опиатов (морфина) на реакции, опосредованные клетками иммунной системы, в модельных экспериментах на животных и *in vitro*, а также данные о состоянии клеточного иммунитета у лиц, употребляющих наркотики опийной группы, свидетельствуют о значительных нарушениях этой формы иммунного ответа, которые требуют применения иммунокорректирующей терапии.

Механизмы воздействия опиатов на иммунную систему. Требуется ответить вопрос: за счет каких конкретных механизмов опиаты могут воздействовать на иммунную систему и, в частности, на ее клеточное звено? Если в экспериментах *in vitro* эффект наркотика может рассматриваться только как результат его специфического воздействия на иммунокомпетентную клетку, то воздействие *in vivo* опосредуется более сложными механизмами и, прежде всего, влиянием на ЦНС. Подробно механизмы иммунодепрессивного действия опиатов в условиях целого организма рассмотрены в обзоре К.Д.Плецитого и Т.В.Давыдовой (1989). Они включают в себя изменения как в системе эндогенных опиоидных пептидов, так и в других нейромедиаторных системах, в первую очередь, дофаминергической. Важным опосредующим механизмом является гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система. К примеру, инъекции опиатов вызывают у человека угнетение высвобождения АКТГ и бета-эндорфина, что приводит к снижению интенсивности высвобождения кортизола из коры надпочечников и уплощению циркадного ритма. В свою очередь, кортизол, а, возможно, АКТГ, и бета-эндорфин, модулируют иммунную функцию посредством прямых и не прямых механизмов (Е.М.Смит, J.E.Blalock, 1988).

Рассмотрим более подробно механизмы специфического воздействия опиатов на иммунную клетку, поскольку эта область открывает, на наш взгляд, новые возможности в решении ряда теоретических и практических проблем наркологии. В литературе последних лет накоплено достаточно сведений о существовании на поверхности лимфоцитов млекопитающих рецепторов к нейромедиаторам и нейропептидам. Идентифицированы дофаминовые, бета-адренергические, мускариновые холинергические рецепторы. Выявлены рецепторы к ряду пептидов: соматостатину, глюкагону, вазоактивному кишечному пептиду, субстанции P, простагландину E, АКГГ.

Существование на лимфоцитах участков связывания опиатов явилось предметом изучения в ряде исследований. Косвенные доказательства присутствия опиоидных рецепторов (ОР) на лимфоцитах млекопитающих были представлены в ряде работ, продемонстрировавших способность морфина стереоспецифически угнетать образование Т-розеток, а мет-энкефалина - его усиливать. Отмеченный эффект устранялся налоксоном. В этих работах, однако, не было сделано попыток охарактеризовать свойства участков связывания опиатов на лимфоцитах.

Проведенные в дальнейшем исследования радиолигандного связывания внесли значительный вклад в доказательство существования опиоидных рецепторов на клетках иммунной системы. В настоящее время получены факты, подтверждающие наличие на клетках иммунной системы всех основных типов опиоидных рецепторов, имеющих на нейронах (Madden et al., 1998). Изучая связывание ^3H -налоксона с лимфоцитами периферической крови здоровых людей, J.N.Mehrishi и I.N.Mills (1983) выявили присутствие на их поверхности участков связывания опиоидов, напоминающих по своим свойствам ОР m-типа. Еще более четкие доказательства существования ОР на поверхности циркулирующих лимфоцитов человека представлены в работе J.J.Madden и соавторов (1987), исследовавших связывание ^3H -налоксона высокоочищенной популяцией свежевыделенных Т-лимфоцитов. Специфическое связывание налоксона характеризовалось KD 50-55 нМ и было в 2-2,5 раза выше, чем неспецифическое. Количество молекул налоксона, связанных с одним лимфоцитом, имело значительные индивидуальные различия. Меченный налоксон вытеснялся из связи с лимфоцитами лигандами ОР как ц-, так и S- типов примерно в одинаковой степени. Участки высокоаффинного связывания ^3H -налоксона были выявлены также на спленоцитах крыс (H.Ovadia et al., 1989). Изолированные Т-клетки характеризовались таким же сродством к лиганду, как и нефракционированные спленоциты. Активация спленоцитов митогеном Кон А существенно повышала связывание. Меченный налоксон вытеснялся из связи с лимфоцитами только налоксоном (IC_{50} $2 \cdot 10^{-7}$ М) и морфином (IC_{50} $1,3 \cdot 10^{-7}$ М). Мет- и лей-энкефалины, а также бета-эндорфин не угнетали связывание меченого налоксона. Участок связывания, выявленный на мембранах лимфобластов, имел некоторые свойства ОР ц-типа, являющегося классическим рецептором морфина. Кроме того, на клетках им-

мунной системы представлен еще и особый подтип μ -опиоидных рецепторов - ρ , избирательно связывающийся с опиоидами непептидной природы (А.И. Головкин с соавт., 2000). Плотность ρ -опиоидных рецепторов на иммунocyтах намного превышает плотность рецепторов других типов: δ - и κ - типа, агонистами которых служат опиоидные пептиды (М.Н. Махмудов, 1994), что делает иммунную систему особенно уязвимой к алтерирующим эффектам хронического воздействия экзогенных опиатов. Следует отметить, однако, что радиолигандные исследования ОР на иммунокомпетентных клетках нельзя считать завершенными, поскольку ни в одной из проведенных работ не получены результаты, достоверно свидетельствующие об одновременном выполнении всех критериев наличия рецепторного механизма взаимодействия опиоидов с иммунocyтами (А.А. Зозуля, С.Ф. Пшеничкин, 1990). Существование ОР в мозге и на лейкоцитах было продемонстрировано также в экспериментах с применением специфических антител (D.J. Carr et al., 1988, 1990). Наиболее убедительными в пользу существования ОР на клетках иммунной системы являются работы, показавшие связь между воздействием агонистов на ОР и запуском молекулярных механизмов, определяющих развитие эффекта опиоидов на клетку (Зозуля, Пшеничкин, 1990).

Механизмы осуществления эффектов опиоидов на клетки нервной системы связаны с модуляцией циклазных систем и проводимости мембран для ионов калия и кальция (А.А. Зозуля, С.Ф. Пшеничкин, 1990). Установлено, что биохимический механизм, с помощью которого опиаты оказывают острое воздействие на мембраны нервных клеток, связан с угнетением активности аденилатциклазы (АЦ), приводящим к немедленному снижению уровня внутриклеточного цАМФ (циклического 3,5'-аденозинмонофосфата). Прямым следствием этих процессов является снижение активности цАМФ-зависимой протеинкиназы, в результате чего многие белки в клетке остаются нефосфорилированными. Таким образом, воздействие на ОР запускает целый каскад процессов, приводящих к изменению метаболизма нервной клетки и ее возбудимости. В литературе существуют также данные и о вовлеченности упомянутых выше процессов в механизм действия опиоидов на клетки иммунной системы (D.J. Carr et al., 1988). Описаны блокируемые налоксоном эффекты влияния опиоидов на уровень циклических нуклеотидов в иммунокомпетентных клетках *in vitro* (А.А. Зозуля и др., 1986; T.T. Fulop et al., 1987).

Отмеченные в ряде работ эффекты морфина на розеткообразующую способность Т-лимфоцитов также могут быть опосредованы влиянием опиата на активность АЦ и уровень внутриклеточного цАМФ. Препараты, способствующие повышению уровня внутриклеточного цАМФ, приводят к снижению Е-розеткообразования лимфоцитами. Изменение уровня цАМФ может, вероятно, быть причиной снижения синтеза рецептора для эритроцитов барана и включения в плазматическую мембрану или повышенной потери рецептора с поверхности лимфоцита. Действительно, показано (R.M. Donahoe et al., 1988), что морфин и другие опиоидные пептиды вызывают в мембранах лимфоцитов ряд микропере-

щений, приводящих к изменению экспрессии некоторых антигенных маркеров, в том числе E-рецептора, T_H и T_S маркеров. Подобные микроперемещения могут быть связаны, в свете представленных выше данных, с изменением фосфорилирования внутриклеточных белков под действием цАМФ-зависимой протеинкиназы. Интересно отметить, что морфин угнетает, тогда как энкефалины, алкоголь и кокаин усиливает рецепторные микроперемещения. Противоположными являются эффекты морфина и мет-энкефалина на E-розеткообразование.

Изучение опиоидных рецепторов иммунцитов при хроническом воздействии наркотиков выявило как изменения их плотности, так и нарушения функций. На мышинных спленоцитах показано достоверное снижение плотности опиоидных рецепторов в T- и B-лимфоцитах, а также в макрофагах в ответ на однократную дозу морфина (20 мг/кг) (P.Massi et al., 1995). Противоположные данные в отношении изменения плотности опиоидных рецепторов на иммунocyтах приведены в работе D.Gritti et al. (1995), которые нашли увеличение количества опиоидных рецепторов в нейтрофилах больных героиновой наркоманией. Однако это явление сопровождалось резким угнетением (в 6-7 раз) ответной реакции на стимуляцию рецепторов, оцениваемой по экспрессии интегрин-а. Показано, что снижение пострецепторного ответа иммунocyтов на стимуляцию опиоидных рецепторов у больных наркоманией обусловлено не только ослаблением реакции, но и сменой знака реакции на противоположный (т.е. ее качественной инверсией). Если у здоровых людей инкубация лимфоцитов с агонистом опиоидных рецепторов - сальсолином - вызывает активацию 5'-нуклеотидазы - одного из ферментов, участвующих в передаче рецепторного сигнала, то у больных героиновой наркоманией почти в 60 % случаев лимфоциты реагируют на сальсолинол ингибированием фермента (Л.Ф. Панченко и соавт., 2000). Корреляционный анализ, проведенный Т.Д. Наумовой, подтвердил, что иммунологические отклонения, обнаруживаемые у больных наркоманией, связаны с нарушением функционирования опиоидных рецепторов, локализованных на иммунокомпетентных клетках. Опиоидная рецепция иммунocyтов, оцененная по 5'-нуклеотидазной реакции, положительно коррелировала с иммунорегуляторным индексом T_H/T_S, а также с количеством Т-хелперов, ЕКК, эозинофильных и нейтрофильных фагоцитов, и отрицательно коррелировала с количеством Т-супрессоров. Поэтому гипofункция опиоидных рецепторов, а также их качественная инверсия сопровождаются, прежде всего, дефицитом Т-хелперов, естественных киллерных клеток, клеток фагоцитарной системы - при сохранности и даже повышении количества Т-супрессоров, что приводит к весьма характерному для больных наркоманией снижению иммунорегуляторного индекса, или отношения T_H/T_S. Снижение индекса T_H/T_S сближает иммуноцитограмму больных опийной наркоманией с иммуноцитограммами больных СПИДом.

Представленные данные интересны в том плане, что они являются теоретической основой для разработки и применения на практике нового

методологического подхода к изучению механизмов влияния морфина и других наркотических препаратов на организм. В связи с относительной доступностью лимфоцитов периферической крови они могут служить удобной моделью прижизненного изучения у людей состояния многих видов рецепторов, включая опиоидные. При этом состояние рецепторов может быть оценено как в прямых экспериментах радиолигандного связывания, так и косвенно, по ряду характерных биологических эффектов, в частности, по изменению активности АЦ или 5'-нуклеотидазы, а также по способности Т-лимфоцитов к Е-роzetkoобразованию.

Перспективы коррекции нарушений иммунной системы у больных опийной наркоманией. Тесная взаимосвязь иммунологических и опиоидо-рецепторных нарушений свидетельствует о целесообразности включения в терапию больных наркоманией средств, направленных на коррекцию иммунодефицита и одновременно способных нормализовать функцию опиоидных рецепторов. В качестве одного из таких препаратов в НИИ наркологии МЗ РФ был использован при лечении больных героиновой наркоманией подростков миелопид, являющийся иммуномодулятором пептидной природы и обладающий, по данным некоторых авторов (С.С.Ефун и соавт., 1992), также свойствами агонистов опиоидных рецепторов. По данным Т.А.Наумовой, миелопид позволил добиться стойкого улучшения большинства показателей количественного состава иммунокомпетентных клеток. К концу курса лечения (21-28 день пребывания в стационаре) практически все показатели иммуноцитогаммы, достоверно сниженные на момент стационарирования, не отличались от аналогичных показателей контрольной группы (здоровых подростков того же возраста) или были даже несколько повышены, свидетельствуя об активации иммунитета. Сохранялся только некоторый дефицит количества ЕКК (естественных киллерных клеток), хотя по сравнению с группой больных, находившихся на традиционном лечении без применения миелопида, у получавших инъекции миелопида в добавление к обычному лечению количество ЕКК в ходе лечения достоверно повышалось. Инъекции миелопида не только нормализовывали иммунноклеточный статус больных, но и ускоряли регресс некоторых психопатологических проявлений абстинентного синдрома - таких, как нарушения сна, пониженное настроение, страх, дисфория, апатия (Н.Н.Иванец и соавт., 2001).

Коррекции некоторых иммунологических показателей у больных опийной наркоманией способствует также включение в арсенал терапевтических средств антиоксидантных препаратов, в частности, эйковита, поскольку отмечаемая при хроническом воздействии наркотиков интенсификация процессов свободно-радикального окисления (Панченко и соавт., 1995) является важным патогенетическим механизмом ряда иммунологических дисфункций, в том числе, нарушения субпопуляционного состава лимфоцитов, снижения активности ЕКК, цитотоксических антителозависимых киллеров, фагоцитов. Особенно страдают при чрезмерном усилении процессов свободно-радикального окисления те звенья иммуните-

та, для которых в нормальных условиях характерна достаточная активность процессов перекисного окисления. Это клетки, использующие свободно-радикальное окисление для осуществления бактерицидной, цитотоксической, фагоцитарной функций, - естественные и антителозависимые киллерные клетки (микро- и макрофаги). Применение эйковита в терапии больных наркоманией приводит к увеличению числа именно этих клеток иммунной системы, особенно клеток фагоцитарной системы - микрофагов, т.е. нейтрофильных гранулоцитов, и предшественников макрофагов - моноцитов (Л.Ф.Панченко и соавт., 2000).

С целью коррекции иммунологических нарушений у больных опийной наркоманией был применен также и другой подход - включение в стандартную схему лечения больных иммуномодулятора *тактивина*, так как в проведенном нами исследовании у больных алкоголизмом, получавших тактивин в дополнение к основному лечению, была показана положительная динамика иммунологических и психопатологических показателей (Гамалея и соавт., 2000). Тактивин обычно назначали с 7-го дня пребывания больных в стационаре, при стихании проявлений абстинентного синдрома, утром натошак по 1,0 мл подкожно в область плеча, через день. Как правило, за время пребывания в стационаре больной получал 4-5 инъекций тактивина. Показатели иммунитета, главным образом функциональную активность иммуноцитов, изучали в динамике: при поступлении больного с острым абстинентным синдромом (острый период, фаза абстиненции), через 7 дней после начала лечения - перед первой инъекцией тактивина (фаза постабстиненции), на 14-й и 21-й дни (фаза становления ремиссии). В эти же периоды оценивали динамику основных клинических симптомов. Через 7 дней после поступления в стационар и начала традиционного лечения отмечены недостоверные изменения иммунологических показателей в направлении их повышения. Через 2-3 недели терапии, включая 4-5 инъекций тактивина, большинство исследованных параметров приблизилось к нормальным значениям. В результате проведенного лечения наиболее эффективно происходила нормализация функциональной активности Т-клеток-супрессорное (т.е. стимулируемых Кон А) и цитотоксической активности ЕКК. В то же время отмечался стойкий дефицит функциональной активности Т-хелперов (при исследовании пролиферативного ответа на ФГА) и В-клеток (при исследовании ответа на МЛ).

При изучении показателей гуморального иммунитета у больных героиновой наркоманией, получавших тактивин, не было выявлено отклонений от нормы в уровне иммуноглобулинов классов G, M и A на всех этапах обследования. Тем не менее, эти больные, как и больные опийной наркоманией, употреблявшие кустарно приготовленные препараты из мака, характеризовались повышенным содержанием в крови антител к морфину и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Первые способствуют возрастанию толерантности больных к наркотикам, вторые участвуют в механизмах соматических осложнений, к примеру, таких, как гломерулонефрит. Повышенные концентрации этих двух суб-

станций сохранялись на протяжении всего пребывания больных в стационаре, несмотря на применение тактивина. Для снижения уровня концентрации и тех, и других можно рекомендовать терапевтические методики, способствующие вымыванию антител и иммунных комплексов из организма. Ранее на примере больных опийной наркоманией нами была показана эффективность использования для этой цели плазмафеза (Гамалея и соавт., 1995).

Остановимся на клинических эффектах добавления в схему лечения больных героиновой наркоманией тактивина. У получавших тактивин отмечалось более быстрое купирование гипозэргических астенических расстройств, улучшался сон; у них быстрее сглаживались аффективные расстройства - страх, тревога; в отделении они были более активны. Добавление тактивина способствовало ускорению стабилизации состояния вегетативной нервной системы (в том числе быстрее проходили болевые симптомы и тахикардия). Влечение к наркотику (проявлявшееся через мысли о ненужности лечения, "тематические" сновидения, навязчивые разговоры о наркотических веществах) было менее выражено. Ввиду более быстрого улучшения общего самочувствия по сравнению с больными, не получавшими тактивин, эти пациенты периодически пытались форсировать сроки терапевтического процесса, но, тем не менее, удерживались в лечебной программе. Одновременно у них отмечено снижение резистентности к психотропным препаратам, которое, вероятно, обусловлено, по данным проведенного нами исследования функциональной активности опиоидных и дофаминовых рецепторов на лимфоцитах периферической крови *in vitro*, повышением чувствительности рецепторов.

Таким образом, назначение иммуномодулятора тактивина больным героиновой наркоманией по указанной выше схеме позволило изменить лечебную ситуацию за счет более быстрого купирования симптомов абстиненции и потенцирования действия нейролептиков, используемых для подавления влечения к наркотику. Можно предположить, что назначение больным опийной наркоманией комплекса из двух иммуномодуляторов - миелопида и тактивина, а также удлинение курса лечения будут способствовать более полному восстановлению нарушенных иммунных функций. Этот вопрос, однако, требует дальнейшего специального изучения.

В качестве перспективного средства курации иммунных нарушений у больных наркоманией может быть использован опиоидный пептид метионин-энкефалин, который способен активировать рецепторы ИЛ-2 и индуцировать синтез ИЛ-2. Последний, в свою очередь, активизирует другие субпопуляции Т-клеток, включая Т-хелперные клетки, а также ЕКК. Уже проведены предварительные испытания мет-энкефалина у больных наркоманией и СПИДом (Н.Н. Bhargava, 1990).

Глава 8. Нейрофизиологические аспекты наркологии

Ю.Л.Арзуманов, С.К.Судаков

Медико-биологические исследования, проводимые в наркологии, свидетельствуют о системных нарушениях, лежащих в основе психической и физической зависимости от ПАВ. В настоящее время уже можно и нужно говорить об алкоголизме и наркоманиях как о крайне сложных заболеваниях, определяющихся патологическим влечением к алкоголю и наркотикам, развитием дисфункционального состояния при прекращении их употребления, а в далеко зашедших случаях - психической деградацией и стойкими сомато-неврологическими расстройствами, имеющими определенную биологическую основу.

Этиловый спирт относится к биологически активным веществам широкого фармакологического спектра действия. В отличие от большинства психотропных средств, этиловый спирт не является чужеродным организму субстратом, так как он принимает участие в процессах обмена веществ. Он практически беспрепятственно проникает в мозг и обнаруживается там почти в такой же концентрации, как и в крови, что и обуславливает его непосредственное влияние на центральную нервную систему. Благодаря сходству действия и возможной перекрестной толерантности, этанол принадлежит к центрально-депрессирующим веществам, однако он вызывает очень сложные, комплексные процессы, которые нельзя однозначно определить как центрально-депрессирующие.

Первичной мишенью действия этанола является клеточная мембрана. Этим частично объясняется полиморфизм наносимых им повреждений и изменений. Наибольшему воздействию подвергаются клетки с относительно большой поверхностью. К такого рода клеткам относятся интернейроны, клетки ретикулярной формации, микроглии и клетки с большим числом синапсов, как, например, полисинаптические нейроны ассоциативной коры. Синапсы клеток из-за своей высокой проницаемости особенно чувствительны к действию алкоголя.

До настоящего времени нет единого мнения о том, на какие именно структуры наиболее сильно влияет алкоголь. Опыты на животных показали, что алкоголь в дозе 1 г/кг вызывает начальное увеличение частоты и амплитуды волн спонтанной ЭЭГ в корковых зонах и уменьшение их частоты и амплитуды в среднемозговой ретикулярной формации при всех концентрациях раствора алкоголя. Однако, если концентрации более высоки, имеет место выраженное уменьшение частоты и амплитуды волн во всех отведениях при заметной тормозной поведенческой реакции. С другой стороны, при изучении электрической активности корковых, лимбических и тегментальных областей мозга у кошек не найдено существенных изменений в спонтанной ЭЭГ при действии достаточно высоких доз алкоголя (1-2 г/кг) по сравнению с контролем.

Анализ зрительных вызванных потенциалов, регистрируемых с разных областей мозга кошек, показал, что ассоциативная кора более чувствительна к алкоголю, чем проекционные корковые зоны и ретикулярная формация. В свою очередь, угнетение нейронов ретикулярной формации выражено сильнее, чем в первичных зонах коры. Резистентность первичной соматосенсорной коры к большим дозам алкоголя (7г/кг) была показана на обезьянах. Установлено, что даже в условиях, когда животное абсолютно не реагировало на окружение, при касании лапы регистрировались четкие ответы в соответствующей области соматосенсорной коры. Исследования показали, что задняя парietальная (ассоциативная) кора более чувствительна к алкоголю, чем соответствующая первичная.

Исследование избирательной чувствительности разных мозговых зон к алкоголю, например, по характеристикам электрической активности, показало, что мнения исследователей расходятся. Некоторые считают, что алкоголь первично действует на высшие корковые функции и уже потом на подкорковые; другие, напротив, полагают, что первично алкоголь действует на ретикулярную формацию и уже потом на кору; наконец, третьи считают, что алкоголь оказывает диффузное воздействие на все структуры мозга.

Таким образом, в экспериментальных исследованиях на животных уже давно моделируется алкогольная мотивация, а также изучаются биологические механизмы развития алкогольной зависимости (И.П.Анохина, Б.М.Коган, 1975; F.Badawy et al., 1983; S.Aalto, K.Kiinmaa, 1987). Однако моделирование таких сложных, многофакторных заболеваний, как алкоголизм и наркомания, на животных представляют значительную проблему, так как важной причиной, способствующей формированию и развитию этих заболеваний, являются факторы социального характера, моделирование которых на животных практически невозможно.

Поэтому изучение особенностей деятельности центральной нервной системы, в частности высших психических функций мозга, у больных, страдающих зависимостью от ПАВ, особенно в настоящее время, остается актуальным для наркологии. Это важно не только с точки зрения фундаментальных вопросов раскрытия механизмов формирования зависимости, понимания нейрофизиологических процессов, предопределяющих характер развития и тяжести заболевания, но и для решения практических задач, связанных с разработкой способов лечения и проведением профилактических мероприятий.

Важность изучения влияния ПАВ на высшие корковые функции состоит также в том, что в современных условиях жизни от человека постоянно требуются высокий уровень внимания, быстрое принятие решений, достаточно интенсивная переработка большого потока информации. Вместе с тем, хорошо известно, что алкоголь, наркотики, другие ПАВ действуют в первую очередь именно на эти функции.

Наиболее доступным и широко используемым показателем процессов, протекающих в центральной нервной системе человека, служит электрическая активность различных структур мозга. Поскольку функ-

циональная система целенаправленного поведенческого акта образована согласованной работой многих структур и нейронов, то для нейрофизиологического изучения системных процессов одинаково важным является как выяснение временных характеристик в каждой отдельной структуре, так и их соотношения между собой. Локальные процессы, протекающие в различных структурах и выполняющие определенные функции, должны быть связаны именно с этими специфическими функциями, с которыми можно сопоставить и электрофизиологические феномены, регистрируемые в конкретных структурах мозга.

По современным данным, активность определенных участков мозга представляет собой сумму многих процессов, протекающих в их ткани. Поэтому суммарная электрическая активность определенных структур мозга может служить показателем их состояния и динамики процессов, протекающих в макроструктурах. С этой целью исследователями и осуществляется регистрация суммарной электрической активности различных образований мозга. В настоящее время вызванные потенциалы мозга, изучение которых представляет большой интерес, регистрируются от таких образований, как кора головного мозга, периферические нервы, корешки спинного мозга, стволовые ядра, подкорковые образования.

Показано, что у человека, например при алкогольной интоксикации, в первую очередь возникают нарушения в высшей когнитивной сфере - расстройства внимания, памяти, процессов восприятия и т.д.

Возможность непосредственного изучения патологии мозга принес метод компьютерной томографии. Обнаружены расширение корковых борозд в лобных областях, увеличение боковых желудочков мозга, значимо коррелирующие с количеством потребляемого алкоголя. Расширение корковых борозд было выявлено во всех изучавшихся возрастных группах, тогда как увеличение желудочков обнаруживалось только среди алкоголиков старшего возраста и с возрастом усугублялось.

Чаще всего описывается наличие диффузной корковой атрофии в различных отделах коры и в областях поясной извилины. На втором месте стоят изменения в теменной области, прогрессирующие с возрастом. У молодых больных выделяется атрофия лобных долей, по мере старения этот процесс затрагивает теменные и затылочные области.

Компьютерная томография показала наличие корковой атрофии у большей части молодых больных (около 40 лет), причем эти процессы наблюдаются и в подкорковых областях мозга. Считается, что при воздержании от приема алкоголя в течение длительного времени (от нескольких месяцев до нескольких лет) возможен обратный процесс, однако, несмотря на это, даже при длительных ремиссиях мозг все же может оставаться пораженным.

Патологоанатомические исследования подтверждают данные компьютерной томографии. По сравнению с контролем вес мозга у больных алкоголизмом немного, но значимо меньше, чем у здоровых людей, а в передней фронтальной коре отмечено снижение количества нервных клеток на 22%.

Недоступность мозга человека для прямого изучения затрудняет исследование функциональных изменений, вызванных алкоголем. Определенные результаты в этом направлении получены с помощью появившихся новых методов анализа, которые позволили неинвазивным путем исследовать сложные нарушения в мозговых образованиях при алкоголизме и наркоманиях.

Мы уже отмечали, что довольно чувствительным индикатором уровня активации является электрическая активность мозга.

При малых дозах алкоголя (0,3-0,5 г/кг) наблюдаются слабо выраженная десинхронизация и увеличение частотного индекса, а через 60 мин. после приема средней и большой его дозы (0,8-1,5 г/кг) возникает увеличение количества медленных волн в ЭЭГ, замедление частоты в альфа-диапазоне. При дальнейшей интоксикации происходит увеличение дельта-активности, т.е. можно утверждать, что средние и относительно высокие дозы алкоголя вызывают замедление ритмов ЭЭГ. В то же время имеются исследования, показавшие, что малые дозы этанола могут оказывать и стимулирующее, облегчающее влияние.

При хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) наиболее характерно подавление суммарной мощности биоэлектрической активности мозга, преимущественно в правом полушарии, за счет чего и формируется межполушарная асимметрия, так как колебания мощности в левом полушарии не давали статических сдвигов. Снижение мощности ритмов ЭЭГ, по мнению ряда авторов, можно объяснить распространением неспецифической активации и усилением процессов десинхронизации в коре больших полушарий.

Существует точка зрения, что алкоголики пьют для того, чтобы достичь психологического состояния, при котором происходит увеличение и замедление электрической активности коры головного мозга. Известно также, что продукция быстрой ЭЭГ-активности генетически детерминирована. Было высказано предположение о том, что преобладание быстрых волн в ЭЭГ может наблюдаться у сыновей алкоголиков. Из группы, состоявшей из 265 детей, было выделено 27 детей алкоголиков, которых сопоставили с группой детей, имевших нормальных родителей. Оказалось, что у детей алкоголиков преобладала быстрая активность по сравнению с контролем.

В настоящее время единственным методом, позволяющим у человека неинвазивным способом выявлять функциональные и структурные изменения в центральной нервной системе под влиянием различного рода интоксикаций, является **метод регистрации стволовых слуховых вызванных потенциалов (ССВП)**. Это один из наиболее современных электрофизиологических методов, применяемых в клинической нейрофизиологии, суть которого состоит в том, что с помощью электродов, помещенных на скальп, можно оценивать функциональное состояние стволовых структур головного мозга человека. Регистрируемые при этом потенциалы развиваются в течение первых 10 мс после подачи раздражителя, состоят из 5-7 волн и отражают активность различных участков ствола головного мозга (D.L.Jewett et al., 1971).

Метод отведения ССВП широко применяется в клинической нейрофизиологии и в специальных экспериментальных исследованиях, посвященных действию алкоголя на мозг человека.

По поводу характера изменения различных компонентов ССВП при алкоголизме единого мнения нет. Некоторые авторы не находят каких-либо изменений, другие отмечают увеличение амплитуды и удлинение латентного периода потенциала. Описывается, что доза алкоголя в 0,55-1,65 мл/кг существенно увеличивает скрытый период пиков от III до V волны.

Поскольку увеличение латентного периода обнаруживается уже на ранних стадиях нейронной передачи возбуждения, можно предположить, что алкоголь влияет на мозг на уровне релейного ядра (кохлеарное ядро и верхняя олива). Авторы предположили, что стволовые слуховые потенциалы могут вполне адекватно отражать влияние алкоголя на ЦНС (B.Porjesz, H.Begleiter, 1987).

Отечественных работ, посвященных исследованию ССВП при алкоголизме и наркомании, крайне мало. У женщин и мужчин, больных алкоголизмом, в оливарных и трапецевидных телах и в области нижних бугров четверохолмия обнаружено ухудшение проводимости возбуждения, коррелирующее со степенью прогрессивности заболевания и с длительностью злоупотребления алкоголем. Видимо, в основе этого явления лежит замедление проведения возбуждения по стволовым структурам мозга, отражающее процесс демиелинизации нервных волокон, что, скорее всего, означает появление морфологических структурных изменений в центральной нервной системе под влиянием ХАИ (Ю.Л.Арзуманов с соавт., 1996, 1997).

Регистрация ССВП у больных, употребляющих психоактивные вещества, может иметь прогностическое значение, так как дает информацию о нарастании нарушений в стволовых структурах мозга. Она также может служить критерием восстановления подкорковых функций при длительной ремиссии у этих больных и стать возможным биологическим маркером этого состояния при исследовании потомства. Кроме того, данный метод представляет несомненную ценность для верификации клинических признаков в случаях диагностики алкогольной энцефалопатии Гайе-Вернике.

Несмотря на определенную разнонаправленность результатов, полученных отдельными исследователями, в настоящее время достаточно прочно укоренилось мнение, что стволовые слуховые вызванные потенциалы адекватно отражают влияние хронической алкогольной интоксикации на центральную нервную систему.

Для изучения влияний алкоголя на корковые функции также все шире используется метод регистрации вызванных потенциалов, давно зарекомендовавший себя как вполне адекватный для изучения таких высших корковых функций, как восприятие, переработка информации, эмоции, внимание, память, сознание и др.

Поздний положительный компонент с латентным периодом около 300 мс, обозначаемый как волна Р300, был обнаружен в середине 60-х годов при регистрации вызванного ответа на стимулы, требующие когнитивной оценки (H.Davis, 1964; S.Sutton et al., 1965).

Вызванные потенциалы коры больших полушарий, особенно их поздние компоненты, исследователи связывают с довольно широким спектром психологических состояний исследуемых, обусловленных обстановкой исследования, информативной значимостью раздражителей, на которые регистрируется вызванный ответ.

Известна точка зрения о кортико-фугальном вовлечении "неспецифической" проекционной системы в генезе поздних компонентов вызванных потенциалов коры головного мозга. Эта кортико-фугальная активация происходит, очевидно, после анализа и синтеза сигнальных свойств раздражителя. Таким образом, кора больших полушарий через корково-ретикуло-корковые связи регулирует уровень возбудимости корковых нейронов, создавая тем самым оптимальные условия для восприятия определенного, значимого в данный момент для организма раздражителя. Поздние компоненты коркового вызванного потенциала отражают эту функцию саморегулирования коры, которая осуществляется посредством механизма обратной связи при участии структур лимбической системы (Э.А. Костандов, 1983).

Интересны исследования, в которых нашли отражение попытки связать вызванную электрическую активность с биохимическими процессами мозга. Так, в исследовании U. Hegerl et al. (1995) при рассмотрении дисфункции серотониновой системы как патогенетического фактора у алкоголь-зависимых пациентов с антисоциальным, агрессивным и импульсивным поведением авторы использовали представление о том, что параметры вызванного потенциала в первичной области слуховой коры головного мозга (компоненты N1 и P2) на звуковые стимулы с различной степенью интенсивности являются показателем уровня центральной серотонинергической передачи.

Сильная зависимость параметров указанного вызванного потенциала от интенсивности стимула принимается как показатель низкого уровня серотонинергической нейротрансмиссии - и наоборот.

В большом количестве работ исследовалось влияние алкоголя на вызванную активность, регистрируемую на стимулы разной модальности. В исследовании Ю.Л. Арзуманова и Г.С. Шостакович (1996) изучались вызванные потенциалы коры в ответ на словесные стимулы у больных алкоголизмом; полученные данные интерпретировались как замедление обработки информации в обоих полушариях.

Очевидная корреляция волны P300 с высшими корковыми функциями, с когнитивными процессами дала основание считать, что эта волна связана с деятельностью ассоциативной коры, поэтому даже было предложено называть ее "ассоциативным корковым потенциалом" (W. Ritter et al., 1983). А ведь именно алкоголь поражает в первую очередь ассоциативную кору, богатую полисинаптическими связями, поэтому с целью изучения механизмов действия алкоголя регистрация поздних корковых вызванных потенциалов представляется адекватной и перспективной.

Чрезвычайно интересные результаты получены L. Lewis et al. (1970). Оказалось, что при приеме испытуемыми алкоголя в дозе 1,23 г/кг в пер-

вую очередь падала амплитуда поздних волн как зрительных, так и соматосенсорных вызванных ответов коры. Меньшая доза алкоголя - 0,82 г/кг - вызывала редукцию поздних волн потенциала с латентным периодом 100-200 мс. На основании того факта, что поддействием этанола в первую очередь уменьшаются поздние компоненты потенциалов (предположительно связанные с деятельностью ретикулярной формации) и лишь потом - ранние (опосредованные специфическими структурами анализатора), авторы приходят к выводу, что алкоголь первично действует на ретикулярные структуры, а уже затем на кору.

Интересно, что хроническая героиновая интоксикация вызывает, как и алкогольная, угнетение активности коры головного мозга (Ю.Л.Арзуманов, А.А.Абакумова, 2000)

Мы намеренно сравниваем эти две патологии, ибо практически по всем анализируемым параметрам обнаружена схожесть нарушений у больных алкоголизмом и наркоманией: имеет место снижение величины ответа во всех регистрируемых зонах. Получены результаты, позволяющие думать о нарушении обработки сенсорной информации, развивающемся в результате хронической наркотической интоксикации.

В настоящее время уже имеется достаточно данных, дающих возможность утверждать, что наблюдаемые увеличения и уменьшения величины ответа на сигнал определенной значимости могут иметь в своей основе облегчающие и тормозные влияния из структур лимбической системы (Э.А.Костандов, Ю.Л.Арзуманов, 1978). Вместе с тем, можно думать, что неспецифическая импульсация, с которой связывается генез поздних компонентов вызванных потенциалов коры, может быть приурочена к корковым представлениям различных функциональных систем (П.К. Анохин, 1968).

Длительная наркотическая интоксикация приводит к развитию зависимости, нейрофизиологический механизм которой, возможно, базируется в стволовых и лимбических структурах мозга, в тех его областях, где располагается так называемая "система подкрепления".

Одним из наиболее важных фармакологических эффектов наркотиков, этанола, никотина, а также всех других психоактивных веществ, вызывающих зависимость, является их положительно-подкрепляющее действие. Это действие подразумевает возникновение после введения вещества приятных ощущений, качество и выраженность которых могут различаться в зависимости от природы и дозы наркотика. Злоупотребление химическими веществами и формирование зависимости, собственно, и зависят от наличия у них положительно-подкрепляющих свойств. Положительное подкрепление наблюдается не только при введении ПАВ. Известно, что удовлетворение любой мотивации приводит к формированию приятных эмоциональных состояний. В настоящее время считается, что наркотические средства воздействуют в организме на механизмы, связанные с "нормальным" положительным подкреплением, возникающим при удовлетворении биологических и социальных мотиваций. Таким образом, в любом здоровом организме существуют определенные нейроанатомические, нейрофи-

зиологические и нейрохимические образования, обеспечивающие возникновение положительного подкрепления. Эти структуры объединены в "центральную систему положительного подкрепления".

Еще в середине 50-х годов в ЦНС млекопитающих были обнаружены области, электрическое раздражение которых приводило к появлению выраженных приятных ощущений и желанию повторять стимуляции. Животные с вживленными в эти области электродами после минимального обучения начинали стимулировать эти области мозга - совершали реакции самостимуляции (J.Olds, P.Milner, 1954; J.Olds, 1977). Эти зоны положительного подкрепления охватывали практически всю лимбическую систему, лобные доли коры, латеральный гипоталамус и пути от среднего мозга, моста и верхних отделов продолговатого мозга. Оказалось, что именно в этих областях проходят аксоны нейронов, содержащих катехоламины - дофамин и норадреналин. При этом выраженность подкрепляющего эффекта при стимуляции соответствовала плотности этой иннервации. Наряду с областями позитивного подкрепления, в мозге были обнаружены и зоны, раздражение которых приводило к выраженным отрицательным эмоциональным реакциям животных: они стремились никогда не повторять стимуляцию этих областей и быстро обучались избегать ситуаций, в которых осуществлялись подобные стимуляции. Области отрицательного подкрепления располагаются в перивентрикулярных отделах промежуточного и среднего мозга.

По-видимому, первичным моментом в механизмах положительного подкрепления является локальный выброс катехоламинов и, вследствие этого, - дополнительное высвобождение бета-эндорфина и энкефалинов.

Полагают, что положительное подкрепление связано в первую очередь, с активацией мю-опиатных рецепторов в вентральной покрышке среднего мозга и дельта-рецепторов в прилежащем ядре. Дофамин-содержащие нейроны, тела которых расположены в вентральной покрышке, дают отростки в область срединного переднего мозга, где иннервируют прилежащее ядро, вентральную часть бледного шара, фронтальную и поясную извилины коры мозга и другие отделы переднего мозга. Все эти отделы ЦНС, как указывалось выше, связаны с формированием уживотных поведения в форме электрической самостимуляции. Разрушение структур, содержащих тела нейронов (вентральная покрышка), их аксоны и окончания (структуры промежуточного и переднего мозга), приводило к существенному уменьшению восприятия положительного-подкрепляющего действия психоактивных веществ.

Показано, что активация нейронов вентральной покрышки среднего мозга приводит к высвобождению дофамина из терминалей в переднем мозге. Однократное введение психоактивных веществ, таких, как опиаты, кокаин, амфетамин, этанол, никотин и каннабиноиды, активирует эти нейроны.

Результаты экспериментальных исследований показали, что активация мозговых структур при формировании положительного подкрепления является первичным, запускающим этапом в дальнейшем форми-

совании процессов зависимости. При хроническом введении в организм психоактивных веществ происходят изменения также и в других отделах мозга, имеющих лишь косвенное значение для восприятия положительно-подкрепляющего действия. Отмечено, что нейрофизиологические механизмы формирования зависимости имеют много общего с процессами обучения и долговременной памяти. Именно в этих процессах могут быть задействованы метаболические изменения, происходящие в гиппокампе, миндалине и соответствующих корковых образованиях. Показано, что блокада синтеза белка и мРНК в этих отделах мозга существенно нарушает как процессы обучения и памяти, так и формирование наркотической зависимости.

Таким образом, при первичных пробах наркотических веществ происходит активация системы положительного подкрепления, которая, в первую очередь, проявляется в быстрых рецепторных и метаболических изменениях, в основном в системах моноаминов и опиоидов. Повидимому, эти изменения и приводят к формированию патологического влечения. Длительное же употребление наркотиков вызывает рост толерантности и развития зависимости, что отражается, в основном, в структурах, связанных с формированием долговременной памяти, синтезом белка и РНК; происходят также изменения в работе генетического аппарата нервных клеток. Изменяются нервные связи и формируются новые функциональные системы, результатом действия которых является введение в организм наркотика, а мотивацией к нему - патологическое влечение (С.К. Судаков, 1997).

Описанные механизмы могут являться ведущими, но им сопутствуют многие другие расстройства функций мозга и поведения. В частности, страдают функции высшей когнитивной деятельности человека, что электрофизиологически выражается в торможении корковой активности головного мозга.

Анализируя результаты, полученные в немногочисленных исследованиях этого направления, можно полагать, что высказанное ранее предположение о том, что причиной редукции волны Р300 является длительная алкогольная и наркотическая интоксикация, нуждается в уточнении. Именно редукция этой волны, отражающая слабость высших когнитивных процессов, может быть явлением наследственным, имеющим место с раннего детского возраста.

Крайне любопытными в этом плане являются работы, где исследовалась электрическая вызванная активность коры при алкогольной интоксикации, свидетельствующие о возможности восстановления ее параметров через 8 месяцев после абстиненции, в случаях, если этаноловая интоксикация больше не повторяется. Факт возможного восстановления параметров волны Р300 после длительной абстиненции свидетельствует о том, что алкогольная интоксикация сама по себе может вызвать редукцию этой волны. Очевидно, при хроническом алкоголизме редукция волны Р300 может отражать два процесса, как-то: влияние алкогольной интоксикации и наследственную предрасположенность к этому заболеванию.

нию (H.Frank et al., 1994). Для нас очень важным является наблюдение этих авторов, полученное в их следующей работе, в которой исследовались поздние волны вызванного ответа (волны P300 и P600). Ими обнаружено, что в тех случаях, когда восстанавливалась волна P300, волна P600 оставалась по-прежнему редуцированной. К сожалению, мы встретили только одну работу такого плана, но считаем ее очень важной, так как есть мнение, что более поздние волны отражают более сложные психические процессы, требующие более тонкого психологического анализа, более сложного принятия решения, анализа и синтеза сигнала.

Уменьшение этой волны у больных алкоголизмом и наркоманией может объясняться тем, что у них снижается способность к концентрации и устойчивости внимания. Хорошо известно, что ПАВ оказывают диффузное влияние на центральную нервную систему. Вместе с тем, есть мнение, что наиболее чувствительной к алкоголю является ретикулярная формация ствола мозга и что выявленное изменение функционального состояния коры может явиться следствием угнетения восходящих неспецифических активирующих влияний.

Описанные изменения, возникающие при хронической алкогольной и наркотической интоксикации, свидетельствуют именно о замедлении переработки сенсорной информации. Известно, что такое угнетение наиболее выражено в передних областях коры, что позволило исследователям сделать вывод о наибольшей чувствительности именно этих областей к действию ПАВ; указанное угнетение отражается в когнитивной и поведенческой деятельности. Имеет место различная временная задержка, которая, вероятно, складывается из замедления восприятия информации, принятия соответствующего решения и реализации его. Если разбирать только результаты, полученные при исследовании поведенческой деятельности, то полученный факт замедления процессов переработки соответствующей информации под действием хронической алкогольной интоксикации не может быть объяснен ни замедлением процесса восприятия, ни замедлением проведения в афферентной части рефлекса. Возможно, что замедление происходит в той части, где формируются как процессы принятия решения, так и исполнительная команда.

Имеющиеся данные позволяют говорить о неоднородном действии алкоголя на работу полушарий головного мозга.

Еще в ранних работах павловских лабораторий по физиологии высшей нервной деятельности разрабатывалась проблема парной работы больших полушарий головного мозга. Было установлено, что связи, выработанные в ответ на механические раздражения одной стороны тела, могут воспроизводиться в готовом виде при воздействии на симметричные участки другой половины тела. Это явление оказалось свойственным различным анализаторам и получило название "переноса", осуществляемого по месту статической иррадиации возбуждения или торможения из одного полушария в другое.

В пятидесятые годы Р.Myers, R.Sperry (1958) сделали удивительное открытие, ставшее поворотным в проблеме исследования межполушар-

ных отношений, в частности, в исследовании мозолистого тела. Было показано, что информация, поступившая в одно полушарие при перерезке мозолистого тела, не может быть передана в другое.

За последние 30-35 лет появилось большое количество работ, посвященных асимметрии полушарий. Несмотря на противоречивость полученных результатов, вырабатывается научная база, на основе которой выстраивается представление, противоречащее полной различной специализации левого и правого полушарий большого мозга человека. Экспериментальные нейропсихологические и физиологические исследования показали, что мозговая функция полноценно осуществляется только при тесном взаимодействии двух полушарий мозга, в процессе которого лишь определенная стадия реализации целостной функции обеспечивается преимущественно одним полушарием. Сравнение скрытых периодов поздней положительной волны Р300, отводимой с левой и правой затылочных областей в ответ на предъявление стимула в контралатеральном для каждого полушария поле зрения, показало, что в правом полушарии корковый ответ формируется раньше, чем в левом. Показано также, что при сенсорном раздражении правого полушария нервные импульсы из него передаются в левое полушарие быстрее, чем наоборот. Все это говорит о том, что в правом полушарии раньше по времени, чем в левом, организуется вызванный корковый ответ; поэтому передача информации из правого полушария в левое происходит быстрее, чем в обратном направлении. Эти факты подтверждают мнение Э.А.Костандова (1983) о строгой временной последовательности этапов корковой обработки информации в правом и левом полушариях. В этом процессе есть определенный функциональный смысл. Для успешного коркового анализа и синтеза семантических свойств речевого сигнала необходим предварительный анализ его физических параметров, что и осуществляется преимущественно в правом полушарии - за счет более быстрой обработки поступающей информации, а затем уже продолжается в левом, где осуществляется последующий анализ и синтез.

В экспериментально-психологических работах установлено преимущество левого полушария в ассоциативной деятельности мозга.

Ю.Л.Арзуманов (1985) показал, что с полным основанием можно говорить о преимущественном участии левого полушария в ассоциативной деятельности; вместе с тем обнаружено, что функциональная асимметрия полушарий - явление динамичное, меняющее свой характер в зависимости от текущей корковой деятельности.

Поэтому правомерно говорить не о доминантности отдельного полушария в отношении той или иной деятельности, а о преимущественной его роли в осуществлении отдельной стадии процесса реализации целостной функции. В зависимости от сигнальной значимости стимула может меняться характер функциональной межполушарной асимметрии. В основе такого изменения может лежать корково-таламо-кортикальный механизм фокусированного внимания. Возможно, при его участии

повышается уровень активизации "творческого" участка одного из полушарий головного мозга человека (Э.А.Костандов, 1983).

Кроме теоретической значимости проблемы межполушарных отношений для понимания нервных механизмов тех или иных психических функций, решение этих вопросов позволяет по-новому подойти к пониманию нейрофизиологической основы психопатологических явлений, таких, как нарушения сознания, мышления, восприятия и т.д.

Закономерен вопрос о действии алкогольной и наркотической интоксикации на межполушарные функциональные отношения. Работ, посвященных этому вопросу, немного, и они также носят неоднородный характер.

У здоровых испытуемых средняя доза алкоголя (1,04 г/кг) ухудшала опознание зрительных вербальных и невербальных стимулов, предъявляемых в левом поле зрения и почти не влияла на опознание, если стимул находился в правом его поле (B.Chandler, O.Parsous, 1977). Авторы объяснили эти факты угнетающим влиянием алкоголя на функции правого полушария, куда непосредственно поступает информация из левого поля зрения.

При исследовании влияния различных доз алкоголя на межполушарные отношения у взрослых, практически здоровых людей показано, что с помощью метода обратной маскировки опознание происходит раньше, если стимулы предъявляются в левом поле зрения, т.е. тогда, когда информация "прямо" адресуется в правое полушарие. Функциональный смысл более быстрой обработки информации правым полушарием можно объяснить с точки зрения предлагаемой концепции о взаимодополняющем сотрудничестве двух полушарий в процессе осуществления той или иной нервно-психической деятельности (Э.А.Костандов, 1983).

Можно считать, что зрительная информация при экспозиции вербального стимула в левом поле зрения поступает сначала в правое полушарие, где происходит основной корковый анализ и синтез его физических свойств. Затем уже в левом полушарии осуществляется семантический анализ раздражителя. Судя по всему - это наиболее короткий путь последовательного процесса коркового анализа и синтеза вербального и невербального стимулов.

Даже на фоне действия малой дозы алкоголя заметно ухудшается опознание буквенных стимулов в условиях обратной маскировки, однако эффект алкоголя существенно зависит от поля зрения, в котором предъявляется тестируемый стимул: опознание существенно затрудняется, если буквы находятся в правом поле зрения.

Предпринятая попытка объяснения этого феномена состоит в предположении наличия замедления восприятия информации, а именно пространственного анализа, осуществляемого преимущественно правым полушарием.

Обнаруженный в психофизиологических и электрофизиологических исследованиях явно латерализованный эффект алкоголя, выражающийся в большем угнетении правого полушария мозга по сравнению с левым, дает возможность лучше понять нервные механизмы некоторых проявлений

действия этого вещества - как на здорового человека при острой алкогольной интоксикации, так и у больных хроническим алкоголизмом. Известно, что при органическом поражении правого полушария мозга в клинике имеет место индифферентное, недостаточно критическое отношение больных к своему недугу, беззаботность, беспечность, порой эйфория.

В этой связи многие совершенно справедливо ссылаются на пробу Вада, при которой после введения амитал-натрия именно в правую сонную артерию у больных наблюдается состояние благодушия, эйфории. Имеет место также сходство психопатологических синдромов при очаговом поражении правого полушария с такими характерными для алкоголизма изменениями психики, как благодушие, беззаботность ("алкогольный юмор") на фоне довольно сложной жизненной ситуации, снижение критического отношения, прежде всего, к себе, к своей болезни, что иногда приводит к полному отсутствию сознания болезни и тех социальных последствий, к которым она привела.

Убедительна также ссылка на работы, исходя из которых объясняется одна из возможных причин описанного выше явления, - более развитая сосудистая система правого полушария по сравнению с левым и, следовательно, большее проникновение алкоголя в данное полушарие мозга. Подобную точку зрения можно было бы принять, ибо в данном случае многое становится понятным в нейрофизиологической интерпретации процессов, лежащих в основе преимущественного поражения правого полушария мозга при хронической алкогольной интоксикации.

В описанном выше исследовании впервые получены данные об ухудшении работы правого полушария мозга у детей из семей с алкогольной отягощенностью, составляющих группу высокого риска заболевания алкоголизмом и не имевших контакта с алкоголем. В этой группе исследуемых получено уменьшение величины ответа поздней волны Р300 и увеличение ее скрытого периода как в левом, так и в правом полушариях мозга; но при этом снижение активности коры головного мозга оказалось более выраженным в правом полушарии. Поэтому встает совершенно обоснованный вопрос о проблеме генетической предрасположенности группы высокого риска алкоголизма по анализируемым параметрам электрической активности мозга.

Наследственный фактор играет при хроническом алкоголизме существенную роль. Поэтому любые исследования, направленные на решение вопроса о генетической предрасположенности к развитию алкогольной зависимости, трудно переоценить.

Необходимо помнить, что межполушарные структурные и функциональные различия, как правило, весьма слабо выражены, едва уловимы, переменны, динамичны; они могут изменяться под влиянием целого ряда внешних и внутренних факторов, порой трудно учитываемых. Все это, несмотря на высокую пластичность коры больших полушарий, делает проблему асимметрии полушарий одной из труднейших при исследовании мозга. Поэтому для экспериментального изучения этого вопроса требуются весьма высокий методический уровень, специаль-

ные методы обработки полученных результатов и всесторонние контрольные исследования.

Появляются исследования, в которых уверенно высказывается мысль о том, что вызванная активность может быть использована в качестве маркера предрасположенности к алкоголизму. Поиск подобного рода маркеров должен проводиться, в первую очередь, путем сравнения тех или иных показателей в группах подростков с высоким риском заболевания алкоголизмом, т.е. имеющих родителей или других близких родственников, больных алкоголизмом, и детей с низким риском этого заболевания, т.е. не имеющих семейной алкогольной отягощенности.

В очень разнородных работах, появившихся в последнее время, использовались зрительные и слуховые вызванные ответы у групп лиц с высоким и низким риском заболевания алкоголизмом. Обследовались дети, подростки и даже взрослые, имеющие алкогольную семейную отягощенность. Получены данные о снижении активности коры у исследуемых, принадлежащих к группе высокого риска заболевания алкоголизмом. Необходимо отметить, что в этой группе у подростков, сравнивавшихся относительно детей из семей, не имеющих алкогольной семейной отягощенности, обнаружены изменения, касающиеся только состояния активности коры мозга. Практически не исследовалось состояние межполушарных отношений у лиц, принадлежащих к группе с высоким риском заболевания алкоголизмом. Вместе с тем, эта проблема для хронического алкоголизма является чрезвычайно важной, ибо закладывает фундаментальные основы понимания механизма развития зависимости.

При регистрации вызванных потенциалов в ответ на словесные стимулы у больных алкоголизмом полученные данные интерпретировались как замедление обработки информации в обоих полушариях. Уменьшение волны Р300, увеличение ее скрытого периода в условиях привлечения внимания к стимулу, счета, запоминания у исследованных нами подростков из семей с алкогольной отягощенностью можно объяснить тем, что у них отмечается снижение способности к концентрации и устойчивости внимания, что подтвердилось и результатами анализа психологического исследования, в котором оценивались мыслительная, интеллектуальная деятельность и определенные мнестические процессы. Оказалось, что в исследуемых группах существуют определенные различия. Дети из "алкогольных семей" не всегда в состоянии адекватно использовать свои интеллектуальные возможности. Отмечались слабая мотивация их к учебе, плохая успеваемость, обеднение интересов. В отдельных случаях в этой группе выявлялись сниженный уровень общения, ослабление мнестической функции, трудности при концентрации внимания. Выступал субъективный характер ассоциативных образов и связей, проявлялись также такие личностные особенности, как тревожность и достаточно ярко выраженное чувство неуверенности (Ю.Л. Арзуманов, И.Л. Наговицина, 1997)

Таким образом, отчетливые результаты, говорящие о редукции волны Р300 вызванного потенциала коры головного мозга, отражающей

сложные познавательные процессы, происходящие в центральной нервной системе, полученные при исследовании подростков из семей с алкогольной отягощенностью, а также данные о взаимосвязи этой волны с генетическими особенностями дофаминовых рецепторов и с наличием генетически обусловленного дефицита альдегидрогеназной энзимной активности, достаточно убедительно свидетельствуют о том, что данный параметр может рассматриваться как важный компонент возможного набора свойств предрасположенности к заболеванию алкоголизмом. Можно полагать, что выявление у обследуемого индивидуума редукции волны P300 дает основание ожидать у него развития зависимости от психоактивных веществ в связи с тем, что его адаптация, из-за слабости аналитической и когнитивной функции мозга, к условиям среды затруднена.

Вопрос именно о наборе различных характеристик вполне уместен, ибо в своей основе биологические методы обладают достаточно выраженными неспецифическими свойствами и могут приобретать специфическую направленность только в совокупности с набором других показателей, полученных в различных исследованиях.

Чрезвычайно интересные данные получены в исследовании А.А.Абакумовой (2000). Показано, что хроническая героиновая интоксикация обладает латерализованным действием на кору полушарий мозга. Как и у больных хроническим алкоголизмом, здесь выявлено более выраженное влияние интоксикации на правое полушарие. Исходя из этих результатов, автор делает вывод о том, что, если учитывать сроки злоупотребления и степень выраженности изменений вызванных потенциалов мозга у больных алкоголизмом и героиновой наркоманией, можно с уверенностью утверждать, что у последних кора головного мозга более чувствительна к повреждающему действию интоксикации, в свою очередь, приводящему к более сильному подавлению деятельности правого полушария мозга.

Важно, что сам по себе метод анализа параметров поздней электрической активности коры головного мозга, с учетом доступности этого метода, быстроты получения результатов, а также уже имеющихся в литературе данных о наследуемости характера ЭЭГ-реакций, может играть достаточно весомую роль в решении проблемы поиска биологического маркера (предиктора) предрасположенности к алкоголизму.

Таким образом, можно констатировать существенные нарушения обработки сенсорной информации при хронической алкогольной и наркотической интоксикации. Выявившееся у больных хроническим алкоголизмом удлинение латентных периодов отдельных компонентов вызванного стволового слухового потенциала, коррелирующее с прогрессивностью заболевания и длительностью злоупотребления, отражает процесс демиелинизации нервных волокон, что, скорее всего, означает появление морфологических структурных изменений в центральной нервной системе под влиянием хронической алкогольной интоксикации.

Хорошо известно, что алкоголь и героин оказывают диффузное действие на центральную нервную систему. Вместе с тем, есть мнение, что наиболее чувствительной к подобного рода интоксикациям является ретикулярная формация ствола мозга. Именно поэтому полученные изменения функционального состояния коры могут явиться следствием угнетения восходящих неспецифических активирующих влияний.

Обнаруженный латерализованный эффект действия этих веществ позволяет лучше понять нервные механизмы ряда психических проявлений их действия на больных хроническим алкоголизмом и наркоманиями. Полученные данные служат объективным физиологическим подтверждением клинических наблюдений и помогают понять механизмы изменений, наблюдаемых в коре головного мозга человека у этих больных.

Глава 9. Генетика алкоголизма и наркоманий

И.П.Анохина, В.Д.Москаленко

При одинаковой доступности алкоголя, а теперь, к сожалению, и наркотиков, алкогольная и наркотическая зависимость формируется лишь у части населения.

На современном уровне знаний факт генетической предрасположенности к такому распространенному заболеванию, как алкоголизм, хорошо известен.

В последнее время появились данные о роли наследственных факторов и в развитии наркоманий. Исследование данного вопроса проводится в клинике наркологических заболеваний тремя основными методами: **генеалогическим, близнецовым и исследованием приемных детей с их биологическими и приемными родителями**. Частным случаем метода приемных детей является изучение полусибсов (братьев и сестер, имеющих только одного общего биологического родителя) больных, рожденных одним родителем, но выросших в его отсутствие, часто воспитанных отчимом.

Тенденция к накоплению алкоголизма в некоторых семьях, т.е. систематически регистрируемый факт наличия заболевания как у представителей ряда поколений одной родословной, так и у нескольких представителей одного поколения (у братьев и сестер), подтверждена более чем в 100 научных сообщениях. Манфред Блейлер ввел в научный обиход понятие «картина семьи». При алкоголизме картина семьи больного характеризуется большим числом повторных случаев аналогичного заболевания у родственников. Количество больных или частота заболевания среди отдельных групп родственников сильно различаются в зависимости от метода исследования (личное обследование родственников или сбор сведений о них от других лиц), от дефиниции алкоголизма (узкая, широкая), исходной выборки пробандов (больные стационара с их относительно тяжелой формой заболевания либо больные, выявленные в общине). Как и при всяком другом мультифакториальном заболевании, встречаются и такие больные алкоголизмом, в семьях которых не удается выявить секундарные, т.е. вторичные, повторные случаи аналогичного заболевания.

В одном из ранних и самых обширных семейных исследований, выполненных в Германии в 1929 году, были изучены семьи 1000 мужчин и 166 женщин, больных алкоголизмом. Алкоголизм обнаружен у половины их отцов, у 6% матерей, 30% братьев и 3% сестер.

Позднее находили различные частоты алкоголизма у родственников больных, но ни в одном исследовании не было отмечено, чтобы алкоголизм поражал менее 25% отцов и братьев больных алкоголизмом пробандов, что, по мнению исследователей, по меньшей мере в 5 раз превышает распространенность алкоголизма в мужской популяции (W.Maier, 1995). В одном исследовании были суммированы данные 39 работ, в

которых проводилось сравнение частоты алкоголизма у родственников больных алкоголизмом и у родственников больных шизофренией или другими психическими заболеваниями либо у родственников больных соматическими заболеваниями. Окончательному анализу подверглись семьи 6251 пробанда, больного алкоголизмом, и семьи 4083 пробандов, не больных алкоголизмом. Было установлено, что в среднем одна треть больных алкоголизмом любой выборки имеет по меньшей мере одного родителя, также больного алкоголизмом. Кроме того, была обнаружена высокая частота алкоголизма среди сибсов, т.е. сестер и братьев больных. Частоты алкоголизма во всех группах родственников больных алкоголизмом превосходят частоты алкоголизма у родственников больных психическими заболеваниями по меньшей мере в 3 раза и в 5 раз превосходят частоты алкоголизма у родственников больных соматическими заболеваниями (Т.Т.Сорокина, 1987; В.Д.Москаленко, М.М.Ванюков, 1987, 1988; N.S.Cotton, 1979). Методически более совершенные исследования указывают, что доля больных алкоголизмом с отягощенным семейным анамнезом намного больше одной трети и достигает двух третей выборки изученных пробандов. Так, алкоголизм родственников 1-й степени родства отмечали у 57-65% больных; если же, помимо этого, учитывались и случаи алкоголизма родственников 2-й степени родства, то доля отягощенных пробандов возрастала до 70-78% (V.Hesselbrock, J.Stabenau, M.Hesselbrocketal., 1983).

Сообщали, что существует в среднем 7-кратное превышение риска алкоголизма у родственников больного этим заболеванием по сравнению с контролем. В отдельных же группах родственников, например у матерей больных алкоголизмом мужчин, обнаруживали 20-кратное превышение риска алкоголизма по сравнению с контролем.

Сравнение семей пробандов-мужчин и пробандов-женщин, больных алкоголизмом, показало, что семьи женщин отягощены алкоголизмом несколько чаще, чем семьи мужчин. Различия частот алкоголизма больше выражены у матерей, чем у отцов; у сибсов различия незначительны. Так, находили, что у больных алкоголизмом женщин 46,7% отцов и 20% матерей также больны алкоголизмом; у больных алкоголизмом мужчин соответствующие частоты были ниже - 33% отцов и 6,7% матерей были больны алкоголизмом. У пробандов-женщин 50% братьев и 8% сестер были также больны алкоголизмом, а у пробандов-мужчин - 46% братьев и 5% сестер (В.Д.Москаленко, М.М.Ванюков, 1987, 1988).

Изучение семейной отягощенности больных алкоголизмом мужчин и женщин, проведенное в московской популяции, обнаружило сходную тенденцию - более высокую степень отягощенности семей больных алкоголизмом женщин, чем больных алкоголизмом мужчин, если судить по частоте заболевания у родителей. Частота алкоголизма среди отцов и матерей пробандов-женщин составила 77% и 14%, а пробандов-мужчин - 53% и 11% соответственно. У сибсов алкоголизм встречался с частотой 19% и 17% сестер и 55% и 57% братьев пробандов-женщин и

пробандов мужчин соответственно (В.Д.Москаленко, М.М.Ванюков, В.В.Соловьева, 1990).

Более высокая частота алкоголизма среди родственников пробандов-женщин согласуется с мультифакториальной моделью подверженности алкоголизму, в соответствии с которой семейная отягощенность и генетическая предрасположенность к заболеванию у больных, относящихся к менее поражаемому полу (при алкоголизме женский пол все еще остается менее поражаемым), выше, чем у больных более поражаемого пола (по частоте заболевания, а не по тяжести его).

Таким образом, данные генеалогических исследований алкоголизма позволяют сделать вывод: существенный фактор риска заболеть алкоголизмом заключается в наличии у индивида отца, матери, брата или сестры, больных алкоголизмом. Наличие алкоголизма у более отдаленных родственников также повышает риск, но в меньшей степени, чем заболевание родственников 1-й степени родства. Чем выше плотность алкоголизма в семье, т. е. чем больше больных родственников, тем выше риск для еще не заболевших членов семьи.

Еще М.Я.Серейский, изучив семейное отягощение у 62 мужчин и 20 женщин, больных наркоманией (зависимость от морфина, кокаина, в 2/3 случаев в комбинации с алкоголем), отметил частое «алкогольное отягощение» в этих семьях, причем чаще у женщин, чем у мужчин. Автор предложил различать два вида наркомании - «генинную» и «симптоматическую». Он утверждал, что «генинная наркомания в большей степени предопределена эндогенно».

М.Я.Серейский писал: «Наследственность до такой степени пропитана алкоголем, что мы считаем возможным выдвинуть следующую формулировку: без алкоголя в наследственности нет генинной наркомании».

Современные исследования семей больных наркоманией подтвердили высокую частоту отягощения алкоголизмом или злоупотреблением алкоголем. Величины частот резко колеблются. Частота алкоголизма среди отцов наркоманов составляла от 6,1 % до 33,2%; среди матерей - от 0% до 9,9%; среди братьев - от 6,0% до 11,2%; среди сестер - от 0 до 1,3%. Превосходят ли эти частоты популяционную частоту алкоголизма? По мнению авторов, проводивших эти исследования, в большинстве случаев - да (В.Д.Москаленко, 1993).

Важно, что был обнаружен факт семейного накопления этим заболеванием в семьях больных, страдающих опийной наркоманией. Частота опийной наркомании среди родственников 1-й степени родства с поправкой на пожизненный риск составила 8,4%, что значительно превосходит тот же показатель в общей популяции, равный 0,9% (J.F.Maddux, D.P.Desmond, 1989).

Итак, если в семьях больных наркоманией систематически накапливаются случаи как алкоголизма, так и той же наркомании, то возникает вопрос о специфичности семейной трансмиссии зависимости от алкоголя и наркотиков.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют об отсутствии такой специфичности. В семьях наркоманов с зависимостью от разных веществ (опий, кокаин, марихуана, амфетамин, фенциклидин) обнаружено больше сходства, чем различий. Это сходство касается прежде всего высоких частот алкоголизма как у родственников, так и у самих наркоманов.

В одном из исследований, направленных на изучение возможной специфичности семейной трансмиссии зависимости от алкоголя и наркотиков, авторы сделали вывод об ее отсутствии на том основании, что обнаружили довольно высокие частоты как алкоголизма (13% матерей, 42% отцов, 20% братьев, 9% сестер больных с наркотической зависимостью), так и наркомании у родственников (3% матерей, 4% отцов, 23% братьев, 12% сестер) (R.W.Pickens, K.I.Preston, E.O.Johnson, 1997).

Выше приведенные данные позволяют заключить, что наличие алкогольной зависимости у кого-либо в семье повышает риск любых форм зависимости. Внутрисемейное и интраиндивидуальное сочетание различных по веществу форм зависимости свидетельствует скорее о единстве этиологии и, возможно, патогенеза этих патологических состояний.

Близнецовый метод исследования позволяет судить об относительном вкладе генетических и средовых факторов в варибельность изучаемого признака. Он применялся для изучения алкоголизма, различных режимов потребления алкоголя, отдельных характеристик метаболизма этанола (его фармакокинетики), а также для изучения соотносительной роли наследственности и среды в потреблении табака, кофеина и различных наркотиков.

По результатам 4-х близнецовых исследований, в которых оценивалась конкордантность по алкоголизму в монозиготных (МЗ) и дизиготных (ДЗ) парах, частота конкордантности у МЗ близнецов варьирует от 26 до 71%, у МЗ близнецов-женщин - от 0% до 29%. Несмотря на идентичность генотипов МЗ, близнецов конкордантность по алкоголизму далека от 100%. Часто этот результат используют для подчеркивания вклада средовых факторов в варибельность подверженности алкоголизму. Однако для суждения о соотносительной роли генетических и средовых факторов важнее обратить внимание на отношение конкордантности МЗ:ДЗ, которое в 2-х из 4-х исследований на близнецах-мужчинах превышает 2, а еще в одном - приближается к 2 (В.Д.Москаленко, М.М.Ванюков, 1988; Z.Hrubec, G.S.Omen, 1981; L.Kaij, 1960; R.W.Pickens, D.S.Svikis, M.McGueetal., 1991).

Превышение конкордантности в МЗ парах над таковой в ДЗ парах близнецов в 2 раза свидетельствует о существенном вкладе генетического фактора в варибельность подверженности алкоголизму.

На близнецах-мужчинах в Финляндии установлено, что такие признаки, как частота, количество и плотность потребления алкоголя, имеют значимые показатели наследуемости. Следовательно, эти показатели находятся под значительным генетическим влиянием. Утрата контроля

и социальные последствия у пьющих обусловлены преимущественно влияниями окружающей среды. Авторы делают вывод о том, что генетическое предрасположение играет важную роль в формировании поведения, связанного с потреблением алкоголя. В австралийской выборке близнецов изучали употребление алкоголя, количество его и возраст начала употребления. Обнаружили относительно слабое влияние генетических факторов на потребление алкоголя мужчинами и молодыми женщинами. Более выраженный генетический эффект выявлен в отношении количества потребляемого алкоголя. Что касается возраста начала потребления, то генетические и общие для обоих членов близнецовой пары средовые факторы обуславливают, начнет ли индивид из группы высокого риска пить в подростковом возрасте (A.C.Heath, J.M.Meyer, N.Martin, 1990).

В целом вышеприведенные данные свидетельствуют о важности генетических факторов в употреблении и зависимости от психоактивных веществ.

Последние близнецовые исследования расширили данный вывод в отношении употребления и злоупотребления как разрешенных (табак, кофеин), так и запрещенных психоактивных веществ (опиатов, стимуляторов, галлюциногенов) (K.S.Kendler, C.A.Prescott, 1999; H.H.Maes, C.E.Woodard, L. Murelleetal., 1999; M. Van den Bree, E. Johnson, M.LaBuda et al., 1996).

Таким образом, данные близнецовых исследований показывают, что различия между индивидуальными генотипами во многом определяют вариабельность некоторых характеристик употребления и злоупотребления психоактивными веществами, включая табак, кофеин, алкоголь, опиаты, стимуляторы, галлюциногены. Однако следует иметь в виду гено-средовое взаимодействие, указывающее на неаддитивность эффектов генов и эффектов среды. Действие одних и тех же генов может быть выражено в различной степени при различных условиях среды.

Изучение приемных детей позволяет надежно разделить генетические и средовые факторы, играющие роль в трансмиссии заболевания из поколения в поколение. Метод основан на сравнении двух групп детей (обычно уже взрослых к моменту исследования). Одну из групп составляют пробанды - дети, биологические родители которых больны алкоголизмом. Другую, сравнительную группу образуют дети того же возраста и пола, биологические родители которых не зарегистрированы в качестве больных алкоголизмом. Дети обеих групп в раннем возрасте остались без попечения биологических родителей, практически их не знали и выросли в приемных семьях. Следовательно, генотип детей обеспечили одни родители, биологические, а среду - другие, приемные родители.

Результаты этих исследований показали, что дети, рожденные биологическими родителями, больными алкоголизмом, и воспитанные другими родителями, имеют повышенный риск алкоголизма по сравнению с приемными детьми, рожденными не больными алкоголизмом родите-

лями. Превышение этого риска выражено величиной относительного риска, который, по данным разных авторов, составляет от 1,3 до 32. Относительный риск означает, что наличие биологического родителя, больного алкоголизмом, повышает риск развития аналогичного заболевания в потомстве от 1,3 раза до 32 раз.

Частоты алкоголизма у сыновей больных алкоголизмом биологических отцов и воспитанных в приемных семьях, полученные в ходе обсуждаемых исследований, следующие: 18% против 5% (D.W. Goodwin, 1988), 33% против 1,3% (R.J. Cadoret, A. Gath, 1978), 61,0% против 23,9% (R. Cadoret, C. Cane, W. Grove, 1981), 39% против 13%, соответственно в основной и контрольной группах.

Частота алкоголизма у дочерей при наличии алкоголизма у биологического родителя и воспитании в приемной семье составила 33,3% против 5,3% контрольной группы.

При подразделении обследуемых на подгруппы в зависимости от пола больного родителя (отец, мать) оказалось, что дочери чаще оказываются больными при наличии алкоголизма у биологической матери, чем в том случае, когда болен биологический отец. Важно, что в ходе этих исследований не было установлено никакой ассоциации между алкоголизмом приемных, небιологических родителей и повышением частоты алкоголизма у их приемных детей.

Таким образом, результаты изучения алкоголизма на модели приемных детей убедительно продемонстрировали ведущую роль генетических факторов, обуславливающих высокую частоту алкоголизма у индивидов, унаследовавших предрасположение к этому заболеванию. Практически лица, воспитанные в приемных семьях, происходящие от больных алкоголизмом биологических родителей, заболевают алкоголизмом с той же частотой, что и лица больных родителей, воспитанные своими биологическими родителями.

Метод полусибсов также дает возможность разделять генетические и средовые факторы, влияющие на риск алкоголизма. Главное преимущество этого метода состоит в том, что частота полусибсовых ситуаций среди больных алкоголизмом выше, чем в общей популяции, что позволяет формировать значительные выборки семей с наличием полусибсов.

Исследование алкоголизма методом полусибсов показало, что риск алкоголизма для полусибсов в большей степени связан с наличием алкоголизма у биологического родителя, чем с воспитанием родителем, больным алкоголизмом. Единственный постоянный предиктор алкоголизма у полусибсов - это наличие биологического родителя, больного алкоголизмом (В.И. Полтавец, 1987).

Изложенное выше свидетельствует, что склонность к злоупотреблению психоактивными веществами наблюдается большей частью среди лиц с наследственным отягощением алкоголизмом и другими врожденными отклонениями функций ЦНС.

О наличии генетической предрасположенности к злоупотреблению ПАВ свидетельствуют и экспериментальные данные. Многочисленными исследованиями было показано, что различные животные (мыши, крысы, обезьяны, мини-свиньи) в условиях свободного доступа к алкоголю или наркотикам разделяются на три группы: с высоким уровнем добровольного потребления алкоголя или наркотиков, с низким уровнем или полным отказом от добровольного потребления и с умеренным потреблением ПАВ.

Путем скрещивания животных с однородным уровнем потребления ПАВ удалось получить чистые генетические линии крыс и мышей с врожденной высокой или низкой мотивацией потребления алкоголя и наркотиков, а также с различной чувствительностью и толерантностью к ПАВ. Эти факты несомненно доказывают наличие генетического контроля склонности к потреблению ПАВ.

Анализ результатов наших многолетних нейрохимических исследований позволяет сделать вывод о принципиальном единстве центральных механизмов зависимости от различных ПАВ. В связи с этим, а также с учетом результатов клинико-генеалогических исследований можно думать, что генетические механизмы предрасположенности могут быть также общими.

Эксперименты, проведенные нами на лабораторных животных, привели к заключению, что одной из основных нейрофизиологических предпосылок высокой мотивации потребления ПАВ является врожденная недостаточность активности "системы награды" (подкрепления) мозга, обусловленная, главным образом, дефицитом DA дофаминовой нейромедиаторной системы.

Учитывая, что изменения DA нейромедиации являются центральным звеном формирования алкогольной и наркотической зависимости, есть основания думать, что именно в этой системе следует вести поиск нейрохимических и генетических механизмов врожденной предрасположенности к злоупотреблению ПАВ.

С этой целью нами были проведены сравнительные исследования особенностей кругооборота DA и генетической регуляции функций DA системы у больных алкоголизмом с наследственной предрасположенностью к этому заболеванию (не менее 2-х кровных родственников больных алкоголизмом, раннее начало алкоголизации, быстрое формирование зависимости и т.д.) и у больных с "социальными" формами алкоголизма (формирование алкогольной зависимости после 35 лет, более легкое течение заболевания и т.д.). В качестве контроля использовалась кровь здоровых лиц.

В сыворотке крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определялась концентрация свободных и конъюгированных (связанных) форм нейромедиаторов - дофамина (DA) и норадреналина (NA), а также содержание их предшественника в синтезе - диоксифенилаланина (ДОФА) и продукта метаболизма - диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК). Активность фермента, контролирующего синтез NA и DA

- дофаминбетагидроксилазы (ДБГ) изучалась спектро-фотометрическим методом, а активность фермента, контролирующего дезаминирование ДА и НА - моноаминоксидазы (МАО) - радиометрическим методом.

Активность ДБГ определялись в период посттерапевтической ремиссии (через 10-12 месяцев после выписки из стационара при условии строгого воздержания от приема алкогольных напитков). Остальные исследования проводились в первый день поступления больных в стационар. Все больные были без признаков абстинентного синдрома.

Результаты этой части исследований выявили значительные отличия в функциях ДА системы у больных алкоголизмом с наличием (I группа) или отсутствием (II группа) наследственной отягощенности этим заболеванием.

В первую очередь обращает на себя внимание низкое содержание свободного ДА в сыворотке крови у больных с наследственной предрасположенностью к алкоголизму (I гр.), в то время как у больных из благополучных семей (II группа) отмечалась тенденция к повышению концентрации свободных форм этого нейромедиатора в крови. Низкая концентрация в сыворотке крови свободного ДА у больных I гр. сопровождалась низким содержанием предшественника ДА - ДОФА и высоким уровнем продукта метаболизма ДА - ДОФУК (рис. 1, 4). У этих больных отмечалась также тенденция снижения уровня свободного НА в сыворотке крови. Соответственно указанным отклонениям у больных I гр. выявилось низкое значение коэффициента ДА/НА. При изучении конъюгированных форм КА в сыворотке крови больных алкоголизмом отмечены достоверное снижение уровня НА, одинаковое в I и II группах и тенденция к снижению концентрации ДА, более выраженная в I гр. (рис. 1).

В отличие от свободных форм нейромедиаторов, в связанных формах отмечалось повышение коэффициента ДА/НА как в I так и во II группах больных (рис. 2).

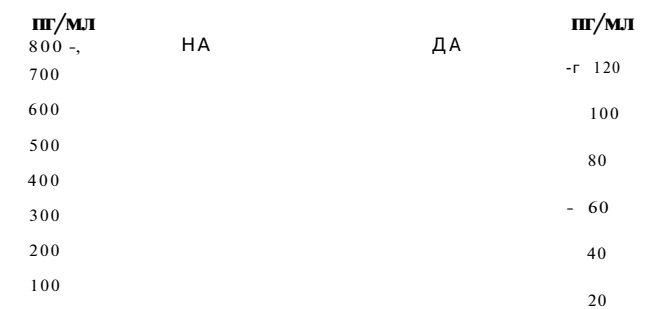
Активность МАО была значительно снижена в обеих группах исследованных больных.

В период ремиссии более низкая активность ДБГ выявлена у больных с наследственно отягощенным алкоголизмом, в то время как у больных алкоголизмом, не имеющих родственников, страдающих этим заболеванием, активность ДБГ была на уровне нормы (рис. 3).

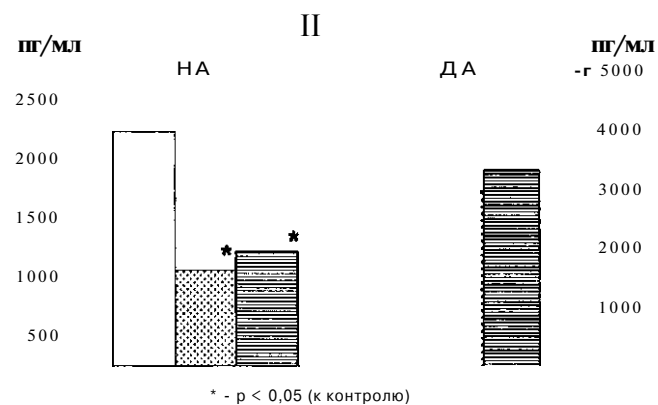
Таким образом, в результате исследований, наряду с изменениями функций КА нейромедиаторной системы, свойственными всем больным алкоголизмом, были обнаружены нарушения деятельности указанной системы, характерные только для больных с наследственным отягощением этим заболеванием.

У всех больных алкоголизмом выявлены изменения в содержании конъюгированных форм КА - низкая концентрация* НА и тенденция к снижению уровня ДА в сыворотке крови. Наряду с этим у всех больных обнаружено значительное подавление активности МАО.

К числу нарушений, свойственных только больным с наследственными формами алкоголизма, относятся значительное снижение концент-



р < 0,02 (к контролю); * - р < 0,05 (отягощенные/неотягощенные)



• Контроль
и Наследственно отягощенные
в Наследственно неотягощенные

Рис. 1. Содержание КА в плазме крови больных алкоголизмом:
/ - свободные КА; II - конъюгированные КА

Коэффициент ДА свободный / ДА конъюгированный

0,4 -

0,3

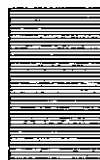
0,2

**Коэффициент ДА/НА (свободные)**

0,25 -

0,1

0,15

**Коэффициент ДА/НА (конъюгированные)**

- Контроль
- Наследственно отягощенные
- В Наследственно неотягощенные

Рис. 2. Показатели кругооборота ДА в крови больных алкоголизмом

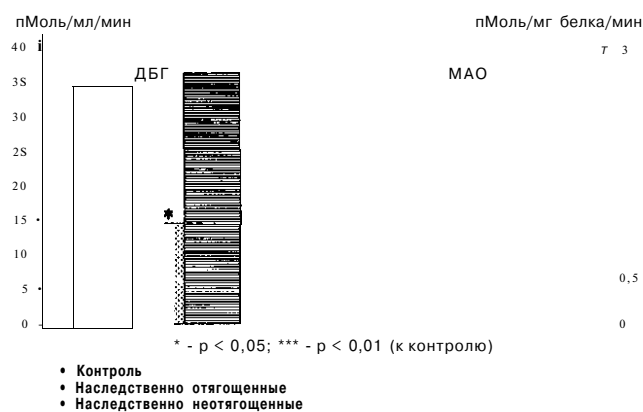


Рис. 3. Ферменты метаболизма катехоламинов у больных алкоголизмом

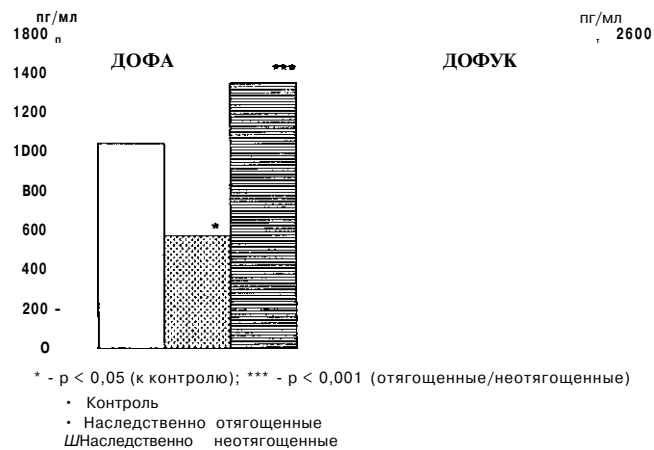


Рис. 4. Содержание ДОФА и ДОФУК в плазме крови больных алкоголизмом

рации свободного ДА в сыворотке крови, тенденция к снижению содержания НА, что сопровождается резким снижением коэффициента ДА/НА, низкой концентрацией ДОФА и высоким уровнем ДОФУК. Эти результаты оказались прямо противоположными полученным у больных с благополучной наследственностью, у которых отмечались тенденция к повышению концентрации свободных форм НА и ДА в сыворотке крови, высокий уровень ДОФА и низкая концентрация ДОФУК.

Наряду с этими изменениями, у больных I гр. снижен показатель соотношения свободных и связанных форм ДА.

У больных с наследственной отягощенностью алкоголизмом в период ремиссии также обнаружена значительно более низкая активность ДБГ в крови.

Анализ всей совокупности данных позволяет заключить, что у больных алкоголизмом с семейной отягощенностью этим заболеванием имеется системное нарушение функций ДА системы. В первую очередь, это дефицит свободных форм ДА, который выполняет нейромедиаторные функции. Причиной такого дефицита, вероятно, является сниженный синтез ДА и усиленное его дезаминирование (низкая концентрация ДОФА и высокая - ДОФУК). С другой стороны, низкая активность ДБГ, которая выявляется даже в период ремиссии, свидетельствует о нарушении и других звеньев функционирования ДА системы. Значительное снижение коэффициента ДА/НА (свободные формы) говорит о дисбалансе деятельности нейромедиаторных систем.

Снижение коэффициента свободный ДА/конъюгированный ДА, возможно, свидетельствует о подавлении механизмов высвобождения этого нейромедиатора.

Соотношение деятельности периферических и центральных нейромедиаторных КА процессов дискутируется. Однако известно, что в области гипоталамуса периферические КА проникают в мозг. Кроме того, длительная алкогольная интоксикация повышает проницаемость гемато-энцефалического барьера. Нами в экспериментах на животных неоднократно была показана параллельность изменений КА нейромедиации в крови и гипоталамусе при длительной алкоголизации. Таким образом, можно предполагать, что выявленные изменения деятельности ДА системы у больных алкоголизмом с наследственной отягощенностью на периферии отражают нарушения ДА нейромедиации в мозге, причем в первую очередь в лимбических структурах.

Тот факт, что активность фермента ДБГ остается значительно сниженной у больных с наследственной отягощенностью алкоголизмом в период длительной ремиссии, свидетельствует о том, что нарушения КА нейромедиации у них, скорее всего, являются врожденными, генетически детерминированными.

К сожалению, проведение аналогичных исследований у больных опийной и другими формами наркоманий не представляется возможным, так как эти больные, как правило, используют одновременно различные пси-

хофармакологические препараты, которые значительно влияют на функции ДА нейромедиаторной системы.

Однако экспериментальные исследования на крысах с различной предрасположенностью к добровольному потреблению опиатов также свидетельствуют о связи высокой мотивации потребления наркотика с низким уровнем активности системы подкрепления мозга и дефицитом ДА нейромедиации в лимбических структурах.

В последние годы появились методы, позволяющие получать экспериментальных животных с отсутствием или дефектом каких-либо генов, так называемых "трансгенных" животных.

Было показано, что дефект гена D_2 ДА рецепторов приводит к высокому уровню алкогольной мотивации у мышей. С другой стороны, было обнаружено, что инбредные линии мышей с высокой врожденной мотивацией потребления алкоголя и наркотиков характеризуются врожденным низким содержанием ДА нейронов и их окончаний в лимбических структурах мозга (напр., мыши C57 Blak).

Эти результаты стимулируют поиски кандидатов в гены, ответственные за развитие заболевания алкоголизмом и наркоманией. Из 100 000 генов, имеющих у человека, около 40 000 могут проявляться в работе мозга, где и действуют химически активные вещества. Идентифицированы гены, которые могут оказывать глубокое влияние на поведение, включая поведение, связанное с риском алкоголизма. Это гены, кодирующие ферменты метаболизма алкоголя - алкогольдегидрогеназу (АДГ) и альдегиддегидрогеназу (АЛДГ). Имеются генетические полиморфизмы (т.е. различия) в генах, кодирующих АДГ и АЛДГ. Различные варианты этих генов встречаются с различной частотой в различных этнических популяциях. От 35% до 57% мужчин и женщин в Японии, Корее, Китае, в других популяциях Востока, а также 69% южноамериканских индейцев являются носителями дефицитарной в своей активности АЛДГ, ответственной за метаболизм низких уровней ацетальдегида - первого токсического продукта метаболизма алкоголя. Если индивид является гомозиготным по отсутствию активной формы АЛДГ, то принятое им небольшое количество алкоголя может дать так называемую флашинг-реакцию - крайне дискомфортное состояние с покраснением лица, тяжелыми ощущениями в области сердца и пр.

Флашинг-реакция сходна с действием алкогольной провокации при лечении дисульфирамом, который раньше применялся в аверсивной терапии алкоголизма. Это состояние препятствует повторному приему алкоголя и, тем самым, защищает носителей «дефицитарного» гена АЛДГ от развития алкоголизма. Больные алкоголизмом с унаследованным дефицитом активности АЛДГ 1 встречаются редко. Например, в Японии отсутствие альдегиддегидрогеназной активности обнаружено у 43-44% индивидов общей популяции или среди здоровых, но только в 2-4% случаев у больных алкоголизмом.

Генотипы, гомозиготные по дефицитарной АЛДГ (АЛДГ-1 -2-2), отмечены у 7 из 256 больных алкоголизмом, а в контрольной группе - у 58 из

171 человека среди азиатов из Японии и Тайваня. На основании выше-приведенных данных сделан вывод о том, что носительство дефицитарной по активности АДГ снижает риск алкоголизма в 18 раз.

Генетические различия в частоте аллелей АД и АДГ в восточных популяциях встречаются содружественным образом. Иными словами, высокая активность энзима АДГ может сочетаться с низкой активностью АДГ, что и обеспечивает «аномальный» метаболизм этанола и снижает подверженность алкоголизму. Поэтому гены этих вариантов энзимов и считают протекторными либо называют негативным фактором риска алкоголизма.

Частота носительства подобного дефекта АДГ в иных популяциях, однако, крайне мала. Среди лиц белой расы практически не встречаются носители низкоактивной АДГ¹⁻²⁻², и, следовательно, у них полиморфизмы энзимов, метаболизирующих алкоголь, не влияют на частоту алкоголизма.

С начала 1990-х годов интенсивно ведутся исследования, направленные на то, чтобы обнаружить прямую корреляцию или ассоциацию между конкретными аллелями в определенном локусе гена и болезнью. Впервые об ассоциации между А1 аллелем в локусе гена Д2 дофаминового рецептора и алкоголизмом сообщила группа авторов из США. Они изучили образцы мозга от 70 умерших человек, из которых у 35 был поставлен диагноз алкоголизма при жизни. Ген Д2 дофаминового рецептора обнаружен у 69 % больных алкоголизмом, но только у 20 % лиц не больных алкоголизмом. Авторы утверждали, что наличие А1 аллеля гена дофаминового рецептора Д2 позволяет правильно классифицировать 77 % больных алкоголизмом, а его отсутствие - 72 % не больных алкоголизмом. Сообщалось, что указанный ген располагается в 11-ой хромосоме.

Однако вскоре выяснилось, что частоты аллелей в обсуждаемом гене ДРД2 сильно различаются в зависимости от расы. Например, среди лиц белой расы носителей А1 аллеля 20 %, а у индейцев частота его наличия достигает 50 %. Из этого следует, что контрольных лиц необходимо подбирать с учетом их этнической принадлежности.

Проанализированы результаты 9 исследований, в которых сравнивали частоты А1 аллеля в группах больных и не больных алкоголизмом только из числа лиц белой расы. Частота А1 аллеля на суммарном материале этих работ составила в группе больных алкоголизмом 0,20 (разброс 0,10-0,25; $p=467$) и 0,17 в группе контроля (0,06-0,24; $p=458$). Существенных различий не обнаружено.

Ряд исследований этого вопроса учитывали тяжесть алкоголизма. При выделении подгруппы с более тяжелым алкоголизмом различия в частоте аллелей с контролем достигали статистической значимости.

Исследования ассоциации А1 аллеля гена ДРД2 были продолжены с вовлечением в тестируемую группу помимо больных алкоголизмом больных наркоманией. В повторном анализе результатов 11 работ было показано наличие статистически достоверных различий по частоте ал-

лелей A1 и B1 между больными и контрольной группой. Интересно, что у больных с наибольшей тяжестью зависимости обнаруживали и самые высокие частоты указанных аллелей; а самые низкие частоты обнаруживались у тех контрольных лиц, которые не употребляли никаких наркотических веществ, включая алкоголь. Та часть контрольной группы, которая могла включать употреблявших наркотики и алкоголь или больных алкоголизмом, показала промежуточные частоты распределения аллелей A1/B1.

Таким образом, ассоциация единственного гена с зависимостью от химических соединений пока еще твердо не установлена. Однако наличие такой ассоциации возможно между геном дофаминавого рецептора DRD2 и тяжелыми вариантами зависимости у лиц белой расы.

В России впервые было изучено изменение экспрессии раннего неспецифического гена C-fos в мозгу потомков алкоголизованных крыс в ответ на введение этанола. Группой исследователей было показано, что фоновый уровень экспрессии гена C-fos во всех структурах головного мозга (коре, гиппокампе, гипоталамусе и в тканях среднего мозга) подопытных крыс (потомки алкоголизованных животных, интактные к алкоголю) и у животных из контрольной группы не отличался. Однако введение потомкам алкоголизованных крыс алкоголя (2 г/кг) вызывало мощное усиление экспрессии гена C-fos, в отличие от эффекта введения алкоголя потомкам крыс из контрольной группы. По мнению авторов, этот впервые обнаруженный феномен свидетельствует о том, что хроническое употребление алкоголя оказывает воздействие на функцию генома. Описанный феномен был подтвержден в других исследованиях, где были установлены различия в экспрессии гена C-fos между линиями крыс, предпочитающих и непредпочитающих алкоголь, в ответ на введение алкоголя. Эти различия могут играть роль в добровольном потреблении алкоголя крысами с различным генетически обусловленным отношением к алкоголю.

Согласно современным данным, сочетание определенных изменений в структуре генов, кодирующих D2, D4 и D5 рецепторы, может лежать в основе формирования особенностей темперамента и поведения личности. Вероятно, для выявления генетических маркеров предрасположенности к алкоголизму нужно вести поиск комбинаций структурных особенностей различных генов, ответственных за функции DA нейромедиаторной системы. Мы предполагаем, что среди потенциальных кандидатов должны рассматриваться не только гены рецепторов, но и ферментов синтеза медиатора, а также гены, кодирующие транспортные белки.

Одним из важнейших функциональных белков дофаминовой системы является дофамин-транспортный белок (DAT), который отвечает за обратный захват медиатора пресинаптической терминалью. Ген, кодирующий человеческий DAT, был впервые клонирован в 1992 году. Особое внимание исследователей привлек 40-нуклеотидный повтор в не-

транслируемой области гена. Число таких повторов может колебаться от 3 до 11.

Для выявления роли нарушений генетической регуляции функций ДА системы в предрасположенности к алкоголизму и наркоманиям нами был использован тот же подход к отбору больных, что и при нейробиохимических исследованиях. Проводилось сравнительное изучение двух групп больных алкоголизмом: I - с наличием семейной отягощенности этим заболеванием и II - без такой отягощенности. Результаты сравнивались с контрольной группой здоровых лиц.

Частоты встречаемости аллелей и генотипов гена дофаминового рецептора 2-го типа (ДРД2) среди больных алкоголизмом и в контрольной группе показаны в **таблицах 1 и 2**. Частоты аллелей A1 и B1 в гене дрдг

Таблица 1

Частота аллелей и генотипов Таq1 "А" - полиморфизма в гене дофаминового рецептора 2-типа в контрольной группе, среди больных алкоголизмом в целом и в подгруппах с различной семейной отягощенностью

	Частота аллелей		Частота генотипов		
	A1	A2	A1/A1	A1/A2	AS/A2
Больные алкоголизмом в целом	0,393	0,607	0,167	0,452	0,381
Больные алкоголизмом с наследственной отягощенностью	0,500	0,500	0,208	0,583	0,209
Больные алкоголизмом без наследственной отягощенности	0,250	0,750	0,111	0,278	0,611
Контрольная группа	0,204	0,796	0,053	0,302	0,645

Таблица 2

Частота аллелей и генотипов Таq 1 "В" - полиморфизма в гене дофаминового рецептора 2-го типа в контрольной группе, среди больных алкоголизмом в целом и в подгруппах с различной семейной отягощенностью

	Частота аллелей				
	B1	B2	B1/B1	B1/B2	B2/B2
Больные алкоголизмом в целом	0,191	0,809	0,095	0,191	0,714
Больные алкоголизмом с наследственной отягощенностью	0,229	0,809	0,125	0,208	0,667
Больные алкоголизмом без наследственной отягощенности	0,139	0,861	0,056	0,167	0,777
Контрольная группа	0,138	0,862	0,040	0,197	0,763

были 0,393 и 0,191 среди алкоголиков и 0,204 и 0,138 среди здоровых индивидов соответственно. Эти различия статистически значимы для аллеля A1 ($\chi^2 = 3,45$, $p < 0,001$) и статистически не значимы для аллеля B1 ($\chi^2 = 1,09$, $p < 0,05$).

Было также отмечено, что частота аллеля A1 имела статистически значимые различия при сравнении больных с позитивной семейной историей алкоголизма (0,250) ($\chi^2 = 3,33$, $p < 0,001$), но не имела значимых различий при сравнении последней группы со здоровыми индивидами ($\chi^2 = 0,44$, $p < 0,05$).

Различия в частотах аллеля B1 между тремя изучаемыми группами не были статистически значимы.

Частоты генотипов A1/A1 и B1/B1 были выше среди всех больных алкоголизмом, хотя не показали статистически значимых различий при сравнении с контрольной группой ($\chi^2 = 1,76$, $p < 0,05$ и $\chi^2 = 0,96$, $p < 0,05$). Аллель A1 в гомозиготном состоянии был наблюдаем у семи алкоголиков (0,167) и четырех здоровых индивидов (0,053), аллель B1 в гомозиготном состоянии - у четырех алкоголиков (0,095) и трех здоровых индивидов (0,040). В то же время такое сочетание генотипов среди здоровых отмечено не было.

Частоты генотипов A1/A1 и B1/B1 были выше среди алкоголиков с семейной отягощенностью (0,208 и 0,125 соответственно), чем у алкоголиков из благополучных семей (0,111 и 0,056 соответственно). Для обоих генотипов различия между частотами у больных с позитивной семейной историей не были статистически значимыми при сравнении с алкоголиками с негативной семейной историей ($\chi^2 = 0,92$, $p < 0,05$ и $\chi^2 = 0,71$, $p < 0,05$ соответственно) и контрольными индивидами ($\chi^2 = 1,62$, $p < 0,05$, и $\chi^2 = 0,944$, $p < 0,05$ соответственно).

Анализ полиморфизма tandemного повтора с повторяющейся единицей с размером 48 п.н. показал сходные частоты встречаемости аллелей среди пациентов с алкоголизмом и в контрольной группе. Частота аллеля DRD4* 2R (два tandemных повтора) была 0,107 и 0,105, аллеля DRD4* 3R (три tandemных повтора) - 0,036 и 0,053, аллеля DRD4* 4R (четыре tandemных повтора) - 0,667 и 0,711, аллеля DRD4* 7R (семь тан-

Таблица 3

Частоты аллелей в гене дофаминавого рецептора 4-го типа в контрольной группе, среди больных алкоголизмом в целом и в подгруппах с различной семейной отягощенностью алкоголизмом

	Аллель (число повторов)			
	2R	3R	4R	7R
Больные алкоголизмом в целом	0,107	0,036	0,666	0,191
Больные алкоголизмом с наследственной отягощенностью	0,0833	0,021	0,6044	0,292
Больные алкоголизмом без наследственной отягощенности [™]	0,139	0,056	0,749	0,056
Контрольная группа	0,105	0,053	0,710	0,132

демных повторов) - 0,191 и 0,132 среди алкоголиков и контрольных индивидов соответственно.

Аллель ДРД4* 7R был найден значительно более часто у алкоголиков с позитивной (0,292), чем с негативной семейной историей (0,056) ($\chi^2 = 3,42$, $p < 0,001$) (табл. 3).

Таким образом, частота встречаемости аллеля A1 была выше у больных алкоголизмом и у пациентов с позитивной семейной историей заболевания по сравнению с контрольной группой ($\chi^2 = 3,45$, $p < 0,001$ и $\chi^2 = 3,97$, $p < 0,001$ соответственно). Кроме того, частота аллеля A1 была значительно выше у алкоголиков с позитивной семейной историей алкоголизма по сравнению с алкоголиками с негативной семейной историей ($\chi^2 = 3,33$, $p < 0,001$). Частоты аллелей Taq1 "B" системы в гене ДРД2 и гена ДРД4 не отличались у больных алкоголизмом в целом от здоровых индивидов. Тем не менее, аллель гена ДРД4, содержащий семь tandemных повторов, значительно более часто встречался среди больных алкоголизмом с наследственной отягощенностью по сравнению с пациентами с негативной алкогольной семейной историей ($\chi^2 = 3,42$, $p < 0,01$).

Распределение генотипов и аллелей гена DAT у лиц восточно-славянской популяции ранее не исследовалось. Мы изучили полиморфизм гена у 106 контрольных субъектов. Данную группу составляли здоровые мужчины-доноры. В таблице 4 приведены значения частоты встречаемости основных аллелей гена DAT в контрольной группе, полученные в нашем исследовании и в работах других авторов.

Таблица 4

Частоты (% к общей популяции) аллелей гена DAT у контрольных субъектов

	Аллели (число повторов)	7	8	9	10	11
Настоящее исследование	Восточные славяне (n=106)	0	0	19,3	80,7	1,0
Vanderbergetal., 1997	Европейцы (n=52)	0	0	26,0	74,0	0
LeCouteuretal., 1997	Европейцы (n=200)	0	0,3	27,4	72,0	0,3
Lietal., 1994	Китайцы (n=98)	0	1,0	6,0	92,0	1,0
Sanoetal., 1993	Японцы (n=107)	0,9	0	4,2	93,0	1,9
Leighton et al., 1997	Китайцы (n=230)	0,7	0	7,6	90,2	1,5

Таблица 5

Частоты (%) встречаемости DAT- генотипов 9/10,10/10, 9/9,11/9 у больных алкоголизмом и контрольных субъектов

Генотипы	9/10	10/10	9/9	11/9
Контрольная группа(n=106)	24,55	67,9	6,6	1,0
Алкоголики в целом (n=71)	36,6	56,3	5,6	1,4
Алкоголики с семейной отягощенностью (n=46)	41,3	50,0	6,5	2,2
Алкоголики без семейной отягощенности (n=25)	28,0	68,0	4,0	0,0

Из таблицы видно, что частоты встречаемости аллелей в нашей работе соответствуют ранее полученным результатам исследований европейской популяции.

В дальнейшем мы исследовали полиморфизм гена DAT у больных алкоголизмом с семейной отягощенностью и без нее. Как у лиц с алкогольной зависимостью, так и у контрольных субъектов наиболее часто представлен гомозиготный вариант с аллелями с десятикратным повтором (10/10), реже встречается гетерозиготный вариант 9/10. Результаты исследования представлены в таблице 5.

Из таблицы видно, что у больных алкоголизмом с семейной отягощенностью генотип 9/10 представлен в 41,3% популяции - по сравнению с 24,5% случаев в контрольной группе. В то же время снижается число генотипов 10/10 до 50%.

В литературе недавно появились сообщения о возможных функциональных особенностях дофамин-транспортного белка у лиц с генотипом 9/10. Методом позитронно-эмиссионной томографии показано, что связывающая способность белка в стриатуме мозга *in vivo* снижена на 22% у лиц с данным генотипом по сравнению с гомозиготами 10/10. Хотя функции tandemных повторов в составе полиморфного участка гена DAT мало изучены, предполагают его влияние на процесс трансляции дофамин-транспортного белка.

Таким образом, как показывают исследования, аллель A1DRD2, а также, особенно, частота аллеля DRD4*7R, и гетерозиготного генотипа 9/10 DAT значительно преобладали среди алкоголиков с семейной отягощенностью по сравнению с алкоголиками с негативной семейной историей.

Интересно, что в литературе также имеются сведения о связи структурных особенностей генов DRD2 и DRD4 с зависимостью от кокаина и опиатов, что еще раз подтверждает общность биологических механизмов предрасположенности к злоупотреблению различными ПАВ.

Так, M. Kotler и др. показали, что у опийных наркоманов статистически значимо чаще выявляется "длинный" аллель DRD4 с семикратным повторением участка. С другой стороны, E.P.Noble, R.Blum и др. выявили преобладание A1 аллеля DRD2 у субъектов с кокаиновой зависимостью.

тью. Имеются также сведения о структурных особенностях генов ДРД1, ДРД3, ДРД5 при зависимости от других ПАВ.

Интересны также сообщения Е.Р. Noble и др., что у юношей с наличием ДРД4 7R отмечаются определенные характерологические и поведенческие особенности, в частности, высокий уровень "поиска новизны", которые можно расценивать как способствующие использованию ПАВ. Эти данные позволяют рассматривать структурные особенности ДРД2 и ДРД4 - рецепторов и 9/10 генотип DAT в качестве генетических маркеров предрасположенности к развитию зависимости от алкоголя и других ПАВ.

Таким образом, нейрохимические и молекулярно-генетические исследования обнаружили у больных алкоголизмом, а также у здоровых подростков из семей,отягощенных этим заболеванием, нарушения деятельности и генетического контроля ДА нейромедиаторной системы, которые не выявлялись или редко встречались у больных алкоголизмом без наследственной отягощенности.

Результаты нейрохимических исследований свидетельствуют о недостаточности и качественных сдвигах функции ДА системы, а генетические - о дефекте генетической регуляции рецепторного звена этой системы у больных с наследственной предрасположенностью к алкоголизму.

Учитывая сведения о наличии таких же структурных особенностей генов ДРД2 и ДРД4 рецепторов и улиц с опийной и кокаиновой зависимостью, а также экспериментальные данные об идентичности отклонений функций ДА нейромедиаторной системы у животных с предрасположенностью к потреблению алкоголя или наркотиков, можно сделать вывод о единстве биологических механизмов предрасположенности к потреблению различных ПАВ, конкретный выбор которых субъектом, очевидно, определяется рядом других обстоятельств. Изложенные факты свидетельствуют также о ведущей роли индивидуальных структурных и функциональных особенностей ДА нейромедиаторной системы в предрасположенности к злоупотреблению психоактивными веществами.

Как упоминалось выше, зависимость от психоактивных веществ и индивидуальная предрасположенность к злоупотреблению ПАВ, несомненно, имеют полигенную природу.

Если останавливаться только на ДА нейромедиаторной системе, то в основе дефицита ее функции в лимбических отделах мозга могут лежать замедленный синтез ДА, ускоренное его разрушение, активация обратного захвата ДА, низкая чувствительность и малая плотность ДА рецепторов, неадекватный ответ аденилатциклазы на нейромедиаторы и др. Каждый из этих процессов регулируется специфическим геном. Таким образом, только на уровне регуляции функции ДА системы речь может идти о полигенной патологии. Считая, что основным звеном предрасположенности к злоупотреблению ПАВ является дефицит ДА нейромедиации в лимбических отделах мозга, мы совершенно не исключаем при этом роли и других нейрохимических систем - серотониновой, ГАМК,

опиатной, ферментов метаболизма этанола и др., что еще больше расширяет возможность участия и других генов.

Из сказанного выше вытекает, что **не может существовать единственного маркера для диагностики предрасположенности к злоупотреблению ПАВ - это всегда комплекс маркеров, причем состав его может варьировать у различных субъектов.**

На основании проведенных исследований на данном этапе предлагаются следующие маркеры для диагностики индивидуальной предрасположенности к злоупотреблению ПАВ:

1. Наличие 2-х или более кровных родственников, страдающих алкоголизмом или наркоманиями.
2. Синдром минимальной мозговой дисфункции в детстве.
3. Эмоциональная нестабильность, повышенная возбудимость, склонность к депрессиям.
4. Трудный пубертат с преобладанием психического инфантилизма
5. Дефицит внимания.
6. Раннее курение и злоупотребление алкоголем.
7. Чувство неудовлетворенности, постоянный поиск новизны.
8. Низкая амплитуда или отсутствие волны Р 300 в вызванном слуховом корковом электрическом потенциале.
9. Низкая концентрация в моче и крови ДА, чему, как правило, сопутствует низкий уровень ДОФА и высокое содержание ДОФУК.
10. Низкая активность дофаминбетагидроксилазы.
11. Повышенная частота встречаемости аллеля А1 гена ДРД2 ($A1/A2 > 1$) и гетерозиготного генотипа 9/10 ДАТ ($> 35\%$).
12. Выявление участка семи tandemных повторов в гене ДРД4.

Наличие более пяти из этих признаков (среди которых должно быть не менее 2-3 биологических) дает основание отнести обследуемого субъекта к группе высокого биологического риска в отношении алкогольной и наркотической зависимости.

Глава 10. Личностные и средовые факторы развития зависимости от психоактивных веществ

И.В. Белокрылое, И.Д. Даренский

Обзор научных исследований, посвященных проблеме личности в наркологии, показывает, что столь выраженной поляризации подходов к ее изучению и объяснению ее роли в генезе болезни нет, пожалуй, ни в одной области психиатрии. При очень большом разбросе мнений можно выделить две достаточно оппозиционные концепции, соотношение которых определяется полярно противоположными решениями дилеммы о наиболее значимых факторах патогенеза зависимости: биологические и генетические либо психологические и средовые. Эта оппозиция, восходящая к размежеванию психопатологии и психоанализа, Ясперса и Фрейда, в отечественной наркологии еще недавно отсутствовала, но за последнее десятилетие обозначилась весьма отчетливо и нашла свое отражение в относительно автономном развитии психиатрического (психофармакологического) и психотерапевтического направлений (Н.Н.Иванец, 2000).

В рамках первого из них личность трактуется преимущественно как продукт конституционально-биологического происхождения. Расстройства личностного регистра очерчиваются относительно узким кругом патохарактерологических проявлений, типология которых базируется на выделении стойких паттернов поведения, специфического спектра реакций и определенной возрастной динамики. При этом клинически выраженные формы зависимости от ПАВ рассматриваются во внеличностном, нозологическом контексте как патогенетически самостоятельное заболевание. Патохарактерологические свойства оказывают опосредованное (через нейробиологические структуры) влияние на развитие зависимости, выступая в роли патопластического фактора, обеспечивающего своеобразие клиники, сказывающегося на прогрессивности и некоторых других параметрах болезни.

Теория личности и ее патологии, разделяемая представителями второго направления, опирается в основном на психодинамические концепции развития. Понятие личностного расстройства трактуется расширительно в сравнении с психиатрическим подходом, поскольку не только включает патохарактерологические, невротические, психогенные, психосоматические нарушения, другие формы пограничной патологии, но и предполагает возможность "психотического реагирования". Типология расстройств личности строится, прежде всего, на основе установления уровня психического функционирования, степени и структуры искажений психической деятельности; ранжирование по различиям характера не имеет первостепенного значения (Н.Мак-Вильямс, 1994). Зависимость от ПАВ фактически рассматривается во вненозологическом контексте как патологическое образование (синдром), производное по отношению к развитию личности.

Сложилась ситуация, когда, с одной стороны, существенные концептуальные и методологические несовпадения делают затруднительным сопоставление, верификацию и использование данных, полученных в результате исследований. С другой стороны, в пределах каждого из этих подходов определились различные научные приоритеты, которые обещали продвижение по наиболее важным аспектам проблемы личности в наркологии. Психодинамический метод позволяет глубже осмыслить личностные факторы предрасположения к зависимости от ПАВ, в то время как психопатологический - рассмотреть особенности опосредования клинических проявлений наркологических расстройств при различных типах преморбиды.

Мнение о том, что личностные факторы являются важными этиологическими детерминантами развития аддитивных расстройств, сложилось еще у "старых" авторов. При этом достаточно долгое время главенствовало представление о гедонистической акцентуации преморбидной личностной организации у алкоголиков и наркоманов. Во главу угла психологической концепции патологического влечения ставилось стремление к удовольствию, а также агрессивные и аутодеструктивные мотивы аддитивного поведения. Подчеркивалось значение недостаточности исходных волевых качеств индивида, его побудительной неустойчивости с ориентацией на легко достижимые цели, немедленное осуществление желаний и с отсутствием присущей "нормальной" личности способности согласовывать удовлетворение потребностей с "принципом реальности". Генетически связанными с указанными девиациями представляются такие свойства характера зависимых, как внушаемость, подчиняемость и подражательность. Факт высокой отягощенности преморбиды аддитивных больных мотивационно-волевыми расстройствами с недостаточностью самоконтроля гедонистических и деструктивных импульсов явился для некоторых исследователей поводом для выделения так наз. "преалкогольной" и "пренаркоманической" личности. Так, в качестве одного из наиболее патогномичных в отношении развития патологического пристрастия к психоактивным веществам типов акцентуации характера и психопатий рассматривался "неустойчивый тип", своеобразие которого и определяется неустойчивостью мотивационно-потребностной сферы с сочетанием импульсивности и ведомости (А.Е.Личко, 1977; Ю.В.Попов, 1988). В плане дополнительной аргументации predisponирующей роли этих аномалий при наркологических заболеваниях некоторые авторы указывают на более высокую частоту асоциальных тенденций, признаков делинквентного поведения в преморбиде больных с зависимостью по сравнению с популяционными показателями (E.Glover, 1932; Н.Н.Пятницкая, 1994). Аналогичным образом, как подтверждение идеи об изначальном поражении сферы влечений с искажениями в механизмах достижения удовольствий, интерпретируется факт относительно высокой коморбидности зависимости от ПАВ с некоторыми психосексуальными нарушениями, в частности гомосексуализмом (D.R.Meers, 1972; M.S.Willick, 1988).

Предпринимались попытки построения типологии алкоголизма на основе установления соотносительности клиники и исходов заболевания с феноменологическими и динамическими особенностями гедонистических свойств личности. Так, Найт (R.Knight, 1937) полагал, что более тяжелое, непрерывное течение алкоголизма с худшим прогнозом обеспечивают черты "орального характера". Такие лица, определяемые автором как "собственно алкоголики", смолоту характеризуются пассивностью и выраженной зависимостью от первоначально значимых близких. Изначально гипертрофированные гедонистические потребности проявляются признаками "эротизации" приема пищи, медикаментов, желанием постоянно что-либо жевать, грызть или сосать, сопровождающимся характерной "теплотой в желудке" и гиперсаливацией. Другие, "регрессивные алкоголики" (согласно терминологии автора) с запойной, компульсивной формой пьянства, заболевающие в более старшем возрасте с лучшим прогнозом, в преморбиде обладают "анальным характером". Их отличают стенические черты, упорство в достижении целей, стремление к доминированию. Если опустить психоаналитическое толкование Knight патологического характера, можно сказать, что его выводы нашли основательное подтверждение в последующих клинических исследованиях, установивших тесные соотношения психопатологических параметров алкоголизма и преморбидных личностных характеристик, варьирующих по осям: "стенические-астенические", "экстравертированные-интравертированные" и некоторым другим (Н.Н.Иванец, А.Л.Игонин, 1983; В.Б.Альтшулер, 1988).

В отечественной клинической наркологии в течение по крайней мере двух последних десятилетий были получены убедительные данные относительно патогенетического значения характерологического фактора, оказывающего патопластическое влияние на течение и исходы алкоголизма и наркоманий. В серии исследований было показано, что от преморбидных конституциональных особенностей характерологического склада зависят клиника и динамика наркологических заболеваний, скорость формирования и тяжесть дефицитарных расстройств в их исходах (Т. П.Небаркова, 1978; Е.М.Новиков, 1978; О.Н.Трубчинова 1982; С. А.Овсеян, 1985; Н.Н.Иванец, 1987, 2000;).

Так, алкоголизм более благоприятно протекает у больных со стеническими чертами характера в преморбидном периоде, злокачественно - у больных с истеро-возбудимыми чертами. Группу больных с преморбидными чертами характера стенического круга по сравнению с другими отличает относительно малый темп прогрессивности алкоголизма, более позднее начало злоупотребления алкоголем, большая длительность первой стадии заболевания, преобладание постоянной формы злоупотребления алкоголем и более старший возраст при обращении за медицинской помощью. Кроме того, наблюдается известная диссоциация между выраженностью клинических проявлений алкоголизма и относительной социальной сохранностью. Промежуточное положение

занимают больные с астеническими чертами характера в преморбидном периоде (Н.Н.Иванец, 1988).

Описаны особенности наркологических заболеваний у пациентов с сензитивным преморбидом (А.Н.Ибатов, А.А.Бажин, 1991), неустойчивыми преморбидными чертами характера (В.П.Котлубай, 1984), астеническими чертами (Т.П.Небаракова, 1977), синтонной акцентуацией характера (Г.А.Небогатиков, 1989), чертами истерического (Е.М.Новиков, 1978) и стенического круга (О.Н.Трубчанинова, 1983). Преморбидные черты характера позволяют прогнозировать темп (Н.П.Кокорина и др., 1981; Д.Д.Еникеева, 1985) и вариант течения наркологического заболевания (К.Т.Таривердиева, 1982), а также развитие отдельных синдромов заболевания. Определены особенности опьяняющего действия алкоголя, типичные формы обычного и измененного опьянения (А.И.Рукосуев, А.Е.Бобров, 1982), преобладающие психопатологические расстройства в абстинентном и постабстинентном периодах героиновой наркомании (Н.Н.Иванец, М.А.Винникова, 2000) в зависимости от наличия тех или иных преморбидных патохарактерологических черт.

При изучении специфической **личностной predisposition** к развитию зависимости от психоактивных веществ большинство исследователей пытались также применить выделяемые в клинической психиатрии типы психопатий и акцентуаций характера. Однако по мере накопления казуистического материала стало очевидным, что при квалифицировании преморбидных личностных свойств наркологических больных в соответствии с традиционной типологией выделение "алкогольной" и "наркоманической" личности бесперспективно. Это неизбежно приводит, в одних случаях, к недоучету многих важных личностных факторов предрасположения, в других, - к чрезмерному расширению либо искусственному искажению рамок того или иного классического понятия.

Ряд существенных достижений в установлении predisposing значения личностного и средового факторов при наркологических заболеваниях получен в **метапсихологических** исследованиях. Их идея состоит в том, что предрасположение к зависимости кроется не в конкретном спектре акцентуаций характера и психопатий, но в отдельных "слабых звеньях" личностной структуры. Эти уязвимые места обеспечивают своеобразную психологическую готовность к формированию патологического влечения к психоактивному веществу - в силу того, что оно быстро интегрируется в структуру индивидуальности таких людей, выполняя задачу компенсации личностных аномалий (выражаясь языком психиатрии) либо психологической защиты (согласно терминологии психотерапии). Естественно, что такая компенсация (защита) является "суррогатной", патологической, психоактивное вещество выступает несовершенным, чреватым пагубными последствиями модулятором психического состояния. Личность в силу тех или иных условий не располагает внутренними, собственно психическими ресурсами совладения и адаптации и уступает перед аддиктивной силой того или иного психотропного химического вещества.

Неизбежно возникает вопрос: какие болезненные зоны личности являются наиболее задействованными в патогенезе зависимостей от ПАВ, от чего аддикт тщетно пытается "защититься", употребляя алкоголь либо наркотики, и какие интрапсихические задачи он тем самым пытается решить? Суммируя данные проведенных исследований, можно заключить, что психологические истоки формирующегося в подростковом и зрелом возрасте патологического влечения кроются в психических травмах раннего детского возраста. По мнению большинства представителей данного направления, основа аддиктивных расстройств - это прежде всего страдание, и лишь во вторую очередь - поиск удовольствия и сопутствующее ему стремление к саморазрушению (E.J.Khantzian, 1995).

В младенчестве травматические переживания не связаны с аффектами беспомощности, страха и скорби, как у взрослых, но определяются особой природой инфантильной, незрелой эмоциональности (H.Krystal, 1988). В состоянии дистресса, например, возникшем в ответ на внезапное лишение матери, ребенок, в отличие от взрослого, не способен самостоятельно поддерживать и успокаивать себя, он, как правило, просто засыпает, "отключается". Повторяющиеся либо перманентно существующие психотравмирующие обстоятельства приводят к задержке психического развития ребенка и переходу в состояние апатии с повышенной требовательностью, капризностью, а затем - с отстраненностью и пассивностью, известном в детской клинике под названием "анаклитической депрессии" (R.Spitz, 1946). Среди факторов, обуславливающих и поддерживающих дистресс, в некоторой части случаев преобладают объективно тяжелые, безусловно патогенные внешние ситуации: ранняя сепарация от родителей вследствие их утраты, тюремного заключения, тяжелого психического расстройства, помещения самого ребенка в приют с бездушным, жестоким обращением, сексуального насилия и т.п. Однако в большинстве случаев психотравмирующее воздействие в детском анамнезе аддиктов носит неявный, скрытый, "условно патогенный" характер, если пользоваться терминологией взрослой психиатрии. Речь идет, как правило, о неспособности ближайшего окружения, прежде всего матери, обеспечить для ребенка атмосферу доверия, защищенности, эмоционального резонанса. Ситуация эмоциональной депривации может скрываться за внешне вполне благополучной домашней обстановкой, в частности, за ситуацией гиперопеки и гиперпротекции, когда никто даже и не подозревает о том, что в отношениях родителей с детьми не хватает очень важных чувственных и поведенческих компонентов. Это обстоятельство подтверждается известным фактом высокой наследственной отягощенности семей наркологических больных болезнями зависимости, психопатиями, неврозами, другими расстройствами пограничного и невротического уровня, обнаруживаемых при клинко-генеалогических исследованиях (В.Д.Москаленко, 1991; S.Johnson et al., 1989). Нетрудно представить, что истинные масштабы такой отягощенности, с учетом трудно выявляемых в больших выборках субклинических форм подобной патологии, еще зна-

чительнее. Эти данные, конечно же, имеют свою биолого-генетическую интерпретацию, но в личностно-психологическом контексте речь идет о том, что первостепенно значимые, "опорные" для ребенка родительские фигуры часто сами страдают различными формами личностных расстройств, препятствующих полноценному эмоциональному взаимодействию в семье и, как следствие, - нормальному психическому развитию потомства.

Исходы ранней травматизации, подобно последствиям посттравматического стрессового расстройства у взрослых, зависят от степени субъективной тяжести патогенных событий, а также от состояния конституционально-биологических ресурсов адаптации. Будучи компенсированными (субкомпенсированными) на некоторое время, благодаря архаическим, примитивным механизмам психологической защиты, психогенные комплексы детства могут оживляться, реактивироваться уже в подростковом либо зрелом возрасте под воздействием индивидуально значимых, "ключевых" переживаний, в условиях столкновения со все возрастающими требованиями жизни. Такие требования, непосильные для адаптивного совладания (coping) с ними, могут предъявлять вполне обыденные для зрелого индивида фрустрирующие ситуации, в которых он встает перед необходимостью систематического труда, перед проблемой ответственности и одиночества, перед реальностью двойственности человеческой природы, объединяющей плохое и хорошее и т.п., не говоря уже о моментах отвержения, предательства со стороны близких, других, более драматических коллизиях. Примитивные, инфантильные защитные процессы не справляются с решением этих "кризисных" задач адаптации, в то время как новые, более зрелые и совершенные механизмы не могут быть востребованы и запущены ввиду стойкой фиксации личности на неразрешенных ранних, "базисных" внутренних конфликтах (M.Balint, 1968; P.Kutter, 1989). Общим принципом психического реагирования данных субъектов в описанных индивидуально патогенных условиях является экстернализация (L.Wurmser, 1993), при которой личность стремится воссоздать неразрешенный интрапсихический конфликт во внешней, контролируемой реальности - и получить, тем самым, возможность хотя бы частично ослабить патогенный эффект травматических переживаний. Клиническим выражением этих процессов является появление различных форм патологического развития личности, а также формирования зависимостей (не только наркологических), психосоматических и некоторых других пограничных расстройств, патогенетическое сродство и коморбидность которых подчеркивается во многих публикациях (P.Marti, M.MUzan, 1963; N.E.Zinberg, 1975). Если, например, для психосоматических, ипохондрических расстройств внешним "театром", в котором символически разыгрываются сценарии внутриспсихических конфликтов больных, служит их собственное тело с проблемами здоровья-болезни, то применительно к наркологической патологии - перипетии зависимых отношений.

В аспекте определения личностных факторов predisпозиции к зависимости от ПАВ, главным эффектом вышеуказанных ранних задержек и искажений развития индивида является формирование в преморбиде стойких нарушений саморегуляции и самоконтроля. Эти нарушения проявляются во всех сферах психической деятельности, но основное патогенетическое значение имеют аберрации в области самосознания, аффекта и межличностного взаимодействия (S.Dowling, 1986; E.Jacobson, 1993). При этом следует подчеркнуть, что психопатологические проявления, отражающие нарушения в указанных сферах психики, редко выступают в изолированном виде, но, как правило, образуют друг с другом устойчивые динамические сочетания, симптомокомплексы.

Нарушения функции самосознания в преморбиде зависимостей от ПАВ не столь выражены и многообразны, как при шизофрении, в отношении которой они наиболее патогномичны, представлены наиболее широким спектром психопатологических проявлений и зачастую определяют клиническую картину преманифестного (латентного) периода. Тем не менее, при внимательном обследовании, включающем специальные приемы интервью наряду с психологическим тестированием, у аддиктов также отмечаются признаки данной патологии, протекающей на субклиническом уровне¹.

В отличие от "продромальных" состояний у больных шизофренией, при которых могут отмечаться грубые расстройства целостности и идентичности Я, сопровождающиеся чувством раздвоения личности, непонимания самого себя с утратой адекватного тестирования реальности, в преморбиде болезней зависимости преобладают **нарушения самосознания витальности, активности, а также границ Я**², не достигающие степени выраженности и оформленности структуры психопатологического (деперсонализационного) синдрома (Н.А.Сирота, В.М.Ялтонский, 1996). Такие расстройства наиболее отчетливо проявляются в эго-психической и аффективной сферах личности.

На эго-психическом уровне, отражающем актуальное восприятие самого себя (самость), феноменология расстройств самосознания представлена проблемами самооценки, самоуважения, низкой способностью к рефлексии и заботе о себе (E.J.Khantzian, 1978, 1995). Аддиктов отличает крайне неустойчивая и поляризованная самооценка, форми-

¹Согласно представлениям традиционной психиатрии, клинко-психопатологическим эквивалентом нарушений функции самосознания является синдром деперсонализации-дереализации, которой относится к рангу невротических расстройств "тяжелого" регистра, предпочтительных для эндогенно-процессуальной патологии (А.В. Снежневский, 1972; А.С. Титанов, 1983). В то же время психодинамические исследования свидетельствуют, что спектр клинических проявлений данных расстройств значительно шире, и они, в частности, имеют представительство на уровне патологии личности (Scharfetter).

²Типы расстройств самосознания соответствуют классификации А.В. Снежневского (1983), разработанной на основе работ К. Jaspers.

рование которой восходит к самым ранним этапам развития личности. У них отсутствует базовое чувство благополучия, внутренней гармонии и самодостаточности, которое создается, согласно психодинамической теории развития, как функция оптимальной успокоенности, сытости и защищенности в условиях сбалансированных отношений между родителями и развивающимся ребенком (Н. Kohut, 1971, 1977). Вследствие указанного дефицита задерживается обретение способности любить себя и других, наличие которой необходимо для развития у человека чувства собственной ценности и, в конечном итоге, - для целеустремленного и независимого существования. В результате, такие личности находятся в постоянном метании между позициями малоценности с самоотречением и изоляцией и "всемогущества" с отказом от реальности, самовозвеличиванием и бравадой. Характерной особенностью самооценки аддиктов является ее слабая аргументированность реальными фактами прошлого, зависимость от сиюминутного положения "здесь и сейчас" и, как следствие, - несоответствие ретроспективной самооценки проспективной. Такой человек, например, преподносит свое прошлое в самоуничижительных красках; актуализируя ошибки прежних лет, дает неопределенную оценку себе в настоящем и превозносит - в будущем, рисуя ничем не обоснованную радужную картину предстоящей метаморфозы: высокая репутация, уважение окружающих и т.д.

Как подчеркивается в ряде публикаций, в основе психических аномалий, определяющих круг проблем самооценки, лежат специфические когнитивные расстройства (нарушение сукцессивного единства Я), при которых утрачивается самосознание непрерывности континуума личной биографии (J.P. Tangney et al., 1992; A. Wilson et al., 1989). Независимо от "знака" самооценки, формы ее аргументации, внутренняя картина собственной личности у этих людей (Я-концепция) отличается неопределенностью и неадекватностью (С.П. Елшанский, 1999, А.Ш. Тхостов с соавт., 2001).

Захватывая сферу аффектов, расстройства самосознания образуют сложные коморбидные связи с аффективной патологией. Данное обстоятельство демонстрирует, в частности, феномен алекситимии, выделяющийся в качестве одного из наиболее характерных личностных параметров преморбида больных с зависимостью от ПАВ (Н. Krytal, 1979, 1995). Указанное понятие впервые было введено и описано применительно к психосоматическим пациентам (P. Sifneos, 1973; J.C. Nemiah, 1978). Однако вскоре было замечено, что больные с посттравматическим стрессовым расстройством, с зависимостями от ПАВ и некоторыми психопатиями переживают и выражают свои эмоции подобным образом. Для этого контингента больных в целом свойственно плохо идентифицировать, дифференцировать и вербализировать свои чувства. Так, отвечая на вопрос о своем состоянии, они в одних случаях не могут признать наличие актуальных переживаний вообще, сказать, как себя чувствуют и что их беспокоит, в других, - не в состоянии отличить, например, тревогу от тоски, печаль от гнева и т.п. Весьма типична склонность

к соматизации аффекта, когда вместо отчета о переживаниях, связанных с теми или иными событиями, индивид предъявляет картину телесных сенсаций, сопровождавших его по ходу рассуждений и участия в этих событиях. При этом многие из "алекситимиков" обнаруживают высокий уровень логического анализа собственных и чужих целей и намерений, способны прогнозировать значимые ситуации, управлять их развитием и в обыденной жизни производят впечатление практичных людей. Однако в процессах целеполагания, в природе собственных мотиваций они отводят чувствам неадекватно малое, второстепенное место, руководствуясь более или менее социально приемлемыми штампами рационального и целесообразного. Их эмоциональная жизнь дефицитарна и, фактически, определяется ситуационным контекстом, ограничиваясь реакциями на события и факты. В отношении "трудных" для личности, неприятных или противоречивых чувств действуют механизмы отчуждения с формированием эго-дистонной позиции, что тесно соотносится с указанными выше расстройствами самосознания.

Процессы отчуждения затрагивают также потребностно-гедонистический и витально-энергетический регистры эмоциональной сферы, определяя готовность к возникновению стертых, ларвированных апато-ангедонических состояний. Ретроспективное исследование устанавливает, что порой задолго до формирования клинических признаков зависимости у аддиктов наблюдаются частые эпизоды недовольства собственным психическим функционированием, прежде всего, - способностью испытывать "истинную" радость, удовольствие и другие положительные эмоции (H.Krystal, H.Raskin, 1981). Родители, супруги и другие близкие зависимых нередко отмечают, что больные в прошлом жаловались на недостаток самореализации, скуку, "серость" своего существования. Другие преимущественно актуализируют проблему кажущегося недостатка собственной спонтанной активности, низкого тонуса с ощущением "автоматичности", недостаточной осмысленности своего существования, внутренней пустоты.

В соответствии с современной клинической систематикой депрессий (А.Б.Смулевич с соавт., 1997), представленный спектр эмоциональных нарушений, сопровождающихся признаками отчуждения (алекситимия, ангедония, апатия), определяется понятием "негативной эффективности" и противопоставляется "позитивной", характеризующейся явлениями аффективной гиперестезии (витальная тоска, подавленность с идеями самообвинения и соматопсихическими дисфункциями). Использование данного типологического подхода позволяет прояснить крайне противоречивые сведения о предрасполагающей роли депрессий в отношении зависимостей. Частным аспектом этой проблемы является значительное расхождение данных о выявляемое™ депрессий в преморбиде наркологических больных (от 7 до 70 %). Очевидно, если анамнестическое обследование регистрирует только клинически выраженные и амбулаторные формы позитивных аффективных расстройств, устанавливается незначительная частота этой патологии. Но

если учитывать все разновидности эмоциональных нарушений, в том числе субдепрессивные расстройства, протекающие с преобладанием явлений негативной эффективности, то складывается совсем иная картина.

Следует также принять во внимание гипертимические состояния, которые нередко определяют аффективный "полюс" психопатических расстройств и акцентуаций характера, предвещающих наркологические заболевания. Так например, из 6-и наиболее часто встречающихся в преморбиде алкоголизма личностных типов (по данным Н.Н.Иванца, 2000) два характеризуются либо стойко приподнятым настроением (синтонный тип), либо периодическими гипертимическими реакциями и фазами (дистимический тип). Исследования показывают, что и в этих полярно противоположных субдепрессивным по знаку аффекта случаях присутствуют признаки отчуждения, определяющие специфику эмоциональной сферы личности в целом. Несмотря на внешнюю речедвигательную оживленность, веселость, оптимистические высказывания, лица с гипертимическим радикалом часто испытывают чувство неполноты жизни, активности, дефицит удовольствий, отмечают недостаток переживания физического благополучия и при этом затрудняются в точном определении качества и "происхождения" своих чувств. Резюмируя вышесказанное, можно предположить, что наиболее постоянной характеристикой эмоциональной сферы личности больных, зависимых от ПАВ, является не фазность, не реактивная лабильность, не какой-то определенный полюс аффективных расстройств (хотя все перечисленные параметры данной патологии имеют значение патогенного фактора и должны учитываться при анализе конкретных случаев), но преобладание явлений "негативной" эффективности.

Неспособность аддитивно предрасположенных лиц к "нормальному" эго-синтонному реагированию в пределах адекватного спектра позитивных эмоциональных проявлений Кристал определяет как недостаток "аффективной толерантности". Следует также подчеркнуть, что природа описанных свойств эмоциональности личности имеет далеко не только психодинамическое объяснение. В ряде работ показано наличие определенной морфологической и функциональной асимметрии мозговых полушарий у больных с алекситимической и ангедонической симптоматикой (K.D.Норре, 1977).

Позитивные расстройства настроения также встречаются в преморбиде и в ряде случаев играют очевидную провоцирующую роль при манифестации зависимости, когда речь идет об алкоголизме (А.Г.Гофман, И.А.Ойфе, 1997). Как правило, в таких случаях речь идет об аутохтонных фазовых состояниях с преобладанием голотимного аффекта. В то же время, согласно представлениям современной психологии, развитие кататимных депрессивных расстройств гиперестетического типа в рамках реакций адаптации (психогенных, невротических) является атрибутом нормального течения процессов совладения (coping) и компенсации, признаком достаточно высокого уровня личностной зрелости.

сти (А.Ш.Тхостов, 1997), и поэтому не может рассматриваться в качестве фактора болезненного предрасположения.

В области межличностных взаимодействий аддиктов отличает тенденция к формированию кататимно окрашенных сверхценных отношений с первостепенно значимыми близкими, получившая в наркологической литературе определение "созависимости". Такая тенденция восходит к ранним стадиям онтогенеза, в которых взаимосвязь с объектом сосредоточения основных жизненных потребностей (чаще с матерью) приобретает симбиотический характер. При оптимальном завершении данной стадии формируется зрелая, "нормальная" амбивалентность в отношении к значимым фигурам окружения, объединяющая в реальной пропорции восприятие их "плохих" и "хороших" сторон. Если процесс формирования "объектных отношений" по каким-то причинам (конституционально-биологического, посттравматического стрессового характера) нарушается, то последующие оценки близких людей сохраняют элементы двойственности, "расщепления", а поведение в наиболее актуальных интеракциях приобретает черты непредсказуемости и необязательности. Как показывают наблюдения, тенденция к формированию таких взаимоотношений не коррелирует с какими-либо патохарактерологическими типами преморбиды и поэтому является относительно специфическим личностным фактором предрасположения. При этом обнаруживаются нерезко выраженные, но все же отчетливые несовпадения характеристик созависимости, присущих различным формам заболевания, и прежде всего - между склонными к алкоголизму, с одной стороны, и к наркомании, - с другой.

Так, первых в большей степени отличает цикличность, переменчивость направления "вектора" отношения от стремления к сближению до отторжения и обратно. Объект симбиотической привязанности зрелого возраста (такая роль может сохраниться за матерью либо она "переходит" к другому родственнику, супругу, возлюбленному и т.д.) изначально наделен диаметрально противоположными чертами исключительной добродетели и источника всех бед, фигуры особого доверия и потенциального "предателя", он то идеализируется, то обесценивается. Соответствующим образом выстраивается непоследовательный, переменчивый манипулятивно-зависимый стиль взаимоотношений. Объектом созависимости пытаются управлять, заставляют страдать, "испытывая на прочность" привязанность, демонстрируя нарочитое безразличие. Одновременно все эти качества отношения приписываются созависимому лицу, и тогда сам зависимый ощущает себя жертвой, что составляет содержание бесчисленных претензий, упреков, жалоб в его адрес и в совокупности определяет "садо-мазохистский" характер такого взаимодействия. В некоторых случаях комплекс отношений созависимости сопровождается элементами паранойяльного развития личности с преобладанием в содержании сверхценных образований идей любовного характера (эротомания). Впоследствии, по мере формирования основных синдромов наркологического заболевания, такой "объект

сверхценного аффекта" становится невольным "посредником" в зависимых отношениях больного с алкоголем, приобретая в его субъективных представлениях дополнительные полярно противоположные качества "узурпатора" и "спасителя". Попытки препятствовать пьянству тогда зачастую приводят к обратному эффекту провоцирования алкоголизации.

Феномен расщепления в структуре объектных отношений у склонных к злоупотреблению алкоголем лиц сказывается еще на одном аспекте их социально-психологического функционирования. Речь идет о неустойчивой пропорции между гиперсоциальностью и социальной отгороженностью. Смолоду таких людей, как правило, "тянет в общество", где они то временно, "по вдохновению", то довольно стабильно обнаруживают **конформистские** тенденции; более того, наркологами хорошо известны случаи, когда их подопечные проявляют ярко выраженные лидерские качества. Но наряду с этим, в большей или меньшей степени, "фазно" либо постоянно присутствует разочарование общением со стремлением скрыться, сбежать и уединиться. Нетрудно предположить, что данная особенность получает свое развитие и новое, уже патологическое оформление в последующих циклах алкогольной зависимости.

Иная картина межличностных взаимодействий складывается в преморбиде наркоманий. Согласно результатам психодинамических исследований, искажения и задержки в процессах развития "объектных отношений" у наркозависимых чаще происходят на еще более ранних, в сравнении с другими видами аддикции, стадиях онтогенеза, обеспечивая явления более глубокого "расщепления". В противовес амбивалентно-симбиотическим отношениям с людьми и обществом, как это чаще отмечается в преморбиде алкоголизма, у этих лиц формируется отчужденный, пассивно либо враждебно оппозиционный стиль интерактивного поведения. Такой модус определяется гипертрофированным "нарциссическим комплексом" (о его содержании подробнее будет сказано ниже) с дефицитом базисного опыта доверия, который распространяется даже на "опорные" фигуры ближайшего окружения и делает невозможным рассчитывать на кого-либо, сближаться, склонять на свою сторону, т.е. строить откровенные, надежные отношения. Любой более-менее тесный контакт, предполагающий установление доверительных связей, а тем более, планирование таких отношений на будущее, порождает ощущение угрозы основам жизненности. Формируется близкая по структуре и генезу к шизоидной и параноидной установке особая нарциссически-аутистическая позиция по отношению к окружению, в основе которой лежат механизмы "проективной идентификации". Окружающее воспринимается как холодное, негативистичное и потенциально опасное, и его следует сторониться либо презирать. С близкими людьми в большинстве случаев устанавливаются не манипулятивно-созависимые, как это регистрируется в биографических данных алкоголиков, но наиболее инфантильные **симбиотически-зависимые** отношения -

с элементами паразитирования, односторонними требованиями удовлетворения потребностей³ (И.В.Белокрылое, 2001).

Своеобразие социально-психологического статуса лиц, склонных к употреблению наркотиков, проявляется уже самим фактом их приобщения к антисоциальным слоям общества, к особой "теневой" субкультуре. Если конформно ориентированным алкоголикам соответствует весьма традиционный в большинстве социальных и этнических слоев "наркотик выбора" - алкоголь, то наркоманы тропны к запрещенному, криминализованному продукту, употребление которого изначально осуждается и относит их к маргинальным элементам общества. Аддитивное поведение наркоманов вполне соотносится с их преморбидной оппозиционно-индивидуалистической предрасположенностью. Будучи враждебно-негативистично либо недоверчиво настроенными по отношению к "устоям" общества, в частности, к семье, они обнаруживают склонность к образованию особых **референтных групп**. Такие группы фактически моделируют патологические базисные формы объектных отношений этих индивидов, воспроизводят наиболее ранние из них, основанные на потребностном уровне созависимости, и являются активной микросредой, провоцирующей употребление сперва "легких", а затем и наиболее "аддитивно сильных" наркотиков.

Патогенетическое значение в качестве фактора алкоголизации (наркотизации) описанный комплекс патологических личностных свойств (нарушения самосознания, негативная эффективность, искажения в межличностных связях) приобретает в обстоятельствах столкновения с указанными выше "ключевыми" психотравмирующими переживаниями, несущими в себе угрозу дестабилизации либо разрушения их незрелой, неустойчивой душевной организации. Пристрастный к психоактивным веществам субъект как бы частично "переключает" психические процессы в режим внешней химической модуляции, а то и вовсе "отключает" их при неудовлетворительном эффекте опьянения легкой и средней степени ("фармакотимия" по определению S.Rado, 1933). В силу обладания соответствующим спектром психотропной активности и относительно легкой доступности либо алкоголь, либо наркотик выступают эффективным и быстродействующим корректирующим средством в отношении тех или иных субъективно тягостных когнитивных и аффективных феноменов. По мнению ряда авторов, именно соответствие характера психопатологических расстройств преморбиды фармакологическим свойствам психоактивного вещества (анксиолитическим, тимо- и нейролептическим) определяют известное наркологам явление "предпочтительности использования" (H.Milkman, W.A.Frosch, 1973) химического вещества, выступающего в качестве "наркотика выбора" (H.Wieder, E.Kaplan, 1969), "наркотика наибольшего доверия" (J.V.Spotts, F.C.Shontz, 1987).

Подобное патогенетическое значение "комплементарное"TM личностно психоактивному веществу имеют описанные выше особенности со-

³ В психоаналитической литературе объектные отношения такого рода еще определяются как "анаклитические"

циопсихологического функционирования лиц, предрасположенных к аддикции (объектные отношения). Будучи неодушевленным предметом, но при этом обладая мощным психотропным действием, наркотик (алкоголь) фактически оказывается носителем объектных свойств, т.е. характеристик ключевых фигур истории жизни субъекта. Так, алкоголь успокаивает, улучшает настроение, повышает самооценку и одновременно служит "карающей, наказующей" инстанцией, побуждающей к самообвинениям и просто приносящей физические страдания. Наркотик (особенно опийного ряда) также порождает страдания ("ломки", депрессии, суицидальные мысли и др.), но при этом, помимо непосредственного психофармакологического (седативного либо эйфоризирующего) эффекта, обладает уникальным свойством. Он делает тягостный для трезвого осознания факт "неспособности субъекта найти в реальности то, что ему требуется" терпимым и даже приемлемым (П.Куттер, 1989). Он устраняет у лиц, предрасположенных к наркомании, овладевающие ими ощущения "пустоты", скуки и создает крайне привлекательную иллюзию наполненности смыслом, оживления и собственной нужности (L.M.Dodges, 1991). Не случайно, что за такие эффекты аддикты "прощают" наркотику его вредоносное действие, которое, как правило, полностью игнорируют, в чем обычно проявляется хорошо знакомая наркологам "некритичность" пациентов к болезни. Таким образом, наркотики и алкоголь как бы воссоздают в психопатологической картине зависимостей аномальную преморбидную структуру объектных отношений. В этом процессе отчетливо просматривается действие принципа "навязчивого повторения", установленного З.Фрейдом (1920) на модели обсессивных состояний, но проявляющегося, согласно данным современной психологии, при развитии более широкого круга психопатологических расстройств (L.S.Kubie, 1978; L.Wurmser, A.Zients, 1982)⁴

В настоящее время наметилась отчетливая тенденция к объединению клинических и психодинамических подходов в систематике личностных расстройств. Особенно это касается американской классификации болезней (DSM-III; DSM-III-R; DSM-IV), в которой традиционные патохарактерологические критерии выделяемых в данной рубрике типов дополняются обозначением степени "интеграции идентичности", оценки реальности, а также предпочтительно используемых видов "психологической защиты". Кроме того, процесс слияния этих типологий привел к легитимизации в психиатрии нескольких понятий, прежде употреблявшихся в психоаналитической литературе: зависимого, диссоциального типа личностных расстройств, множественной личности и некоторых других. Определяемые данными терминами патологические формы были включены и в МКБ-10, что определяет новые перспективы в типологическом изучении личностной predisposition в наркологии. Особенно актуальными в этом смысле представляются нарциссический и пограничный

⁴ Психопатологическое сродство обсессивно-компульсивного расстройства и зависимости также устанавливается на клиническом уровне, например, в аспекте выделения "компульсивного" варианта синдрома патологического влечения к ПАВ

типы расстройства личности, в отношении которых многие из перечисленных выше патологических параметров преморбиды наркоманий и алкоголизма, установленных при метапсихологических исследованиях, выступают в качестве облигатных (O.Kernberg, 1975).

Поскольку указанные формы личностной патологии пока не вполне "прижились" в психопатологическом мышлении и лексиконе отечественных наркологов, следует остановиться на их характеристиках. Особого освещения требует понятие пограничного расстройства, место которого в современной теории и систематике расстройств личности определяется неоднозначно. Этот термин в психоаналитической диагностике (откуда он был заимствован клиницистами) скорее указывает на особую степень тяжести патологии личности, уровень ее зрелости, нежели на определенный тип патохарактерологических аномалий. Например, характер индивида может относиться к шизоидному, паранойяльному, нарциссическому или другому типу, но при этом у него констатируют пограничный уровень личностной организации. Данный уровень функционирования личности занимает промежуточное положение между "невротическим" и "психотическим", что, соответственно, определяет предрасположенность к тому или иному кругу продуктивной психопатологической симптоматики. Это означает, что пограничная личность - как в конституционально-генетическом аспекте, так и в контексте развития - предопределяет вероятность формирования более серьезных, чем невротические, но не столь грубых, как психозы, нарушений психической деятельности. Согласно психодинамической концепции, наибольшая часть спектра зависимостей от ПАВ относится к группе пограничных психических расстройств (O.Кернберг, 1996)³.

Следует также подчеркнуть, что обозначение уровня личностного функционирования в психоанализе не соответствует традиционному в клинической психиатрии ранжированию расстройств личности по степени выраженности: акцентуации характера - психопатии. Последние термины соотносятся с выраженностью поведенческой и психосоциальной дестабилизации и обозначают парциальную либо тотальную выявляемость патохарактерологических проявлений. Показательно, что при использовании такого подразделения личностных расстройств в наркологии складывается картина преобладания акцентуаций характера, т.е. относительно "легких" личностных расстройств над психопатиями в преморбиде алкоголизма и наркоманий. Так, даже среди больных наркоманиями устанавливается соотношение примерно 4/1 (поданным М.Л.Рохлиной и А.А.Козлова, 2001). Данное несоответствие, как это видно из

³ Здесь также обнаруживается несовпадение значений термина "пограничные состояния" (borderline states), употребляющегося применительно к продуктивной симптоматике. В психодинамической психиатрии данный класс патологии рассматривается в генетической связи с пограничным личностным расстройством и занимает широкую переходную зону между "классическими" неврозами и психозами, в то время как в традиционной терминологии это понятие определяет достаточно узкий спектр невротических нарушений и психогений

представленных данных, восходит к коренным несовпадениям между нозологической и психодинамической концепциями патогенеза наркологических заболеваний, о котором говорилось в начале настоящей главы.

Нозологический подход, опирающийся на биологическую теорию зависимости, постулирует процессуальный характер заболевания и определяет патологическое влечение к ПАВ как "первичный синдром" (Н.Н.Иванец, 2000). Ввиду отсутствия прямой патогенетической связи зависимости с личностным развитием, тяжесть психопатических проявлений в преморбиде не является значимым предиктором прогрессивности того или иного манифестного расстройства.

Психодинамическая концепция исходит из положения о наличии таковой непосредственной связи между личностью и болезнью и, в частности, - о соответствии их тяжести (глубины поражения психики). При этом тяжесть личностного расстройства устанавливается не столько с позиций психосоциального функционирования индивида, сколько по оценке картины интрапсихических процессов, включая бессознательные явления, в то время как последние принципиально не учитываются при клинко-психопатологической диагностике.

В психиатрические классификации болезней пограничное расстройство вошло в качестве одного из "равноправных" вариантов личностной патологии и представляет собой четко очерченную диагностическую единицу. Согласно критериям МКБ-10, пограничное расстройство личности является подтипом "аффективно-лабильного" его типа и внутри данной рубрики ограничивается от импульсивного типа. Если попытаться сопоставить его с традиционно выделяемыми в отечественной наркологии типами характера, то складывается картина "поглощения" этим вновь введенным понятием большей части дистимического, синтонного и неустойчивого типов расстройств, в основе патологической структуры которых имеются аффективный радикал и мотивационная импульсивность. Однако, по данным большинства авторов, освещающих проблему пограничного расстройства личности, своеобразие этой диагностической категории определяется не только аффективной лабильностью, но и нарушениями идентичности, а также неустойчивостью модуса интерперсональных взаимодействий, которые, в свою очередь, восходят к явлениям дизонтогенеза. В этом смысле более дифференцированными в плане обозначения типологической самостоятельности объединяемых данным понятием психопатологических проявлений представляются критерии DSM-IV, в которых, не будучи четко обозначенными, все же фигурируют "зрелостные" характеристики личности. В итоге, пограничное личностное расстройство по DSM-IV соотносится, наряду с аффективными психопатиями, еще и с инфантильной личностью ("парциальный дизгармонический инфантилизм" по МКБ-9). Подчеркивается, что основным специфическим признаком пограничного расстройства является неустойчивость самоопределения, индивидуализации и самооценки, нестабильность в представлениях о самом себе и в межличност-

тных отношениях, сопровождающаяся лабильностью аффектов и поведенческой импульсивностью.

Определение пограничного личностного расстройства в качестве характеристики преморбиды, как правило, сопряжено с необходимостью проведения тонкой дифференциальной диагностики. Собственно патологическую и поведенческую стигматизацию этих лиц отличает выраженный полиморфизм, так что в разное время они могут импонировать как паранойяльные или зависимые, гистрионные или диссоциальные, истероформные или другие психопатические индивиды. Более того, при первом рассмотрении они нередко производят впечатление вполне "нормальных" и хорошо адаптированных к реальным условиям; к тому же некоторые из них действительно принадлежат к числу успешных в плане социального и профессионального роста людей. Зачастую соответствующее диагностическое заключение выносится ретроспективно, фактически в связи с развитием той или иной продуктивной психопатологической симптоматики, предпочтительной для патологии "пограничного круга": наркологической, аффективной, психосоматической. В постановке диагноза важную роль играет констатация характера реактивных образований у пациента, своеобразием которых при пограничном расстройстве является атипичность и уже упомянутый полиморфизм. Если при той или иной акцентуации характера (психопатии) выделяется специфический, относительно узкий спектр реакций, то применительно к пограничной личности таковой практически невозможно установить. Атипичный характер реакций пограничных пациентов отражается, прежде всего, в качестве тревожного аффекта, регистрируемого в структуре психопатологических образований. Согласно мнению ряда авторов, следует различать типично "невротическую" тревогу, имеющую отчетливый "когнитивный элемент" (G.J.Taylor, 1986), т.е. относительно "понятное" в контексте болезненных переживаний пациента содержание, от тревоги, свойственной пограничным пациентам. Последняя, как правило, носит флотирующий, бессодержательный характер, лишена очевидного личностного смысла (когнитивного элемента) и скорее имеет форму "паники" с преобладанием аффектов взвинченности, возбужденности, наряду с массивными соматовегетативными проявлениями.

Как уже подчеркивалось, одной из основных отличительных черт эмоциональной сферы пациентов с пограничным расстройством личности является склонность к развитию фазовых состояний: как психогенно спровоцированных, так и "чисто" аутохтонных. Амплитуда таких аффективных колебаний может быть весьма выраженной; но при этом продолжительность фаз незначительна, что служит критерием исключения процессуального расстройства настроения (маниакально-депрессивный психоз, шизоаффективное расстройство, циклотимия, дистимия). Непоследовательность в высказываниях и поступках в сочетании со склонностью к выявлению кататимно заряженных сверхценных идей временами сопровождается у пограничных пациентов эффектом "утраты спо-

способности адекватно тестировать реальность" (Н.Мак-Вильямс, 1994), вызывающим подозрения в наличии шизотипического либо паранойяльного расстройства. При этом, в отличие от патологии шизофренического спектра, пограничное расстройство личности не сопровождается признаками эксцентричности мышления, странностью, чужаковатостью поведения и внешнего облика, в то время как феноменология аффективных проявлений значительно многообразнее: чередование депрессивных, гневливо-эксплозивных и гипертимических периодов. В сравнении с паранойяльными психопатами, сверхценные образования у пограничных больных не стойки, а их содержание легко изменчиво и тесно связано с характером аффективного статуса.

И все же продуктивные расстройства, формирующиеся в рамках психологического развития данного типа, выступают далеко не единственным поводом к тому, чтобы на "пограничного" пациента обратили внимание с точки зрения его аномальности. Еще задолго до формирования наркологических, аффективных, соматизированных, атипичных психогенных и других расстройств (если таковые вообще достигают степени клинической выраженности) в психическом статусе этих лиц отчетливо выступают признаки дезорганизации интрапсихических структур, о которых речь шла выше, у них складывается особенный жизненный стиль. Основная черта последнего - это тенденция решать проблемы внутренней неудовлетворенности, сопряженной с доминированием чувства опустошенности и одиночества, за счет активного привлечения и использования других. Пограничные личности возлагают на определенные фигуры своего окружения слишком большие надежды и неизбежно терпят впоследствии "катастрофические" разочарования; в результате их межличностные отношения протекают бурно и нестабильно, а судьба в целом складывается крайне неровно, со "взлетами и падениями".

Достоверные данные о динамике и исходах пограничного личностного расстройства отсутствуют. Очевидно, что в случаях присоединения психической патологии процессуального характера, в частности, наркологической, последняя в значительной степени будет определять неблагоприятный либо сомнительный прогноз личностного развития индивида. В то же время описаны такие варианты течения, при которых постепенно возобладают компенсаторные процессы, обеспечивающие стабилизацию и "сглаживание" пограничных личностных свойств.

Понятие нарциссического расстройства (нарциссизма), введенное З.Фрейдом (1920), также претерпело тенденции как к расширительному, так и узкому толкованию его сущности. Большинство современных психоаналитически ориентированных авторов фактически отождествляют данный тип с пограничным расстройством, выделяя "нарциссический" вариант последнего (Н. Kohut, 1977; Н. Rosenfeld, 1979). Действительно, оба эти расстройства отличает незрелая, инфантильная личностная структура с серьезными проблемами самооценки и самоидентификации в целом. Однако нарциссическая личность имеет ряд особенностей как внутри-, так и межличностного функционирования, эмо-

циональной сферы и реактивности, определяющих ее квалификационную самостоятельность. Будучи сопоставимой в отношении признаков незрелости, дизгармонического инфантилизма, нарциссическую личность отличает от пограничной значительно более стабильная картина представлений о себе самом и о значимых окружающих лицах. Кроме того, преобладающее число исследователей сходятся в мнении о том, что, в отличие от пограничного типа, нарциссическое личностное расстройство широко варьирует по степени выраженности. Таким образом, существует присущий большинству известных типов личностной патологии континуум, на одном конце которого регистрируется так называемый "нормальный" нарциссизм или, пользуясь традиционной клинической терминологией, - нарциссическая акцентуация характера, а на другом - тяжелый, "злокачественный" вариант этой психопатии (О.Кернберг, 1996).

Тем не менее, основной параметр, определяющий специфику нарциссической личности, подобно пограничной, относится к сфере самоопределения (идентификации) и заключается в доминировании чувства собственной значимости, избранности, достигающего степени "патологически грандиозного Я". При этом данная особенность на поверхностном уровне рассмотрения может быть незаметна и выявляется лишь в процессе тщательного диагностического обследования. Обращает внимание чрезвычайная частота разговоров о себе при взаимодействии с другими людьми, чрезмерная потребность в любви и восхищении окружающих. При этом весьма важной чертой их натуры является диссонанс между завышенной самооценкой и в целом "раздутым" образом самого себя, с одной стороны, и скрытым за таким фасадом, но периодически настойчиво овладевающим нарциссическую личность чувством неполноценности, - с другой. Для поддержания, "консервации" своей исключительности и преодоления наступающего неудовлетворения собой нарциссическим личностям в огромной степени требуется одобрение других. У них значительно снижена способность устанавливать эмпатические отношения, а их сугубо индивидуальная, "автономная" эмоциональная жизнь крайне бедна. Наиболее характерным атрибутом их отношения к окружающим является зависть, ощущение подлинной, теплой привязанности им не знакомо. Они могут превозносить и "уважать" только тех, кто действует в угоду их нарциссическим потребностям; других, от которых нечего ждать, они попросту игнорируют либо презирают. Нередко они выступают в качестве эксплуататоров, паразитирующих на ком-либо из близких, используя "маску" обаятельности и заинтересованности, за которой, однако, отчетливо проглядывается холодность и жестокость. В более выраженных случаях декомпенсация гипертрофированных комплексов "всемогущества" и зависти сопровождается деструктивным стремлением обесценивать, разрушать все то, что достигнуто индивидом с помощью окружающих или получено от них. Периодически такие тенденции выступают в структуре острых эксплозивно окрашенных паранойяльных реакций с диффузной подозрительностью

и плохо контролируемой агрессивной потребностью унижать, наказывать кого-либо за кажущийся "недостаток" признания и уважения ("нарциссическая ярость"). В периоды стабилизации состояния на первый план обычно выступают описанные выше субсиндромальные проявления негативной эффективности со стойким чувством скуки, ангедонии либо немотивированного раздражения.

Сопоставляя это нетрадиционное для отечественной систематики понятие с исторически закрепившимися в ней категориями, можно констатировать некоторые аналогии нарциссического расстройства с личностью типа "шизоидных истериков", сочетающей в себе истерическую браваду, склонность к псевдологии и театральность с традиционно относящимися к экспансивным шизоидам признаками подчеркнутого индивидуализма, отгороженности, эмоциональной "холодности". В ситуации, когда вводится новая классификация личностных расстройств, но старая не утратила своей актуальности, критерием отграничения описываемого типа должно служить прежде всего наличие характерных нарциссических проблем самоопределения (высокомерие наряду с неуверенностью). Нередко дифференциально-диагностические затруднения возникают в плане исключения "чисто" истерического (гистрионного) расстройства. При этом необходимо иметь в виду более выраженную и "богатую" эмоциональность истерических личностей, выявляющуюся преимущественно в рамках "истинных психогений" (Н.И.Фелинская, 1980)⁶, а также отсутствие у них склонности к гневливо-дисфорическим, brutальным реакциям, весьма характерным для нарциссических лиц.

Прогноз нарциссического развития столь же неопределенный, как и для пограничной личности. Однако в данных случаях представляется более реальной, нежели при крайне неравномерном характере динамики пограничной личности, возможность оценить глубину личностных аберраций, которая и будет являться косвенным предиктором исхода. Также очевидно, что нарциссический личностный "дефект" осложняется и углубляется при развитии продуктивной процессуальной симптоматики, например, в динамике алкоголизма или наркоманий.

Необходимо подчеркнуть, что значение описанных расстройств в освещении проблемы соотношения личности и наркологических заболеваний велико постольку, поскольку их введение в психиатрическую систематику фактически вновь актуализирует старый вопрос о типологическом определении пренаркоманической (преалкогольной) личности. Примечательно, что И.Н.Пятницкая, будучи солидарной с большинством других исследователей, отрицающих возможность установления такой predisпозиции на патохарактерологическом уровне, тем не менее предполагает существование особого типа человека, обладающего значи-

⁶ Данное понятие обозначает соответствие клинического содержания и выраженности психогенных образований характеру и интенсивности психотравмирующего воздействия и противопоставляется реакциям, формирующимся на патологически измененной почве, при которых такое соответствие не всегда очевидно

тельно большим числом факторов риска в отношении развития алкоголизма и наркоманий. Именно в этом ракурсе, с позиции выделения новых, особо восприимчивых к психическим "эпидемиям" нашего времени психосоциальных типов, многие современные исследователи рассматривают нарциссическую и пограничную личности.

Следует особо подчеркнуть, что введение в понятийно-терминологический арсенал современной наркологии описанных типов личности не подменяет, но дополняет традиционную систематику патологических характеров и тем самым увеличивает наши возможности в дифференциально-диагностической оценке клинических случаев и выработке терапевтической стратегии. Если "классически" выделяемые личностные аномалии преморбиды наркологического заболевания в совокупности с другими психопатологическими параметрами в большей степени служат маркером для построения оптимальных психофармакологических схем, то для успешного решения задач личностно-ориентированной психотерапии значительно более важным является определение пограничной либо непограничной, нарциссической либо ненарциссической личности.

Как это подробно освещено в соответствующих главах настоящего руководства, по мере прогрессивного развития зависимости от ПАВ личностные и средовые факторы постепенно "уступают" определяющую качество психического функционирования индивида роль собственно процессуальному, наркологическому фактору. Преформирующее, а в конечном итоге - деградирующее воздействие последнего на личность приводит к тому, что вклад характерологических структур в формирование общей картины развития больного человека становится все более скромным.

Глава 11. Психическая предрасположенность к развитию зависимости от ПАВ (личностные, социальные, семейные факторы риска)

В.Д.Москаленко

В этиологии и генезе зависимостей от ПАВ учитывают комплекс биологических, психологических и социальных факторов. Алкоголизм и другие болезни зависимости лучше всего соответствуют понятию мультифакториальных заболеваний. Для мультифакториальных заболеваний был предложен термин «подверженность». Подверженность отражает врожденную тенденцию к развитию болезни, т.е. восприимчивость или уязвимость, генетическую предрасположенность и всю комбинацию внешних обстоятельств, которые обеспечивают «большую или меньшую вероятность развития заболевания». Подверженность - это вероятность заболевания, которая детерминирована всей совокупностью внешне- и внутрисредовых факторов.

Существенная роль отводится психологическим теориям. Это направление обычно включает изучение преморбидной личности больных алкоголизмом и наркоманиями, а также сравнительное изучение групп высокого и низкого риска развития зависимостей, каковыми являются дети больных алкоголизмом либо наркоманиями (группа высокого риска) и контрольная группа, состоящая из сверстников того же пола, происходящих из семей не больных наркологическими заболеваниями родителей (группа низкого риска).

Единой, четко очерченной преалькогольной личности не существует. Литература по этому вопросу обширна, но результаты исследований противоречивы.

По данным ряда авторов, к злоупотреблению алкоголем предрасположены недостаточно организованные личности, неспособные справиться с тревогой, напряжением социально приемлемыми путями. Выказывалось мнение, что внушаемость, ранимость, тревожность, неприспособленность к практической жизни, инфантильность предрасполагают к алкоголизму (цит. по Ю.П.Лисицын, П.И.Сидоров, 1990).

Изучение личности больных алкоголизмом с применением MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory) показало, что группа больных отличается от контрольной группы по таким факторам, как «психопатия», «депрессивность», «шизоидия» и «ипохондричность» (W.Feuerlein, 1984).

Необходимо подходить с осторожностью к интерпретации данных, полученных при обследовании больных, у которых давно существующее заболевание могло привести к изменениям личности. Судить о преморбидной личности в таких случаях затруднительно. В связи с этим интерес представляют результаты проспективных исследований. Изучение лиц, которые позднее стали «проблемно пьющими», показало, что им свойственны неконтролируемая импульсивность, экстравертирован-

ность, подчеркивание своей мужественности, низкая продуктивность. Юноши характеризовались как беспокойные, повышено чувствительные и легко подверженные социальным влияниям. Эти данные согласуются с неоднократно отмеченным фактом наличия синдрома детской гиперактивности как в анамнезе больных алкоголизмом, так и у детей больных алкоголизмом родителей. Синдром детской гиперактивности с плохой способностью к концентрации внимания, импульсивностью и возбудимостью, отвлекаемостью и низкой толерантностью к фрустрации - довольно часто отмечаемая рядом авторов особенность «преалкогольной» личности, и поэтому этот синдром вошел в число факторов риска развития зависимости (В.Д. Москаленко, М.М. Ванюков, 1988).

Исследования личности больных алкоголизмом, проведенные в рамках психодинамического направления, можно резюмировать следующим образом. Для личности больных алкоголизмом типичны следующие особенности:

- слабость Эго с недостаточной идентификацией собственной половой принадлежности, психопатические черты, враждебность, негативная концепция собственного Я, незрелая импульсивность, низкий уровень толерантности к фрустрациям;
- усиление возбудимости, повышенная чувствительность, склонность к ипохондрии, страх смерти;
- выраженная полезависимость, что увеличивает пассивность, общую эмоциональную зависимость;
- невротические признаки с проявлением страха, депрессии, истерии и склонности к ипохондрии.

Неоднократно отмечалось, что больные алкоголизмом по сравнению со здоровыми более склонны к агрессии, обладают меньшим самоконтролем. Во время психотерапии больные склонны к развитию «сверх-Я». Констатировали также склонность больных алкоголизмом ко лжи. При уточнении этой последней особенности оказалось, что больные алкоголизмом по сравнению с другими больными терапевтического профиля лгут даже меньше во всем, за исключением области, связанной с их алкоголизмом (H.Kufner, цит. по W.Feuerlein, 1984).

Исследования личностно-психологических особенностей - эмоциональных, когнитивных, поведенческих, которые можно было бы расценить как связующее звено между преморбидной личностью и последующим заболеванием, проводилось в рамках стратегии высокого риска. Сравнивали характеристики лиц из групп высокого и низкого риска. У лиц высокого риска кто-либо из родителей болен алкоголизмом, но сами испытуемые в момент обследования были в этом отношении здоровы.

Отличительными особенностями лиц из группы высокого риска являются следующие. В личности преобладают черты импульсивности, агрессивности, бунтарства, склонность к риску, т.е. черты, ведущие к плохо контролируемому поведению. У детей 7-12 лет преобладает внешний локус контроля, но на взрослых это не подтвердилось. Лицам из группы высокого риска свойственна алекситимия - дефицит опыта переживания и выраже-

ния аффекта. Причем, если семейная отягощенность алкоголизмом отмечалась в двух поколениях, то алекситимия была больше выражена, чем у лиц отягощенностью только в одном поколении и чем у лиц без семейной отягощенностиTM. Группа высокого риска имеет отличия в области когнитивного стиля, что наиболее отчетливо выступает в вербальной одаренности и абстрактно-концептуальном мышлении (В.Д.Москаленко, М.М.Ванюков, 1988; В.Д.Москаленко, А.В.Новиков, Е.В.Татаринская, 1993).

Таким образом, психологические личностные особенности как больных алкоголизмом в преморбидном периоде и позднее - уже во время развившейся зависимости, так и не больных, но высоко предрасположенных к заболеванию лиц в общих чертах сходятся. Обнаружение ассоциации подверженности алкоголизму с показателями, отражающими психологическую конституцию индивида, может способствовать индивидуализации оценки риска развития алкоголизма и служить основой целенаправленного поиска его нейробиологических детерминант.

Несмотря на многочисленные попытки изучить типологию личностей больных алкоголизмом, эти попытки не увенчались успехом. По-видимому, в области наркологической патологии личности столь различны, что речь может идти о континууме, ряде типов личностей, не отграниченных четко один от другого. Указывают лишь на тенденцию различать «невротический» и «социопатический» типы «преалкогольных» личностей.

Социо-культурные влияния

Социологические теории алкоголизма в какой-то мере объясняют высокую частоту заболевания в отдельных группах населения или в различных культурах и субкультурах. Однако социологические теории не в состоянии объяснить, почему у данного индивида возник алкоголизм, а у многих других членов той же группы заболевание не развилось.

В отношении потребления алкоголя выделяют 4 формы культур (R.F.Bales, 1946; W.Feuerlein, 1984):

- Абстинентные культуры. Запрет на любые формы употребления.
- Амбивалентные культуры. Конфликт между существующими ценностями и алкоголем.
- Перmissive культуры. Употребление алкоголя разрешается, но пьянство и патологические явления, связанные с потреблением алкоголя, отклоняются.
- Перmissive культуры, допускающие нарушение функции. Приемлемы не только «нормальное» употребление алкоголя, но также и алкогольные эксцессы.

Наиболее распространен алкоголизм в 4-м типе культур - некоторые скандинавские и восточно-европейские страны. В этиологии алкоголизма и других зависимостей существенная роль принадлежит различным социо-культурным факторам. Это - влияние группы первичной социализации, т.е. семьи, влияние референтной группы, социального слоя общества, профессии и современного индустриального общества в целом с его прогрессирующей дезинтеграцией, утратой традиций; ослаблением внутрисемейных связей и т.п.

Таким образом, зависимость от психоактивных веществ - этиологически сложное, мультифакториальное заболевание, детерминированное как генетическим предрасположением, так и совокупностью внешних и внутренних средовых факторов.

К настоящему времени в ходе биологических, клинических и генетических исследований накоплены данные, позволяющие выделить из общей популяции тех лиц, которым в наибольшей степени грозит развитие зависимости от психоактивных веществ. Эта группа называется группой высокого риска развития зависимости. Термин «группа риска» неправилен, поскольку в популяции нет лиц, абсолютно защищенных от развития зависимости, т.е. лиц с нулевым риском. Термин «группа риска» может употребляться лишь для краткости. В действительности, речь идет о различении лиц с высокой и низкой степенями риска развития зависимости.

Какие бы факторы риска не использовались, можно с большей или меньшей точностью очертить группу людей с высоким риском заболевания, но необходимо помнить, что это будет групповой риск, а не индивидуальный прогноз. Иными словами, возможно определить, что данный индивид принадлежит к группе с высоким риском заболевания, но разовьется у него заболевание или нет, с уверенностью сказать нельзя. Можно экстраполировать на индивид средний, т.е. групповой риск, памятуя о том, что это лишь вероятность болезни, которая может либо реализоваться, либо не реализоваться. Некоторыми факторами риска можно управлять, минимизировать их и, тем самым, помогать предотвращению заболевания.

Факторы риска можно подразделить на семейные и индивидуальные.

Семейные факторы

Все исследования, проведенные на семьях, включая семьи с приемными детьми, единодушно свидетельствуют о том, что самым мощным предиктором зависимости от психоактивных веществ является наличие зависимости в семейном анамнезе. Алкоголизм родителя - мощный фактор риска как алкоголизма, так и наркомании взрослых детей. В то же время следует придавать значение не только факту семейной отягощенности, но и числу больных родственников, а также учитывать, в скольких поколениях были больные зависимостью родственники. Напомним о часто упускаемом из виду факте, что наличие зависимости в нисходящих поколениях, а также среди братьев и сестер больного, тоже есть признак семейного отягощения. Некоторые практические специалисты склонны учитывать повторные случаи аналогичного заболевания лишь среди родителей либо других родственников восходящих поколений, но забывают о выяснении того же вопроса в нисходящих поколениях, что неправильно. Чем больше число больных в семье и чем ближе степень родства с больным, тем выше риск для еще не заболевшего члена семьи.

В качестве факторов риска развития зависимости от психоактивных веществ в ряде работ регистрировались и такие семейные факторы, как ранняя смерть отца, развод родителей, т.е. «неполный дом». Эти факторы, действительно, имеют тенденцию к накоплению в семьях с зависи-

мостью, однако, следует обращать особое внимание на то, что «неполный дом» часто является уже следствием зависимости от психоактивных веществ одного из родителей либо реже - обоих.

К семейным факторам следует отнести и внутрисемейные взаимоотношения. С будущим алкоголизмом или наркоманией ассоциированы такие взаимоотношения в семье, при которых отмечается недостаток эмоциональной привязанности между отцом и матерью, конфликтные взаимоотношения между ними, а также подобные взаимоотношения между родителями и сыном или дочерью, в отношении которых определяется риск.

Что касается отношения родителей к употреблению подростком алкоголя, то с развитием в дальнейшем алкоголизма ассоциировались две крайние позиции - либо категорический запрет, либо потакающее, разрешительное отношение. Что касается употребления наркотиков, то в семьях с наличием подобного заболевания также наблюдаются колебания позиций родителей от безмятежно-благодушного отношения («нам это не грозит») до патологически выраженной тревоги уже в тот период, когда дети еще не употребляют наркотики. Психологи считают, что страх и тревога как бы приглашают беду в дом. Полное же отсутствие тревоги у родителя при задержании подростка в состоянии опьянения - алкогольного или наркотического - также можно отнести к факторам риска развития зависимости от психоактивных веществ.

Нарушения уклада жизни семьи, несоблюдение традиций и ритуалов (это, например, время сбора семьи за обедом, способы проведения досуга, совместное посещение родственников в дни праздников и др.) также относят к факторам, облегчающим передачу зависимости от психоактивных веществ из поколения в поколение. Чаще всего речь идет о факторах, добавочных к наличию алкоголизма у одного из родителей. Изучение этих факторов позволило сделать вывод о том, что полный разрыв взаимоотношений с родителем, больным алкоголизмом, не защищает нисходящее поколение от трансмиссии алкоголизма либо развития другой зависимости от ПАВ. Наоборот, постоянный контакт взрослых детей со своей семьей имеет защитное действие для взрослеющих детей.

Пол больного родителя, по-видимому, имеет определенное значение. Наличие алкоголизма у отца равным образом повышает риск зависимости у сыновей и дочерей. Наличие же алкоголизма у матери более значимо в этом отношении для дочерей.

Подробнее с исследованиями, касающимися семейных факторов риска, можно ознакомиться в обзорах (В.Д. Москаленко, М.М. Ванюков, 1988; Т.Т. Сорокина, 1986; В.Д. Москаленко, 1991).

Таким образом, факторами риска развития зависимости от психоактивных веществ, обнаруживаемыми в семьях, являются:

- алкоголизм либо наркомания отца или матери;
- алкоголизм либо наркомания других родственников;
- отсутствие эмоциональной привязанности и сплоченности между членами семьи, постоянная конфликтность взаимоотношений;
- терпимое отношение родителей к употреблению психоактивных веществ детьми или к девиантному поведению;

- хаотичный уклад жизни семьи без соблюдения ритуалов и традиций.

Индивидуальные факторы

В эту группу факторов относятся те, которые могут быть обнаружены в анамнезе индивида или в его статусе, при условии, что эти факторы достоверно чаще ассоциированы с развитием зависимости от психоактивных веществ, чем в группе индивидов с отсутствием подобных факторов, при прочих равных условиях.

Как в общей популяции, так и в группах высокого риска мужчины чаще, чем женщины, страдают зависимостью от психоактивных веществ, несмотря на рост частоты этих заболеваний среди женщин. Следовательно, важным фактором является мужской пол.

Синдром гиперактивности в детстве и некоторые другие проблемы внимания ассоциированы с развитием зависимости в зрелом возрасте. Проблемы внимания называют медиаторами генетического риска алкоголизма и наркомании.

Часто отмечаемыми особенностями развития детей из алкогольных семей являются разнообразные поведенческие девиации, исключение из школы, юношеская делинквентность. Сообщалось, что именно с этими характеристиками совпадает более частое возникновение зависимости от психоактивных веществ.

Многие (но не все!) дети из алкогольных семей выявляют когнитивный дефицит, плохо успевают в школе, слабо мотивированы на учебу и на другую социально одобряемую деятельность, что может способствовать социальной дезадаптации и - опосредованно - развитию зависимости.

Самая важная индивидуальная характеристика, с которой связывают повышение вероятности развития зависимости от ПАВ, - это психопатическая структура личности с выраженной импульсивностью, агрессивностью, склонностью к неоправданному риску и совершению криминальных действий.

Таким образом, важнейшие индивидуальные факторы риска развития зависимости от психоактивных веществ следующие:

- психопатическая структура личности со склонностью к агрессии, антисоциальным поступкам, импульсивным действиям, неоправданному риску;
- мужской пол;
- синдром гиперактивности в детстве;
- низкий интеллект либо слабость мотивации к учебе, результатом чего явилась бедность интересов;
- эмоциональная разобщенность с родителями;
- девиации поведения (пропуски занятий, плохая дисциплина в школе), юношеская делинквентность.

Как следует из этиологической модели, включающей 3 группы факторов - психоактивные вещества, индивид, социальное поле, - при учете факторов риска необходимо учитывать наркогенную силу ПАВ, как общество относится к их потреблению, доступность ПАВ и т.д. и т.п.

Существуют этнические и культурные различия в распространенности отдельных форм зависимостей от психоактивных веществ. Среди

восточных народов чаще, чем в европейских популяциях, встречается непереносимость алкоголя, аверсивная реакция, так называемый «флашинг» феномен. Это зависит от генетической структуры популяций, а именно - от частоты изоферментов АДГ и АЛДГ. Генетическими особенностями обусловлена меньшая частота алкоголизма в восточных популяциях, чем в западных и европейских.

Высказывалось мнение, что частота алкоголизма в любой популяции обратно пропорциональна длительности того исторического времени, в течение которого данному обществу были доступны алкогольные напитки. При этом предрасположение к алкоголизму зависит от частоты аутбридинга (межэтнических браков) в обществе с продолжающимся употреблением алкоголя. Параллельно этому процессу в результате инбридинга (кровнородственные браки) могут накапливаться факторы, понижающие подверженность алкоголизму. Эта концепция подтверждается, в частности, тем, что в странах Средиземноморья, где алкогольные напитки употребляются с древнейших времен, частота алкоголизма ниже, чем в популяциях, сравнительно недавно познакомившихся с алкоголем, например, среди североамериканских индейцев и эскимосов. Можно сравнить также высокую частоту алкоголизма среди народов Севера и относительно низкую - среди народов Закавказья.

Описан также такой феномен, как «тенденции века» (secular trends). Речь идет о том, что на протяжении XX века с каждым десятилетием усиливается тенденция к понижению возраста начала алкоголизма и к увеличению риска возникновения алкоголизма когда-либо в жизни. Практически это выражается в том, что чем позже в течение века родился индивид, тем выше его риск заболевания алкоголизмом. Например, для мужчин 1938 года рождения риск определяли, как 8,9%; а для мужчин 1953 года рождения он повышается до 20,3%. Тенденции века в популяции и в семьях осуществляются довольно быстро, что трудно объяснить какими-либо биологическими сдвигами. Феномен скорее является следствием изменения потребления алкоголя и терпимого отношения к тяжелому пьянству. Интересно отметить, что тенденции века наблюдаются и в отношении депрессий и суицидов у молодых людей (T.Reich, C.R.Cloninger, P.VanEerdeweghetal., 1988).

При определении степени риска развития зависимости от психоактивных веществ необходимо учитывать подушевое потребление алкоголя, «моду» на употребление наркотиков в данной стране и установившееся в субкультуре отношение к их потреблению; в среде подростков имеет большее значение психологическое давление референтной группы.

Таким образом, помимо семейных и индивидуальных факторов риска зависимости от психоактивных веществ, следует придавать значение этнической и культурной принадлежности индивида, распространенности в окружающей его среде алкогольных или наркотических традиций, среднему количеству алкоголя, приходящемуся на душу населения в данном обществе, отношению окружающих к употреблению психоактивных веществ (осуждающее, терпимое).

Глава 12. Вопросы классификации наркологических заболеваний

Н.Н. Шанец, М.А. Винникова

Наркология как специальная область знаний о медико-социальных последствиях злоупотребления психоактивными веществами, вызывающими психическую и физическую зависимость, сформировалась сравнительно недавно. В нашей стране становление наркологии как самостоятельной отдельной медицинской науки активно происходит с 70-х годов XX века. Именно к этому периоду относится наибольшее количество обобщающих научных трудов, монографий, посвященных проблемам наркологии. Несомненно, что определяющим моментом в становлении наркологии как самостоятельной медицинской дисциплины являются вопросы границ и классификаций наркологических заболеваний, выработки диагностических критериев.

Существуют различные классификации наркологических заболеваний, разработанные с учетом клинических, психологических, юридических и других критериев.

Рассматривая вопросы классификации наркологических заболеваний, следует сразу оговориться, что в нашей стране национальная, общепринятая классификация наркологических заболеваний в настоящее время отсутствует. Это значительный пробел в науке, так как именно в отечественных классификациях болезни используется клинко-динамический подход - в противовес существующим международным классификациям, где в первую очередь рассматриваются социальные, экономические, психологические критерии и лишь частично - клинко-психопатологические аспекты.

В связи с этим сначала рассмотрим классификации, которые существовали ранее и существуют сегодня в нашей стране.

Клинко-динамический подход к наркологическим заболеваниям берет начало в работах И.В. Стрельчука (1949, 1966), который практически первый выделил и описал стадийность алкоголизма. По И.В. Стрельчуку для диагностики 1-й (легкой, компенсированной) стадии алкоголизма решающее значение имеет синдром измененной реактивности организма в виде патологического влечения к алкоголю и утраты количественного контроля (чувства меры). Кроме этого, увеличивается толерантность к алкоголю. В клинике компенсированной стадии отмечаются функциональные соматические и неврологические нарушения, а трудоспособность больных сохранена или нарушена незначительно. Во 2-й (субкомпенсированной) стадии к специфической симптоматике присоединяется абстинентный синдром. Толерантность к алкоголю максимальна. Возможно развитие эпилептиформных припадков и алкогольных психозов. Становятся очевидными аффективные расстройства в виде алкогольной дисфории и "алкогольной депрессии". Начинают появляться признаки алкогольной деградации. Соматичес-

тические расстройства труднообратимы, социальная дезадаптация нарастает. 3-я стадия характеризуется снижением толерантности, а в некоторых случаях - и развитием интолерантности к алкоголю. Амнезия опьянения наступает после приема относительно небольших доз алкоголя. Расстройства, свойственные 2-й стадии, становятся максимально выраженными. К алкогольной деградации присоединяются признаки органического поражения центральной нервной системы. Алкогольные психозы частые, тяжелые. Соматические последствия необратимы. Социальная дезадаптация глубокая, с резким нарушением трудоспособности.

Дальнейшие клинические исследования позволили расширить и дополнить классификацию И.В. Стрельчука (Н.Н. Иванец, 1975).

Сначала к выделенным им стадиям болезни были введены переходные стадии: 1-2 и 2-3, которые представляли собой начальные явления более тяжелой стадии. Переходная стадия 1-2 определяется как стадия формирующегося алкогольного абстинентного синдрома с эпизодическим опохмелением, а также начальными картинками измененного опьянения. При переходной 2-3-й стадии меняется тип пьянства, часто возникает перемежающаяся форма злоупотребления спиртными напитками - на фоне постоянного злоупотребления алкоголем наблюдаются периоды особенно интенсивного злоупотребления, т.е. псевдозапой. Но такая клиническая картина наблюдается временно, при прогрессировании заболевания пациент возвращается к исходной позиции, однако с изменением толерантности.

На следующем этапе построения новой классификации было введено понятие темпа прогрессивности (скорости формирования) заболевания, что создало достаточно четкие рамки для тонкой дифференциации групп больных.

Темп и степень прогрессивности заболевания являются одними из самых надежных критериев для разделения алкоголизма на различные формы и варианты. Выделяются 3 формы темпа прогрессивности: низкий, средний и высокий. Третий параметр - это форма злоупотребления алкоголем: 1) отдельные алкогольные эксцессы; 2) псевдозапой; 3) постоянное пьянство на фоне высокой толерантности; 4) перемежающееся пьянство; 5) постоянное пьянство на фоне низкой толерантности; 6) истинные запои. В этой классификации учитывается также весь спектр социальных последствий алкоголизма: легкие, средней тяжести, тяжелые. Затем рассматриваются соматоневрологические последствия. Последняя анализируемая категория - состояние пациента в настоящий момент: наблюдается ли у него ремиссия либо рецидив (см. **таблицу 1**).

Среди зарубежных классификаций особое место занимает "динамическая" классификация алкоголизма, разработанная Е.Джеллинеком (1946, 1952), в соответствии с которой можно выделить 4 стадии (фазы) алкоголизма: преалкогольную, продромальную, критическую и хроническую.

Таблица 1

Классификация алкоголизма Н.Н. Иванца (1975)

Клинический признак	Характеристика
1. Темп прогрессивности заболевания (скорость формирования физической зависимости с момента начала систематического употребления)	Низкий (свыше 3 лет) Средний (от 5 до 8 лет) Высокий (до 5 лет)
2. Стадия алкоголизма	1 стадия Переходная 1 - 2 2 стадия Переходная 2 - 3 3 стадия (исходная)
3. Форма злоупотребления алкоголем	Отдельные алкогольные эксцессы Псевдозапой Постоянное пьянство с высокой толерантностью "Переменяющее" пьянство Постоянное пьянство с низкой толерантностью Истинные запои
4. Соматоневрологические последствия	Артериальная гипертензия Патология сердечной деятельности Патология печени Признаки поражения ЦНС Полинейропатии
5. Социальные последствия	Нарушения семейных взаимоотношений Профессиональные нарушения Административные нарушения Уголовные правонарушения Экономические проблемы
6. Характеристика предшествующих ремиссий	А. Ремиссии: Полная ремиссия (с указанием длительности) Неполная ремиссия (с указанием количества выпивок в месяц, неделю) В. Средняя продолжительность ремиссии: Менее 6 месяцев Более 9 месяцев Более 12 месяцев

Предалкогольная (1-я) стадия включает в себя признаки злоупотребления алкоголем и не является заболеванием. Продромальная (2-я) стадия характеризуется формированием алкогольных амнезий с выпадением из памяти отдельных эпизодов периода опьянения. Мысли об алкоголе занимают значительное место в сознании больного, поведение

имеет типичные особенности: употребление алкоголя тайком, в больших количествах. Присутствует частичная критика к заболеванию.

Критическая (3-я) стадия определяется утратой контроля. Этот феномен трактуется в достаточно широком смысле: это и стремление довести себя до выраженного опьянения, и употребление спиртного в течение нескольких дней подряд. Немаловажное клиническое значение имеют следующие признаки: обращение к врачу в связи с ухудшением соматического состояния; употребление алкоголя по утрам; сформированный "синдром лишения"; утрата интересов; агрессивное поведение, нарушение семейных взаимоотношений; снижение работоспособности и пр.

Хроническая (4-я) стадия представлена длительными алкогольными эксцессами, употреблением суррогатов, снижением толерантности, возникновением алкогольных психозов и некоторыми другими признаками.

Однако в дальнейшем Е. Желлинек создал другую, "частично динамическую" классификацию (1960). В ее основе лежат три наиболее значимых фактора: 1) этиологические моменты (психологические, физиологические, социально-культурные, экономические); 2) психопатологические характеристики (толерантность, характер употребления алкоголя и некоторые др.); 3) характер ущерба, связанный со злоупотреблением спиртных напитков. С учетом этих факторов выделены и описаны 5 форм разновидностей алкоголизма - альфа, бета, гамма, дельта, эпсилон. Альфа-алкоголизм - это использование алкоголя как средства смягчения отрицательных психологических явлений или неприятных соматических ощущений. Бета-алкоголизм - употребление алкоголя в соответствии с обычаями социальной среды. Эти две формы заболеванием как таковым не являются, так как не сопровождаются такими кардинальными признаками алкоголизма, как утрата контроля и неспособность воздержаться от употребления алкоголя. При гамма-алкоголизме у больного формируются признаки психической и физической зависимости. Характерна периодическая форма злоупотребления алкоголем. Выражена социальная и трудовая дезадаптация. Особенности дельта-алкоголизма являются значительно выраженная психическая зависимость, преобладание постоянной формы злоупотребления. Наиболее характерен он для "винного" алкоголизма. Форма эпсилон-алкоголизма аналогична дипсомании, характеризуется циклически повторяющимися запоями, но встречается также достаточно редко (см. таблицу 2).

Наш взгляд, заметным недостатком данной классификации служит некоторая расплывчатость приводимых формулировок, позволяющая трактовать их в широких пределах, тем самым размывая границы заболевания.

Следует отдельно отметить, что если для алкоголизма все-таки имеются достаточно перспективные разработки, то развернутая классификация наркоманий до настоящего времени не представле-

Таблица 2

Классификация алкоголизма Е.Джеллинека (1960)

АЛЬФА-алкоголизм	Использование алкоголя как средства смягчения отрицательных психологических явлений или неприятных соматических ощущений. Заболеванием не является
БЕТА-алкоголизм	Употребление алкоголя в соответствии с обычаями социальной среды. Заболеванием не является
ГАММА-алкоголизм	Употребляются крепкие спиртные напитки. Формируются признаки психической и физической зависимости. Характерна периодическая форма злоупотребления алкоголем. Выраженные нарушения социально-трудовой адаптации
ДЕЛЬТА-алкоголизм	Развивается при употреблении виноградных вин. Преобладает выраженная психическая зависимость, характерна постоянная форма злоупотребления
ЭПСИЛОН-алкоголизм	Циклически повторяющиеся запои, дипсомания. Очень редкая форма

на. И.Н.Пятницкой (1994) описаны основные этапы развития наркоманий: этап злоупотребления наркотиком, продромальный период болезни; стадии 1,2,3 наркоманической зависимости. Основопологающими критериями в данном случае также являются стержневые расстройства: изменения толерантности; формирование синдрома психической и физической зависимости; большое значение имеет характер употребления наркотика.

Современные классификации DSM-IV и принятая ныне в России МКБ-10 предназначены, в основном, для статистического анализа и лишены динамического подхода. На первом этапе диагностического анализа при их использовании предполагается преимущественная оценка отдельных психопатологических феноменов. Нельзя отрицать, что нынешние классификации, конечно, в значительной мере дисциплинируют клиническое мышление врача. Однако такая классификация не может заменить концептуальный подход к оценке психопатологических проявлений и наркологических/психических заболеваний в целом (Т.Б.Дмитриева, 1998).

Несмотря на близость и практическую общность подходов, DSM-IV и МКБ-10 - не идентичные классификации. В то же время в них приводится схожее описание отдельных групп синдромов, форм и вариантов наркологических расстройств, а многие основные категории расстройств по МКБ-10 включены в соответствующие категории в DSM-IV.

В настоящее время в России принята МКБ-10. Коротко рассмотрим ее структуру. В МКБ-10 для каждого расстройства предлагается описание основных, наиболее значимых клинических признаков и второстепенных, менее специфичных признаков, которые с ними связаны. Данная классификация составлена таким образом, чтобы сохранялась достаточная гибкость диагностических решений в клинической практике. В адаптированном для России варианте МКБ-10 используются 7 знаков,

которые позволяют формализовать диагноз обнаруженного у больного расстройства.

Первый буквенный знак обозначает группу расстройств той или иной системы. Психические и поведенческие расстройства кодируются буквой F. В МКБ-10 алкоголизм и зависимость от других ПАВ рассматриваются в одном разделе - в отличие от DSM-IV: здесь зависимость от алкоголя в связи с разнообразием клинических вариантов, клинико-динамических особенностей заболевания рассматривается в отдельной рубрике.

Второй цифровой знак обозначает характер патологии в пределах данной группы расстройств. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением ПАВ, кодируются цифрой "1".

Третья цифра обозначает группу ПАВ. Так, например, F10 - алкоголь; F11 - опиаты; F12 - каннабиноиды; F13 - седативные и снотворные вещества; F14 - кокаин; F15 - другие стимуляторы, включая кофеин; F16 - галлюциногены; F17 - табак; F18 - летучие растворители; F19 - сочетание употребления ПАВ (одновременный прием нескольких веществ).

Четвертый знак используется для уточнения клинического состояния. Другими словами, клиническая характеристика включает наличие или отсутствие употребления ПАВ, в том числе и алкоголя, формирование синдрома зависимости, а также психотических или дементных состояний, вызванных болезненным пристрастием к ПАВ. Например:

F1*0 - острая интоксикация ПАВ (то есть без пагубных последствий и формирования заболевания)

F1*1 — употребление с вредными последствиями (начальная стадия зависимости от ПАВ).

F1*2 - синдром зависимости (средняя стадия зависимости от ПАВ)

F1*3 - синдром отмены

F1*4 - синдром отмены с делирием

F1*5 - психотическое расстройство

F1*6 - амнестический синдром

F1*7 - резидуальные и отсроченные психические расстройства

F1*8 - другие психические расстройства и расстройства поведения

F1*9 - неуточненное психическое расстройство и расстройство поведения

В структуре острой интоксикации выделяют наличие или отсутствие осложнений, таких, как травмы, расстройства восприятия, кома, судороги и некоторые другие медицинские осложнения. Сюда же входит развитие патологического опьянения (относится только к алкоголю).

Употребление с вредными последствиями - модель употребления ПАВ, вызывающая вред для здоровья, как физический (например, возникновение гепатита при в/в введении наркотика), так и психический (например, развитие вторичных депрессивных расстройств после употребления алкоголя).

Диагностика зависимости от ПАВ проводится в соответствии с выработанными критериями (см. таблицу 3).

Таблица 3

Диагностические критерии алкогольной зависимости или зависимости от другого психоактивного вещества по МКБ-10

Постановка данного диагноза возможна только при наличии не менее 3-х из перечисленных ниже признаков, возникавших в течение определенного времени в прошлом году:

1. Сильная потребность или необходимость принимать ПАВ.
2. Нарушение способности контролировать прием вещества, т.е. начало употребления, окончание или дозировку употребляемых веществ.
3. Физиологическое состояние отмены, при котором прием вещества прекращается или уменьшается, о чем свидетельствуют: характерный для вещества синдром отмены или использование того же или сходного вещества для облегчения или предотвращения симптомов отмены, при осознании того, что это является эффективным.
4. Признаки изменения толерантности, такие, как увеличение дозы вещества, необходимой для достижения эффекта, ранее производимого более низкими дозами, либо ее снижение
5. Прогрессирующий отказ от альтернативных интересов в пользу употребления вещества; увеличение времени, необходимого для приобретения и приема вещества или восстановления после его действия.
6. Продолжение употребления вещества, несмотря на очевидные вредные последствия.

В МКБ-10 клинические проявления зависимости от ПАВ описаны достаточно лаконично. В отечественной науке разработаны более углубленные и детальные клинические признаки наркологических заболеваний. Из них применительно к алкоголизму наиболее известны классификационные признаки И.В.Стрельчука, Н.Н.Иванца и А.Л.Иголина, В.Б.Альтшулера, применительно к наркоманиям - А.Г.Гофмана, Э.А.Бабаяна, И.Н.Пятницкой, М.Х.Гонопольского, М.Л.Рохлиной. Следует учитывать, что во многих случаях используется разная терминология. Сравнительная оценка понятий о клинических проявлениях наркологических заболеваний, принятых в МКБ-10 и традиционных отечественных классификациях, представлена в таблице 4 (Т.Б.Дмитриева, А.Л.Игонин, 2000).

Для уточнения диагноза синдрома зависимости используется также описание характера употребления ПАВ в настоящее время при помощи 5-значного кода (ремиссия, ее характер - ситуационно обусловленная, терапевтическая, постоянное, периодическое или эпизодическое употребление ПАВ).

В адаптированном варианте МКБ-10 присутствует также обозначение стадии наркоманической зависимости: начальная (первая), средняя (вторая), конечная (третья). Для постановки диагноза "синдром (состояние) отмены" используются общепринятые критерии для каждого вещества в отдельности. Обязательно уточняется, имеет место осложненное (с судорожными припадками) или неосложненное течение абстинентного синдрома.

Таблица 4

Сравнительная характеристика принятой терминологии в МКБ-10 и традиционных отечественных классификациях
(Т.Б.Дмитриева, А.Л.Игонин и др., 2000)

МКБ-10	Традиционный подход	
	Алкоголизм	Наркомании (токсикомании)
Сильное желание принять психоактивное вещество	Первичное влечение к алкоголю	Психическая зависимость от наркотика; влечение к наркотику (токсическому веществу)
Толерантность к психоактивному веществу: увеличение дозы, необходимая для достижения того же, что и прежде эффекта	Повышенная или пониженная толерантность к алкоголю	Повышенная толерантность к наркотику (токсическому веществу)
Абстинентное состояние (физиологическое состояние отмены) и использование психоактивного вещества для его облегчения	Алкогольный абстинентный синдром и потребность в его купировании	Физическая зависимость: абстинентный синдром и потребность в его купировании
Сниженная способность контролировать прием психоактивного вещества	Изменение картины опьянения	Изменение картины острой интоксикации наркотиком (токсическим веществом)
	Утрата количественного контроля Алкогольные амнезии опьянения Изменение формы употребления алкоголя	
“Поглощенность” употреблением вещества, забвение альтернативных интересов. Продолжение употребления вещества, несмотря на очевидные отрицательные последствия этого для здоровья и социального положения	Алкогольные изменения личности. Отрицательные соматические и социальные последствия алкоголизма	Изменения личности в связи с употреблением наркотиков (токсических веществ). Отрицательные соматические и социальные последствия наркомании (токсикомании)

В МКБ-10 психотические расстройства, вызываемые психоактивными веществами, классифицируются, исходя из характера течения психоза. Выделяют кратковременные, острые, затяжные (длящиеся от 1 до 3 месяцев) и хронические психозы. Кодируются также и формы психотических расстройств, куда включены шизофреноподобные (прежде всего, синдром Кандинского), галлюцинаторно-параноидные, бредовые психозы. Эти формы психозов характерны, прежде всего, для злоупотребления галлюциногенами, амфетаминами, кокаином, алкоголем, седативно-снотворными препаратами. Если в рамках одного психотического состояния вышеуказанные синдромы сменяют друг друга и указать какую-либо одну форму психоза невозможно, применим термин "полиморфное психическое расстройство". Особенности клинических проявлений психоза также уточняются 5-значным кодом.

Диагностика амнестического синдрома в большей мере относится к алкоголизму. Как правило, амнестический синдром имеет хроническое течение. В МКБ-10 выделяются два варианта: корсаковский психоз и корсаковский синдром.

Под рубрикой резидуальные и отсроченные состояния также кодируются, в основном, хронические состояния (реминисценции, состояния типа "флэшбэк"; расстройства личности или поведения - отвечающие критериям органического расстройства личности; резидуальные аффективные расстройства; деменции; др. стойкое когнитивное расстройство; а также психотическое расстройство с поздним дебютом). В данном случае применим временной ограничитель: резидуальные и отсроченные психические расстройства возникают не ранее, чем через 2 недели после последнего употребления ПАВ, и длятся, в большинстве случаев, более 6 месяцев (Т.Б.Дмитриева, А.Л.Игонин и др., 2000).

Конечно, психиатрическая/наркологическая систематика в 10-м пересмотре МКБ претерпела заметные изменения по сравнению с предыдущими классификациями. Положительными моментами МКБ-Ю являются ее "стройность", многоуровневость, достаточно подробные характеристики болезненных расстройств, четкие диагностические критерии включения и исключения.

Тем не менее, следует отметить, что МКБ-10, как и ее предыдущие пересмотры, предназначена больше для статистических целей, она, конечно, не может заменить собой концептуальных классификаций, сохраняющих свое значение для наркологической науки и практики.

Глава 13. Острая алкогольная интоксикация (алкогольное опьянение)

В.Б.Алыпшулер

Согласно МКБ-10, острая интоксикация алкоголем - это преходящее состояние, возникающее вслед за приемом алкоголя, который вызывает нарушения или изменения в физиологических, психологических или поведенческих функциях и реакциях. Поскольку алкоголь - это нервный яд, речь здесь идет преимущественно о функциях ЦНС. Для практического удобства лучше подразделять эти функции на психические, неврологические и вегетативные.

Независимо от тяжести (степени) острой алкогольной интоксикации, она нарушает или изменяет все три названные функциональные сферы, но в первую очередь и в наибольшей мере - психическую сферу. Поэтому в строго клиническом смысле алкогольное опьянение можно определить как психопатологический синдром, структура которого зависит от дозы принятого алкоголя, времени, истекшего с момента его приема, а также от биологических и психологических особенностей человека, подвергшегося интоксикации. Степени алкогольного опьянения являются этапами динамики данного психопатологического синдрома и непосредственно связаны с концентрацией алкоголя в крови. Чтобы приблизительно определить содержание алкоголя в крови в промилле, надо разделить количество принятого алкоголя в граммах на вес тела в килограммах и помножить на 0,6; при этом следует учитывать, что с каждым часом концентрация алкоголя в крови снижается на 0,1-0,2 промилле.

Острая алкогольная интоксикация может проявляться простым алкогольным опьянением, измененными формами простого алкогольного опьянения и патологическим опьянением.

Простое алкогольное опьянение

Приведенное выше узко клиническое обозначение алкогольного опьянения как психопатологического синдрома заметно отличается от его менее определенной трактовки как неадекватного поведения или как состояния, при котором "изменяются нормальные реакции на окружающую внешнюю среду" (И.В.Стрельчук, 1956). Дело в том, что одно и то же поведение может быть адекватным в одних обстоятельствах и неадекватным - в других. Оценка поведения и степень его адекватности зависят во многом от конкретных условий внешней среды, от их обыденности или, наоборот, экстремальности. Например, при очень малых концентрациях алкоголя в крови, когда нет никаких клинических признаков опьянения, мастерство водителей транспорта снижается до 32% (R.Wyss, 1967). Легко представить, что степень неадекватности реагирования резко возрастет, если это коснется сверхвысоких скоростей и чрезвычайных ситуаций. Наоборот, в процессе привычной и неторопливой деятельности человека обнаружить

какие-либо отклонения в реакциях при употреблении им, например, бокала пива едва ли возможно.

Таким образом, клинический диагноз простого алкогольного опьянения, имеющий синдромальный характер, не совпадает с оценкой адекватности реакций, которая осуществляется обычно путем специального тестирования и на основе ведомственных инструкций.

Хотя простое алкогольное опьянение представляет собой в клиническом смысле психическую патологию, в юридическом смысле оно таковой не является и не избавляет человека от ответственности.

Степени алкогольного опьянения

Условно разделив церебральные функции на психические, неврологические и вегетативные, можно еще более условно считать, что легкая степень простого алкогольного опьянения проявляется, в основном, психическими нарушениями, средняя степень - возникновением, помимо них, явных неврологических расстройств, тяжелая степень - нарушениями жизненно важных вегетативных функций; хотя, как уже было сказано, все эти функции в той или иной мере нарушены уже при легкой степени опьянения.

Легкая степень алкогольного опьянения (концентрация алкоголя в крови от 0,5 до 1,5 промилле) характеризуется обычно повышением настроения, многоречивостью, ускорением ассоциаций, снижением самокритики, увеличением амплитуды эмоциональных реакций, неустойчивостью внимания, нетерпеливостью и другими признаками преобладания психического возбуждения над торможением. При этом наблюдаются некоторые неврологические (нарушение координации тонких движений, нистагм) и вегетативные (гиперемия лица, учащение пульса и дыхания, гиперсаливация) расстройства.

При опьянении *средней степени* (концентрация алкоголя в крови от 1,5 до 2,5 промилле) психические реакции утрачивают живость, мышление становится замедленным, непродуктивным, суждения - тривиальными и плоскими, речь - персеверативной и смазанной, ослабевает внимание, нарушается ориентировка в окружающем. Резко затрудняются понимание и правильная оценка происходящего вокруг. Эмоциональные реакции огрубляются, приобретают грубый характер, настроение склоняется к угрюмости, гневливости или тупому равнодушию. Возникают грубые неврологические расстройства: атаксия, некоординированность движений, шаткость походки, дизартрия, ослабление болевой и температурной чувствительности. Гиперемия лица сменяется цианотичной окраской и бледностью; нередко возникают тошнота и рвота.

Алкогольное опьянение *тяжелой степени* (концентрация алкоголя в крови от 2,5 до 4 промилле) выражается угнетением сознания - от сонливости до комы, пассивным положением тела, иногда с бесцельными и хаотичными движениями, отсутствием реакции на болевые раздражители, сужением зрачков и вялостью их реакции на свет. При более высоких концентрациях алкоголя в крови может наступить смерть от паралича дыхания.

Предельно переносимая концентрация алкоголя вариабельна. Если человеку, не привыкшему к алкоголю, его концентрация в крови от 4 до 5 промилле грозит асфиксией, то больные алкоголизмом при таком содержании алкоголя в организме нередко в состоянии контактировать и давать более или менее связанные ответы на вопросы. Описан случай, когда человек оставался в бодрственном состоянии и мог участвовать в разговоре при концентрации алкоголя в крови свыше 7,8 промилле.

Продолжительность алкогольного опьянения зависит от многих факторов (пол, возраст, расовые особенности, привыкание к алкоголю), но более всего - от количества потребленного алкоголя и скорости его метаболического разрушения. В норме за каждый час количество этанола в организме снижается на 7-8 г, в то же время у больных алкоголизмом - на 11-12 г.

После алкогольного опьянения средней и особенно тяжелой степени на следующий день в течение нескольких часов отмечаются постинтоксикационные расстройства: головная боль, головокружение, тремор, разбитость, жажда, вздутие живота, тошнота, рвота, потливость, сердцебиения. Работоспособность снижается в разной мере - в зависимости от индивидуальных особенностей человека и от характера его труда. Так, даже у опытных летчиков после легкого опьянения в течение 14 часов сохраняется снижение уровня реализации профессиональных навыков.

С возрастом, а также в процессе систематического злоупотребления алкоголем время, необходимое для полного восстановления нормального состояния, увеличивается, а нарушения становятся тяжелее и разнообразнее. При продолжении систематического злоупотребления алкоголем формируется "симптом декомпенсации самочувствия" (В.И.Григорьев, 1979). В этих случаях самочувствие остается плохим в течение 1-2 дней после опьянения. Следующим этапом может стать перерастание постинтоксикационного синдрома в алкогольный абстинентный синдром.

Измененные формы простого алкогольного опьянения

Симптоматика острой алкогольной интоксикации во многом зависит от "почвы", на которую воздействует алкоголь. Наличие патологической почвы (психопатия, последствия ранее перенесенных заболеваний и травм головного мозга, а также формирующаяся мозговая патология) приводит к возникновению измененных форм алкогольного опьянения. Среди них можно выделить следующие.

Дисфорический вариант опьянения - это состояние, при котором вместо характерной для простого алкогольного опьянения эйфории с самого начала возникает мрачное настроение с раздражительностью, гневливостью, конфликтностью, склонностью к агрессии. Иными словами, легкая степень опьянения своим эмоциональным фоном напоминает его среднюю степень, т.е. как бы содержит в себе элементы более тяжелого состояния. Такие особенности алкогольного опьянения неоед-

ко наблюдаются у больных хроническим алкоголизмом, а также при разного рода органической недостаточности головного мозга.

Параноидный вариант опьянения характеризуется появлением подозрительности, обидчивости, придирчивости, склонности толковать слова и поступки окружающих как стремление унижить, насмеяться, обмануть, одержать верх в соперничестве; возможны ревнивые переживания и связанная с ними агрессия. Подобные черты поведения в опьянении встречаются у некоторых психопатических личностей - паранойальных, эпилептоидных, примитивных (особенно если они больны хроническим алкоголизмом).

Алкогольное опьянение с гебефренными чертами проявляется дурашливостью, стереотипиями, кривлянием, хаотическим дебоширством, однообразным звукоподражанием, бессмысленным буйством. Такие картины можно наблюдать при наличии латентного шизофренического процесса, а также у подростков и юношей.

Алкогольное опьянение с истерическими чертами возникает при наличии соответствующих личностных предпосылок (эгоцентризм, стремление быть в центре внимания, склонность "эксплуатировать" сочувствие окружающих, желание произвести яркое впечатление, превышение амбиций над способностями). При этом острая алкогольная интоксикация вызывает к жизни истерические механизмы, которые чаще всего проявляются демонстративными суицидальными попытками, театрализованным горестным аффектом, бурными сценами отчаяния, "сумасшествия" и др.

Патологическое опьянение

Термин "патологическое опьянение" не совсем точно отражает суть данного явления: оно представляет собой не столько результат алкогольной интоксикации, сколько выражение своеобразной идиосинкразии к алкоголю, которая может возникнуть при определенном сочетании ряда факторов (переутомление, вынужденная бессонница, психогении, органическая церебральная недостаточность и др.). Картина патологического опьянения и внешне мало напоминает алкогольное опьянение, поскольку отсутствуют нарушения статики и координации движений, а также пантомимические особенности, характерные для облика опьяневшего человека.

По существу, патологическое опьянение - это транзиторный психоз, а в синдромологическом отношении - сумеречное состояние сознания. Выделяются две его формы - эпилептоидная и параноидная, которые различаются преобладанием тех или иных расстройств (И.Н.Введенский, 1947).

При эпилептоидной форме болезненная симптоматика представлена тотальной дезориентировкой, отсутствием какого-либо контакта с окружающей действительностью, резким двигательным возбуждением с аффектом страха, злобы, гнева, с молчаливой, бессмысленной и жестокой агрессией, которая порой имеет характер автоматических и стереотипных действий.

При параноидной форме поведение больного отражает бредовые и галлюцинаторные переживания устрашающего содержания. О том же свидетельствуют отдельные слова, выкрики, команды, угрозы, хотя в целом речевая продукция скудна и малопонятна. Двигательная активность носит относительно упорядоченный характер, приобретая форму сложных и целенаправленных действий (бегство с использованием транспорта, защита, нападение, осуществляемые с большей силой).

Патологическое опьянение возникает внезапно и так же внезапно обрывается, часто заканчиваясь глубоким сном. Длится оно от нескольких минут до нескольких часов, оставляя после себя астению, головную боль, тотальную или парциальную амнезию. Полная амнезия более характерна для эпилептоидной формы, парциальная - с фрагментарными, иногда очень красочными воспоминаниями - для параноидной формы.

Глава 14. Клиника алкоголизма

В.Б.Альцшлер

I. Общие положения, определение, классификация

Алкоголизм - это, прежде всего, болезнь. Как всякая болезнь, алкоголизм - это процесс, имеющий своё начало, свои этапы, свой финал и протекающий с той или иной скоростью. Как и другие болезни, алкоголизм возникает и развивается в результате сочетанного (в разных пропорциях) действия средового и биологического (прежде всего генетического) факторов.

Все эти утверждения отнюдь не лишние, так как и поныне, спустя свыше полутора веков со времени нозологического обособления хронического алкоголизма (M.Huss, 1849), сохраняется тенденция понимать и оценивать алкоголизм преимущественно с морально-нравственных позиций, что препятствует его лечению.

Работая врачом в стокгольмской больнице св. Серафима, Магнус Гусе имел дело, в основном, с соматическими последствиями злоупотребления спиртными напитками и, тем не менее, пришёл к выводу, что вовсе не они определяют специфику хронического алкоголизма: точно такие же последствия могут быть вызваны и многими другими причинами. М.Гусс многократно подчёркивал, что главное отличие хронического алкоголизма от других заболеваний - в изменениях нервной системы, которые проявляются не неврологическими симптомами, а своеобразными нарушениями поведения. Признавая, что обладает слишком незначительным психиатрическим опытом, М.Гусс так и не смог чётко описать эти нарушения поведения, однако он определил направление и дал толчок дальнейшим исследованиям, которые составили важный этап в психиатрическом изучении алкоголизма.

Возвращаясь к болезненной сути алкоголизма, необходимо подчеркнуть, что это - психическая болезнь. Дело в том, что, хотя давно уже стало привычным видеть алкоголизм в перечнях психических заболеваний, его психиатрическая принадлежность многими оспаривается, и не без оснований. Так, Ю.П.Лисицын и П.И.Сидоров (1990) считают, что "поскольку при алкоголизме поражаются практически все органы и системы организма, то ... предпочтение психических нарушений в ущерб остальным поражениям органов, тканей и систем было бы принципиально неверным".

Чтобы разобраться в этих разногласиях, необходимо во всей массе алкогольной патологии выделить и детально охарактеризовать её нозологически специфичную часть (как известно, за специфичным кроется существенное) и лишь затем решить вопрос, к какой области медицины она относится. Именно таким элементом клиники алкоголизма является патологическое влечение к алкоголю, которое, без сомнения, принадлежит к сфере психической патологии (более подробно об этом - в дальнейшем изложении).

Некоторые другие клинические проявления алкоголизма тоже могут содержать психопатологический радикал, но либо не в каждом случае (алкогольный абстинентный синдром), либо только на поздних этапах болезни (алкогольная деградация), либо в качестве особого и сравнительно редкого варианта течения заболевания (алкогольный психоз). Поэтому не они, а патологическое влечение к алкоголю служит решающим аргументом в пользу отнесения алкоголизма к психическим заболеваниям.

Из всего сказанного вытекает следующее определение: *алкоголизм - это вызванное злоупотреблением спиртными напитками хроническое психическое заболевание, характеризующееся патологическим влечением к алкоголю и связанными с ним разнообразными последствиями алкогольной интоксикации нарастающей тяжести.*

Содержащееся в данном определении положение о двух частях клинической картины алкоголизма означает, что все клинические синдромы заболевания - и неврастеноподобный на первой стадии, и абстинентный на второй стадии, и деградация личности на третьей стадии - сформировались по одной схеме: они образованы патологическим влечением к алкоголю в "обрамлении" различных постинтоксикационных расстройств. Указание на нарастание тяжести последствий хронической алкогольной интоксикации в процессе заболевания ясно отражает его прогрессивный характер. В конечном счете, именно различия в тяжести и устойчивости последствий алкогольной интоксикации лежат в основе стадийности алкоголизма, составляя суть качественных особенностей отдельных стадий.

Стадийность - это один из двух основных принципов построения различных диагностических классификаций алкоголизма, исходящий из понимания алкоголизма как единого заболевания (И.В.Стрельчук, 1940, 1949, 1956, 1973; А.А.Портнов, 1959; А.А.Портнов и И.Н.Пятницкая, 1973; Н.Н.Иванец, 1988, 1995; E.Jellinek, 1946, 1952; S.Gitlow, 1988; K.Bucholz et al., 1995). Другой принцип - поливалентность алкоголизма, акцент на многообразии его клинических форм, которые не подчиняются единым закономерностям, находясь как бы в разных измерениях, определяемых структурой личности, скрытой патологией эмоциональной сферы, невротизмом, социальной средой (W.Miller, 1976; G.Marlatt, 1981; M.Schuckit, 1995) либо установившейся формой потребления алкоголя (E.Jellinek, 1960; В.М.Банщиков и Ц.П.Короленко, 1973).

В традициях отечественной психиатрии - диалектизм. Отсюда - тенденция рассматривать симптоматику алкоголизма во взаимосвязях и во времени. Соответственно этому, у нас главенствует принцип стадийности при описаниях клинической картины алкоголизма. Он включает также использование клинических синдромов в качестве диагностических критериев. Последовательность возникновения клинических синдромов отражает процессуальность алкоголизма, эволюцию его тяжести, происходящую с той или иной скоростью.

В большинстве динамических классификаций выделяются под разными названиями три стадии алкоголизма - первая, вторая и третья.

Если исходить из континуального характера алкоголизма (K.Bucholz et al., 1995), постулирование ограниченного числа отдельных стадий как бы искусственно разрывает сплошной процесс. С целью преодолеть это затруднение Н.Н.Иванец (1988) предложил ввести в клинический обиход две переходные стадии - I-II и II-III, описав их симптоматику. Повседневная практика показала рациональность и полезность такой классификации. Тем не менее, положение качественно не меняется: стадии остаются всего лишь условными ориентирами, помогающими более или менее адекватно определить место больного на пути от начала болезни до её исхода.

Традиционные три стадии отмечены, соответственно, тремя кардинальными клиническими синдромами алкоголизма - патологическим влечением к алкоголю, алкогольным абстинентным синдромом, алкогольной деградацией, - которые последовательно дополняют собой картину болезни по мере её развития. Кроме того, названные три синдрома знаменуют собой три этапа в истории изучения алкоголизма: этап, посвященный, главным образом, алкогольной деградации (М.Гусс и др.), этап концентрации внимания на алкогольном абстинентном синдроме (С.Г.Жислин и др.) и, наконец, этап особого интереса к патологическому влечению к алкоголю (И.В.Стрельчук, Э.Джеллинеки др.). Всё это придаёт дополнительную весомость трехстадийным классификациям алкоголизма.

Динамика алкоголизма характеризуется, помимо изменяющейся симптоматики, также и скоростью этих изменений, которая может быть стремительной либо, наоборот, едва заметной. Соответственно этому, выделяются (И.Г.Ураков, В.В.Куликов, 1977) высокий, средний и низкий темпы прогрессивности алкоголизма, каждый из которых, как правило, изначально присущ тому или иному конкретному больному. Как оказалось, с разной скоростью формирования симптоматики болезни тесно связаны её весьма существенные параметры - наследственность, преморбид, тяжесть клинической картины, курабельность и др. Это подчёркивает необходимость включения темпа прогрессивности в число классифицирующих признаков алкоголизма.

Поскольку злоупотребление алкоголем у больных алкоголизмом служит самым непосредственным проявлением патологического влечения к алкоголю, его клинические формы тоже относятся к существенным характеристикам заболевания. Различия между типами злоупотребления алкоголем важны в практическом отношении, особенно в плане терапии; их необходимо учитывать, но не следует абсолютизировать, возводя в ранг особых вариантов алкоголизма, как это было сделано при построении некоторых классификаций, основанных на характере потребления алкоголя. Например, автор одной из таких классификаций Э.Джеллинек (1960) сам был вынужден допустить, что выделенный им альфа-алкоголизм (постоянное злоупотребление алкоголем, но без утраты контроля и без опохмеления) является этапом перехода к гамма-алкоголизму (последний соответствует второй стадии алкоголизма в нашем понимании), а гамма-алкоголизм может стать основой для фор-

мирования эпсилон-алкоголизма (периодические запои с последующим раскаянием и временной трезвостью). Иными словами, тип злоупотребления алкоголем - постоянный, периодический (истинные и ложные запои) и смешанный (перемежающееся пьянство) - служит дополнением к наиболее общим клиническим характеристикам алкоголизма - стадии и темпу прогрессивности.

Таким образом, элементами построения классификации алкоголизма являются: стадия заболевания (I, I-II, II, II-III, III), темп прогрессивности (низкий, средний, высокий) и тип злоупотребления алкоголем - постоянный, периодический (истинные и ложные запои) и смешанный (перемежающийся).

В отличие от введенной в нашей стране международной классификации болезней (МКБ-10), в которой клиника алкоголизма излагается расчлененно и статично, данная классификация рассматривает болезненное злоупотребление алкоголем и его последствия в их единстве и как непрерывный процесс. Это должно способствовать целостному пониманию больного и его комплексному лечению, т.е. помочь решению задач наркологической практики, что и является важнейшей целью любой классификации.

///. Клиническая симптоматика алкоголизма

Признаки алкоголизма разнообразны и различаются между собой по их специфичности и, следовательно, диагностической ценности. Среди них есть такие, которые, в силу их необязательности, трудно назвать симптомами алкоголизма, но они позволяют предположить наличие алкогольных проблем: потребление суррогатов алкоголя, сигаретные ожоги между указательным и средним пальцами, "старческая дуга" по краю радужной оболочки глаз, пальмарная эритема, отечность и синюшный оттенок кожи лица, понижение кожной чувствительности дистальных отделов ног, мышечная слабость ног, увеличение и безболезненность печени, повышение среднего объема эритроцитов, уровня в плазме крови триглицеридов, мочевой кислоты, гамма-глутамилтранспептидазы, аспартат-аминотрансферазы, аланин-аминотрансферазы и др. Признаки становятся симптомами болезни, обретают диагностическую надежность, если они выступают в составе клинических синдромов, определенность и постоянство которых основываются на главных патогенетических механизмах. Поэтому в дальнейшем речь пойдет о кардинальных клинических синдромах алкоголизма - патологическом влечении к алкоголю, алкогольном абстинентном синдроме и алкогольной деградации.

Патологическое влечение к алкоголю

а) Общая характеристика

Привычное словосочетание "патологическое влечение к алкоголю" как бы предполагает существование непатологического, т.е. нормального, влечения к алкоголю.

В зарубежной литературе о патологическом влечении к психоактивным веществам большое внимание уделяется двойственному смыслу слова

"влечение". Оно понимается то как "желание", т.е. субъективное психологическое состояние, то как "стремление", т.е. поведенческая реакция, имеющая более автоматический характер, близкий к физиологическому. Из этого выросла дихотомическая концепция раздельного существования "психического" и "физического" влечения к алкоголю, которая сразу вызвала резкую критику со стороны наших выдающихся отечественных клиницистов Г.В.Зеневича (1970) и И.В.Стрельчука (1973). Они подчеркивали, что патологическое влечение к алкоголю в любом варианте содержит в себе и психическое, и физическое. В дальнейшем к этой мысли склонились и западные специалисты. Так, H.Rankin (1979) обратил внимание на то, что патологическое влечение к алкоголю, возникающее у больного алкоголизмом после употребления спиртного (т.н. вторичное патологическое влечение), не обязательно ведет к неконтролируемому пьянству, так как оно остается под влиянием комплекса сдерживающих социально-психологических факторов; следовательно, по мнению этого клинициста, противопоставление физического и психологического в рамках патологического влечения - это чрезмерное упрощение реального. В конечном итоге, ВОЗ в своем Меморандуме (1981) рекомендовала отказаться от разграничения между "физической" и "психологической" зависимостью, поскольку эти два аспекта зависимости неразрывно связаны.

Если выражение "нормальное влечение к алкоголю" звучит несколько парадоксально, то после замены "влечения" на "желание" оно становится психологически понятным и означает, что потребление спиртного имеет целью достижение полезных и приятных результатов - налаживание социальных контактов, преодоление скованности и застенчивости, успокоение, расслабление и т.д. В этих пределах оно закреплено обычаями и традициями.

В отличие от нормального, патологическое влечение к алкоголю является самодовлеющим и господствующим мотивом поведения; потребление спиртного не служит никаким целям, кроме одной - достигнуть состояния опьянения, т.е. алкогольное опьянение становится самоцелью. При этом алкоголь поглощается в таких количествах, которые исключают успешное осуществление любой другой деятельности. Отсюда следует, что патологическое влечение к алкоголю нельзя постигнуть с позиций здравого смысла, оно психологически непонятно, к нему неприменимы различные "мотивационные" объяснения (разумеется, переход от нормального потребления алкоголя к болезненным формам происходит не вдруг, а путем взаимного чередования; здесь речь идет лишь о крайних проявлениях того и другого).

Патологическое влечение к алкоголю обладает резко выраженными доминантными свойствами, что означает, помимо прочего, преобладание его над другими мотивациями, несмотря на то, что они объективно важны и отражают существенные интересы личности. В результате этого алкоголь потребляется не столько ради чего-либо, сколько *вопреки* многим отрицательным последствиям, среди которых - нарушение семейных, дружеских, трудовых и других социальных связей, конфликты с

законом, ухудшение здоровья, тягостные похмельные состояния. Продолжение систематического потребления алкоголя, *несмотря* на эти обстоятельства, и есть вернейший диагностический критерий патологического влечения к алкоголю.

При наличии и на фоне ослабления мозговых, особенно высших психических функций, связанного с систематической интоксикацией алкоголем, господство патологической доминанты, определяющей влечение к алкоголю у больных алкоголизмом, становится непреодолимым, утрированным. В этом содержится некая "подсказка" для построения рациональной терапевтической программы подавления патологического влечения к алкоголю.

б) Патологическое влечение к алкоголю и утрата контроля

Из сказанного вполне естественно вытекает важнейший клинический признак алкоголизма - утрата количественного и ситуационного контроля. Утрата количественного контроля выражается характерной фразой: "Первую рюмку беру я сам, вторая хватает меня". Это означает, что больной, начав пить, не в силах вовремя остановиться и неминуемо напивается допьяна. Утрата ситуационного контроля проявляется в "сужении репертуара потребления" (МКБ-10), когда человек продолжает потреблять алкоголь в обычном для себя стиле, не обращая внимания на разные обстоятельства - неподходящее окружение, рабочий день, возможные негативные последствия и т.д. Утрата контроля - это форма проявления патологического влечения к алкоголю.

Необходимо заметить, что утрата контроля не всегда следует автоматически из наличия патологического влечения к алкоголю: на пути к подобным крайним проявлениям утраты контроля эпизодически наблюдаются вполне приемлемые формы потребления спиртного, которые, впрочем, со временем отмечаются все реже. По мнению А.М.Людвиг (1981), патологическое влечение надо рассматривать как необходимое, но недостаточное условие утраты контроля: благоприятствующие или препятствующие этому обстоятельства до поры продолжают играть свою роль, действуя наподобие условных раздражителей. Здесь многое зависит от силы влечения и от упроченности патологической алкогольной доминанты: чем сильнее патологическое влечение, тем более вероятной и неизбежной является утрата контроля.

в) Первичное и вторичное патологическое влечение

Начиная с середины 50-х годов, постепенно утвердилась тенденция различать две разновидности патологического влечения к алкоголю - первичное и вторичное. Первичное влечение возникает на фоне более или менее продолжительного воздержания от спиртного, когда уже миновали последствия алкогольной интоксикации; оно "ответственно" за возобновление потребления алкоголя. Вторичное влечение возникает под влиянием выпитого алкоголя - или в периоде алкогольного опьянения, или в периоде похмелья; оно определяет неспособность больного удержаться от дальнейшего потребления спиртного.

Такая дифференция играет положительную роль, поскольку отражает разные механизмы обострения патологического влечения к алкоголю. В то же время абсолютизировать различия едва ли имеет смысл, так как природа самого влечения в любом случае одна и та же: патологическая доминанта, которая может оживляться двояко - то через внешнюю рецепцию, т.е. под влиянием ситуации, то через внутреннюю рецепцию, т.е. под влиянием алкоголя и связанных с ним изменений внутренней среды. В доказательство последнего А.М.Лудвиг (1981) вызвал обострение патологического влечения к алкоголю путем назначения малых доз тетрагидроканнабинола, который действует на те же интэрорецепторы, что и алкоголь.

г) Феноменология и компоненты патологического влечения к алкоголю

Как первичное, так и вторичное патологическое влечение к алкоголю представляют собой многокомпонентную структуру, в которой можно выделить все составляющие психической деятельности - идеаторную (мысленную), поведенческую (волевою, действительностную), эмоциональную, сенсорную и вегетативную.

Идеаторным проявлениям патологического влечения к алкоголю относятся разнообразные, но в целом типичные для того или иного клинического варианта влечения точки зрения, убеждения, размышления, воспоминания, сомнения. Их появление и содержание настолько тесно связаны с возникновением, силой и динамикой влечения к алкоголю, что соответствующие высказывания больных нетрудно предугадать. С одной стороны, мнения и суждения больных, касающиеся алкоголя, пьянства, лечения и др., весьма переменчивы, будучи "продиктованы" влечением меняющейся интенсивности, а с другой стороны, в результате личностной переработки и усвоения они могут существовать и "в снятом виде", т.е. относительно автономно, формируя так называемое "алкогольное мышление" (Thiebaut, 1945); в последнем случае они лишь косвенно отражают патологическое влечение к алкоголю.

Примером идеаторных проявлений патологического влечения к алкоголю являются: защита "права" употреблять алкоголь как одного из неотъемлемых прав личности; убежденность в необходимости употреблять алкоголь - для наиболее полного удовлетворения духовных и физических потребностей; отрицание или преуменьшение собственного пьянства, игнорирование очевидных фактов; противоречивость суждений о сложившейся ситуации, тенденция путать причины и следствия; сомнения, колебания, поиски компромиссов по вопросам пьянства и трезвости; размышления о неизбежности пьянства, пассивное и покорное отношение к нему, горькое сознание своей неспособности противостоять тяге к спиртному; констатация наличия тяги к алкоголю, порой даже с указанием ее "локализации".

Поведенческие проявления патологического влечения к алкоголю, как и поведение вообще, очень индивидуальны, "репертуар" их чрезвычайно разнообразен. Тем не менее, в массе поступков так или иначе вы-

ражены типичные черты, поддающиеся учету и рубрификации. Кроме того, поведенческие проявления весьма однозначны и, входя в состав симптомокомплекса влечения, имеют большую диагностическую ценность, так как несут в себе значительную долю специфичности.

Поведенческий компонент влечения - едва ли не самый чувствительный показатель состояния конкретного больного в данное время. Смакование алкогольной тематики в беседах, стремление уклониться от лечения, недовольство больничным режимом, враждебность и оппозиционность к лицам, навязывающим трезвость, "эксперименты" с алкоголем, непоседливость, суетливость, рассеянность, просьбы о дополнительном лечении, показной пафос в осуждении пьянства - это далеко не полный перечень поведенческих признаков влечения к алкоголю у больных алкоголизмом. (Речь идет, разумеется, о признаках влечения в периоде более или менее длительного воздержания от алкоголя - в противном случае вполне достаточным и очевидным признаком влечения к алкоголю является пьянство).

Эмоциональная составляющая патологического влечения к алкоголю характеризуется двумя особенностями: с одной стороны, она наиболее облигатна и обычно видна в первую очередь, т.е. находится как бы на "фасаде" всего симптомокомплекса влечения; с другой стороны, как и близкий к ней вегетативный компонент влечения, она является относительно малоспецифичной и диагностически неоднозначной - в отличие от идеаторной и поведенческой.

Вопрос о нозологической принадлежности и об отношении эмоциональных сдвигов к патологическому влечению решается в зависимости от наличия целого симптомокомплекса влечения. Взятый в отдельности, сам по себе, ни один симптом не обладает достаточной нозологической специфичностью (А.В.Снежневский, 1969; Г.В.Морозов, 1988), так как в одиночку не может отражать многокомпонентность патогенетического механизма. Это положение касается и идеаторной, и поведенческой, но особенно - эмоциональной составляющей патологического влечения к алкоголю.

Самым частым эмоциональным проявлением патологического влечения к алкоголю являются дисфорические расстройства разной тяжести - от ворчливости, недовольства, угрюмости до напряженности, подавленности, ощущения внутреннего дискомфорта, взрывчатости, агрессивности.

Нередки нарушения, более близкие к депрессивным: хмурый вид, необщительность, бездеятельность, неряшливость, жалобы на скуку и однообразие жизни, на безразличие к окружающему. Однако от типичной депрессии они отличаются отсутствием заторможенности и характерных суточных колебаний настроения, а также экстрапунитивными тенденциями, т.е. склонностью винить во всем окружающих, судьбу, правительство и т.д., но не себя. К тому же порой сохраняются достаточный аппетит и нормальная функция кишечника.

В ряде случаев, при определенных клинических вариантах патологического влечения к алкоголю (см. ниже), эмоциональный его компонент

выражается преимущественно тревогой. При этом больного тяготят мрачные предчувствия, пугающая неопределенность будущего, ощущение беспомощности, напряженное ожидание надвигающегося "срыва"; больной не находит себе места, беспокоен, назойлив, капризен, сомневается в эффективности лечения, плохо спит.

Влечение к алкоголю у больных алкоголизмом, особенно у женщин, нередко обнаруживается эмоциональной лабильностью. Она проявляется обидчивостью, слезливостью, чувством жалости к себе, одиночества, обостренной восприимчивостью к неприятным разговорам и беседам на темы, касающиеся алкогольных и других проблем, которые вызывают волнение, сердцебиение, различные тягостные ощущения вегетативного характера. Спустя некоторое время такая реакция обычно проходит, и настроение отчасти нормализуется.

Могут быть также и смешанные состояния, включающие тоскливость, тревожность, раздражительность и неустойчивость эмоций.

Вегетативное сопровождение обострений патологического влечения к алкоголю столь же непременно, разнообразно и малоспецифично, как и эмоциональное. Среди обилия вегетативных сдвигов в качестве относительно специфичных для этих состояний можно выделить заметное оживление мимических реакций, блеск глаз, покраснение или побледнение лица, саливацию, глотательные движения, облизывание губ при достаточно конкретном упоминании или разговоре о спиртных напитках.

Есть и неспецифичные вегетативные сдвиги, представляющие собой проявления нарушения баланса между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы, они могут быть выявлены специальными тестами (вариационная пульсометрия и др.), являясь самой устойчивой составляющей синдрома патологического влечения к алкоголю и в процессе стабилизации ремиссии затухают в последнюю очередь (Л. А. Дубинина, 1996).

Сенсорный компонент патологического влечения к алкоголю является, как и при любой другой психической патологии, свидетельством активного характера болезненного процесса. И в данном случае он отражает высокую интенсивность влечения, которая звучит в выражениях типа "зубы сводит", "сосет под ложечкой", "спазмы во рту", "раздирает", "сердце трепещет" и др. При такой силе влечения обнаружение его не составляет трудностей, поэтому сенсорный компонент большого диагностического значения не имеет, но может стать основой своеобразного клинического варианта влечения (см. ниже).

Особое место занимают разнообразные "алкогольные" сновидения, которые нарушают сон, будоражат, оставляют сильное впечатление у больного, вызывают у него волнение при их воспроизведении. Алкогольные сновидения могут появляться у больного среди полного благополучия, задолго до манифестации патологического влечения к алкоголю, затем, обычно по истечении недели, у него ухудшается настроение, возникают сомнения в необходимости продолжать лечение, меняется поведение и пр.

В зарубежных клинических описаниях патологического влечения к алкоголю его симптоматика изложена менее дифференцированно, тем не менее в ней легко узнать перечисленные выше компоненты. Например, в работе, посвященной "сухому запою" ("dry drunk"), это состояние характеризуется как предшествующие рецидиву алкоголизма изменения настроения, мышления и поведения (Th.Hunter, P.Salomon, 1987); в качестве более конкретного предшественника рецидива называется отрицание больным наличия у себя болезни. M.Sayette с соавт. (2000) подчеркивают, что сама структура памяти и когнитивные процессы изменяются при обострениях влечения к алкоголю у больных алкоголизмом. В клинических наблюдениях M.Cibin (1993) указываются среди признаков патологического влечения к алкоголю астения, анорексия, напряженность, раздражительность, агрессивность, бессонница, гиперактивность и поиск сильных ощущений либо скука, депрессия, тягостные размышления; при этом поведение больного направлено или на преодоление препятствий к выпивке (отказ от приема дисульфирама, поиск конфликтов в семье) с концентрацией мыслей на спиртном, или же на поиск дополнительной лечебной помощи. Патологическое влечение к алкоголю - это "многомерное состояние, включающее субъективные, поведенческие, физиологические и биохимические корреляты" (H.Rankin, 1979).

Учитывая сложную структуру патологического влечения к алкоголю и необходимость определения клинических ориентиров для фармакотерапии этого состояния, следует упорядочить разнообразие его проявлений. Иными словами, требуется синдромальный психопатологический анализ.

д) Психопатология влечения к алкоголю

Доминантная природа патологического влечения к алкоголю предполагает большую или меньшую степень охваченности больного этим переживанием. В реальной клинической действительности существуют, по крайней мере, две основные формы влечения, одна из которых характеризуется тотальной охваченностью, вторая - парциальной. В свою очередь, степень охваченности больного влечением к алкоголю зависит от силы влечения, а также от наличия и силы конкурирующих мотивов.

Тотальная (генерализованная) форма патологического влечения к алкоголю характеризуется наличием у больного довольно прочной и эмоционально насыщенной системы взглядов на роль и место алкоголя, определяющей его поведение и даже формирующей его жизненные принципы. Влечение владеет интересами, мыслями и представлениями больного, детерминирует круг его общения, его симпатии и антипатии, оценку человеческих достоинств, тематику воспоминаний, разговоров, сновидений и т.д. Всесторонне позитивное отношение к алкоголю порой приобретает "мировоззренческий" характер; попытки лишить больного возможности употреблять алкоголь он расценивает как покушение на его права и свободы и активно им противится. При этом нередко даже те больные, которые в прочих отношениях обнаруживают

довольно высокий интеллектуальный уровень, проявляют странную неспособность разобраться в ситуации, созданной злоупотреблением алкоголем, противоречивость и однобокость суждений по этим вопросам, беспомощность при необходимости объяснить причины "срывов", поразительную непроницаемость по отношению к доводам рассудка. Больные путают причины и следствия пьянства, игнорируют очевидные факты. Имеет место, следовательно, искаженное и не поддающееся коррекции отражение в их сознании реальной действительности.

В стационаре, т.е. при вынужденном воздержании от алкоголя, больные часто конфликтуют, не подчиняются режиму, не участвуют в общих делах, отказываются от лечения, настойчиво стремятся к выписке под разными предлогами. Преобладают дисфорическая окраска настроения, чувство дискомфорта, внутренней напряженности.

Все перечисленное означает, что данная форма патологического влечения к алкоголю очень близка к сверхценным и паранойальным расстройствам.

Парциальная (локализованная) форма влечения отличается тем, что оно отделено от личности больного и противопоставлено ей, оно встречает внутреннее сопротивление, причиняет больному страдания или переживается им как помеха, как нечто чуждое его интересам, служит источником внутренней напряженности и утомительной борьбы за сохранение трезвости. При этом больной, как правило, осознает наличие тяги к алкоголю, способен ее предметно описать, изображает в живых подробностях, жалуется на нее, просит помочь, применить радикальные методы лечения. В эмоциональной сфере преобладают тревога, эмоциональная лабильность или своеобразная взбудораженность. Чем интенсивнее влечение к алкоголю, тем больше оно приобретает сенсорную окраску; при малой интенсивности влечения (например, в продромальном периоде рецидива заболевания) оно имеет форму размышлений, сомнений, представлений и воспоминаний. При очень небольшой интенсивности влечение проявляется лишь в усилении контрастных переживаний - горячего желания излечиться, гневного осуждения пьянства, прокламирования достоинств будущей трезвости.

Из всего сказанного о парциальной форме патологического влечения к алкоголю следует, что она в психопатологическом отношении очень близка к навязчивым состояниям. В поддержку этого положения можно привести мнение J.Modell с соавт. (1992): некоторые аспекты алкогольной зависимости подобны феноменологии обсессивно-компульсивных нарушений, которые характеризуются повторяющимися мыслями и повторяющимся импульсивно-компульсивным поведением, хотя обсессивные мысли об алкоголе и компульсивное стремление употребить алкоголь могут и не охватывать целиком феномен патологического влечения к алкоголю. Еще более прямые аналогии влечения с обсессивно-компульсивными состояниями выявили J.Modell и J.Mountz (1995): при жизненное исследование головного мозга больных алкоголизмом посредством позитрон-эмиссионной компьютерной томографии обнару-

живает усиление активности в головке хвостатого ядра после небольшого глотка спиртного - картина, в точности повторяющая ту, которая наблюдается у больных с навязчивостями.

Между двумя основными клиническими формами имеются и промежуточные, переходные, что отражает динамику интенсивности патологического влечения. В частности, при постепенном усилении влечения внутреннее сопротивление ему временами уступает место своеобразному фатализму, т.е. мнению о неизбежности потребления алкоголя и о ненужности борьбы за трезвость. И наоборот.

Описанный выше феномен "сенсоризации" патологического влечения к алкоголю, связанный с увеличением его интенсивности, в некоторых случаях вырастает до уровня галлюцинаторных расстройств. При этом больные изредка или регулярно ощущают явственный запах и вкус водки или вина, с характерным пощипыванием по краям и на кончике языка, сопровождающиеся обильным слюноотделением, чувством дискомфорта, подавленностью и тревогой. Интересно отметить, что еще М.Гусс указывал на появление при алкоголизме обонятельных и особенно вкусовых галлюцинаций. По его словам, вкусовые галлюцинации возникают лишь в тех случаях, если у больного имеется сильная тяга к бренди; при этом, когда ему дают любой напиток, даже воду, он думает, что пьет бренди.

В некоторых случаях, особенно на поздних этапах тяжело протекающего алкоголизма, влечение к алкоголю возникает в виде приступов, которые развиваются остро, внезапно, без каких-либо предваряющих или провоцирующих событий, сопровождаются бурными вегетативными колебаниями (побледнение, головокружение, сердцебиение, "спазмы" в животе и др.), малодифференцированным мучительным чувством, похожим на тревогу, некоторым сужением сознания, иногда даже частичной амнезией периода максимальных расстройств. При этом поведение больного выливается в безотчетное, слепое и властное стремление к спиртному, напоминающее автоматические действия в рамках психических эквивалентов эпилептических приступов. В свое время Э.Джеллинек (1960) указал на существование "взрывообразного" пьянства ("explosive drinking").

Характерной особенностью синдромальной структуры подобного пароксизма влечения к алкоголю является полная или почти полная редукция его идеаторного компонента, что выражается в отсутствии у больного во время приступа каких-либо размышлений, сомнений, попыток планирования и критической оценки своих действий. Наоборот, резко усиливаются эмоциональный и вегетативный компоненты влечения, которые, тесно переплетаясь друг с другом, приобретают ярко выраженную сенсорную окраску.

Как видно, симптоматика таких приступов влечения к алкоголю сближает их с диэнцефальными пароксизмами, что говорит о заинтересованности промежуточного мозга и указывает на определенные сдвиги в патогенезе болезни, наступающие на сравнительно отдаленных ее этапах.

Помимо описанных выше манифестных приступов патологического влечения к алкоголю, которые, как было сказано, наблюдаются сравнительно редко и на поздних этапах алкоголизма, гораздо чаще и раньше встречается стертая и малозаметная пароксизмальная симптоматика влечения. При этом влечение имеет форму рудиментарных приступов, которые, как и манифестные, характеризуются безотчетностью, незапланированностью, внезапностью, т.е. отсутствием идеаторной составляющей, но отличаются отсутствием также и заметных эмоционально-вегетативных сдвигов. Отсюда - сходство с "коротким замыканием", с импульсивностью: при самом искреннем и серьезном желании больные не в состоянии объяснить, как и почему, находясь в полном психическом и физическом благополучии, когда ничто не предвещало "срыв", они неожиданно для себя вдруг приняли спиртное и тут же погрузились в тяжелый запой.

Отмечавшееся выше сходство тотальной (генерализованной) формы патологического влечения к алкоголю с паранойяльными расстройствами (ошибочные суждения, возникающие на болезненной основе, не поддающиеся коррекции, эмоционально заряженные, монотематичные, систематизированные, определяющие поведение) не означает идентичности этих расстройств. Всякий паранойяльный бред, несмотря на его монотематичность, вырастает на базе определенных общих патологических свойств психики, которые вычленяют ее из созвучия с окружающим миром ("бред делает человека одиноким", - по А.В.Снежевскому). В нашем случае этого нет: "паранойяльность" у больных алкоголизмом отличается инкапсулированностью и гораздо меньшим постоянством, что определяется природой ее материального носителя - патологического влечения к алкоголю: она изменчива и обратима, не обладает тенденцией к саморазвитию, не коренится в психической структуре человека, а само патологическое влечение является чисто экзогенным по отношению к этой структуре. Это необходимо иметь в виду, чтобы не совершить ошибок, связанных с возможным пониманием больного алкоголизмом как бредового больного, с соответствующими правовыми и организационными следствиями.

Что касается другой основной формы - парциальной, - то ее сходство с навязчивыми состояниями тоже не абсолютно. Отличие состоит в том, что в данном случае сам предмет и содержание навязчивости - употребление алкоголя - имеет свойство соблазна; переживание его чуждости интересам личности формируется лишь по мере накопления отрицательного опыта пьянства. В отличие от этого, подлинные навязчивости характеризуются, как правило, неприятным содержанием или нелепостью, изначально отвращающими и пугающими больного.

Тем не менее, сходство симптоматики патологического влечения к алкоголю с паранойяльными, навязчивыми, галлюцинаторными и пароксизмальными расстройствами говорит о близости их патогенетических механизмов и подсказывает пути возможного терапевтического воздействия. Именно в этом заключаются практическое значение и глав-

ная цель психопатологического анализа болезненного влечения к алкоголю и применения для его характеристики психиатрических терминов; последние символизируют продуктивно-психопатологический радикал влечения, а заодно и "законное" место алкоголизма среди психических заболеваний.

Алкогольный абстинентный синдром

Алкогольный абстинентный синдром (ААС) - это комплекс вегетативных, соматических, неврологических и психических нарушений, возникающих у больных алкоголизмом вслед за прекращением или резким сокращением более или менее длительного и массивного пьянства.

Структура ААС

Многие из нарушений, составляющих картину ААС, - головная боль, головокружение, астения, чувство разбитости, жажда, обложенность языка, тошнота, вздутие живота, жидкий стул, повышение артериального давления, неприятные ощущения или боли в области сердца, плохое настроение и др. - встречаются не только у больных алкоголизмом, но и у лиц, находящихся в похмельном состоянии, т.е. в периоде после злоупотребления алкоголем. Как в рамках простого похмельного (постинтоксикационного) состояния, так и у больных алкоголизмом, т.е. в рамках ААС, перечисленные нарушения тем тяжелее, разнообразнее и чаще, чем старше возраст человека и чем хуже исходное сомато-неврологическое состояние (у больных алкоголизмом оно является также следствием тяжести и давности основного заболевания). Все эти нарушения нозологически неспецифичны, хотя они составляют изрядную долю в структуре ААС.

На другом полюсе клинической картины ААС находятся нарушения, определяющие коренное отличие алкогольного абстинентного синдрома от постинтоксикационного состояния. Это целый ряд признаков вторичного патологического влечения к алкоголю, которое, как уже было сказано, наблюдается только у больных алкоголизмом, обостряясь под влиянием импульсации из внутренней среды организма в связи с алкогольной и металкольной интоксикацией. Сюда относятся сильное желание выпить спиртное (опохмелиться), внутренняя напряженность, раздражительность, дисфория, подавленность, двигательное беспокойство.

Промежуточное положение между неспецифичными и нозологически специфичными расстройствами занимают те нарушения, которые связаны преимущественно с хронической алкогольной интоксикацией и потому лишь относительно специфичны для больных алкоголизмом. Среди них - прерывистый, поверхностный, тревожный сон; яркие, беспокойные, пугающие сновидения; идеи отношения и виновности; вздрагивание, гиперактузия; отдельные слуховые и зрительные обманы; галлюцинации; крупный тремор всего тела или рук, век, языка; нистагм, потливость, тахикардия, эпилептические припадки и др.

В ряде случаев, когда больные алкоголизмом очень молоды и обладают достаточными компенсаторными возможностями, а болезнь име-

ет сравнительно небольшую давность, симптоматика ААС ограничивается вторичным патологическим влечением к алкоголю и незначительно выраженными вегетативными нарушениями (потливость, тахикардия, усиленный дермографизм). Это дало основание говорить о нередком отсутствии ААС у юношей и на начальных этапах алкоголизма.

С другой стороны, у некоторых больных даже на фоне многомесячного воздержания от алкоголя иногда возникают состояния, полностью или частично повторяющие картину ААС; в этих случаях симптоматика также ограничивается признаками обострения патологического влечения к алкоголю - теперь уже первичного ("сухая абстиненция"), что вновь говорит об относительности разграничения первичного и вторичного патологического влечения.

Таким образом, ААС состоит, в основном, из двух компонентов - группы признаков патологического влечения к алкоголю, которые несут в себе нозологическую специфичность, и разнообразных неспецифичных или малоспецифичных расстройств, возникающих в результате токсического действия алкоголя в сочетании с другими патогенными факторами и определяющих индивидуальные особенности ААС у конкретного больного.

Клинические варианты ААС

На этой основе выделяется несколько клинических вариантов ААС - в соответствии с преобладанием тех или иных нарушений. Базовый вариант, имеющий место в любом случае ААС, но способный "обрастать" дополнительной симптоматикой, - это нейро-вегетативный (плохой сон, астения, вялость, потливость, отечность лица, плохой аппетит, жажда, сухость во рту, повышение или понижение артериального давления, тахикардия, тремор пальцев рук). Если нейро-вегетативные нарушения сопровождаются сильной головной болью с тошнотой, головокружением, гиперактузией, резким вздрагиванием, обмороками, эпилептиформными припадками, то перед нами церебральный вариант. Если преобладают боли в животе, тошнота, рвота, метеоризм, жидкий стул, субиктеричность склер, стенокардия, сердечная аритмия, одышка, то определяется висцеральный (или соматический) вариант ААС. Наличие значительно выраженных психических расстройств (суицидальные мысли и поведение, тревога, страх, подавленность, дисфория, идеи отношения и виновности, тотальная бессонница, гипнагогические галлюцинации, слуховые и зрительные иллюзорные обманы, яркие "приключенческие" сновидения, просоночные состояния с временной дезориентировкой в окружающем) означает психопатологический вариант ААС.

Выделение разных клинических вариантов имеет существенное практическое значение, поскольку указывает на неполноценность соответствующих органов и систем и способствует подбору дифференцированной восстановительной терапии (В.А.Плетнев, 1992, 1993).

Что касается психопатологического варианта ААС, то многие клиницисты подчеркивают его особые патогенетические механизмы, ведущие

к развитию острого алкогольного психоза (С.Г.Жислин, 1935; В.М.Банщиков и Ц.П.Короленко, 1968). На поставленный С.Г.Жислиным (1931) и пока не решенный вопрос: почему одни больные, несмотря на многолетнюю историю тяжелых похмельных состояний, не заболевают белой горячкой, а другие, наоборот, очень склонны к возникновению психоза даже при малой выраженности ААС, - сейчас пытаются ответить, исследуя роль наследственного фактора. Было установлено, в частности, что психопатологические нарушения в структуре ААС существенно чаще наблюдаются у тех больных, отцы которых страдали аналогичными расстройствами или перенесли белую горячку (С.Weisman, I.Maltzman, 1995).

Алкогольный абстинентный синдром возникает в пределах от 6 до 48 часов после последнего употребления спиртного (M.Victor, 1983) и длится от 2-3 дней до 2-3 недель (С.Г.Жислин, 1965). Несмотря на его сравнительную быстротечность, он сопровождается тяжелыми патогенными воздействиями на важные органы и системы. В частности, перевозбуждение симпатического отдела вегетативной нервной системы и избыточная продукция гормонов надпочечников повреждают мозговые нейроны (M.Linnoila, 1987) и особенно - клетки гиппокампа, который имеет тесное отношение к процессам памяти и к эмоциональной сфере (R.M.Sapolsky et al., 1986); резкое повышение уровня катехоламинов оказывает токсический эффект на сердечную мышцу, что проявляется снижением ее сократительной способности, аритмиями, фибрилляцией и нередко служит причиной внезапной смерти (В.П.Нужный и др., 1995). Этого достаточно, чтобы уделять серьезное внимание диагностике и лечению ААС.

Алкогольная деградация

Все виды психической деградации, независимо от их нозологической принадлежности, имеют общее - интеллектуальное снижение. В то же время они различаются акцентами - на снижении критики, на снижении памяти или психической подвижности и др. Отличительной особенностью алкогольной деградации является акцент на нравственно-этическом снижении: беспечность, ослабление чувства совести и долга, утрата разносторонних интересов, эгоизм, паразитические тенденции, эмоциональное огрубление, поверхностность, лживость и др.

Важно отметить, что, во-первых, эти свойства возникают у больных алкоголизмом очень рано, едва ли не с самого начала болезни (E.Bleuler, 1912), и, во-вторых, они относительно изменчивы, динамичны и во время ремиссий алкоголизма в значительной мере, хотя и не полностью, претерпевают обратное развитие. Отсюда следует, что нравственно-этическое снижение постоянно сопровождает или даже прямо связано с наличием и выраженностью патологического влечения к алкоголю. Это тем более закономерно, что признаки нравственно-этического снижения являются точным выражением доминантных свойств патологического влечения к алкоголю, т.е. его преломлением, аспектом. Таким образом, кардинальный синдром алкоголизма - патологическое влечение

к алкоголю - входит в структуру другого важнейшего синдрома - алкогольной деградации - и сообщает ему нозологическую специфичность.

Другой компонент алкогольной деградации - интеллектуальное снижение - связан с токсическим действием алкоголя на мозговые нейроны и потому возникает сравнительно поздно; оно пропорциональна давности и тяжести алкогольной интоксикации и общему объему потребленного алкоголя.

Исследования с помощью пневмоэнцефалографии и компьютерной томографии обнаружили, что у больных алкоголизмом на поздних этапах заболевания наблюдается атрофия мозговой ткани. Она проявляется расширением желудочков мозга (свидетельство поражения подкорковых отделов) и мозговых борозд (последнее говорит об атрофии коры мозга). При этом оказалось, что кора головного мозга более чувствительна к повреждающему действию алкоголя, поскольку расширение борозд отмечается не только у пожилых, но и у молодых больных, а расширение желудочков - только у пожилых (A.Pfefferbaum et. al., 1988).

Возможно, что причиной ослабляющего процесса при алкоголизме служит не только прямое действие алкоголя на мозг, но и опосредованное - через алкогольное поражение печени, которое, в свою очередь, само ведет к токсической энцефалопатии. Сравнение больных алкогольным и неалкогольным циррозом печени посредством экспериментально-психологических тестов показало одинаково выраженное интеллектуальное снижение в обеих группах (P. E.Tarter et al., 1988); правда, изучение тех же групп больных с применением ядерно-магнитного резонанса (L.Barthuer et al., 1992) выявило у больных алкоголизмом более тяжелую атрофию лобно-теменной коры и мозжечка. Следовательно, вернее всего допустить существование того и другого путей разрушительного влияния алкоголя на головной мозг.

Так или иначе выраженное интеллектуальное снижение (ухудшение способности к абстрактному мышлению и к решению проблем, памяти, психомоторики) выявляется у 45-70% больных алкоголизмом, обращающихся за лечением (O.Parsons, W.Leber, 1981; M.Eckardt, P.Martin, 1986).

Болезненный процесс, приводящий в конце концов к алкогольному слабоумию, на более ранних этапах алкоголизма сказывается невротоподобными и психопатоподобными расстройствами.

Невротоподобные расстройства у больных алкоголизмом отличаются от подлинно невротических отсутствием признаков психогении, преобладанием астении, меньшей эмоциональной насыщенностью, меньшей фиксацией на них, диффузностью, множеством тягостных вегетативных ощущений, с которыми больные предпочитают бороться с помощью спиртного. Поначалу они проявляют достаточную социально-трудовую адаптацию, которая основана на профессиональном опыте и знаниях, на сохранившихся социальных и персональных связях, на системе алкогольных "алиби" (Э.Джеллинек, 1952), на использовании особенностей производства и рабочего графика. Тем не менее, плохой сон, утомляемость, нетерпеливость, рассеянность, раздражительность в

сочетании с патологическим влечением к алкоголю - все это определяет "шаблонизацию" выполняемой работы (Ю.П.Лисицын и П.И.Сидоров, 1990), отсутствие творческого поиска и стремления к новому, невнимательность и небрежность, пассивность и лень, равнодушие и халатность, уклонение от семейных и домашних обязанностей, охлаждение к прежним увлечениям и интересам. Такие черты поведения и психического статуса - провозвестники грядущего упадка и оскудения личности в случае дальнейшего прогрессирования болезни. Это говорит о преемственности невротоподобных расстройств у больных алкоголизмом на первой стадии заболевания и алкогольной деградацией со слабоумием на его третьей стадии.

Такая же динамика наблюдается при психопатоподобных нарушениях. Они возникают на начальных этапах алкогольного снижения личности; в ходе этого процесса обнажаются, утрируются, заостряются различные характерологические особенности, которые прежде составляли всего лишь своеобразие личности, не нарушая ее гармонию. В результате появляются личностные аномалии у людей, до того практически здоровых (О.Е.Фрейеров, 1972). Психопатизация, формирующаяся таким образом, отличается от истинных психопатий печатью общего снижения: мышление становится малопродуктивным, суждения - поверхностными и стандартными, личность - гораздо грубее и проще.

Среди психопатоподобных больных алкоголизмом преобладают неустойчивые, возбудимые и истерические личности. Реже встречаются эпилептоидные, астенические и шизоидные.

Психопатоподобные проявления обычно усиливаются в состоянии опьянения и в похмелье. Со временем, по мере углубления алкогольного психического дефекта, психопатоподобные изменения личности нивелируются, их различия смываются, уступая место картине алкогольной энцефалопатии.

Впрочем, процесс заострения черт преморбидного характера далеко не всегда достигает психопатического уровня; для этого, по-видимому, нужны дополнительные личностные предпосылки. По крайней мере, в условиях наркологического стационара, которые служат нелегким испытанием для адаптационных способностей личности, психопатоподобные проявления среди больных алкоголизмом отмечаются не чаще, чем у 5-7%. С другой стороны, резко выраженные психопатоподобные проявления алкогольной деградации, приводящие больных к лишению их родительских прав, в большинстве случаев обусловлены не только алкогольной интоксикацией, но и преморбидными аномалиями личности (примитивизм, психопатические черты), которые гипертрофируются и принимают гротескный характер в ходе алкогольной болезни (О.О.Павлова, 1992). Это подтверждает сложное происхождение некоторых - особо тяжелых - вариантов психопатоподобных нарушений у больных алкоголизмом.

Со временем, когда, наконец, на первый план картины алкогольной деградации выходят различные варианты слабоумия (эйфорическое, ам-

нестическое, аспонтанное), во всей тяжести проявляется многообразная соматическая и неврологическая патология, связанная с алкогольной интоксикацией. Сюда относятся жировая инфильтрация печени (до 90% всех больных), алкогольный гепатит (до 40%), алкогольный цирроз печени (до 20%), панкреатит (75% всех случаев имеют алкогольное происхождение - S.Gitlow, 1988), кардиомиопатия (20-30% случаев - алкогольного генеза), сердечные аритмии (мерцательная аритмия отмечена у 63% больных алкоголизмом и лишь у 33% неалкоголиков: T.Regan, 1990), гипертоническая болезнь, мозговые инсульты, полиневропатия (до 76%, а с применением электронейромиографии - у 100% больных: А.Н.Демидов, 1994), ослабление иммунной системы и связанная с этим подверженность инфекциям и злокачественным опухолям. Все это говорит об общем психофизическом упадке, что дало основание некоторым исследователям (R.Tarter, K.Edwards, 1986) расценить алкогольную деградацию как ускорение обычного процесса старения организма.

Подводя итоги рассмотрения основных клинических синдромов алкоголизма, можно еще раз подчеркнуть, что между ними существует определенная взаимосвязь: первый из них - патологическое влечение к алкоголю - входит в структуру двух других - ААС и алкогольной деградации, - определяя их нозологическую специфичность; остающаяся часть симптоматики этих двух синдромов является нозологически неспецифичной или малоспецифичной, хотя формируется в результате алкогольной интоксикации.

Эмоциональная патология в клинике алкоголизма

Клиника алкоголизма насыщена эмоциональной патологией, которая требует разных терапевтических подходов - в зависимости от ее характера и происхождения. Но перед тем, как оценить клинические особенности этой патологии, необходимо четко отделить ее от непатологических эмоциональных сдвигов, в частности, от плохого настроения, когда оно представляет собой психологически понятную, естественную и адекватную эмоциональную реакцию на неблагоприятную жизненную ситуацию. Таких ситуаций у больных алкоголизмом более чем достаточно: вызванные пьянством развал семьи, финансовые или юридические проблемы, увольнение с работы, лишение родительских прав, конфликты с близкими, одиночество и др. Негативные эмоциональные переживания могут быть реакцией на болезнь, на стационарирование в психиатрическую больницу, на возможную огласку и т.п. Во всех этих случаях плохое настроение свидетельствует скорее о психической сохранности больного, чем о его болезненном состоянии, и специального лечения не требует.

Что касается эмоциональных нарушений в прямом смысле этого слова, то они, помимо неадекватности реакции, характеризуются определенной синдромальной структурой, отражающей системный патогенетический механизм. Все они подразделяются на две неравные части.

Меньшую часть составляют первичные эмоциональные нарушения, которые то в явной, то в стертой форме отмечаются еще в преморбид-

ном периоде, т.е. до начала алкоголизма. Такие нарушения (речь идет, в основном, о депрессиях эндогенного типа) встречаются у 7-12% больных алкоголизмом (R.Cadoret, 1981); у женщин они отмечаются чаще, чем у мужчин: 15-20% против 5% (M.Schuckit, 1989).

Вторичные эмоциональные нарушения формируются в недрах алкоголизма и возникают, как правило, на его развернутых этапах. Они, в свою очередь, включают синдромологически обособленные состояния (это, главным образом, депрессии, мало отличающиеся от эндогенных и требующие соответствующей антидепрессивной терапии) и те, которые входят в структуру основных синдромов алкоголизма в качестве довольно полиморфных расстройств и самостоятельной мишени терапии не являются.

Вторичные депрессии встречаются, по разным данным, у 40-60% больных алкоголизмом (R.Cadoret, G.Winokur, 1974; M.Weissman et al., 1977). Они особенно характерны для неблагоприятно протекающего заболевания (В.М.Воловик, 1970), для его поздних стадий (Е.И.Скугаревская, 1969) и для периодического (запойного) типа злоупотребления алкоголем (J. R.Cornells et al., 1995; R.Cadoret, 1981). Последнее означает, что в процессе болезни происходят определенные патогенетические сдвиги, связанные с вовлечением диэнцефальных структур, которые "ответственны" как за периодичность течения (запой), так и за эмоциональную патологию (депрессию).

Значительная часть вторичных эмоциональных нарушений являются компонентами патологического влечения к алкоголю, алкогольного абстинентного синдрома и алкогольной деградации. Выше было подробно сказано об эмоциональной составляющей патологического влечения к алкоголю, которая хорошо видна на фасаде этого синдрома. Она же, судя по данным Е.Г.Трайниной с соавторами (1988), служит главным источником суицидальной опасности для больных алкоголизмом.

В структуре алкогольного абстинентного синдрома почти в половине случаев обнаруживаются различные варианты атипичной депрессии - тревожной, ипохондрической, дисфорической (Е.И.Цымбал, 1985; А.С.Субханбердина, 1990). Кроме того, наблюдается эмоциональная неустойчивость с эксплозивностью, слезливостью, истероформными реакциями.

Оценивая заслуги Магнуса Гусса (1849) в описании симптоматики алкоголизма, Э.Джеллинек (1943) отметил наблюдательность М.Гусса, указавшего в качестве яркой особенности больных алкоголизмом смутную, неконкретную и необъяснимую тревогу; он уподобил ее меланхолии. Известный американский клиницист М.Schuckit провел тщательный анализ литературы, касающейся тревожных состояний у больных алкоголизмом (1994), и пришел к выводу, что преморбидная эмоциональная патология такого типа встречается у больных алкоголизмом не чаще, чем в общем населении, а наблюдающиеся тяжелые тревожные нарушения имеют временный характер и возникают как следствие алкогольной патологии - интоксикации и абстинентных состояний.

Синдром алкогольной деградации в части случаев характеризуется эйфорической окраской настроения, алкогольным юмором, что в какой-то мере сближает его с алкогольным опьянением. Помимо эмоционального огрубления, в рамках этого синдрома можно отметить большую амплитуду эмоциональных реакций - от слезливого уныния до бесшабашного веселья. Взрывчатость легко переходит в агрессию, порой с тяжелым физическим насилием.

Клиническая динамика алкоголизма

Стадии алкоголизма

Как уже было сказано в разделе "Общие положения", выражением клинической динамики и процессуального характера алкоголизма являются стадии заболевания. Они различаются между собой качественными особенностями и тяжестью расстройств. Воплощением тяжести расстройств служит углубляющаяся алкогольная деградация, которую далеко не всегда удается обнаружить на первый взгляд, при обычном клиническом обследовании. Важным подспорьем здесь оказывается изучение симптоматики алкогольного опьянения у конкретного больного, а именно - выявление измененных, атипичных его форм. Они возникают вследствие "измененной алкоголизмом почвы" (С.Г.Жислин, 1965) и служат своего рода лакмусовой бумажкой будущих стойких и явных изменений личности. Да и сами измененные формы опьянения, будучи атипичными для одной стадии заболевания, становятся типичными для последующих стадий (Л.А.Кириллова, 1990).

Наибольшие трудности для диагностики представляет первая, начальная, стадия заболевания: она лежит на границе между болезнью и болезнью, а граница эта размыта - в силу очень плавного перехода от простого злоупотребления алкоголем (бытовое пьянство) к патологическому влечению.

Первая стадия характеризуется, помимо патологического влечения к алкоголю, наличием неврозоподобных расстройств, которые отчасти определяют изменения поведения и социального облика больного (см. выше).

Симптоматика алкогольного опьянения меняется в сторону сокращения длительности и уменьшения интенсивности эйфории; появляются раздражительность, грубость, агрессивность, придирчивость. Во время опьянения заостряются и другие преморбидные личностные особенности - склонность к бахвальству, эгоцентризм, обидчивость, ригидность. Кроме того, наблюдается значительный, в 2-3 раза по сравнению с изначальным, рост толерантности к алкоголю, который связан как с усилением метаболизма этанола, так и с уменьшением чувствительности к нему нервной ткани.

Уже на первой стадии алкоголизма у всех больных происходят отчетливые изменения функционального состояния периферических нервов: с помощью электронейромиографии выявляется резкое снижение скорости проведения нервного импульса и его амплитуды (А.Н.Демидов, 1994).

Все это, несмотря на отсутствие явных признаков алкогольного абстинентного синдрома, говорит о реальном существовании первой стадии алкоголизма и о необходимости совершенствовать раннюю диагностику этого заболевания.

Вторая стадия алкоголизма отличается от первой наличием алкогольного абстинентного синдрома. Имеющееся в структуре этого синдрома вторичное патологическое влечение к алкоголю изменяет характер злоупотребления спиртным: регулярное опохмеление все чаще ведет к последующему неконтролируемому поглощению алкоголя и к дальнейшему ежедневному пьянству - формируется запойный либо постоянный тип злоупотребления алкоголем. Возникновению запоев сопутствуют все более углубляющиеся эмоциональные нарушения в виде предшествующих депрессивно-дисфорических или депрессивно-апатических состояний. Первичное патологическое влечение к алкоголю постепенно утрачивает связь с внешними обстоятельствами и все более становится аутохтонным, "биологизируется". Толерантность к алкоголю вырастает до максимума и достигает 5-6-кратных величин по отношению к исходной. Становятся отчетливыми признаки морально-этического снижения и огрубления, которые прежде наблюдались, главным образом, во время опьянения. Формируются психопатоподобные состояния либо заостряются преморбидные личностные особенности. В картине алкогольного опьянения, помимо углубления тех изменений, которые отмечались на первой стадии, появляется "органический" оттенок: психическая ригидность, агрессия, брутальность аффекта, амнезии периода опьянения - в виде алкогольных палимпсестов (фрагменты более или менее стертых воспоминаний) или тотальной утраты памяти обо всем происходившем в это время. Периоды тотальной амнезии опьянения (в зарубежной литературе они называются "blackouts") могут наблюдаться и у здоровых людей, но далеко не столь часто и регулярно, как у больных алкоголизмом. При этом амнезия имеет антероградный характер (D. Goodwin, 1989), а во время самого "blackout" отмечается своеобразный дефицит кратковременной памяти - человек не помнит, что было 5-10 минут назад, при сохранности у него объемов непосредственной и отдаленной памяти, которые обеспечивают в данный момент достаточный уровень интеллекта.

Третья стадия алкоголизма характеризуется, в первую очередь, психическим дефектом, в картине которого на первом плане - отсутствие тонких и усиление примитивных эмоций, исчезновение душевных привязанностей и интересов, преобладание и неконтролируемость низменных влечений, эйфория, не критичность, бездеятельность, ослабление интеллектуально-мнестических функций и другие признаки алкогольной деградации. Им сопутствует разнообразная соматическая и неврологическая патология - полиневропатия, мозжечковые расстройства, болезни печени, поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта и др., что создает картину общего одряхления и упадка. Толерантность к алкоголю, в отличие от первых двух стадий, значительно снижается; при сочетании тягостных и разнообраз-

ных абстинентных расстройств, постоянной потребности в опохмелении и низкой толерантности больной непрерывно пребывает в состоянии алкогольного опьянения. Симптоматика его, полностью лишенная эйфорической окраски, подчас напоминает психотические расстройства - больные бессвязно бормочут, к кому-то обращаются, грозят, жестикулируют.

При таком характере потребления спиртного абстинентная симптоматика оказывается смазанной, так как она сочетается с алкогольным опьянением. Если же происходит полное отнятие алкоголя, абстинентный синдром протекает очень тяжело и включает выраженные психопатологические нарушения - страх, бессонницу, отдельные иллюзорные и галлюцинаторные расстройства, идеи отношения, виновности и преследования. Нередко в картине абстинентного синдрома наблюдается психоорганическая симптоматика - интеллектуальная беспомощность, элементы амнестической дезориентировки, ослабление контроля за тазовыми органами с непроизвольным мочеиспусканием; возможны эпилептические припадки.

У части больных в третьей стадии алкоголизма вместе с падением толерантности к спиртному снижается также и само патологическое влечение к алкоголю, который, утратив эйфоризирующий эффект, становится лишь средством смягчения абстинентных расстройств. Поэтому после преодоления этих расстройств возможны стойкие спонтанные ремиссии, и тогда жизнь больных приобретает новый смысл - забота о пошатнувшемся здоровье, медицинские обследования, поглощенность различными рецептами долголетия и т.п. Более того, даже в тех случаях, когда интеллектуальное снижение у больных алкоголизмом достигает степени алкогольной деменции, при достаточно длительном воздержании от спиртного можно наблюдать его обратное развитие (M.S.Goldman, 1986). При этом первые клинические признаки улучшения начинают проявляться в сроки от 3-6 месяцев до 1 года постоянной трезвости. Как ни удивительно, этому сопутствует и обратное развитие тех атрофических изменений головного мозга, которые обнаруживаются с помощью компьютерной томографии (P.Carlen et al., 1978; A.Muuronen et al., 1989). Поскольку данный факт невозможно объяснить восстановлением погибших нейронов, остается предположить, что причина его - в пролиферации опорных глиальных клеток и отростков сохранившихся нейронов.

Как бы то ни было, обратимость алкогольной деменции имеет огромное значение для формирования наших представлений о прогнозе и лечении больных с 3-й стадией алкоголизма.

Что же касается ослабления патологического влечения к алкоголю при нарастании глубины алкогольного психического дефекта, то оно подтверждает общепсихиатрическую закономерность, согласно которой продуктивная психопатология на определенном этапе обратно пропорциональна степени негативных психических изменений.

О прогрессивности алкоголизма

Для оценки прогрессивности алкоголизма, т.е. скорости формирования его симптоматики, нужны ориентиры и стандарты. В настоящее время основным ориентиром служит алкогольный абстинентный синдром, вернее - число лет, прошедших от начала систематического злоупотребления алкоголем до формирования ААС. Первоначально было предложено (И.Г.Ураков и В.В.Куликов, 1977) считать сроки до 6 лет, 7-15 лет и свыше 15 лет соответствующими высокой, средней и малой прогрессивности. Впоследствии Н.Н.Иванец и Л.М.Савченко (1996), основываясь на систематических исследованиях, проводившихся их научным коллективом с 70-х годов, подошли к проблеме прогрессивности алкоголизма более разносторонне, с учетом многих параметров - преморбиды, возраста начала болезни, скорости формирования как начальной, так и второй и даже, отчасти, третьей стадий, особенностей клинической симптоматики, соматических и социальных последствий заболевания. Иными словами, изучение прогрессивности переросло в разработку *типологии алкоголизма*, краеугольным камнем которой явились преморбидные личностные характеристики больных.

Было установлено, что у личностей стенического круга формируется преимущественно малопрогрессивный алкоголизм, отличающийся сравнительно мягкой симптоматикой; у личностей астенического круга преобладает среднепрогрессивное течение алкоголизма, а у истеро-возбудимых личностей - высокопрогрессивное течение с тяжелыми нарушениями, быстро, в течение 6-7 лет, приводящее к 3-й стадии заболевания. Как выяснилось, существенным признаком, по которому различаются между собой указанные типы течения, является также возраст начала болезни - преимущественно молодой при высокой прогрессивности и зрелый при малой прогрессивности. Что же касается исчисления времени формирования абстинентного синдрома, соотношенного с темпом прогрессивности, то минимальные сроки оказались равными, соответственно, 3, 6, и 14 годам.

За рубежом начало разработке клинической типологии алкоголизма положили исследования С.Слонингера (1981), который, выявляя роль генетического фактора в заболевании алкоголизмом, пришел к выводу о существовании двух типов алкоголизма. Тип I характеризуется поздним началом (после 25 лет), малой наследственной отягощенностью алкоголизмом, переживаниями вины и тревоги по поводу пьянства, наличием более или менее длительных терапевтических и спонтанных ремиссий, заметным влиянием ситуационных факторов на возникновение рецидивов, социальной сохранностью; он наблюдается как у мужчин, так и у женщин. Тип II отличается большой наследственной отягощенностью алкоголизмом, патологическим преморбидом, ранним началом (до 25 лет), сильным влечением к алкоголю, не зависящим от внешних факторов, грубой агрессией в состоянии опьянения, безремиссионным течением, запоями, психическими нарушениями в структуре абстинентного синдрома, малой курябельностью и др.; он наблюдается только у муж-

чин. При этом С. Cloninger установил, что больные, относящиеся к I или II типу, различаются между собой по трем базовым характеристикам личности: I-му типу свойственны большая зависимость от поощрения, активное стремление избегать опасностей и малая склонность к поискам новизны (приключений); II-му типу свойственны независимость от поощрений, отсутствие страха перед опасностями и большое стремление к поискам новых острых переживаний.

В дальнейшем, однако, оказалось, что в большинстве случаев многие элементы, характеризующие I и II типы алкоголизма, перемешаны и встречаются в разных сочетаниях, не позволяя с уверенностью отнести больного к тому или иному типу. Самым надежным критерием разграничения между курабельным и малокурабельным алкоголизмом в настоящее время считается возраст начала заболевания (L. Buydens-Branchey с соавт., 1989). К такому же мнению пришли Th. Babor с соавт. (1992) на основе статистического (кластерного) анализа множества показателей: хорошо поддающийся лечению тип А связан с началом болезни после 30 лет; малокурабельный тип В характерен для больных с возрастом начала алкоголизма до 22 лет.

Все это имеет значение для терапии. К примеру, G. Gerra с соавт. (1992) обнаружили, что лица с наследственной отягощенностью алкоголизмом статистически значимо снижают потребление алкоголя после лечения флуоксетином (препарат, увеличивающий содержание серотонина в синапсах), но не реагируют на лечение акампросатом (агонист ГАМК-рецепторов); лица без наследственной отягощенности алкоголизмом не реагируют на флуоксетин, но достоверно снижают потребление алкоголя при лечении акампросатом. Тем самым, по мнению авторов, подтверждается гипотеза о дефиците серотонина у больных с семейным алкоголизмом, с ранним началом заболевания и с антисоциальным поведением.

Независимо от того, как связана прогрессивность алкоголизма с возрастом начала заболевания и с наследственной отягощенностью, высокая прогрессивность далеко не всегда означает большую тяжесть заболевания, т.е. скорость начального формирования болезни и ее дальнейшее течение не всегда соответствуют друг другу. В частности, при высокой прогрессивности и достаточно большой давности алкоголизма очень нередко бывает, что больные остаются относительно сохраненными как в психосоматической, так и в социальной сфере. И наоборот, малой прогрессивности во многих случаях сопутствует развитие тяжелой соматической патологии алкогольного генеза (М. И. Лукомская, 1991).

В связи с этим применяется интегральная оценка тяжести алкоголизма, которая включает и характеристику патологического влечения к алкоголю, и степень соматических изменений, и выраженность социального снижения, обусловленного злоупотреблением алкоголем, и скорость формирования основной симптоматики алкоголизма (Е. С. Меншикова с соавт., 1983).

Динамические варианты (типы) злоупотребления алкоголем

Различаются постоянный тип злоупотребления (ежедневное или почти ежедневное), периодический тип (периоды ежедневного пьянства, чередующиеся с более или менее продолжительными интервалами, когда больной не употребляет спиртное или употребляет его эпизодически, в небольших дозах и без потери контроля) и смешанный тип (на фоне постоянного пьянства - периоды его усиления, с употреблением спиртного в максимальных дозах).

В свою очередь, периодический тип пьянства подразделяется на псевдозапой и истинные запои. Разница между ними заключается в том, что псевдозапой подчиняется внешним обстоятельствам, а истинные - биологическим закономерностям.

Иными словами, псевдозапой начинается в связи с какими-либо социальными поводами (встреча с друзьями, конец рабочей недели, зарплата, ссоры, неприятности, праздники и другие события) и заканчивается тоже под влиянием ситуации (кончились деньги, необходимо идти на работу, угрожают семейные и другие "репрессии" и т.п.).

В отличие от этого, истинный запой начинается аутохтонно; обычно его началу предшествуют характерные изменения настроения и поведения больного (подавленность, напряженность, угрюмость, раздражительность, неразговорчивость, исчезновение интереса к повседневным делам, ухудшение сна и аппетита, "алкогольные сновидения" и пр.), которые свидетельствуют о нарастании патологического влечения к алкоголю. Начав принимать алкоголь, в дальнейшем, к концу длившегося определенное время (от нескольких дней до двух и более недель) ежедневного, иногда круглосуточного, тяжелого пьянства, больной слабеет, у него возникают сердечные аритмии, отеки, рвота, жидкий стул, судороги мышц конечностей, головокружение, бессонница, падает толерантность к алкоголю, снижается и совсем пропадает тяга к спиртному, и запой прекращается. После 3-7 дней восстановительного периода состояние больного нормализуется, он испытывает внутреннее облегчение и даже подъем, охотно и много работает, живо участвует в семейных делах, о спиртном не вспоминает.

Такая периодичность патологического влечения к алкоголю, сопровождаемая эмоциональными сдвигами, указывает, по мнению С.Г.Жислина (1965), на вовлеченность диэнцефальных механизмов, которые играют важную патогенетическую роль и при других психических заболеваниях, протекающих периодически, в виде приступов (маниакально-депрессивный психоз, рекуррентная шизофрения).

Однако различия между псевдозапойми и истинными запоями кажутся существенными лишь на первый взгляд. При внимательном рассмотрении обнаруживается, что одни и те же внешние обстоятельства, которые выступают в качестве факторов начала или прекращения псевдозапой, то действуют в этом качестве, то не действуют. Например, в промежутках между запоями бывают и дни зарплаты, и встречи с друзьями, и неприятности, но больной, тем не менее, соблюдает трезвость; насту-

пает, однако, момент, когда этих же поводов достаточно, чтобы он начал пить. И наоборот, во время запоя подчас реально существуют все те сдерживающие факторы (финансовые, производственные, семейные), которые объявляются причиной прекращения запоя, но они почему-то не действуют; по истечении некоторого времени больной о них "вспоминает", он "прозревает", "спохватывается" и прекращает пьянство. Как выясняется, в первом случае больному необходимо "созреть", и тогда он становится "податливым" по отношению к алкогольным соблазнам; во втором случае он ретроспективно признает, что желание спиртного к концу запоя утихает, что прежней тяги уже нет и что именно в этом все дело.

Таким образом, в основе псевдозапоев лежит все тот же биологический механизм периодического усиления патологического влечения к алкоголю. Внешние обстоятельства лишь маскируют наличие этого механизма; он действует не столь ритмично и явно, как при истинных запоях, но со временем становится все более автономным, и тогда псевдозапои превращаются в истинные (С.Л.Кравченко, 1991).

Формированию наиболее отчетливой формы периодического злоупотребления алкоголем - истинных запоев - способствуют преморбидная органическая измененность головного мозга и большая давность алкоголизма (С.Л.Кравченко, 1991). В тех относительно редких случаях, когда истинные запои возникают на начальных этапах алкоголизма, необходимые для этого структурные и функциональные особенности головного мозга коренятся, по-видимому, в преморбидном периоде. В большинстве же случаев аналогичные изменения накапливаются в процессе алкоголизма и становятся достаточно выраженными только на поздних этапах заболевания, приводя к возникновению истинных запоев преимущественно в 3-й стадии алкоголизма.

Особенности алкоголизма у женщин

Проблема алкоголизма у женщин окутана множеством мифов, основанных на поверхностных впечатлениях, но довольно устойчивых. Среди них - мнение об особой тяжести, о худшей курабельности заболевания, преувеличенные представления о роли психических травм, социальных стрессов, эмансипации в генезе злоупотребления алкоголем и др. Тем не менее, острота этой проблемы велика и постоянно растет, что связано с чрезвычайным ущербом, наносимым женским алкоголизмом общественным устоям, и с увеличением пропорции женщин в структуре заболеваемости и болезненности алкоголизмом. Соотношение женщин и мужчин среди больных алкоголизмом в развитых странах Европы и США находится между 1:5 и 1:2, хотя в недавнем прошлом оно составляло 1:12 и меньше. В нашей стране соотношение учтенных больных алкоголизмом женщин и мужчин в середине 80-х годов было 1:12, в 1991 году - 1:9, в 1995 году - 1:6.

Причина, по которой алкоголизм у женщин пользуется репутацией злокачественного, заключается в существовании общественного "табу" на женское пьянство. В отличие от пьяного мужчины, пьяная женщина

вызывает всеобщее отвращение, причем эти чувства испытывают даже те женщины, которые сами больны алкоголизмом (J.Curlee, 1967). Такой социальный "запрет" играет роль своеобразного фильтра, через который попадают в поле зрения врача лишь наиболее тяжелые формы болезни; в остальных случаях, образующих подавляющее большинство, женщины "прячут" свое пьянство и не обращаются за лечебной помощью, опасаясь встретить осуждение, брезгливость, насмешку и т.п.

Потемже причинам для женщин, больных алкоголизмом, предпочтительными являются сугубо женские лечебные сообщества или группы, которые обеспечивают большее взаимопонимание и взаимную поддержку, избавляя от негативных оценок (L.Kaskutas, 1994).

Впрочем, описанный механизм "искусственного отбора" тяжелых форм алкоголизма у женщин в настоящее время, по-видимому, не функционирует, поскольку, если пользоваться исключительно клиническими критериями, не приходится констатировать заметного сгущения у них психопатий, депрессий и другой психической патологии, которая связывается обычно с более тяжелым течением алкоголизма. Наоборот, симптоматика алкоголизма у женщин несколько мягче, чем у мужчин (R.Wilsnack et al., 1984), а результаты лечения несколько выше (L.Sokolow et al., 1980).

Что касается роли психической травматизации, особенно одиночества, то она, конечно, отрицательно сказывается на течении алкоголизма у женщин - на устойчивости ремиссий, на характере и тяжести алкогольной интоксикации, на уровне критики к болезни и установки на лечение. Однако само возникновение болезни объяснять жизненными неприятностями едва ли возможно: во-первых, перечень причин, приводимых с этой целью, настолько велик, что может быть соотнесен с биографией большинства женщин (утрата привлекательности, сексуальная неудовлетворенность, разводы, измены, одиночество, болезни, житейские невзгоды и др.); во-вторых, все названные обстоятельства чаще всего являются результатом алкоголизма, а не его причиной (C.Allan, D.Cooke, 1985).

Весьма популярное мнение о том, что рост распространенности алкоголизма у женщин связан с повышением стрессовых нагрузок на них, присущих современной цивилизации, противоречит некоторым фактам, говорящим, например, что семейные женщины, работающие на производстве, в меньшей степени подвержены риску заболеть алкоголизмом, чем домохозяйки (S.Wilsnack et al., 1986).

По всей вероятности, наиболее значимым фактором, определяющим более быстрый рост заболеваемости алкоголизмом женщин, является накопление в населении генетически детерминированной предрасположенности к алкоголизму. Семейная отягощенность алкоголизмом у больных женщин вдвое превышает соответствующие показатели у мужчин, а отягощенность другими психическими заболеваниями - почти в 3 раза (Ц.П.Короленко с соавт., 1988). Особенно это касается отягощенности алкоголизмом матери: у мужчин она составляет 5%, у женщин - 22%

(А.А.Гулько, 1992). В целом же алкоголизм среди родственников 1-й и 2-й степеней родства выявляется у 76% больных женщин (В.Б.Позняк, 1991).

Формирование и течение алкоголизма у женщин отличаются несколькими особенностями. Это выражается, прежде всего, в более позднем возрасте начала заболевания (в среднем 25,6 лет против 21,8 лет у мужчин - по данным M.N.Hesselbrock, 1981). Но после того, как заболевание началось, оно прогрессирует у женщин быстрее, и в результате они вынуждены обратиться за лечением раньше, чем мужчины (спустя 7,4 лет против 16,2 лет у мужчин). Это явление получило название "теле-скопирования" женского алкоголизма (E.Gomberg, 1976).

Прижизненные морфологические исследования головного мозга женщин, больных алкоголизмом, с помощью компьютерной томографии (R.Jacobson, 1986) обнаружили, что, по сравнению с мужчинами, у женщин происходит более значительная потеря вещества мозга (уменьшение объема); патологическое уменьшение объема головного мозга у женщин развивается более, чем в два раза быстрее, чем у мужчин (K.Mann с соавт., 1992). Надо заметить, что эти исследования касались головного мозга в целом, без дифференциации кортикальных структур от подкорковых, в то время как ряд клинических фактов свидетельствует о разных по тяжести последствиях алкогольной интоксикации в указанных мозговых структурах.

Несмотря на более высокую прогрессивность алкоголизма у женщин (понимаемую как скорость формирования лишь начала болезни), несмотря на другие биологические предпосылки к более тяжелому течению алкоголизма у них (меньший, чем у мужчин, процент воды в организме и, как следствие, - более высокая удельная концентрация алкоголя в крови при прочих равных условиях; меньшая, чем у мужчин, активность желудочной алкоголь-дегидрогеназы и даже отсутствие ее у женщин, больных алкоголизмом (M.Frezza et al., 1990); более высокая всасываемость алкоголя из желудка в предменструальном периоде, ведущая к более тяжелой интоксикации), дефицитные психопатологические нарушения токсикогенного характера никак не свидетельствуют о более высокой чувствительности коры головного мозга у женщин к действию алкоголя, по сравнению с мужчинами.

Сравнение двух групп больных женщин - с отягощением наследственности алкоголизмом родителей и без отягощения - показало, что этот фактор отчетливо влияет как на скорость формирования *зависимости* от алкоголя (прогрессивность алкоголизма), так и на ее разнообразную симптоматику (ААС, патологическое влечение к алкоголю), но не имеет прямого отношения к скорости развития, распространенности и тяжести *последствий* токсического действия алкоголя. В частности, наследственная отягощенность алкоголизмом коррелирует с большей прогрессивностью, с большей распространенностью психопатологических расстройств в структуре ААС, с большей частотой "алкогольных" сновидений, с преобладанием генерализованной формы патологического влечения к алкоголю. В противовес этому, не обнаруживается даже

незначительных межгрупповых различий по интеллектуально-мнестическому снижению, которое относится, в первую очередь, к токсикогенным расстройствам.

Можно предположить, что устойчивость по отношению к алкоголю интеллектуально-мнестических функций у женщин находится вне генетического контроля, который играет особо важную роль в патогенезе женского алкоголизма и определяет его своеобразие по ряду клинических параметров. Этим и объясняется отсутствие различий между мужчинами и женщинами, больными алкоголизмом, по степени ущерба высшим психическим функциям, наносимого болезнью (P.Roman, 1988; S.W.Glenn, O.A.Parsons, 1992).

Еще одна особенность клинической динамики алкоголизма у женщин - резкое преобладание периодических форм злоупотребления алкоголем (свыше 82%) и раннее возникновение периодичности. Последнее касается не только псевдозапоев, но и истинных запоев, что означает более быстрое, по сравнению с мужчинами, вовлечение в болезненный процесс тех мозговых структур, которые "ответственны" за периодичность, т.е. диэнцефальных структур.

Отсюда следует, что нельзя дать однозначную и общую оценку чувствительности головного мозга женщин к хронической алкогольной интоксикации: одни мозговые структуры (кора головного мозга) проявляют относительную устойчивость к повреждающим эффектам алкоголя, другие (межуточный мозг) - повышенную "впечатлительность".

По-видимому, с ранимостью диэнцефальных структур, являющихся "эмоциогенными", связан сравнительно большой удельный вес эмоциональной патологии в клинике алкоголизма у женщин. Она проявляется, главным образом, в рамках основных синдромов алкоголизма, особенно патологического влечения к алкоголю и ААС, и наиболее выражена у тех больных, которые отличаются наследственной отягощенностью алкоголизмом. Преобладают депрессивные и депрессивно-дисфорические расстройства (А.С.Субханбердина, 1990), однако самостоятельной мишенью терапии они могут стать лишь при наличии тенденции к "застреванию", т.е. при их персистирующем характере.

К клиническим особенностям алкоголизма у женщин можно отнести своеобразие синдромальной структуры патологического влечения к алкоголю. Она отличается во многих случаях значительной редукцией идеаторного компонента и, наоборот, усилением эмоционального радикала. Это проявляется в отсутствии "идейной платформы" влечения - аргументации, размышлений, сомнений, определенных точек зрения и мнений; очень часто влечение к алкоголю носит импульсивный характер, когда выпивка опережает сам процесс принятия решения и происходит как бы внезапно, необъяснимо, по типу "короткого замыкания".

Глава 15. Металкогольные (алкогольные) психозы

Н.Н.Иванец, М.А.Винникова

Металкогольные (алкогольные) психозы - разнообразные по клинической картине (экзогенные, органические или эндоформные) и течению (острые, затяжные или хронические) психотические состояния, возникающие в динамике второй и третьей стадий алкоголизма.

Психотические состояния, как правило, развиваются не на высоте наибольшей интоксикации алкоголем, а спустя несколько дней после того, как больной прекратил употребление спиртного, то есть когда алкоголь в крови отсутствует или его содержание резко снижено (M.Victor, R.Adams, 1953).

Основной причиной развития психозов считается не столько непосредственное влияние алкоголя на мозг, сколько нарушение обменных процессов и присоединение интеркуррентных заболеваний. Именно в связи с этим фактом более обосновано употребление термина "металкогольный психоз". Часто развитию металкогольных психозов предшествуют дополнительные соматические и психические вредности.

Частота развития металкогольных психозов наиболее четко коррелирует с уровнем потребления алкоголя. Считается, что чем он выше, тем выше показатели заболеваемости металкогольными психозами. Частота металкогольных психозов в среднем составляет около 10% от общего числа лиц, страдающих алкоголизмом. В настоящее время в нашей стране намечается тенденция сокращения объемов употребления алкоголя на душу населения и, соответственно, наиболее тяжелых последствий алкоголизма - смертности, преступлений, металкогольных психозов (А.Г.Гофман с соавт., 1995, Е.А.Кошкина с соавт., 1995; Г.М.Энтин с соавт., 1999).

Патогенез металкогольных психозов

Большинство работ по вопросам патогенеза металкогольных психозов относится к металкогольным делириям и энцефалопатиям. Патогенез же других металкогольных психозов почти неизвестен. Большая роль придается добавочным органическим вредностям и конституциональным факторам.

Ведущим фактором патогенеза при металкогольном делирии является нарушение обменных и нейровегетативных процессов. Поражение печени приводит к нарушению ее антитоксической и метаболической (белковой, жировой) функций. Как следствие этого, развивается токсическое поражение центральной нервной системы, прежде всего, ее дисэнцефальных отделов, что, в свою очередь, приводит к срыву нейрогуморальных компенсаторных механизмов. Нарушение антитоксической функции печени обеспечивает нарушение и замедление процессов окисления алкоголя. В результате такого порочного круга образуются более токсичные недоокисленные продукты его превращения. Кроме того, сопровождающий алкоголизм гиповитаминоз (особенно витаминов группы В) вызывает нарушение обмена ряда аминокислот, в частности, глутаминовой кислоты, что, в конечном итоге, приводит к повышению

возбудимости нервной системы. Следующим важным предрасполагающим фактом в развитии делирия является нарушение электролитного обмена, особенно перераспределение калия между клетками и внеклеточной жидкостью. Пусковым механизмом при развитии делирия считается резкое изменение внутреннего гомеостаза - развитие абстинентного синдрома, присоединяющиеся соматические заболевания, возможно - локальные нарушения кровообращения и повышение проницаемости сосудов для токсических веществ.

В настоящее время наиболее важная роль при развитии психотических состояний отводится именно нейрофизиологическим механизмам. Результаты многочисленных исследований последнего десятилетия убедительно доказывают, что именно характерное влияние алкоголя на катехоламиную нейромедиацию является причиной развития алкогольного делирия. Уровень дофамина в крови четко коррелирует с тяжестью его клинической картины. Так, повышение концентрации данного нейромедиатора вдвое против исходного (более 180%) сопровождается картиной тяжелого абстинентного синдрома, а при превышении ее в 3 раза (более 250-300%) развивается острое психотическое состояние (И. П. Анохина, 1997).

В патогенезе алкогольных энцефалопатий, наряду с расстройствами, свойственными делирию, важное место отводят нарушениям витаминного обмена. Особенно обращает на себя внимание недостаток витаминов В₁, В₆ и РР.

Среди экзогенно-органических вредностей наибольшее значение имеют последствия черепно-мозговых травм, хронические соматические заболевания. Нельзя отрицать также и определенную роль наследственного фактора, с которым может быть связано несовершенство механизмов гомеостаза.

Классификация металкольных психозов

Классификация металкольных психозов основана на синдромологическом их разделении, так как это помогает правильно квалифицировать особенности конкретного патологического состояния и применять адекватные методы терапии.

К основным формам психозов относятся: 1) алкогольный делирий; 2) алкогольный галлюциноз; 3) бредовые психозы; 4) алкогольные энцефалопатии; 5) алкогольная депрессия; 6) алкогольная эпилепсия; 7) дипсомания.

Следует сразу оговориться, что отнесение к металкольным психозам депрессии, эпилепсии и дипсомании признается не всеми авторами и вызывает достаточное количество споров. По особенностям развития алкогольную депрессию и эпилепсию можно причислить к промежуточным синдромам, возникающим на фоне хронической алкогольной интоксикации. Так, например, Г.В. Морозов (1983) относит эту спорную группу к "психопатологическим состояниям, возникающим при алкоголизме (депрессия, эпилепсия) и металкольных психозах или сопровождающихся алкогольными эксцессами (дипсомания)".

Вполне правомерно выделить в отдельную группу металкогольные психозы при симптоматическом алкоголизме.

По структуре металкогольные психозы могут ограничиваться специфической симптоматикой (так называемые "чистые" психозы - к ним, как правило, относятся делирии, галлюцинозы, алкогольные бредовые психозы). Однако довольно часто в структуре алкогольных психозов отмечается смешение различных клинических картин или их последовательная смена (Н.Н.Иванец, 1975; Г.В.Морозов, 1983). Данное обстоятельство служит основанием для разделения металкогольных психозов на следующие группы.

О *смешанных металкогольных психозах* речь идет тогда, когда симптоматика одной формы, например, делирия, сочетается с явлениями галлюциноза или симптомами, свойственными параноиду.

При *атипичных психозах* симптоматика основных форм сочетается с эндоформными расстройствами, например, с онейроидным помрачением сознания или психическими автоматизмами.

П р и *структурно-сложных металкогольных психозах* наблюдается последовательная смена одного психоза другим, например, делирия галлюцинозом, галлюциноза параноидом и т.д.

Делирий

Делирий (белая горячка, *delirium tremens*) - синдром помрачения сознания, при котором наблюдаются наплывы парейдолий, сценородные зрительные галлюцинации, образный бред на фоне резкого психомоторного возбуждения. Протекает делирий на фоне выраженных аффективных расстройств, сопровождающихся, как правило, острым чувством страха.

Стадии делириозного синдрома первым описал К.Либермейстер (1866). "Белая горячка пьяниц", по сведениям В.М.Блейхера (1984), впервые описана Т.Сеттоном (1813). По данным М.Гросса с соавт., алкогольный делирий впервые был описан английскими врачами Летсом (1787) и Пирсоном (1801), указавшими на прямую связь возникновения делирия с прекращением употребления алкоголя.

Делириозный симптомокомплекс при алкоголизме принято использовать в качестве клинической модели экзогенных психозов.

Для делирия характерны определенные соматоневрологические расстройства. К ним относятся: выраженная потливость с резким, весьма специфичным запахом пота, гиперемия кожных покровов, особенно лица и шеи (впоследствии окраска кожных покровов может сменяться на желтушно-бледную), тахикардия, колебания АД, атаксия, мышечная гипотония, гиперрефлексия, тремор (мелкоразмашистый генерализованный). Вегетативные и неврологические нарушения возникают до появления расстройств сознания и достаточно длительное время сохраняются после их редукции. Наблюдаются и характерные нарушения водно-электролитного баланса (обезвоживание, гиперазотемия, ацидоз, снижение в крови уровня натрия и магния и пр.); изменения картины крови (лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускорение

СОЭ, повышенное содержание билирубина и пр.); температура тела субфебрильная.

Делирий относят к самой часто встречающейся психотической форме, которая составляет до половины и более численности всех алкогольных психозов. Первому приступу делирия обычно предшествует длительный запой или непрерывное, длящееся месяцами ежедневное злоупотребление алкоголем; последующие психозы могут возникать и после непродолжительных периодов пьянства. Начало алкогольного делирия часто совпадает с развитием острого соматического заболевания, травмами или хирургическими вмешательствами. Соматическое неблагополучие, как правило, всегда сопровождает развитие психоза. П.Б.Ганнушкин выделял "соматогенную астению" как одно из самых частых условий возникновения делирия вообще.

Как отмечено многими исследователями, частота случаев развития делирия увеличивается с возрастом. Примечателен еще и следующий факт: чем позже началось формирование алкоголизма, тем скорее при прочих равных условиях у больного развивается делирий (W.Feuerlein, 1967; Г.В.Морозов, 1983). Делирии принято подразделять по глубине помрачения сознания, сопутствующим психопатологическим расстройствам, выраженности соматоневрологических нарушений и их сочетаниям, добавочным критерием служит продолжительность психоза.

"Классический делирий"

Алкогольный делирий в своем развитии претерпевает ряд последовательных стадий. Как показывают эпидемиологические исследования, чаще всего первый делирий развивается не ранее 7-10 года существования развернутой стадии алкоголизма.

Продромальный период

В продромальном периоде, длящемся от нескольких дней до нескольких недель, преобладают расстройства сна, кошмарные, устрашающие сновидения, страхи; характерен изменчивый аффект в форме боязливости и тревоги. Астенические жалобы постоянны. В 1/5 случаев развитию делирия предшествуют большие и, реже, abortивные эпилептические припадки. Эпиприпадки чаще возникают в первый или во второй день существования алкогольного абстинентного синдрома. На 3-4 день от начала развития ААС они встречаются редко. В других случаях делирий может развиваться вслед за эпизодом вербальных галлюцинаций или вспышкой острого чувственного бреда (Н.Г.Шумский, 1974). При диагностике данного состояния не следует забывать, что продромальный период может и отсутствовать.

1 стадия

Изменения настроения, присутствовавшие в продроме болезни, становятся все более заметными, наблюдается быстрая смена противоположных аффектов: подавленность, беспокойство или боязливость легко сменяются эйфорией, беспричинным весельем. Больные чрезмерно говорливы, непоседливы, неусидчивы (акатизия). Речь быстрая, непос-

ледовательная, слегка бессвязная, внимание легко отвлекаемо. Мимика и движения живые, быстрые, резко изменчивые. Нередки дезориентировка или неполная ориентировка в месте и времени. Ориентировка в собственной личности, как правило, сохраняется даже на развернутых стадиях делирия. Для больных характерна психическая гиперестезия - резкое усиление восприимчивости при воздействии различных раздражителей, порой даже индифферентных. Присутствуют наплывы ярких воспоминаний, образных представлений, зрительных иллюзий; иногда возникают эпизоды слуховых галлюцинаций в виде акозмов и фонем, отмечаются различные элементы образного бреда. К вечеру вся симптоматика резко нарастает. Ночной сон нарушается, наблюдаются частые пробуждения в состоянии тревоги.

Эмоциональное и психомоторное возбуждение, быстрая смена аффекта, по мнению С.Г.Жислина (1965), являются диагностически значимыми признаками для отграничения делирия от алкогольного абстинентного синдрома с преобладанием психического компонента. При проведении дифференциального диагноза следует помнить, что, в отличие от начальной стадии развития делирия, для похмельного состояния типичен однообразный подавленно-тревожный аффект.

2 стадия

К симптоматике первой стадии присоединяются парейдолии - зрительные иллюзии фантастического содержания. Они могут быть черными или цветными, статическими или динамическими. Характерны гипнагогические галлюцинации различной интенсивности. Сон по-прежнему прерывистый, с устрашающими сновидениями. Во время пробуждений больной не может сразу отличить сон от реальности. Усиливается гиперестезия, появляется светобоязнь. Возможны светлые промешутки, но они кратковременны. Сноподобные переживания перемежаются с состоянием относительного бодрствования, с оглушенностью.

3 стадия

На 3-й стадии наблюдается полная бессонница, появляются истинные зрительные галлюцинации. Преобладают микроскопические подвижные, множественные галлюцинации: насекомые или мелкие животные. Значительно реже возникают галлюцинации в виде крупных животных или фантастических чудищ. Превалирует аффект страха и тревоги.

При делирии больной - это заинтересованный зритель. Галлюцинации носят характер сценподобных или отражают определенные ситуации, могут быть единичными или множественными, чаще бесцветны. При углублении делирия присоединяются слуховые, обонятельные, термические, тактильные, галлюцинации общего чувства. М.И.Рыбальский (1993) указывает, что галлюцинаторные феномены бывают не просто разнообразными, а сложно сочетанными, комбинированными. Также достаточно часто встречаются зрительные галлюцинации в виде паутины, нитей, проволоки и т.д. Расстройства схемы тела сводятся к ощущениям изменения положения тела в пространстве - окружающие предметы начинают качаться, падать, вращаться. Изменяется и чувство времени, для больного оно может

укорачиваться или удлиняться. Поведение, аффект, бредовые высказывания соответствуют содержанию галлюцинаций. Больные суетливы, на месте удерживаются с трудом. В связи с преобладающим аффектом страха больные пытаются куда-то убежать, уехать, спрятаться, стряхивают что-то с себя, сбивают или обижают, обращаются к мнимым собеседникам. Речь в этом случае отрывиста, состоит из коротких фраз или отдельных слов. Внимание становится сверхотвлекаемым, настроение крайне изменчиво, мимика экспрессивна. В течение короткого времени сменяют друг друга недоумение, благодушие, удивление, отчаяние, но чаще всего и наиболее постоянно присутствует страх. При делирии бред отрывочен и отражает галлюцинаторные расстройства, по содержанию здесь преобладает бред преследования, физического уничтожения, реже - ревности, супружеской неверности. Бредовые расстройства при делирии не бывают генерализованными, они аффективно насыщены, конкретны, нестойки, полностью зависят от галлюцинаторных переживаний.

Больные повышено внушаемы. Так, если больному дать лист чистой белой бумаги и попросить прочесть написанное, он видит на этом листе текст, который пытается воспроизвести (симптом Рейхарта); больной заводит длинный разговор с собеседником, если дать ему выключенную телефонную трубку или какой-либо другой предмет, названный телефонной трубкой (симптом Ашаффенбурга). При надавливании на закрытые глаза и задавании определенных конкретных вопросов у пациента возникают соответствующие зрительные галлюцинации (симптом Липмана). Следует иметь в виду, что признаки повышенной внушаемости возникают не только на высоте психоза, но и в самом начале его развития и по его окончании, когда острая симптоматика уже "отгремела". Так, например, можно вызвать у больного стойкие зрительные галлюцинации уже после окончания делирия, если заставить больного всматриваться в блестящие предметы (симптом В.М.Бехтерева).

Еще один интересный момент - симптомы психоза могут ослабевать под влиянием внешних факторов - каких-либо отвлекающих моментов, разговоров с врачом, медперсоналом. Достаточно типичен симптом пробуждаемое™.

И в динамике 3-й стадии также могут наблюдаться светлые "люцидные" промежутки, во время которых у больных отмечается значительная астеническая симптоматика. К вечеру и ночью происходит резкое усиление выраженности галлюцинаторных и бредовых расстройств, нарастает психомоторное возбуждение, тревога может достигать уровня раптуса. К утру описанное состояние сменяется сопорозным сном.

На этом развитие делирия в большинстве случаев заканчивается. Выход из психоза, как правило, критический - после глубокого продолжительного сна, но бывает и литический - постепенный; симптомы могут редуцироваться волнообразно, с чередованием ослабления и возобновления психопатологической симптоматики, но уже на менее интенсивном уровне.

Воспоминания больного о пережитом психическом расстройстве фрагментарны. Он может помнить (а нередко и очень подробно) содер-

жание болезненных переживаний, галлюцинаций, но не помнит и не может воспроизвести происходившее вокруг него в реальности, свое поведение. Все это подвергается частичной или полной амнезии.

Окончание делирия сопровождается интенсивно выраженной эмоционально-гиперестетической слабостью. Настроение изменчиво - чередуются слезливость, подавленность, элементы слабодушия с беспричинным сентиментальным довольством и восторженностью; обязательны астенические реакции. После редукции клинической картины делирия в ряде случаев наблюдаются переходные синдромы. К ним относятся резидуальный бред - не критичное отношение к пережитому или отдельные бредовые представления (К.Нейссер, 1893), легкие гипоманиакальные (чаще у мужчин), а также депрессивные, субдепрессивные или астено-депрессивные состояния (чаще у женщин).

Структурно-динамические характеристики мыслительного процесса частично изменены, но выраженной инкогеренции, распада мышления не наблюдается. После выхода из психотического состояния отмечаются замедление, малая продуктивность мышления, но оно всегда достаточно последовательное, связанное. Возможны проявления своеобразного алкогольного резонерства, алкогольного юмора.

Течение делирия, как правило, непрерывное (в 90% случаев), но может быть и прерывистым, когда наблюдаются 2-3 приступа, разделенных "светлыми промежутками" продолжительностью до суток.

Длительность алкогольного делирия составляет в среднем от 2 до 8 дней, в небольшом проценте случаев (до 5 %) делирий может длиться 7-10 дней.

А. Редуцированные варианты делирия

Гипнагогический делирий исчерпывается многочисленными яркими, сценopodobными сновидениями или зрительными галлюцинациями при засыпании, закрывании глаз. Нарастание психотической симптоматики также отмечается в вечернее и ночное время, оно сопровождается нерезко выраженным страхом, аффектом удивления, типичными для делириозного расстройства соматовегетативными симптомами. Содержание галлюцинаций различно - это могут быть как устрашающие картины, например, опасной погони, так и авантюристические приключения. В ряде случаев пациент переносится в галлюцинаторно обусловленную обстановку, что свидетельствует о частичной дезориентировке. При открывании глаз или пробуждении критическое отношение к виденному восстанавливается не сразу, что может влиять на поведение и высказывания больного. Гипнагогический делирий длится, как правило, 1-2 ночи, может сменяться другими различными по структуре и форме металкогольными психозами.

Гипнагогический делирий фантастического содержания (гипнагогический ониризм). Отличается от вышеописанного варианта фантастическим содержанием обильных, чувственно-ярких зрительных галлюцинаций, сценopodobностью галлюцинаторных расстройств с после-

довательной сменой одной ситуации другой (А.В.Снежневский, 1941). Примечательно, что при открывании глаз грезы прерываются, а при их закрывании - вновь возобновляются и, таким образом, развитие галлюцинаторного эпизода не прерывается. При данной форме делирия чаще преобладают не аффект страха, а интерес и удивление. Еще одна отличительная его особенность - дезориентировка в окружающем (как постоянный признак). Продолжительность и исходы аналогичны варианту гипнагогического делирия.

"Делирий без делирия" (делирий Делькена, 1901; синдром дрожания - I.Salum, 1972; люцидный делирий) - атипичная форма белой горячки, характеризующаяся отсутствием в клинической картине галлюцинаций и бреда. Возникает остро. Основные расстройства заключаются в неврологической симптоматике, которая выражена в значительной степени: отчетливый, грубый тремор, атаксия, потливость. Нарушения ориентировки во времени и пространстве преходящи. Аффект тревоги и страха постоянен. В поведении преобладают растерянность, суетливость, непоседливость, возбуждение. Течение этой формы делирия кратковременное - 1-3 дня, выздоровление чаще критическое. Возможен переход в другие формы делирия.

Абортивный делирий. Продромальные явления обычно отсутствуют. В клинической картине наблюдаются единичные зрительные иллюзии и микроскопические галлюцинации, из других галлюцинаторных расстройств чаще всего наблюдаются акаозмы и фонемы. Аффект тревоги и страха характерен, как и при других формах делириозного помрачения сознания. Бредовые расстройства также рудиментарны, нарушения поведения непостоянны, преходящи. Неврологические расстройства нерезко выражены.

При абортивном течении делирия и относительно неглубоком помрачении сознания у больных возможны критические сомнения в реальности происходящего с ними, даже во время галлюцинаторных переживаний. Степень критичности больного к перенесенным переживаниям возрастает по мере выздоровления и связанного с ним исчезновения делириозных симптомов (М.И.Рыбальский, 1993). Продолжительность абортивного делирия - до 1 суток. Выход критический.

В. Смешанные делирии

Систематизированный делирий. Развитие первой и второй стадии не отличается от течения "классического" делирия. На третьей стадии в клинической картине начинают преобладать множественные сценopodobные зрительные галлюцинации. По содержанию доминируют сцены преследования, в которых больной всегда является объектом покушения и погони. Поведение больного продиктовано испытываемыми переживаниями: он пытается убежать, спрятаться, найти безопасное место, где можно укрыться от преследователей. Аффект страха выраженный, постоянный, стойкий. Несколько реже встречаются зрительные галлюцинации с преобладанием публичных зрелищ или эротических сцен, свидетелем

которых является больной (Н.Г.Шумский, 1974). Некоторые авторы подчеркивают постоянство питейных сюжетов. В таких случаях преобладает аффект удивления, любопытства. Зрительные галлюцинации сосуществуют с разнообразными иллюзиями, парейдолиями, ложными узнаваниями, ложной, постоянно меняющейся ориентировкой в окружающей обстановке. Таким образом, в данном случае речь идет о развитии зрительного галлюциноза в структуре алкогольного делирия.

Бредовые высказывания взаимосвязаны с содержанием галлюцинаций, носят констатирующий характер и меняются в зависимости от изменения галлюцинаций. Бред, благодаря последовательности рассказа и "бредовым деталям", напоминает систематизированный.

Помрачение сознания не достигает глубокого уровня (Г.В.Морозов, 1983), так как больной по выходе из болезненного состояния способен воспроизвести содержание болезненных переживаний. Вегетативные и неврологические нарушения неглубокие. Длительность психоза - от нескольких дней до недели и больше. Если течение психоза приобрело затяжной характер, то выход всегда литический, с резидуальным бредом.

Делирий с выраженными вербальными галлюцинациями

В данном случае речь идет о развитии в структуре делирия вербального галлюциноза. Так, наряду с характерными интенсивными зрительными, термическими, тактильными галлюцинациями, расстройствами схемы тела, зрительными иллюзиями присутствуют постоянные вербальные галлюцинации. Содержание галлюцинаций, как и при других видах делирия, как правило, устрашающего характера. В связи с этим, и аффект определяется преимущественно тревогой, напряженностью, страхом. Бредовые высказывания напоминают таковые при систематизированном делирии. Однако и в данном случае следует отметить, что бредовые высказывания не подкрепляются аргументацией, поэтому о систематизированном бреде говорить не приходится. Кроме того, выявляются признаки образного бреда - растерянность, идеи бредовой инсценировки, симптом положительного двойника, распространяющийся на множество лиц. Ориентировка в месте и времени нарушена незначительно, т.е. глубина помрачения сознания, несмотря на обилие продуктивных расстройств, незначительна. Неврологические и вегетативные расстройства также невыражены. Длительность психоза от нескольких дней до нескольких недель. В последнем случае болезненные расстройства исчезают литически, с резидуальным бредом.

Пролонгированный (протрагированный, хронический) делирий
Клиническая картина психоза может быть двух видов. О пролонгированном делирии говорят тогда, когда наблюдается замедленное обратное развитие смешанных, атипичных форм делириев либо при стертых формах энцефалопатии Гайе-Вернике.

В первом случае в течение длительного времени (недели, месяцы) наблюдаются симптомы гипнагогического делирия. Аффективные расстройства мало выражены, преобладает тревожная симптоматика. Бредовые высказывания также незначительны. Наблюдается развернутый

астенический симптомокомплекс. Сознание болезни сохранено всегда. Описанный вариант встречается редко.

Второй вариант - более частый. К тяжелому делирию, чаще профессиональному, на определенном этапе (через 7-10 дней после его начала) присоединяются расстройства, присущие корсаковскому синдрому, - отдельные конфабуляции, фиксационная и ретроградная амнезия, частичная или полная дезориентировка. Они наблюдаются в дневное время, а в вечернее и ночное время преобладают делириозные нарушения. Неврологические и вегетативные расстройства выражены незначительно, но всегда имеет место соматическая патология, чаще всего - пневмония с затяжным течением, возникающие на фоне хронических заболеваний легких. Длительность психоза - от нескольких недель до 1,5 месяцев. При выходе из него длительно проявляется адинамическая астения.

Пролонгированный делирий развивается обычно у больных старше 50 лет, соматически ослабленных, с длительным течением алкоголизма - более 17-20 лет. Терапевтическая тактика заключается изначально в лечении соматических болезней.

С. Тяжелые делирии

Выделение группы тяжелых делириев связано с выраженными сомато-вегетативными и неврологическими расстройствами, особенностями психопатологических расстройств, а также с возможностью летального исхода. Тяжелые делирии возникают обычно при алкоголизме 2-3 или 3-й стадии с сохранением высокой толерантности и постоянной формой употребления алкоголя. Развитию тяжелого делирия часто предшествуют судорожные припадки. Как правило, тяжелые делирии отождествляются с двумя формами - профессиональным и мусситирующим.

Профессиональный делирий (делирий с профессиональным бредом, делирий с бредом занятий). Психоз может начинаться типичными расстройствами; в последующем наблюдается трансформация клинической картины с ее утяжелением. При этом интенсивность галлюцинаторных явлений уменьшается, ослабевает или исчезает бред преследования. Аффективные расстройства становятся однообразными. Двигательные расстройства и поведение больного также видоизменяются. Вместо различных по содержанию, хорошо координированных действий, которые требуют ловкости, силы, значительного пространства, начинают преобладать однообразные движения ограниченного масштаба и стереотипного характера. Больные выполняют привычные для них действия, в том числе и профессиональные: одевание и раздевание, счет денег, подписывание бумаг, мытье посуды, глажение и т.п. Отвлекаемость внешними раздражителями в этом состоянии постепенно уменьшается, а в дальнейшем может исчезнуть совсем. В начальном периоде делирия с профессиональным бредом наблюдаются изменчивые ложные узнавания окружающих лиц и постоянно меняющаяся ложная ориентировка в обстановке. Сознание собственной личности сохранено всегда. При утяжелении состояния ложные узнавания исче-

зают, движения становятся все более автоматизированными. Симптомы оглушения появляются уже днем, что также свидетельствует об ухудшении состояния.

Профессиональный делирий, как правило, сопровождается полной амнезией. Реже в памяти сохраняются отдельные воспоминания, относящиеся к началу развития психоза. При утяжелении состояния профессиональный делирий может смениться мусситирующим; могут также возникать переходные состояния в форме транзиторного дисмнестического, корсаковского синдромов или псевдопаралича (Г.В.Морозов, 1983).

Мусситирующий делирий (делирий с бормотанием, "бормочущий", "тихий", "шепчущий"). Обычно сменяет профессиональный делирий, реже - другие формы делириев при их аутохтонном неблагоприятном течении или присоединении интеркуррентных заболеваний. Характеризуется сочетанием глубокого помрачения сознания, специфических расстройств моторной сферы и выраженными соматоневрологическими нарушениями. Двигательное возбуждение наблюдается в пределах постели, ограничивается рудиментарными движениями - хватание, стягивание, разглаживание, обирание (карфология). Нередко имеют место миоклонические подергивания различных групп мышц, хореоформные гиперкинезы. Речевое возбуждение представляет собой набор простых, коротких слов, слогов, междометий; голос тихий, лишен модуляций. Симптомы оглушения нарастают при утяжелении состояния, они появляются и в ночное, и в дневное время. Выздоровление возможно, после него весь период психоза амнезируется. Переходные синдромы - как и при профессиональном делирии.

Следует отметить, что при тяжелых формах делириев в их клинической картине ведущее место могут занимать специфические вегетативные и неврологические расстройства. Отмечаются тахикардия, резкие перепады АД, чаще его снижение вплоть до развития коллаптоидных состояний, глухие сердечные тоны, гипергидроз, развитие олигурии вплоть до анурии (неблагоприятный клинический симптом); часто возникают подкожные гематомы (ломкость капилляров, нарушение свертываемости крови); наблюдаются гипертермия (до 40-41°C), тахипноэ, поверхностное, прерывистое дыхание. Неврологическая симптоматика представлена атаксией, тремором, гиперкинезами, симптомами орального автоматизма, нарушениями мышечного тонуса, ригидностью мышц затылка; возможно недержание мочи и кала (это неблагоприятный клинический признак).

По мере утяжеления клинической картины появляются аментивноподобные нарушения, речевая и двигательная инкогерентность. Однако следует проводить дифференциальную диагностику между проявлениями аменции и тяжелыми формами делирия (см. **таблицу 1**).

Смертность больных в стационарах при делириях колеблется от 1 до 1,5-2 %. Однако следует отметить, что статистические данные по этому показателю существенно разнятся, что во многом зависит от качества проводимой терапии. Еще И.В.Стрельчук (1949) говорил, что "при пра-

Таблица 1

Дифференциальная диагностика аменции и тяжелых форм делирия

Клинический признак	Аменция	Тяжелый делирий
1. Растерянность	Характерна, аффект недоумения проявляется в мимике и внешнем облике пациента	Нехарактерна
2. Галлюцинации и иллюзии	Нарастание вечером и ночью	Нехарактерны
3. Кататонические симптомы	Характерны, постоянны на высоте развития аменции	Редки, единичны, наблюдаются только в наиболее тяжелых случаях
4. Возбуждение речевое и двигательное	Метание, яктация в пределах постели весьма интенсивны. Пациент может произносить целые слова, с различной интонацией в зависимости от преобладающего аффекта	Монотонны, менее интенсивны. Речь состоит из очень простых коротких слов, монотонная, тихая
5. Аффективная симптоматика	Присутствует, изменчива, настроение легко меняется - то плач, то смех	Монотонна, преобладает аффект страха
5. Ориентировка в собственной личности	Чаше нарушена - нечеткое осознание своего "Я"	Как правило, не нарушается
6. При "успокоении" в динамике психоза	Превалируют астения и депрессивный аффект	Превалирует оглушение
7. Светлые промежутки	Нет	Нет
8. Амнезия при выходе	Полная	Полная
9. Прогноз	Неблагоприятный	Неблагоприятный

вильном лечении и уходе можно добиться полной ликвидации летальности от белой горячки".

Среди причин смертности наиболее частыми являются присоединение интеркуррентных заболеваний (воспаление легких, сердечно-сосудистая недостаточность), отек головного мозга. На неблагоприятный исход также влияют возраст и количество перенесенных делириев в анамнезе.

D. Атипичные делирии

К атипичным формам делириев относят такие психотические состояния, в клинической картине которых возникают расстройства, свойственные эндогенному процессу (шизофрении). В этих случаях, характерные для белой горячки, сосуществуют с симптомами психического автоматизма или сопровождаются онейроидным помрачением сознания (А.Г.Гофман, 1974). Атипичные делирии чаще возникают после повторных психозов.

Делирий с фантастическим содержанием (фантастический делирий, алкогольный онейроид, делирий онейроидный). В prodromальном периоде преобладают множественные фотопсии, акоазмы, элементарные зрительные галлюцинации, эпизоды образного бреда. Развитие алкогольного онейроида идет по типу усложнения клинической картины. Психоз может начаться как фантастический гипнагогический или как классический делирий. В дневное время могут возникать зрительные, вербальные галлюцинации, образный бред, бредовая дезориентировка. Люцидные промежутки характерны. На 2-3 сутки, как правило, ночью, происходит усложнение клинической картины: возникают сценородные зрительные и вербальные галлюцинации, наблюдаются бредовые расстройства фантастического содержания, множественные ложные узнавания, двигательное возбуждение от сложных координированных действий переходит к беспорядочным, хаотическим.

Содержание испытываемых галлюцинаций носит чаще фантастический характер, отмечаются и устрашающие видения: войны, катастрофы, путешествия в экзотические страны. В сознании больных причудливо переплетаются, без какой-либо определенной последовательности, события обыденного и приключенческо-фантастического содержания. Галлюцинаторные картины обычно отрывочные, незавершенные. Еще одно интересное наблюдение: при открытых глазах пациент - зритель, при закрытых глазах - участник происходящих событий. При этом у больных всегда имеется ощущение быстрого перемещения в пространстве.

При превалировании в клинической картине сценородных зрительных галлюцинаций нарастают общая сонливость, бездвигательность; состояние напоминает субступор и даже ступор. Тем не менее, находясь в состоянии заторможенности, больной отвечает на вопросы, хотя и только после многократных повторений, односложно. Как и при других видах делириев, аутопсихическая ориентировка сохранена, ориентировка в месте и времени - ложная. Часто наблюдается двойная ориентировка - сосуществование правильных и ложных представлений. Мимика больного напоминает таковую при онейроиде' застывшее выражение лица сменяется испуганным, озабоченным, удивленным. В начальных стадиях психоза преобладает аффект страха. При дальнейшем усложнении клинической картины страх исчезает, сменяясь любопытством, удивлением, близким к благодушию. Периодически больной пытается куда-то идти, но при уговорах и или незначительном принуждении успокаивается. Негативизм отсутствует.

Длительность психоза - от нескольких дней до недели: выход - кристический, после глубокого длительного сна. Болезненные воспоминания сохраняются достаточно долго, больной рассказывает о них подробно даже спустя длительный срок. После психоза в ряде случаев остается резидуальный бред.

Делирий с онирическими расстройствами (алкогольный ониризм). Отличается небольшой глубиной помрачения сознания, значительно меньшей выраженностью иллюзорно-бредового компонента по

сравнению с онейроидным делирием. С самого начала галлюцинации носят яркий характер. Как отмечают М.Г.Гулямов и И.Р.Хасанов (1973), при ониризм не бывает псевдогаллюцинаций обыденного содержания, не выражены психические автоматизмы. Психоз оканчивается критически, после глубокого сна, на 6-7 сутки от его начала.

Делирий с психическими автоматизмами. Психические автоматизмы возникают при усложнении типичного или на высоте систематизированного делирия, при сочетании делирия с выраженными вербальными галлюцинациями или при онейроидных состояниях. Они транзиторны, незавершенны, наблюдаются практически все их варианты - идеаторные, сенсорные, моторные. Чаще автоматизмы возникают в изолированном виде, иногда имеют место их комбинации (идеаторный с сенсорным или моторный с сенсорным); однако, по мнению многих авторов (М.Г.Гулямов; Г.В.Морозов, 1983), никогда не встречаются сразу 3 вида автоматизмов. При редукции делирия автоматизмы исчезают первыми. Психоз продолжается до 1,5-2 недель. Выход критический; при литическом его варианте возможно формирование резидуального бреда.

Алкогольные галлюцинозы

Алкогольный галлюциноз (галлюцинаторное помешательство пьяниц, алкогольный галлюцинаторный бред) - металкольный психоз с преобладанием слуховых вербальных галлюцинаций, галлюцинаторного бреда, возникающих на фоне непомраченного сознания. По мнению многих авторов, является вторым по частоте возникновения металкольным психозом. Галлюциноз развивается не ранее 10-14 года существования развернутого алкоголизма, чаще наблюдается у женщин.

Галлюцинозы также классифицируют по основным клиническим признакам - по течению и особенностям психопатологических проявлений. Как и делирии, по клинической картине галлюцинозы подразделяются на следующие формы "классический", редуцированный, смешанный и атипичный. По течению они разделяются на острые, протрагированные (подострые), хронические. Длительность острого галлюциноза - до 4 недель, подострый галлюциноз длится от 1 месяца до полугода, а хронический - более полугода.

Острый галлюциноз ("классический")

Острый алкогольный галлюциноз практически всегда начинается после алкогольного эксцесса, на фоне похмельных расстройств, сопровождающихся тревожной симптоматикой, параноидной настроенностью, вегетативными расстройствами, а у женщин - на фоне депрессивных нарушений. Непосредственно во время алкогольного запоя галлюциноз развивается крайне редко.

Симптомокомплекс острого алкогольного галлюциноза включает в себе истинные слуховые галлюцинации, их бредовую интерпретацию, аффект страха.

Начало заболевания, как правило, острое. В течение нескольких недель могут существовать предвестники в виде беспокойства, тревожности, подавленного настроения, головокружений и т.п. Психоз разви-

вается, как правило, вечером или ночью. Больным овладевает сильное беспокойство, он или то совсем не может уснуть, или в страхе, обливаясь потом, просыпается после кратковременного сна. Сначала слуховые галлюцинации элементарны: шум, звон, треск, шорохи, шепот, крики, отдельные простые слова. В дальнейшем они быстро принимают характер монолога, диалога и, в заключительной стадии, - поливокального вербального галлюциноза в виде последовательно сменяющих друг друга сцен, связанных единством темы. Как правило, голоса говорят о больном в третьем лице, но иногда и напрямую обращаются к нему. Голосов много, они то тихие, то громкие, доходящие до рева. Они говорят вместе, переплетаясь, споря и ругаясь. Содержание галлюцинаций носит неприятную для больного окраску. Это разнообразные угрозы, обвинения, осуждение больного за его бывшие поступки, особенно за неумеренное пьянство и связанные с этим последствия. Голоса совещаются, спорят, обсуждают, что сделать с больным и как его наказать. Они могут быть не только обвинительными, но и защищающими больного. Больной, естественно, является свидетелем таких споров, но иногда становится и их участником. Обсуждаемые темы всегда связаны с реальными событиями настоящей или прошлой жизни пациента. При наплыве галлюцинаторных переживаний возникает непродолжительная заторможенность и отрешенность, что можно квалифицировать как явления галлюцинаторного субступора или ступора.

Бредовые идеи тесно связаны по содержанию с галлюцинациями, в связи с чем они фрагментарны, отрывочны и не систематизированы. При развернутом галлюцинозе преобладают аффекты страха, тревоги, отчаяния. Больной всегда является участником происходящих событий. Его поведение соответствует содержанию галлюцинаций и бреда. В первые дни развития заболевания больной под влиянием бреда "не видит выхода из создавшегося положения" или, при преобладании императивных голосов, совершает суицидальные попытки. В дальнейшем, при преобладании аффекта тревоги, больной начинает спасаться бегством, у него развивается двигательное возбуждение. Часто пациенты в таком состоянии прибегают к отчаянной самообороне, баррикадируют двери, забивают окна, отключают средства связи, создают свою систему сигнализации и т.п. Такое поведение больного называют "ситуацией осадного положения" (R.Birlz, 1959). Нередко в таком состоянии пациенты начинают обороняться, превращаясь в агрессоров, ожидая невидимых врагов, вооружившись острыми предметами, холодным или огнестрельным оружием. На следующем этапе больной из преследуемого превращается в преследователя. Это может привести к непредвиденным последствиям - он может напасть на случайных людей с "целью самообороны", так как в таком состоянии все окружающее трактуется в угрожающем смысле. Частота различных форм неправильного поведения возрастает при присоединении делириозных расстройств, а также, как правило, в ночное время. Однако в дальнейшем поведение больных может стать в достаточной степени упорядоченным, маскирующим их способность к общественно опасным действиям.

Внушаемость при алкогольном галлюцинозе, в отличие от делирия, отсутствует: невозможно переубедить больного в его бредовой интерпретации ситуации или внушить ему другие галлюцинации.

Алкогольный галлюциноз протекает на фоне непомянутого сознания, о чем может свидетельствовать ненарушенная ориентировка не только в собственной личности, но и в месте, существенно этим отличающаяся от белой горячки. Лишь при тщательном клинико-психопатологическом исследовании можно отметить некоторую оглушенность.

Больные пересказывают содержание болезненных переживаний достаточно точно и подробно, внешние события также не стираются из их памяти, больные воспроизводят их практически безошибочно и последовательно. Память при алкогольном галлюцинозе не расстраивается. Конфабуляция практически не наблюдается.

Психоз, как правило, заканчивается критически, после длительного глубокого сна. При литическом окончании галлюциноза сначала уменьшается интенсивность вербальных галлюцинаций, потом исчезает аффективная заряженность, а в дальнейшем блекнут бредовые построения. Критическое отношение к пережитому возникает не сразу, возможен резидуальный бред (у мужчин, у женщин чаще возникают депрессивные расстройства). Длительность острого галлюциноза - от нескольких дней до 4 недель.

А. Редуцированные острые галлюцинозы

Острый гипнагогический вербальный галлюциноз. При засыпании появляются акаоэмы или простые по форме и нейтральные по содержанию вербальные галлюцинации - отдельные слова, пение и пр. После пробуждения эти расстройства исчезают. Аффективные расстройства представлены подавленно-тревожным настроением. Длительность психоза небольшая, не превышает нескольких суток. Не следует забывать, что гипнагогический галлюциноз может смениться развернутым галлюцинозом более сложной структуры.

Острый абортивный галлюциноз. Может ограничиваться простыми вербальными галлюцинациями нейтрального содержания. При усложнении психопатологической структуры галлюцинации могут стать угрожающими, обвиняющими, императивными, адресуются непосредственно больному. Соответственно, у него формируется бредовая концепция, появляются аффективные нарушения в виде тревоги, страха, изменяется поведение, нарастает двигательное возбуждение, исчезает критическое отношение к переживаемым расстройствам. Длительность такого психоза - от нескольких часов до суток. Выход критический. Иногда абортивный галлюциноз предшествует развернутым галлюцинаторным психозам.

В. Смешанные острые алкогольные галлюцинозы

Острый галлюциноз с выраженным бредом. Отличительные особенности данного психоза заключаются в сочетании сравнительно бедных, необильных вербальных галлюцинаций преимущественно угрожа-

ющего характера с выраженным бредом преследования. Помимо типичных бредовых высказываний, связанных с содержанием галлюцинаций, присутствуют также и опосредованные бредовые построения, не связанные с галлюцинаторными расстройствами. Бред по структуре чувственный, образный, о чем свидетельствуют симптом растерянности, аффект напряженной тревоги и страха, иллюзорное восприятие окружающего, единичные ложные узнавания. Редукция психических расстройств происходит постепенно, в следующем порядке: аффективные нарушения, вербальные галлюцинации, бредовые расстройства. Резидуальный бред нередок.

Острый галлюциноз, сочетающийся с делирием. Делириозные расстройства появляются на любом этапе развития галлюциноза. Они присоединяются, как правило, ночью; в инициальном периоде и в конце галлюциноза это единичные эпизоды, а на высоте развития галлюцинаторного психоза может наблюдаться и развернутая симптоматика делирия. Редко картины делирия становятся преобладающими, чаще все-таки вербальный галлюциноз остается стержневым расстройством. У больных возникают наплывы зрительных галлюцинаций, могут появляться тактильные и термические галлюцинации. Аффект страха перемежается с эйфорией. В течении такого психоза могут возникать и отрывочные симптомы профессионального делирия. Редукция психопатологических расстройств начинается с исчезновения симптомов помрачения сознания, а далее - как при остром галлюцинозе. Выход, как правило, критический.

С. Атипичные острые алкогольные галлюцинозы

При атипичном течении острых алкогольных галлюцинозов в клинической картине наблюдается сочетание симптоматики собственно галлюциноза с онейроидным помрачением сознания, психическими автоматизмами или депрессивной симптоматикой.

Острый галлюциноз с онейроидным помрачением сознания. Онейроидные расстройства при галлюцинозе встречаются чаще, чем при делирии; они развиваются на высоте галлюциноза (С.Г.Жислин, 1965). Развитие этой формы психоза ограничивается стадией ориентированного онейроида. По сравнению с онейроидными расстройствами, встречающимися при делирии, в данном случае у больных отмечаются преимущественно сцены фантастического содержания, представляющие различные мировые катаклизмы, звездные войны, межпланетные полеты и пр., но все эти темы остаются сюжетно незавершенными, фрагментарными, как в беспокойном сне; нередко "фантазийные" переживания сочетаются со сценами пьянства. Алгоритм развития онейроидного галлюциноза следующий. Начало галлюциноза - классическое; затем присоединяется поливокальный вербальный сценopodobный галлюциноз, когда у больного резко выражен аффект страха, он находится в субступоре. Далее возникает образный бред с иллюзорным восприятием окружающего; в ночное время может развиваться зрительный псевдогаллюциноз, тем не менее, отражающий содержание вербальных гал-

люцинаций. Редукция психоза начинается с онейроидных расстройств; вербальный галлюциноз исчезает последним.

Острый галлюциноз со ступорозными расстройствами (алкогольный ступор). О развитии алкогольного ступора или субступора говорят присоединяющиеся к алкогольному галлюцинозу расстройства двигательной сферы. Как правило, на высоте галлюциноза наблюдается бездвигательность больного, отрешенность его от окружающего мира, загруженность. Негативизм отсутствует. Заторможенность может сменяться возбуждением или чередоваться с ним. Длительность вышеописанных расстройств - от нескольких минут до нескольких часов.

Острый галлюциноз с психическими автоматизмами. Как и при других, атипично протекающих формах психоза, психические автоматизмы проявляются на высоте его развития, при формировании поливокального галлюциноза. Они всегда усиливаются и усложняются одновременно с усилением вербального галлюциноза, преимущественно в вечернее и ночное время. Чаще всего наблюдаются идеаторные автоматизмы: ощущение открытости и опережения мысли, насильственно возникающие мысли, ментизм, феномен внешнего воздействия ("разматывание воспоминаний"). Что примечательно, симптом "эхо-мыслей", как правило, не регистрируется. Развитие психических автоматизмов в структуре галлюциноза всегда сопровождается расширением содержания бредовых высказываний и появлением тенденции к их систематизации. Наряду с автоматизмами могут возникать делириозные и онейроидные расстройства. При выходе из психоза психические автоматизмы редуцируются первыми.

Подострые (протрагированные) алкогольные галлюцинозы

Как уже говорилось выше, к подострым относят галлюцинозы, длящиеся от 1 до 6 месяцев (С.Г.Жислин, 1965; А.Г.Гофман, 1968; Н.Н.Иванец, 1975). Наиболее часто встречающаяся длительность такого психоза - 2-3 месяца.

Начало психоза практически полностью совпадает с таковым при острым алкогольным галлюцинозом; различия возникают позже и обычно связаны с присоединением к галлюцинациям выраженных бредовых или депрессивных расстройств. Нередки также случаи, когда вербальные галлюцинации не поддаются редукции и определяют дальнейшую клиническую картину. По преобладанию в клинической картине тех или иных расстройств (вербальных галлюцинаций, депрессивных нарушений или бреда) протрагированный алкогольный галлюциноз условно подразделяют на три варианта. Для удобства ниже перечислим лишь их отличительные особенности, не вдаваясь в повторение вышеизложенного.

Подострый алкогольный галлюциноз с преобладанием вербальных галлюцинаций. Встречается сравнительно редко. В клинической картине после редукции аффективных расстройств и бреда на первый план выступают вербальные галлюцинации. Поведение больных упорядоченное, нередко - с сохранением выполнения повседневных и даже профессиональных обязанностей. Как правило, наличие болезни осознается.

Подострый алкогольный галлюциноз с преобладанием депрессивного аффекта. На высоте развития галлюциноза происходит трансформация двигательных и аффективных расстройств. В клинической картине начинают преобладать пониженный фон настроения, подавленность, выраженная тоска. Интенсивность депрессивных расстройств, в том числе и депрессивного бредаобразования, нарастает. Появляются идеи самообвинения, которые постепенно начинают преобладать над остальными бредовыми высказываниями. Редукция психоза - постепенная, начинается с аффективных расстройств.

Подострый алкогольный галлюциноз с преобладанием бреда. Как правило, на высоте развития вербального галлюциноза, происходит постепенная редукция сенсорных расстройств. В клинической картине начинают преобладать идеи отношения и преследования. Аффект тревоги и страха постоянен, интенсивен. У больных выражен симптом расстройства адаптации - усиление психотической симптоматики при изменении окружающей обстановки. Редукция психоза начинается с нивелирования аффективных расстройств, бред исчезает в последнюю очередь.

Хронические алкогольные галлюцинозы

Хронический алкогольный галлюциноз является сравнительно редким заболеванием. Психоз может начаться как острый алкогольный галлюциноз, реже - как алкогольный делирий. Однако по мнению ряда авторов (С.Г. Жислин, 1965; А.Г. Гофман, 1968), хронический алкогольный галлюциноз сразу начинается с развития сложных состояний, в которых одновременно присутствуют симптомы делирия и галлюциноза или галлюциноз сочетается с депрессивно-параноидными расстройствами.

Острая стадия хронического галлюциноза характеризуется необычайной яркостью как зрительных, так и слуховых галлюцинаций. Она длится 1-2 недели.

Хронический алкогольный галлюциноз в зависимости от преобладающей клинической картины можно разделить на следующие три формы.

Хронический вербальный галлюциноз без бреда - самая частая форма таких алкогольных галлюцинозов (И.В. Стрельчук, 1949). В продормальной стадии значительно выражены тревога, резкое беспокойство, расстройства сна. Засыпая, больные слышат, что кто-то к ним подкрадывается, хочет схватить и т.п., в страхе они вскакивают, кричат. Вскоре появляются обильные слуховые галлюцинации. Содержание их неприятное, угрожающее; могут присоединяться комментирующие или антагонистические галлюцинации. В остром периоде слуховые галлюцинации отличаются яркой эмоциональной окраской, вследствие чего больные воспринимают их как реальную действительность. На втором плане стоят зрительные галлюцинации (насекомые, мелкие животные, нереальные существа, различные тени и пр.). В остром периоде могут иметь место такие кинестетические, осязательные, телесные галлюцинации. На фоне галлюцинаторных расстройств формируется бред преследования или отношения. Сознание, как и при других видах галлюцинозов, не нарушается,

но на высоте развития психоза становится не совсем ясным. Через 7-10 дней страх у больных уменьшается, из всего спектра расстройств остаются лишь слуховые галлюцинации, причем не такие угрожающие, как ранее. В последующем пациенты начинают к ним привыкать. При этом внешние формы поведения нормализуются, больные не только могут выполнять повседневные дела, но и в ряде случаев способны заниматься профессиональной деятельностью. Заметных изменений памяти на прошлое не отмечается, несколько страдает память на текущие события. Со временем галлюциноз утрачивает интенсивность, галлюцинации могут приобретать характер простых; иногда они исчезают полностью, появляясь лишь при внешних раздражителях (так наз. рефлекторные галлюцинации). Сознание болезни появляется еще в остром периоде и сохраняется на всем протяжении болезненных нарушений. При возобновлении употребления алкоголя вновь появляется и обостряется прежняя симптоматика галлюциноза. Эта форма хронического галлюциноза носит стационарный характер и не прогрессирует. Иногда она длится многие годы, не приводя к слабоумию и снижению личности.

Хронический вербальный галлюциноз с бредом. В этом случае характерный галлюцинаторный синдром сопровождает бред, который носит весьма своеобразный характер. Он отличается от обычного тем, что поддается определенной коррекции и не носит нелепого характера (И.В. Стрельчук, 1949). Чаще у таких больных выявляется бред преследования, носящий стереотипный характер (больной излагает бредовые идеи в одних и тех же формулировках); осложнения бредовых идей с течением времени не происходит. Под влиянием алкогольных эксцессов, естественно, периодически происходит эскалация болезненных явлений. По интеллектуальной сохранности данная форма хронического алкогольного галлюциноза не отличается от первого варианта.

Хронический вербальный галлюциноз с психическими автоматизмами и парафренным изменением бреда. Считается самой редкой формой хронического галлюциноза. Как и при остальных его вариантах, "сквозным", стержневым расстройством является истинный вербальный галлюциноз. Со временем появляются сначала эпизодические, а потом и достаточно стойкие явления психических автоматизмов. Как правило, это идеаторные автоматизмы в форме слуховых псевдогаллюцинаций, открытости мыслей, опережающих мыслей, ментизма; отмечаются отдельные идеи воздействия. При дальнейшем течении психоза наблюдается изменение содержания слуховых галлюцинаций и псевдогаллюцинаций, формируется мегаломанический бред. Больные говорят о своем необычном, особом положении, но не в настоящем, а в будущем (будет сказочно богат, получит высокую должность, будет награжден за заслуги и т. п.); очень часто содержание бреда носит оттенок пурризма, детскости. Преобладает лабильный аффект, эйфория легко сменяется раздражительностью. Для этого варианта психоза также характерна достаточная интеллектуальная сохранность, однако все-таки медленно нарастающее органическое снижение наблюдается.

Галлюцинозы всех типов течения требуют дифференциальной диагностики с шизофренией, осложненной алкоголизмом. Дифференциальные признаки обобщены в **таблице 2**.

Таблица 2

Дифференциальная диагностика алкогольных галлюцинозов и психозов при шизофрении, осложненной алкоголизмом

Галлюцинозы при алкоголизме	Психозы у больных шизофренией, осложненной алкоголизмом
1. Типичный "алкогольный" анамнез, предшествует развернутая картина алкоголизма опьянения	Клиника алкоголизма фрагментарна Особенности "алкогольного" анамнеза - раннее появление измененных форм - особенности похмельного синдрома, преобладание психических компонентов надсомато-вегетативными и некоторые другие
2 Возникновение первого психоза не ранее чем через 5-7 лет после формирования похмельного синдрома	Психоз может возникнуть еще до формирования похмельного синдрома
3 Длительный алкогольный эксцесс перед возникновением первого психоза	Алкогольный эксцесс может быть коротким - до нескольких дней
4 Аутохтонное развитие депрессий в стадии ремиссии нехарактерно	Аутохтонные депрессивные и субдепрессивные колебания в ремиссии различной продолжительности
5 Вербальные галлюцинации имеют характерное содержание, локализируются в пределах слышимости (за стеной, за дверью и тд)	Вербальные галлюцинации вычурны, локализируются либо вне пределов слышимости, либо в какой-либо части тела, существуют обособленно
6 Кататонические расстройства нехарактерны	Характерны кататонические расстройства
7 Поведение объяснимо больным, вытекает из их галлюцинаторных переживаний	Поступки необычны, не вытекают из содержания галлюцинаторных переживаний
8 Клиническая картина при повторных обострениях сходна, появляются структурно простые, не подвергающиеся усложнению бредовые и депрессивные расстройства, новая продуктивная симптоматика не характерна	Возможно усложнение клинической картины с присоединением острого бреда, депрессивно-параноидных и парафренных расстройств
9 Изменения личности по алкогольному типу, формирование психоорганического синдрома	Дефицитарные, специфические изменения личности Появление легких психоорганических расстройств не противоречит диагнозу
10. Мышление в целом последовательное, выраженной его инкогеренции нет	Изменения мышления специфические

Алкогольный бред (алкогольный параноид)

Бредовые психозы, несмотря на практическую и теоретическую важность их изучения, выделены значительно позднее других форм алкогольных заболеваний. Этому в известной мере способствовало появление в конце XIX и начале XX столетия концепции Э. Блейлера и его последователей (H.Graether, K.Bonhoeffer, 1901; K.Polisch), которые предполагали, что в основе алкогольного бреда лежит скрытая "шизофреническая" готовность, рассматриваемая как реакция "шизофренического" мозга на алкоголь. Наряду с этим существовала и другая точка зрения, авторы которой признавали токсическую природу алкогольного бреда (E Kraepelin, 1899; С.С.Корсаков, 1901; С.А.Суханов, 1906)

Алкогольный параноид как самостоятельную форму алкогольного психоза выделил и обозначил терминологически И.В.Стрельчук(1949). По его определению алкогольный параноид - это острый бредовый психоз, сопровождающийся ярким аффектом страха. В дальнейшем И.В.Стрельчук (1970) выделял острые, abortивные и затяжные алкогольные параноиды с шизофреноподобными включениями.

Клинические проявления при алкогольных бредовых психозах полиморфны, им присущи чрезвычайная лабильность, подвижность, динамичность психопатологической симптоматики, ее особая чувствительность к эндогенным и экзогенным влияниям. Выделяют следующие наиболее часто встречающиеся варианты бредовых психозов - алкогольный параноид и бред супружеской неверности

Алкогольный бред преследования (алкогольный параноид) - металкогольный психоз с преобладанием образного бреда, аффекта страха, двигательного возбуждения, отдельных сенсорных расстройств; протекает в форме приступа различной продолжительности.

Продромальные явления продолжаются 3-5 дней, развиваются у больных в период абстинентных расстройств и характеризуются подавленным настроением, недомоганием, тревожно-боязливым аффектом, нарушениями сна и аппетита; вегетативные нарушения (тремор, потливость, сердцебиения и пр.), которые также характерны, усиливаются в вечернее и ночное время. Собственно психоз развивается на фоне абстинентного синдрома, как правило, после полной бессонницы, вечером или ночью. Состояние растерянности у больных сменяется острым страхом и двигательным беспокойством. Одновременно появляются бред особого значения, элементарные слуховые обманы в виде стуков, шорохов, покашливания, звуков шагов и пр., к которым достаточно быстро присоединяются отрывочные вербальные галлюцинации с бредом преследования. Бред особого значения трансформируется в диффузно-чувственный бред преследования, который прост по содержанию, часто обращен к бытовым темам или конкретным ситуациям. Усложнение фабулы бреда зависит от иллюзорно-галлюцинаторных расстройств: на их основе развивается бред отравления, физического воздействия, ревности. В структуре параноидного синдрома, наряду с бредом физического воздействия, возникают отдельные явления психического ав-

томатизма, которые монофабульны, фрагментарны, чрезвычайно нестойки. Нередко наблюдаются слуховые псевдогаллюцинации, по содержанию простые и конкретные.

Во всех случаях острого алкогольного параноида отмечаются непродолжительные импульсивные действия: больные внезапно бросаются бежать, на ходу покидают транспорт, просят помощи и т.д. Тем не менее, следует подчеркнуть, что агрессивные действия по отношению к мнимым преследователям совершаются редко. Вечером и ночью у больных появляются элементарные зрительные иллюзии и галлюцинации. Развернутой и насыщенной психопатологическими симптомами остается клиническая картина психоза в среднем 10-24 дня. Обратное развитие психоза протекает гораздо медленнее, регресс психопатологической симптоматики иногда затягивается до 1-1,5 месяцев. Сначала ослабевает аффект страха, исчезают психически автоматизмы, слуховые обманы, а затем - бредовые идеи. По клиническим особенностям острый алкогольный параноид сходен с описанным С.Г.Жислиным (1940) параноидом "внешней обстановки" (И.В.Стрельчук, 1949; А.Г.Гофман, 1974). Данные клинические варианты психотических состояний сближает еще и то, что алкогольный параноид зачастую развивается в "ситуации дороги". Критическое отношение к перенесенному психозу восстанавливается не сразу, сопровождается наличием длительных резидуальных явлений, постинтоксикационной астении и симптомами психопатологического дефекта личности (С.П.Позднякова, 1978).

Абортивный алкогольный параноид чаще всего развивается на фоне запоя в состоянии опьянения. Клиническая картина сходна с острым алкогольным параноидом, однако длительность такого психоза определяется всего несколькими часами.

Затяжной алкогольный параноид. О переходе в затяжное течение свидетельствует трансформация аффекта и бреда. Аффект страха становится менее интенсивным, начинает преобладать тревожно-пониженное настроение. Чувственно-иллюзорный компонент бреда также редуцируется, отмечается его определенная систематизация: например, пациент начинает подозревать в покушении не всех подряд, а только определенных, конкретных лиц. Мотивы преследования также становятся более конкретными и определенными. Внешне поведение кажется упорядоченным, однако подозрительность, недоверчивость, малая доступность больного сохраняются. Иногда оказывается трудно отличить резидуальный бред от затянувшегося параноида - в пользу последнего говорит присутствие измененного аффекта. Повторяющиеся алкогольные эксцессы обостряют течение параноида, психоз в таком случае может стать рецидивирующим. Длительность психоза - несколько месяцев.

Алкогольный бред ревности (алкогольный бред супружеской неверности, алкогольная паранойя) - хроническая форма алкогольного бредового психоза с преобладанием первичного паранойального бреда. Встречается исключительно у лиц мужского пола. Следует сразу оговориться, что к алкогольной паранойе не относятся острые формы

делириев и галлюцинозов, в структуре которых ведущее место занимают эротические патологические переживания, в том числе и идеи супружеской неверности. К этой форме психоза не принадлежит также и резидуальный бред ревности различной продолжительности после перенесенных психозов другого типа.

Психопатологическая оценка паранойяльных расстройств при алкоголизме представляется затруднительной не только потому, что мысли о супружеской неверности могут быть порождены реальной ситуацией, но и в связи с наличием у больных определенных преморбидных особенностей и изменений личности по алкогольному типу. К формированию паранойяльного бреда склонны лица с определенными чертами характера, преимущественно истерического и возбудимого круга (С.П.Позднякова, 1978), а также предрасположенные к образованию сверхценных идей. Эти черты характера становятся заметнее в периоды алкогольных эксцессов. Развитию алкогольной паранойи могут предшествовать острые алкогольные психозы в форме делирия и галлюциноза (Н.Н.Иванец, 1974, Г.В.Морозов, 1983).

Формирование психоза - постепенное, ступенчатообразное. На первом этапе нарастают психопатоподобные нарушения в виде эмоциональной напряженности, подозрительности, на фоне которых развиваются идеи отношения и ревности. Усугубляются общесоматические и неврологические расстройства, ослабевает половая функция, что является весьма характерным симптомом при длительном течении алкоголизма. Повышенная раздражительность и подозрительность обуславливаются еще и этими факторами. В дальнейшем происходит нарастание эмоциональных расстройств в виде тревоги, повышенной возбудимости; на фоне аффективных нарушений развиваются идеи отношения и ревности. Больные постоянно угрюмы, подавлены, переживают мучительные сомнения, все более погружаются в воображаемый мир недоверия к жене и окружающим. На этом этапе при прекращении употребления алкоголя идеи отношения и ревности могут сглаживаться, взаимоотношения в семье и в коллективе восстанавливаются. В случае рецидива заболевания (алкоголизма) психопатоподобные расстройства перерастают в паранойяльный бред. Переходуказанных расстройств в бредовые сопровождается обилием зрительных и слуховых иллюзий, происходит на фоне тревожно-боязливого аффекта, нарастания эмоциональной напряженности с последующей утратой критики к болезненным симптомам. С этого времени расширяется диапазон бредовых идей: так, к бреду ревности и отношения присоединяются идеи преследования или отравления (с целью освободиться от больного). Бредовые переживания могут принять также ретроспективный характер: больные утверждают, что жена уже много лет изменяет им, дети родились от любовников и т.п. Бредовые переживания заметно отражаются на поведении больных: наблюдают изощренные формы слежки за женой, возможен отказ принимать пищу, приготовленную женой и т.п.

Отличительной чертой сформировавшегося паранойяльного бреда являются убежденность больного в измене жены, в преднамеренном

плохом ее отношении к нему, а также опасения за свою жизнь. Бредовые идеи конкретны, отличаются крайней нелепостью, обращены к бытовым темам, имеют тенденцию к расширению круга мнимых любовников, сообщников и преследователей. Больные не обнаруживают замкнутости, отчужденности, эмоциональной холодности. В семье они грубы, эгоистичны, проявляют брутальную настойчивость в сексуальных домогательствах к объекту ревности; возможно и жестокое насилие - в отношении жены в первую очередь. Трудовая и социальная адаптация ослабевает, что выражается в сужении круга интересов, снижении работоспособности, невозможности приобретения новых трудовых навыков, ограничении круга знакомств.

Заболевание, меняясь в интенсивности, длится годами. Исход заболевания двоякий (С.П.Позднякова, 1978): в одних случаях нарастают изменения личности по органическому типу (в связи с присоединением церебрального атеросклероза), при этом бредовая система распадается; в других - под влиянием лечения бредовые идеи лишь дезактуализируются, при этом возникают интеллектуально-мнестические расстройства.

Большие трудности представляет отграничение алкогольного бреда от параноидных синдромов шизофрении, особенно осложненной алкоголизмом. Дифференциальная диагностика представлена в таблице 3.

Алкогольные энцефалопатии

Алкогольные энцефалопатии - общее обозначение группы металкобольных психозов, развивающихся, как правило, в динамике 3-й стадии алкоголизма. При энцефалопатиях психические расстройства всегда сочетаются с системными соматическими и неврологическими нарушениями, которые занимают ведущее место в клинической картине. Чаще болеют мужчины.

Алкогольные энцефалопатии условно подразделяют на острые и хронические формы. Между ними возможны переходные варианты, однако определяющего клинического значения они не имеют. Совокупность базисных признаков для развития алкогольных энцефалопатий такова. Длительность алкоголизма - от 7-10 до 20 лет и более. Как уже отмечалось выше, алкогольные энцефалопатии чаще всего развиваются при алкоголизме 2-3-й или 3-й стадии с затяжными, продолжающимися месяцами запоями либо при непрерывном употреблении спиртных напитков на фоне снижающейся толерантности. Большую роль в развитии энцефалопатии играет низкое качество спиртных напитков. Так, по наблюдениям клиницистов, у этих больных часто наблюдается употребление суррогатов, крепленых вин и спиртосодержащих жидкостей, имеющих достаточно высокую токсичность.

Алкогольный абстинентный синдром, как правило, тяжелый; психопатологические и особенно соматовегетативные и неврологические нарушения выражены значительно, течение похмельного синдрома длительное. В половине случаев в динамике ААС у больных возникают эпилептические припадки. Как правило, алкогольная энцефалопатия - не первый металкобольный психоз, переносимый больным. В 50-65% слу-

Таблица 3

Дифференциальная диагностика алкогольных параноидов и параноидной шизофрении, осложненной алкоголизмом

Алкогольные параноиды	Параноидная шизофрения, осложненная алкоголизмом
1 Предшествует развернутая клиника алкоголизма. Формированию бреда всегда предшествует обострение алкоголизма	Клиники алкоголизма нет. Фрагментарно выражен или отсутствует алкогольный абстинентный синдром. Систематический прием алкоголя - редко
2 Диссоциации в поведении нет; характерно длительное антисоциальное поведение, ссоры и конфликты в семье	Диссоциация в поведении имеется; эмоциональные проявления не соответствуют поступкам. Ссоры и конфликты редко
3. Нет замкнутости, отчужденности, эмоциональной холодности. Как правило, преобладают грубость, эгоцентричность, возможны сексуальные домогательства и жестокие посягательства по отношению к объекту ревности	Постоянная эмоциональная напряженность, недоверчивость, подозрительность, сочетающаяся с неадекватностью, эмоциональной холодностью к жене и детям
4. Бред носит ограниченный, конкретный характер (в основном, преследования и/или ревности), всегда вытекает из понятных связей и зависит от окружающей ситуации	Бред носит полиморфный диффузный характер, часто трансформируется, характерна его нелепость и замысловатость
5 Изменения личности по органическому типу (эмоциональная откликаемость, живость, алкогольный юмор, доступность и пр.)	Специфические нарушения мышления. Дальнейшее нарастание продуктивных и негативных расстройств. В исходе - специфический шизофренический дефект

чаев в анамнезе у данной категории пациентов встречаются делирии различной структуры. Естественно, как и при других металкогольных психозах, здесь выражены сопутствующие соматические заболевания; чаще него встречаются гепатиты токсического генеза, гастриты, колиты, язвенная болезнь желудка.

Острые энцефалопатии

Энцефалопатия Гайе-Вернике (Ch.J.A.Gayet, 1875; C.Wernicke, 1881). Синонимы: геморрагический полиэнцефалит, энцефалопатия Вернике.

Для острой энцефалопатии характерна триада симптомов: нарушение сознания (оглушение), атаксия и офтальмоплегия.

Начало заболевания - острое, как правило, после делириозного помрачения сознания. В начале болезни преобладают периоды сонливости или стереотипного возбуждения, проявляемого в ограниченном пространстве, а также скудные, отрывочные, статичные зрительные галлю-

цинации и иллюзии. Больной может периодически выкрикивать отдельные слова, что-то невнятно бормотать; возможны кратковременные состояния обездвиженности, "застывания" с напряжением всех групп мышц. Наблюдаются отрывочные бредовые и галлюцинаторные переживания, явления амнестической дезориентировки. Быстро нарастают физическая слабость, анорексия, адинамия. Через несколько дней происходит изменение клинической картины: днем развивается сонливость, нарастает оглушение сознания; при утяжелении состояния развивается сопор - псевдоэнцефалитический синдром (M. Enkin, 1957), который, в свою очередь, может переходить в кому.

Неврологическая симптоматика в клинической картине энцефалопатии Гайе-Вернике стоит на первом месте. Уже с самого начала ее возникновения характерны сложные гиперкинезы (дрожание, подергивания, хореоатетодные движения), приступы торсионного спазма; постоянная мышечная гипертония бывает выражена вплоть до децеребрационной ригидности; наблюдаются непроизвольные движения конечностей. Наиболее частые патологические рефлексы: хоботковый, спонтанное вытягивание губ, хватательные. Патологические глазные рефлексы: нистагм, птоз, двоение, страбизм, неподвижный взгляд, симптом Гуддена - миоз, анизокория, ослабление реакции на свет вплоть до ее полного исчезновения, нарушения конвергенции. Характерны также мозжечковые расстройства, менингеальная симптоматика (ригидность мышц затылка). Всегда бывают гиперпатия и полиневриты, сопровождаемые легкими парезами.

Характерен внешний вид больных. Как правило, они истощены, цвет лица у них землисто-серый или желтоватый с грязным оттенком; лицо одутловато; характерна своеобразная сальность лица. Кожа сухая, дряблая, шелушится; конечности синюшны, часто отечны, на них легко образуются обширные некротические пролежни (при недостаточном уходе). Дыхание поверхностное, частое. Температура постоянно повышена, может достигать высоких цифр - до 40° С (это неблагоприятный прогностический признак), Артериальное давление низкое, могут развиваться коллаптоидные состояния; тахикардия и аритмия постоянны. Часто отмечается жидкий стул. Печень увеличена, болезненна.

Болезнь протекает приступообразно. После развития манифестных симптомов через 3-7 дней наблюдается улучшение соматоневрологического состояния больного; благоприятным признаком является нормализация сна. В дальнейшем приступы могут повторяться, но каждый последующий - менее тяжелый и менее продолжительный, чем предыдущий. Если во время "светлых промежутков" появляются симптомы конфабуляторной спутанности, это говорит о возможности перехода в хроническую форму - корсаковский синдром.

Смертельный исход при острой энцефалопатии - не редкость, смерть обычно наступает в середине или к концу второй недели от начала психоза. Летальному исходу способствуют присоединяющиеся интеркуррентные заболевания, чаще всего - пневмония. Психоз, не приводящий

к смерти, длится 3-6 недель. Исходы: психоорганический синдром различной глубины, структуры и степени выраженности; корсаковский синдром; симптомы псевдопаралича.

Митигированная острая энцефалопатия (энцефалопатия средней тяжести) впервые описана С.С. Корсаковым в 1887 г. Продром длится 1-2 месяца, преобладает выраженная астения с раздражительностью, пониженным фоном настроения, нарушениями сна и аппетита. Манифестные симптомы представлены неглубокими делириозными нарушениями ночью, днем - сонливость. Постоянны аффективные расстройства в виде тревожно-ипохондрической депрессии, дисфорической симптоматики. Неврологические симптомы постоянны, представлены в основном невритами, степень их выраженности неглубокая. Выход из острого психоза сопровождается выраженной астенической симптоматикой. Нарушения памяти постоянные, длительные, медленно проходящие. Продолжительность описанного варианта - до 2-3 месяцев.

Энцефалопатия со сверхострым, молниеносным течением. Наиболее неблагоприятный вариант психоза, заканчивающийся, как правило, летально. Считается, что болеют им только мужчины. Продромальный период длится до 3 недель, без каких-либо выпуклых особенностей, преобладает адинамическая астения. В данном случае вегетативные и неврологические расстройства выражены с самого начала и значительно; интенсивность их нарастает уже в инициальном периоде психоза. Нарушения сознания сразу представлены тяжелыми формами делирия - профессиональным или мусситирующим. Гипертермия значительна - 40-41°С. Всего через несколько дней развивается оглушение, быстро переходящее в кому. Смерть наступает максимум через неделю, обычно - через 3-5 дней. При своевременном адекватном профессиональном лечении в качестве исхода может наблюдаться развитие псевдопаралитического синдрома.

Хронические энцефалопатии

Корсаковский психоз (алкогольный паралич, полиневритический психоз). В своей блестящей диссертации "Об алкогольном параличе" (1887) С.С. Корсаков впервые описал у больных алкоголизмом своеобразный психоз в сочетании с полиневритом, характеризующийся в основном расстройствами памяти на текущие и недавние события, ретроградной амнезией, склонностью к конфабуляциям. В то время нозологическая самостоятельность данного заболевания оспаривалась. Впоследствии С.С. Корсаков уточнил и доработал симптоматику этой болезни. В настоящее время название корсаковского психоза (в отличие от корсаковского синдрома, который может встречаться и при других заболеваниях) сохранено за теми случаями, которые имеют алкогольную этиологию и выраженную клиническую картину, описанную С.С. Корсаковым.

В клинической практике сегодня встречается достаточно редко. Женщины болеют чаще, нежели мужчины. Общая картина алкоголизма, воз-

раст больных, предрасполагающие факторы сходны с таковыми при острой алкогольной энцефалопатии и изложены в общей части.

Как правило, корсаковский психоз развивается после сложных или тяжелых делириев, острой энцефалопатии Гайе-Вернике, значительно реже - исподволь, без предшествующих состояний помрачения сознания. Психические расстройства в развернутой стадии психоза определяются триадой симптомов: амнезией, дезориентировкой и конфабуляциями.

Амнезии. Наряду с фиксационной амнезией наблюдается и ретроградная (нарушение памяти на предшествующие заболеванию события), она охватывает несколько месяцев и даже лет. Пациент путается во временной последовательности событий. Страдает оценка течения времени.

Конфабуляции проявляются лишь при расспросах больного, не спонтанно. Он рассказывает о как будто только что произошедших с ним событиях из обыденной жизни или о ситуациях, связанных с профессиональной деятельностью (например, пациент, который несколько недель не покидал клинику, говорит, что вчера ездил на дачу, копал, сажал саженцы и пр.). Редко наблюдаются конфабуляции фантастического или приключенческого содержания. Так как пациенты повышено внушаемы, в ходе расспросов врач может изменять или направлять содержание конфабуляции. Тяжесть амнестических расстройств и количество конфабуляций не коррелируют друг с другом.

Дезориентировка - амнестическая или ложная ориентировка больных в месте, времени, окружающей обстановке.

Сознание болезни присутствует всегда, в первую очередь оно касается расстройств памяти. Несмотря на то, что больной жалуется на плохую память, ее прогрессирующее ухудшение, он пытается скрыть это с помощью определенных ухищрений, зачастую детских, примитивных.

Невриты нижних конечностей постоянны, обязательны. Зависимость между тяжестью психических и неврологических расстройств также не прослеживается.

Исходы болезни таковы. Возможно регрессирующее течение с относительным улучшением психического состояния в течение года; очень редко, но отмечаются и случаи выздоровления. В более тяжелых случаях формируется выраженный органический дефект со слабоумием. В наиболее злокачественно протекающих случаях возможен летальный исход - вследствие геморрагических изменений, приводящих к обширным размягчениям в больших полушариях головного мозга.

Алкогольный псевдопаралич. В настоящее время встречается еще более редко по сравнению с корсаковским психозом. Получил свое название в связи со сходством клинической картины с прогрессивным параличом. Однако не стоит забывать, что этиологически между этими двумя заболеваниями нет ничего общего. Алкогольный псевдопаралич развивается главным образом у мужчин, с длительным стажем заболевания, предпочитавшим денатурированные, низкого качества алкогольные напитки, истощенных больных с выраженным расстройством питания при наличии гипо- или авитаминоза. Развивается как после ос-

рых тяжелых делириев и острых энцефалопатий, так и постепенно, на фоне резко выраженной алкогольной деградации. Психические и неврологические расстройства сходны с дементной или экспансивной формой прогрессивного паралича. Настроение - от благодушно приподнятого, эйфорического до взбудораженного и гневливого. Наблюдаются пышные, абсурдные, чрезмерные в своей бессмысленности идеи величия; выступают полная потеря критики, расторможение низших влечений; склонность к грубым, циничным шуткам. Идеи величия часто конфабulatorны. Изредка наблюдаются состояния тревожной депрессии, доходящей до ажитации, с элементами бреда Котара. Расстройства памяти нарастающие, тяжелые. Неврологическая симптоматика представлена тремором мимической мускулатуры, языка, пальцев рук, дизартрией, симптомом Гуддена (см. выше), полиневритами, измененными сухожильными рефлексами.

Исходы таковы. Если псевдопаралич развился вслед за острым психозом - дальнейшее течение, как правило, регрессирующее, но органическое снижение остается. Если заболевание развилось постепенно, то течение прогрессирующее, с исходом в слабоумие. Летальные исходы редки.

Редкие формы энцефалопатии. Существует значительное число других энцефалопатий, они имеют острое и хроническое течение, как благополучные, так и неблагоприятные исходы.

Энцефалопатия с картиной пеллагры. Возникает в связи с хронической недостаточностью витамина РР (никотиновой кислоты). Отличительные особенности: изменения кожи рук, когда на ней появляются симметричные красные или серо-коричневые воспаленные участки, потом начинается шелушение. Часто поражение ЖКТ: стоматит, гастрит, энтерит, жидкий стул. Расстройства памяти неглубокие.

Энцефалопатия с картиной бери-бери развивается в результате хронической недостаточности витамина В₁ (тиамина). Особенности: неврологические нарушения преобладают, доминирует полиневрит нижних конечностей - либо боли и парестезии, либо мышечная слабость с потерей чувствительности. Иногда - миокардиодистрофия с явлениями правожелудочковой недостаточности. Выражен астенический симптомокомплекс.

Энцефалопатия с симптомами ретробульбарного неврита (алкогольная, витаминная амблиопия). Описана M.Victor, E.Mancall, P.Dreyfus (1960) Особенности: нарушение центрального или центрально-краевого зрения, больше в отношении предметов красного и белого цвета. Неврологическая симптоматика значительная: парестезии, неустойчивость при ходьбе, дисфония, спастические параличи. Преобладает астеническая симптоматика. Течение затяжное - от 1,5 до 4-10 месяцев.

Энцефалопатия, обусловленная стенозом верхней полой вены. Описана Friedrichs (1877), Lancereaux (1899), J.Delav (1958) Характерна для больных хроническим алкоголизмом, страдающих циррозом печени. Особенности: острое развитие расстройств сознания - от обнubilации до комы. Типичен тремор рук с последовательным сгибанием и

разгибанием пальцев, мышечная гипотония. Часты смертельные исходы. При благоприятном течении указанные нарушения быстро исчезают, но имеют тенденцию к рецидивированию.

Алкогольная мозжечковая атрофия. Описана I.Lermite (1934). Необходимо дифференцировать с острыми преходящими мозжечковыми нарушениями вследствие однократного тяжелого алкогольного отравления (которые описал В.М.Бехтерев, 1901). Заболевание развивается медленно, преобладают неврологические расстройства: нарушения равновесия при ходьбе, в позе Ромберга, интенционный тремор, адиадохокинез, мышечная гипотония, вестибулярные расстройства. Развивается психоорганический синдром различной степени выраженности. Нозологическая специфичность признается не всеми.

Энцефалопатия Маркиафавы-Биньями (синдром Маркиафавы-Биньями, центральная дегенерация мозолистого тела). Описана впервые итальянскими психиатрами E.Marchiafava, A.Bignami (1903) у крестьян, которые употребляли самодельные красные вина в большом количестве. Поражает преимущественно мужчин. Заболевание начинается исподволь, развивается на протяжении многих лет, по своим проявлениям напоминает тяжелую деградацию. Манифестирует, как правило, делириозными расстройствами; в дальнейшем появляются значительные неврологические нарушения, сходные с теми, которые наблюдаются при острой энцефалопатии Гайе-Вернике. Психические расстройства аналогичны таковым при псевдопараличе, присутствуют фиксационная амнезия, конфабуляции. Прогноз неблагоприятный. Смерть через 2-3 месяца после манифестных симптомов, в состоянии комы или психического и физического маразма. Нозологическая специфичность подвергается сомнению.

Центральный некроз моста (центральный миелиноз моста). Описан R.Adams (1959). Психические нарушения определяются состоянием, близким к апатическому ступору: больной не реагирует на внешние, даже болевые раздражители при сохранности болевой чувствительности. Неврологическая симптоматика выражена, представлена глазными симптомами, тетрапарезами, псевдобульбарными расстройствами, насильственным плачем. Нозологическая специфичность признается не всеми.

Несмотря на неоднозначные точки зрения различных исследователей и спорность присоединения к металкобольным психозам алкогольной эпилепсии, алкогольной депрессии и дипсомании, для более полного освещения темы в данном разделе описаны клинические проявления указанных состояний.

Алкогольная эпилепсия

Алкогольная эпилепсия (эпилептиформный синдром при алкоголизме, алкоголь-эпилепсия) - разновидность симптоматической эпилепсии, возникающая при алкоголизме и его осложнениях.

В 1852 году Magnus Guss описал возникновение судорожных припадков при хроническом алкоголизме и указал на их токсическое происхождение. Однако общего мнения относительно терминологии и нозологи-

ческой очерченности эпилептиформных расстройств при хроническом алкоголизме до сих пор не существует. Для обозначения этих расстройств большинство авторов употребляют термин "алкогольная эпилепсия", предложенный В. Маньяном в 1859 г.

Наиболее полное определение алкогольной эпилепсии дал С.Г. Жислин (1938, 1965): "Под алкогольной эпилепсией нужно понимать одну из разновидностей симптоматических и именно токсических эпилепсий, то есть тех форм, при которых можно доказать, что каждый припадок без исключения является результатом интоксикации и при которых после устранения фактора интоксикации исчезают эти припадки и другие эпилептические феномены".

Частота алкогольных припадков как при самом алкоголизме, так и при его осложнениях в среднем составляет около 10% (J. Lereboullet et al., 1956).

Описывая эпилептиформные припадки при хроническом алкоголизме, исследователи отмечают их некоторые особенности. Дифференциальная диагностика генуинной эпилепсии и эпилептиформных припадков при хроническом алкоголизме представлена в таблице 4.

Алкогольная депрессия

Алкогольная депрессия (алкогольная меланхолия) - группа состояний, в которую объединены различные по клинической картине и длительности депрессивные расстройства у больных хроническим алкоголизмом.

Депрессивные расстройства возникают, как правило, при развитии алкогольного абстинентного синдрома, могут сохраняться и после его купирования; несколько реже они наблюдаются после перенесенного делирия или галлюциноза. В последнем случае алкогольную депрессию можно отнести к переходным синдромам, сменяющим психоз с продуктивной симптоматикой.

В настоящее время четко разграничены варианты развития аффективной патологии у больных алкоголизмом: 1) углубление преморбидных особенностей со склонностью к формированию различных аффективных нарушений на уровне циклотимии или ааффективного психоза; 2) вторичные, "нажитые" аффективные нарушения, являющиеся признаком токсического поражения головного мозга и формирующейся энцефалопатии (Н.Н. Иванец, 1983; О.Ф. Ерышев, 1997). В первом случае у больных определяются более глубокие и интенсивные аффективные нарушения; витальные компоненты имеют достаточно большой удельный вес; часты идеи самоуничтожения, элементы депрессивной деперсонализации. Могут возникать попытки самоубийства. Во втором варианте преобладают неглубокие тревожные депрессии, с ипохондрическими включениями, слезливостью, эмоциональной лабильностью. Достаточно часто в клинической практике встречаются и дисфорические депрессии. Больные жалуются на угнетенность настроения, чувство безнадежности, слезливы, но через короткое время их можно увидеть оживленно беседующим с соседями по палате. В структуре "алкогольной депрессии" преобладают психогенные образования, истерические и дисфорические проявления, истощаемость. Длительность этих рас-

Таблица 4

Дифференциальная диагностика генуинной эпилепсии
и эпилептиформных припадков при алкоголизме

Эпилептиформные припадки при алкоголизме	Генуинная эпилепсия
1. Возникновение связано с длительным обильным приемом спиртных напитков. Чаще всего эпилептиформные припадки формируются на 2-й или 3-й стадии алкоголизма (учитывать клиническую симптоматику алкоголизма)	Возникновение эпилептических припадков не связано с приемом спиртного, первые припадки могут формироваться задолго до первого приема алкоголя, либо возникают от приема его в небольших количествах
2. Возникают только в определенных случаях: а) на 2-4 день развития ААС, б) в дебюте или в период манифестных явлений делирия и энцефалопатии Гайе-Вернике	Развитие припадков не зависит от стадии и периода сосуществующего алкоголизма
3. Наиболее характерны большие судорожные припадки без трансформации картины, наблюдаются abortивные припадки	В динамике болезни происходит трансформация малых эпилептических припадков в большие
4. Не характерны малые припадки, постприпадочная олигофазия; сумеречные помрачения сознания развиваются очень редко, практически не наблюдаются	Структура припадков различна, многообразна
5. Нехарактерна аура, иногда бывает вегетативная ее форма	Аура характерна, является "визитной карточкой" каждого клинического случая, большое разнообразие ее клинических проявлений
6. Отсутствие припадков в период ремиссии и в состоянии опьянения	Припадки независимо от длительности и тяжести употребления алкоголя
7. Изменения личности по алкогольному типу	Изменения личности по эпилептическому типу (эпилептическая деградация)
8. Изменения на ЭЭГ неспецифические или отсутствуют	Чаще диагностируются специфические изменения ЭЭГ

стройств колеблется от 1-2 недель до 1 месяца и более (И.В.Стрельчук, 1973; И.И.Лукомский, 1970; Н.Н.Иванец, 1983; Г.В.Морозов, 1983).

Дипсомания

Дипсомания (истинный запой) встречается очень редко. Наблюдается у лиц, не страдающих хроническим алкоголизмом. Впервые была описана в 1817 году в Москве врачом Сальватори. Гюфеланд в 1819 году предложил эту форму пьянства называть дипсоманией. Как отмечали П.Б.Ганнушкин (1933), М.Блейлер (1954), Э.Крепелин (1912), В.П.Осипов (1931), дипсомания развивается преимущественно у психопатичес-

ких личностей, преимущественно эпилептоидного круга, у лиц, страдающих маниакально-депрессивным психозом, при шизофрении, а также на фоне эндокринного психосиндрома.

Клиническая картина складывается из следующих обязательных признаков. Истинному запоя предшествует депрессивно-тревожный фон настроения, значительно выражен и дисфорический компонент; могут отмечаться повышенная утомляемость, плохой сон, беспокойство, чувство страха. Иными словами, обязательно присутствует аффективная напряженность и заряженность. Возникает страстное, непреодолимое желание употребить алкоголь. Компоненты влечения к алкоголю (идеаторный, сенсорный, аффективный, поведенческий и вегетативный) выражены в значительной степени. Влечение к алкоголю настолько сильно, что больной, несмотря ни на какие препятствия, запивает и пьет до тяжелой степени опьянения. Алкоголь поглощается в самых разнообразных видах и в огромных количествах - от 1 до 2-4 литров. Тем не менее, симптомы опьянения либо незначительны, либо отсутствуют. Во время такого запоя больной бросает работу, все свои дела, семью; если больной находится вне дома, то он может пропить все свои деньги и одежду. Аппетита нет, больной практически ничего не ест. Многие исследователи отмечают, что во время запоя может наблюдаться дромомания. Длительность этого состояния - от нескольких дней до 2-3 недель. Окончание запоя обычно внезапное, со стойким исчезновением влечения к алкоголю, зачастую - отвращением к нему. Постепенного снижения доз алкоголя, как это происходит при псевдозапое, не наблюдается. После эксцесса нередко повышается настроение, что сопровождается неумолимой деятельностью. Этот факт, по мнению С.Г. Жислина (1965) свидетельствует о связи запоя с измененным аффектом. Запой может закончиться длительным сном; иногда отмечается частичная амнезия периода запоя. В "светлые промежутки" больные ведут трезвый образ жизни и алкогольных напитков не употребляют.

С середины текущего столетия дипсоманию все реже упоминают как самостоятельную нозологическую форму (Г.В. Морозов, 1983). Вероятно, правильно было бы отнести дипсоманию к особым формам симптоматического алкоголизма.

В третьей стадии алкоголизма выделяют форму злоупотребления алкоголем по типу истинных запоев - здесь также спонтанно возникает интенсивное влечение к алкоголю, имеются характерные изменения психического и соматического состояния; окончание запоя также связано с интолерантностью и развитием отвращения к алкоголю; возникновение запоев циклическое.

Течение, патоморфоз и прогноз металкогольных психозов

Психозы при алкоголизме могут возникать как однократно, так и повторно. Повторное развитие психозов обусловлено только одной причиной - продолжающимся злоупотреблением спиртными напитками. Однако обратной связи не прослеживается: перенесенный психоз может быть единственным даже при продолжении употребления алкоголя.

Алкогольный психоз у одного и того же больного может протекать то как делирий, то как слуховой галлюциноз, то как параноид (Г.С.Воронцова, 1959; А.К.Качаев, 1970; В.В.Сырейщиков, 1973; Н.Н.Иванец, 1975). Подобные клинические наблюдения, несомненно, свидетельствуют о близости "самостоятельных" форм алкогольных психозов.

Тип течения алкогольного психоза и дальнейший прогноз во многом определяют следующие факторы: тяжесть алкогольной энцефалопатии, особенности конституционального фона и дополнительные экзогенные вредности.

Возникновение однократных алкогольных психозов полностью зависит от хронической интоксикации алкоголем, в частности, от длительности "запойных" периодов. Однократные психозы более характерны для 2-й стадии алкоголизма, при меньшей выраженности алкогольной энцефалопатии. Как правило, в данном случае наблюдаются делирии с достаточно глубоким помрачением сознания, слуховыми галлюцинациями с симптоматикой белой горячки, с одной стороны, и транзиторностью клинической симптоматики - с другой. В клинической картине пережитых однократных психозов (делириев и галлюцинозов) практически не встречаются психические автоматизмы, элементы синдрома Кандинского-Клерамбо, а также обманы восприятия эротического содержания, бред ревности, императивные галлюцинации. Отмеченные выше особенности психопатологической структуры перенесенных психозов расцениваются как прогностически благоприятные (Н.Н.Иванец, 1975). Таким образом, при соблюдении вышеперечисленных клинических особенностей вероятность того, что алкогольный психоз будет однократным, без тенденции к дальнейшему рецидивированию, весьма высока.

Алкогольные психозы с неблагоприятным затяжным течением развиваются, как правило, во 2-3, 3-й стадиях алкоголизма, при перемежающейся или постоянной форме злоупотребления алкоголем, на фоне значительной деградации личности по алкогольному типу. Немаловажную роль играют и конституциональные моменты - преморбидные личностные аномалии паранойяльного и шизоидного круга. Прогностически неблагоприятными признаками являются, включение в клиническую картину психоза сложных галлюцинаторно-параноидных феноменов, систематизированного бреда; наличие в психопатологической структуре делирия или галлюциноза идей ревности; появление обманов восприятия эротического содержания (Н.Н.Иванец, 1975).

Рецидивирование алкогольных психозов чаще всего происходит спустя 1-2 года после первого приступа. Это напрямую связано с прогрессированием как самого заболевания, так и алкогольной энцефалопатии: усилением патологического влечения к алкоголю, утяжелением запоев, углублением изменений личности (Н.Н.Иванец, 1975). Между первым и повторным психозами интервал всегда наибольший, в дальнейшем промежутки укорачиваются. Повторные психозы возникают как после продолжительных, тяжелых запоев, так и после коротких (1-2 дня) алкогольных эксцессов. По данным М.С.Удальцовой (1974), рецидиву

делирия предшествует значительный, но короткий алкогольный эксцесс, а галлюцинозу - продолжительное употребление невысоких доз алкоголя.

Более чем в половине случаев (М.С.Удальцова, 1974) при повторных алкогольных психозах сохраняется прежняя клиническая картина, она может только незначительно усложняться или упрощаться. В то же время экзогенный тип реакций обязательно занимает в ней ведущее место. В остальных случаях происходит трансформация клинической картины, увеличивается число галлюцинозов, параноидов, появляются более разнообразные эндоформные картины (М.С.Удальцова, 1974, Н.И.Лоханский, 1976).

В динамике алкогольных психозов выявляется жесткая закономерность: с прогрессированием алкоголизма, с нарастанием тяжести алкогольной энцефалопатии происходит трансформация клинической картины в направлении от делириев к галлюцинозам и бредовым состояниям. "Эндогенизация" клинической картины, все большее доминирование шизоформных психопатологических нарушений сопровождаются уменьшением или даже исчезновением "облигатного" синдрома (Sertsz, 1930) экзогенных психозов - помрачения сознания. В этих случаях дифференциальная диагностика с шизофренией бывает весьма затруднительна.

При присоединении психозов алкоголизм в дальнейшем течет более тяжело (Г.В.Морозов, 1983): наблюдается увеличение прогрессивности заболевания, ремиссии становятся короче, а рецидивы - более длительными и тяжелыми.

Перенесенные алкогольные психозы, несомненно, усиливают проявления алкогольной энцефалопатии. В первую очередь об этом свидетельствует снижение профессиональной квалификации, а также совершение антисоциальных поступков, противоправных действий.

Глава 16. Клиника наркоманий и токсикоманий

М.Л.Рохлина

I. Определение. Терминология. Общие клинические проявления

Наркомании (токсикомании) - сборная группа хронических заболеваний, характеризующихся патологическим влечением к различным психоактивным веществам (ПАВ), изменением толерантности и развитием зависимости к ним, а также выраженными медико-социальными последствиями.

Большое значение, которое придается выявлению, лечению и профилактике наркоманий (токсикоманий), определяется следующими причинами:

1. Высокая смертность больных наркоманиями (токсикоманиями), обусловленная передозировками ПАВ, несчастными случаями в состоянии наркотического (токсического) опьянения, различными соматическими заболеваниями, являющимися результатом наркотизации, частыми самоубийствами.
2. Выраженные медицинские последствия злоупотребления наркотическими средствами или другими ПАВ: соматические и неврологические осложнения, изменения личности.
3. Социальная "заразность" наркоманий, которые могут распространяться подобно эпидемиям и поражать широкие слои населения.
4. Высокая криминогенность больных наркоманиями, что связано, в первую очередь с изменениями их личности и морально-этическим снижением. Наряду с криминогенными действиями, совершаемыми с целью приобретения наркотиков, часто наркоманы совершают общественно опасные действия в связи с психотическими состояниями, развившимися в результате употребления наркотических средств.

В отечественной наркологии принято разделять наркомании и токсикомании. К наркотикам относят психоактивные вещества, которые, во-первых, оказывают специфическое действие на центральную нервную систему (седативное, стимулирующее, галлюциногенное и др.), что является причиной их повторного немедицинского применения; во-вторых, немедицинское применение этих веществ приобретает масштабы, имеющие социальную значимость; и, в-третьих, они включены в специальный законодательно регламентированный список наркотиков, т.е. законом признаны наркотическими. Таким образом, термин "наркотическое средство" содержит в себе три критерия: медицинский, социальный и юридический. Отсутствие одного из этих критериев не дает основания считать то или иное ПАВ наркотическим средством, если даже это вещество может стать предметом злоупотребления и вызвать развитие зависимости. Диагноз "наркомания" применим только к злоупотреблению теми или иными ПАВ, которые официально признаны наркотическими. Это обусловило необходимость введения в терминологию

наркологических заболеваний понятия "токсикомания". Токсикомания - это болезнь, вызванная злоупотреблением психоактивным веществом, не внесенным в список наркотиков, т.е. не признанным государством наркотическим. С точки юридической зрения больные наркоманиями и токсикоманиями являются разным контингентом. С точки зрения клинической, медицинской - подход к больным наркоманиями и токсикоманиями одинаков, принципы лечения их являются идентичными.

В наркологической практике может наблюдаться трансформация диагностических понятий. Если имеет место злоупотребление каким-либо веществом, не внесенным в список наркотических средств, и диагностируется токсикомания, а в дальнейшем это вещество будет внесено в список наркотических средств, то соответствующим образом трансформируется и диагноз: ставится диагноз "наркомания", хотя клиническая картина остается без изменений.

Если классифицировать население по отношению к наркотическим средствам, можно выделить следующие группы (Э А.Бабаян, 1988):

1. Основная часть населения, относящаяся к лицам, не употребляющие наркотические средства.

2. Законные потребители наркотических средств - лица, применяющие их по медицинским показаниям

3. Лица, злоупотребляющие наркотическими средствами. Всякое использование наркотических средств, независимо от количества, без назначения врача, является злоупотреблением.

Злоупотребляющие делятся на:

а) лиц - "экспериментаторов", которые по разным мотивам считают возможным попробовать действие того или иного наркотического средства;

б) эпизодически употребляющих наркотические средства для получения известного им эффекта - эпизодические потребители;

в) постоянных потребителей, из которых постепенно выделяется определенное количество лиц - больных наркоманиями (токсикоманиями).

Диагноз «наркомания» и, соответственно, «токсикомания» устанавливается только в том случае, если есть клинические признаки болезни. Если болезнь еще не сформировалась, выявляется единичное или нерегулярное употребление наркотических или других психоактивных средств, речь идет о злоупотреблении без синдрома зависимости.

При формулировке диагноза необходимо указывать, каким наркотическим (или ненаркотическим) веществом злоупотребляет больной. Если злоупотребляющий переходит с употребления одного психоактивного вещества на другое, диагноз должен трансформироваться и соответствовать тому веществу, которое употреблялось последним.

Если имеется одновременное употребление двух и более наркотических средств, которые употребляются одновременно или в определенной последовательности, причем к каждому из них сформирована наркотическая зависимость, ставится диагноз «полинаркомания». В случаях, когда сформирована зависимость к наркотическому средству и одновременно к

другому веществу, не признанному наркотическим, т.е. не включенному в список наркотиков, следует диагностировать «осложненную наркоманию».

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), нет деления на наркомании и токсикомании. Все средства, являющиеся предметом злоупотребления, обозначаются как «психоактивные вещества». При этом выделяется 10 групп психоактивных веществ, которые вызывают «психические и поведенческие расстройства»: алкоголь; опиоиды; каннабиноиды; седативные и гипнотические средства; кокаин; другие стимуляторы, включая кофеин; галлюциногены; табак; летучие растворители и сочетанное употребление наркотиков и других психоактивных веществ. Каждый из видов злоупотребления имеет дополнительные характеристики, свидетельствующие о состоянии больных. Таким образом, эта классификация базируется только на особенностях действия различных психоактивных веществ, т.е. на медицинских клинических критериях. Юридический критерий здесь не учитывается.

К расстройствам в результате сочетанного употребления наркотиков и других психоактивных веществ (полинаркомании или осложненные наркомании в нашем понимании) относят «только те случаи, когда система наркотиков хаотична и неопределенна или если последствия употребления различных наркотиков неразделимо смешаны» (код F-19).

При кодировании диагноза по МКБ-10 помимо основного шифра надо добавлять буквы "Т" (токсикомании) или "Н" (наркомании)

Основой формирования наркоманий и токсикоманий является эйфория - субъективный положительный эффект от действия употребляемого вещества. Термин "эйфория", употребляемый в наркологии, не совсем удачен и не соответствует психопатологическому понятию эйфории, которое определяется как «повышенное благодушное настроение, сочетающееся с беспечностью и недостаточной критической оценкой своего состояния» (Энциклопедический словарь медицинских терминов - Т. III. - С.301). Эйфория при употреблении наркотических и других одурманивающих веществ характеризуется не только подъемом эмоционального фона, безмятежным, благодушным настроением, но и определенными психическими и соматическими ощущениями, в ряде случаев - изменениями мышления, расстройствами восприятия, различной степени нарушениями сознания. Правильнее говорить об интоксикации тем или иным одурманивающим средством или о, в других случаях, наркотическом опьянении. Однако термин "эйфория" принят в отечественной наркологической литературе, поэтому мы считаем целесообразным им пользоваться. Каждому наркотику свойственна своя эйфория, о чем будет более подробно сказано при описании частных видов наркоманий.

При первых приемах наркотиков могут наблюдаться защитные реакции в виде таких неприятных ощущений, как зуд, тошнота, рвота, головокружение, профузный пот. При последующих приемах наркотиков эти реакции исчезают.

В процессе наркотизации качество и выраженность эйфории меняется. На определенном этапе даже повышение доз наркотика уже не вызы-

вает желаемого эффекта, эйфории как таковой нет. Наркотик употребляется только для того, чтобы восстановить работоспособность и жизнедеятельность и предотвратить развитие абстинентного синдрома.

Выделяют "позитивную" и "негативную" эйфорию (И.Н.Пятницкая, 1994). Позитивная эйфория - это состояние, которое наблюдается на начальных этапах наркотизации. Негативная эйфория, наблюдающаяся у старых наркоманов, - состояние интоксикации, когда наркотики лишь снимают субъективно тягостные ощущения и выравнивают состояние дискомфорта. При этом приятных ощущений не возникает.

Качество эйфории зависит от способа введения наркотика. Наиболее выражена она при внутривенном введении препарата. Характер эйфории меняется от внешнего вмешательства, он зависит от физического и психического состояния лиц, употребивших наркотик. Играть роль эмоциональный фон, соматическое состояние. При некоторых формах наркомании важное значение имеет установка на получаемый эффект (например, при гашишной и барбитуровой наркоманиях).

Клиника наркоманий (токсикоманий) представлена тремя основными синдромами:

1. Психическая зависимость.
2. Физическая зависимость.
3. Толерантность.

Психическая зависимость - это болезненное стремление непрерывно или периодически принимать наркотический или другой психоактивный препарат с тем, чтобы испытать определенные желаемые ощущения либо снять явления психического дискомфорта.

Психическая зависимость возникает во всех случаях систематического употребления наркотиков, но может развиваться и после однократного их приема. Она является самым сильным психологическим фактором, способствующим регулярному приему наркотиков или других психоактивных веществ, препятствует прекращению наркотизации, обуславливает возникновение рецидивов заболевания.

Психопатологически психическая зависимость представлена патологическим влечением к изменению своего состояния посредством наркотизации. Выделяют психическое (психологическое, obsessive) и компульсивное влечение.

Психическое влечение характеризуется постоянными мыслями о наркотике, которые нередко носят характер моноидеи, сопровождаются подъемом настроения, оживлением в предвкушении его приема, подавленностью, неудовлетворенностью в отсутствии наркотика. Поскольку мысли о наркотике часто носят навязчивый характер, это дало основание некоторым авторам (И.Н.Пятницкая, 1975, 1994) обозначить психическое влечение как obsessive. Психическое влечение может сопровождаться борьбой мотивов и частичной критикой, но может быть и неосознанным, проявляться в изменении настроения и поведения больных. В зависимости от вещества, которое является предметом злоупотребления, психическое влечение может быть постоянным, периодическим

или циклическим. Оно может актуализироваться под влиянием ситуационных или психогенных факторов.

Компульсивное влечение характеризуется неодолимым стремлением к наркотизации с тотальной охваченностью больного в его стремлении получить наркотик; может сопровождаться суженным сознанием, полным отсутствием критики, определяет поведение, поступки больных, мотивацию их действий. В апогее компульсивное влечение может характеризоваться психомоторным возбуждением. Специфичность симптоматики при этом виде влечения утрачивается. Клиническая картина оказывается общей для всех видов наркоманий. Утрачиваются индивидуальные личностные особенности больного. Поведение наркоманов оказывается сходным вне зависимости от индивидуальных преморбидных особенностей личности и социальных установок. Для компульсивного влечения характерны не только психопатологические, но и соматоневрологические нарушения: расширение зрачков, гипергидроз, сухость во рту, гиперрефлексия, тремор (Н.Г.Найденова, 1975).

Компульсивное влечение может проявляться:

1. вне интоксикации, а именно: а) в структуре абстинентного синдрома; б) в ремиссии, когда оно неизбежно ведет к рецидиву.

2. в интоксикации, когда на высоте опьянения у больных возникает неодолимое желание "добавить" наркотик ("догнаться" на жаргоне наркоманов). Этот вид компульсивного влечения наблюдается при некоторых формах наркоманий, например, при барбитуровой, эфедроновой и др. Компульсивное влечение в интоксикации нередко сопровождается утратой контроля и ведет к передозировкам.

И.Н.Пятницкая (1994) относит компульсивное влечение к проявлениям физической зависимости. Это не лишено оснований, поскольку компульсивное влечение может приобретать неодолимый характер, приближающийся к витальным чувствам, и, кроме того, оно наиболее выражено в период отмены наркотика, когда сформирован абстинентный синдром.

Физическая зависимость - это состояние перестройки всей функциональной деятельности организма в ответ на хроническое употребление наркотических или других психоактивных веществ. Проявляется выраженными физическими и психическими нарушениями, когда прием наркотика прекращается или когда его действие нейтрализуется специфическими антагонистами. Эти нарушения обозначаются как "синдром отмены", "синдром лишения" (withdrawal синдром), абстинентный синдром. Они облегчаются или полностью купируются новым введением данного наркотика либо вещества со сходным фармакологическим действием. Физическая зависимость является сильным фактором в подкреплении влияния психической зависимости на непрерывное использование наркотических препаратов или в возврате к употреблению после совершенной отмены.

Клинические проявления абстинентного синдрома при разных видах наркоманий и токсикоманий различны. Сроки формирования физической зависимости (абстинентного синдрома), как и его продолжитель-

ность, также различны при разных видах наркоманий и токсикомании и зависят еще и от темпа наркотизации, употребляемых доз, способа введения. Абстинентный синдром развивается не одновременно, а на протяжении определенного отрезка времени. При этом наблюдается определенная последовательность появления той или иной симптоматики, характерной для данного вида наркоманий.

Можно выделить острый период абстинентного синдрома, когда в наибольшей степени выражена и развернута вся симптоматика, характерная для данного вида наркомании (токсикомании), и отставленный период абстинентного синдрома или так называемый период "неустойчивого равновесия" (И.Н.Пятницкая, 1994), "постабстинентное состояние" (М.А.Винникова, 1999), когда на первый план выступают астенические, аффективные нарушения и расстройства поведения.

В ряде случаев вне приема наркотиков через несколько недель или даже месяцев после прекращения наркотизации у больных опишной наркоманией может появиться симптоматика, характерная для острого абстинентного синдрома. Это состояние обозначается как *псевдоабстиненция* или *"сухая" абстиненция*. Псевдоабстиненция обычно приводит к актуализации патологического влечения к наркотикам и способствует возникновению рецидивов.

Физическая зависимость (абстинентный синдром) развивается в процессе хронического употребления не всех наркотических средств.

Толерантность. Изменение толерантности

Под измененной толерантностью подразумевается состояние адаптации к наркотическим или другим одурманивающим веществам, характеризующееся уменьшенной реакцией на введение того же самого количества наркотика. Для достижения прежнего эффекта требуется более высокая доза вещества.

Через определенный промежуток времени после начала систематического употребления наркотиков первоначальная доза перестает оказывать желаемое действие, и больной вынужден повышать дозу. В дальнейшем и эта доза становится недостаточной, и возникает потребность в ее увеличении. Происходит *рост толерантности*. При этом организм наркомана может переносить дозы наркотика, значительно превышающие терапевтические и даже в отдельных случаях смертельные для здорового интактного человека. У опиоманов, например, толерантность может превышать физиологическую в 100-200 раз. Рост толерантности сопровождается подавлением защитных реакций (исчезновение рвоты, кашля и пр.). Повышение толерантности может проявляться как в увеличении разовых доз, так и в увеличении кратности приема наркотиков, когда последние начинают употребляться через более короткие промежутки времени.

Плато толерантности. На определенном этапе толерантность достигает своего максимума и на протяжении длительного отрезка времени остается постоянной. Больной в этот период принимает наивысшие для

него дозы наркотика. Дальнейшее увеличение доз уже не вызывает эйфории, но может привести к передозировкам.

Снижение толерантности. У больных с большой длительностью заболевания наступает период, когда они не могут переносить прежние высокие дозы наркотика и вынуждены снижать дозу. Эйфории уже нет, а увеличение дозы вызывает передозировку. В ряде случаев больные искусственно снижают дозу, чтобы легче переносить состояние абстиненции, если они решили прервать наркотизацию. Кроме того, после периода воздержания от наркотиков эйфорию вызывают более низкие дозы наркотических веществ (на жаргоне наркоманов это называется "омолодиться").

Перекрестная толерантность - толерантность, возникающая при приеме одного вещества, распространяется на другие препараты, которые больной ранее не принимал. Это наблюдается при сочетанном приеме двух и более психоактивных веществ. Наиболее ярким примером перекрестной толерантности являются случаи, когда больные хроническим алкоголизмом начинают злоупотреблять седативными препаратами, в частности барбитуратами или транквилизаторами. У них изначально наблюдается очень быстрый рост толерантности к седативным препаратам. Иногда изначально больные хроническим алкоголизмом могут переносить более высокие дозы барбитуратов и транквилизаторов, чем интактные лица, не страдающие алкоголизмом.

Развитие наркотической зависимости определяется четырьмя факторами:

- 1) личностной характеристикой больных;
- 2) индивидуальными ощущениями, получаемыми при употреблении одурманивающего вещества;
- 3) социо-культурными особенностями;
- 4) фармакодинамическими особенностями употребляемых препаратов.

Течение наркоманий (токсикоманий) имеет некоторые общие закономерности. Формированию зависимости предшествует этап эпизодического приема психоактивных веществ, которые употребляются от случая к случаю. Определенного ритма наркотизации в этот период нет. Нет и роста толерантности. Что касается психической зависимости, то она может формироваться и по прошествии определенного промежутка времени после начала эпизодического приема наркотиков, а в ряде случаев она формируется уже после первых проб и способствует продолжению наркотизации.

В дальнейшем вырабатывается четкий ритм наркотизации, наротики начинают употреблять регулярно. Начинает расти толерантность. Однако физическая зависимость еще не сформирована. В этот период можно говорить о начальной (1-й) стадии наркомании.

При продолжении наркотизации продолжает расти толерантность, формируется физическая зависимость. К этому периоду толерантность достигает максимальных пределов, наблюдается плато толерантности. В этой фазе меняется качество эйфории. Наступает развернутая (2-я) стадия заболевания.

При длительной наркотизации больные не переносят прежних высоких доз наркотика. Толерантность снижается. Эйфории как таковой нет. Введение наркотика только поддерживает организм в более или менее комфортном состоянии. Изменяется характер абстинентного синдрома. В наибольшей степени выражены сомато-неврологические расстройства. Это конечная (3-я) стадия наркомании.

Следует, однако, подчеркнуть, что такое четкое разделение на стадии возможно не при всех формах наркоманий и токсикомании. Даже при опийной и барбитуровой наркоманиях, при которых эти стадии были выделены (Г.В. Морозов, Н.И. Боголепов, 1984; И.Н. Пятницкая, 1994), не всегда представляется возможность их четкого разграничения.

///. Клинические формы наркомании и токсикомании

Опийная наркомания (F11)

Опиаты относятся к классу наркотических анальгетиков, включают обширную группу фармакологических препаратов, получаемых из различных разновидностей снотворного мака (*Paraver somniferum*) и других сортов мака, а также синтетическим путем.

Действующим началом опия являются алкалоиды, составляющие по весу около 25%, а наркотическим действием обладает фенантроновая группа алкалоидов, от количества которых зависят наркогенные свойства разных сортов мака.

К наркотикам опийной (морфинной) группы относятся следующие препараты:

1. *Натуральные:*

- опий-сырец, подсушенный млечный сок снотворного мака; в пересчете на абсолютно сухое вещество содержит 10-11% морфина и 1% кодеина;
- омнопон (пантопон) - смесь гидрохлоридов алкалоидов опия, из которых 50% - морфин;
- чистые алкалоиды опия: морфин, кодеин, другие алкалоиды фенантроновой группы;
- маковая соломка (зрелые, высушенные, освобожденные от семян, разломанные коробочки с остатком плодоножек). Используются в сухом виде, в виде отваров или после специальной химической обработки.

2. *Синтетические:*

- промедол (тримеперидин);
- метадон;
- лидол.

3. *Полусинтетические:*

- героин (диацетилморфин).

Полусинтетические соединения получают путем химического видоизменения молекулы морфина; синтетические - путем полного химического синтеза. Большинство синтетических соединений получено по принципу упрощения структуры природного препарата - морфина. При этом, однако, сохраняются некоторые структурные элементы его молекулы.

Опий известен человечеству с древнейших времен. Об этом свидетельствуют упоминания о его целебных (снотворных, успокаивающих, обезболивающих) свойствах. Гиппократ употреблял опий в качестве лечебного средства. Письменные свидетельства использования опия в медицине датируются примерно 350 годами до нашей эры и принадлежат Теофрасту. Родиной опия считают Малую Азию. Оттуда культура и применение опия распространилось в Грецию. В 6-7 веках нашей эры стал известен египетский опий. В 7-8 веках, благодаря арабам, применение опия распространилось в Иране, Индии, Китае. В Европе введение опия в медицину приписывают Парацельсу (XVI век), который приготовил из опия настойку, названную им "лауданум" и применял ее при самых различных расстройствах (И.Н.Пятницкая, 1975).

О наркотическом действии опия также было известно еще с древности. Первыми фактами одурманивания им человека были эпизоды случайного вдыхания дыма при сжигании растительных веществ, содержащих опийный мак. Об этом можно найти упоминания у Геродота (V век до н.э.). Другим путем ознакомления с наркотическим действием опия было жевание и прием в пищу растительных веществ, содержащих опийный мак.

В 1806 году немецким аптекарем Зертюрнером (T.W.A.Sertürner) был выделен в чистом виде первый фенантреновый алкалоид морфин, в 1832 году Р.Робике (R.T.Hobiquet) - кодеин, которые вначале употреблялись с лечебной целью.

Появление и распространение морфинной наркомании связано с введением в медицинскую практику подкожных инъекций и, особенно, шприца Праваца (Ch.G.Pravaz, 1864). В 1871 году появилась первая работа о морфинизме Лера (K.Laehr) "О злоупотреблении инъекциями морфина", где проводится сравнение между морфинизмом и алкоголизмом. В 1874 году английский химик К.Р.Райт (K.R.Wright) синтезировал из морфина героин, который также вначале применялся в качестве лечебного средства. Так, более 100 лет назад немецкая фармацевтическая фирма «Байер АГ» выбросила на рынок «чудодейственное средство от кашля» под названием «героин». Фармацевты считали, что у нового лекарства полностью отсутствуют какие-либо побочные действия и к нему нет противопоказаний. Об этом сообщалось в рекламных листовках. Героин - в виде сиропа или пилюль - врачи прописывали при гриппе и сердечных жалобах, болезнях желудочного тракта и обширном склерозе. При лечении гинекологических заболеваний были популярны тампоны, пропитанные этим препаратом. Более универсального средства лечения, казалось, вообще не существует. В первые 15 лет была произведена тонна чистого героина, который, как и предполагали его создатели, завоевывал мир. Лишь в начале XX века стало известно о наркотическом действии героина, во много раз превышающем действие морфина. Уже в 1910 году удалось доказать, что весь успех лекарства заключается в первую очередь на его «эйфоризирующих и болеутоляющих свойствах». Это были именно те качества, благодаря которым героин довольно скоро стал популярным наркотиком.

В 1920 году Лига Наций учредила специальную международную комиссию по контролю над международной торговлей легальным героином и его многочисленными модификациями, выпускаемыми под другими названиями. По требованию США было введено сертифицирование импорта-экспорта, а также заключены два Женевских «Соглашения о морфии». Однако героин и морфий продолжали продаваться по нелегальным каналам.

После войны в повседневной медицинской практике препарат свое значение практически утратил. К концу 1954 года Федеральная опиумная служба Германии изъяла лицензии у последних производителей героина. Однако пятью годами позже он все еще описывался в специальной литературе как медикамент от кашля и обезболивающее средство - в популярном учебнике Р.Франка «Современная терапия». Окончательно федеральные власти Германии запретили его аптечную продажу по рецептам лишь в 1971 году. В нашей стране производство героина было запрещено в 1954 г., и в том же году он был исключен из фармакопеи.

Наркогенные свойства кодеина стали широко известны лишь в 30-х годах XX столетия, хотя первое упоминание о возможности привыкания к нему появилось в 1905 году (Pelz).

Наркотический эффект всех препаратов опия очень близок, он различается по силе, интенсивности и клиническим проявлениям абстинентного синдрома, темпам формирования наркомании. Имеются некоторые особенности эйфории. Действие всех препаратов имеет морфиноподобный эффект. Морфин является главным фенантроновым алкалоидом опия, определяющим его анальгезирующий и эйфоризирующий эффекты. В связи с этим злоупотребление различными препаратами опия часто называют морфинным типом наркомании.

Нейрохимический механизм действия морфина сводится к угнетающему действию его на гидролиз ацетилхолина и выделение его из нервных окончаний (М.Д. Мошковский, 1988). Установлено, что морфин обладает антисеротониновой активностью. Нейрофизиологические исследования свидетельствуют об угнетении морфином и другими препаратами опия таламических центров болевой чувствительности и блокировании передачи болевых импульсов к коре головного мозга. В 70-х годах нашего столетия были проведены исследования, благодаря которым получены важные сведения о действии опиатов на рецепторы мозга (С.В. Pert, S.N. Snyder, 1973; S.N. Snyder, 1975). Установлено наличие в мозге специфических опиатных рецепторов, максимальное количество которых ассоциируется с областями лимбической системы. Были выделены также эндогенные лиганды опиатных рецепторов - эндорфины, энкефалины, которые связываясь с этими рецепторами, оказывают анальгетическое действие. Связывание морфина с рецепторами обеспечивается тем, что определенная часть его молекулы имеет структурное сходство с частью молекул эндорфинов и энкефалинов. Таким образом, морфин, так же, как и другие опиаты, при введении в организм взаимодействует с теми же рецепторами, которые предназначены для

связывания эндогенных соединений - эндорфинов и энкефалинов, и этим обусловлено его анальгетическое действие.

Морфин метаболизируется в печени. Выводится из организма в конъюгированной форме в основном почками. Небольшое количество выделяется пищеварительным трактом. В тканях не накапливается, через 24 часа после введения практически не обнаруживается.

Препараты опия применяются путем курения, вдыхания, внутрь, а также парентерально. Такие препараты, как морфий, омнопон, промедол, вводятся преимущественно внутривенно. Внутривенно вводятся и кустарные препараты, приготовленные из химически обработанной маковой соломки. Героин вводится внутривенно и употребляется путем вдыхания. Кодеин употребляется внутрь.

Наиболее наркогенным препаратом является героин. Считается, что его наркогенный эффект в 4-5 раз выше морфинного. Некоторые самодельные препараты, приготовленные из химически обработанной маковой соломки или опия-сырца, имеют героиноподобный эффект.

Морфинизм, опиийная наркомания является наиболее распространенной формой наркомании и наиболее изучена. Описание клиники морфинной (опийной) наркомании можно найти во многих монографиях и руководствах, в том числе отечественных (О.Е.Рыбаков, 1917; В.П.Осипов, 1932; В.А.Горовой-Шалтан, 1942; М.О.Гуревич и М.Я.Серейский, 1949; И.В.Стрельчук, 1949, 1956; В.В.Бориневич, 1963; И.Н.Пятницкая, 1975, 1994; Г.В.Морозов, Н.Н.Боголепов, 1984, А.В.Погосов, П.К.Мустафетова, 1998).

Отличительной чертой зависимости, возникающей при употреблении препаратов опия и морфиноподобных веществ, является то, что она может возникать при использовании малых доз препаратов - тех, которые применяются в ряде случаев для терапевтических целей. Разовое введение в интактный организм 1 мл 1% раствора морфина или самодельного препарата с морфиноподобным действием может вызвать эйфорию.

По самоописаниям больных, эйфория при приеме опиатов проходит две фазы действия. Первая фаза начинается сразу же после введения препарата, когда больные ощущают как бы теплую волну, которая поднимается вверх от живота к голове. В голове ощущается легкий приятный безболезненный толчок или удар. Отсюда жаргонное название этой фазы эйфории - "удар" или "приход". У большинства больных "приход" сопровождается приятным зудом кончика носа, подбородка, лба. Они испытывают состояние особого блаженства, радости, веселого, радостного настроения, легкости течения мыслей. Все плохое мгновенно улетучивается, отступает на второй план.

При вдыхании порошка героина, в отличие от его внутривенного введения, "приход" отсутствует.

При приеме кодеина "приход" нерезко выражен, сопровождается отечностью лица и сильным зудом лица, кожи за ушами, шеи, верхней части туловища и спины (А.Р.Тадтаев, 1971; И.Н.Пятницкая, 1994). Этот зуд очень приятен, продолжается он и во второй фазе действия наркотика.

Первая фаза эйфории длится от 40 секунд до 1-3 минут.

Затем наступает вторая ее фаза (на жаргоне наркоманов - "волокуша", "таска", "кайф"). Это собственно состояние эйфории, в структуре которой основными переживаниями являются радость, восторг, легкость и другие ощущения, которые больные с трудом передают словами. Мысли о неприятном уходят, теряя свою актуальность, все плохое отодвигается, имеющиеся проблемы перестают существовать. Течение мыслей ускоряется. Возникает приятная истома, покой, расслабленность, быстрая смена приятных представлений, грезоподобных переживаний, которые бывают чрезвычайно образны. Грезы быстро сменяют одна другую. Состояние сознания сноподобное. Внешне больные выглядят вялыми, заторможенными, малоподвижными. В дальнейшем наступает сон, который длится 2-3 часа. Сон поверхностный, легко прерывается внешними раздражителями. При пробуждении - сниженное настроение с дисфорией и общим психическим дискомфортом. При использовании самодельных препаратов, приготовленных путем химической обработки опия-сырца, во второй фазе эйфории грезоподобных переживаний обычно не наблюдается. Отмечается в основном стимулирующий эффект. Больные становятся возбужденными, оживленными, громко смеются, жестикулируют, не сидят на одном месте. Применение кодеина также оказывает стимулирующий эффект.

При внутривенном введении героина вторая фаза интоксикации на начальных этапах, также, как и при употреблении морфина, сопровождается выраженной седацией, расслабленностью, мышечной релаксацией, чувством общего покоя, безмятежности (на жаргоне наркоманов это называется "зависание"). При этом замедляется чувство времени, отмечается безразличие к окружающему, отрешенность, желание принять лежачее положение. При употреблении героина вторая фаза интоксикации несколько короче, чем при употреблении кустарных препаратов, приготовленных из опия-сырца.

Объективно для острой опиной интоксикации характерна следующая симптоматика: узкие (почти точечные) зрачки, бледность, сухость кожных покровов, повышение, затем понижение артериального давления, урежение сердечного ритма, повышение сухожильных рефлексов, угнетение дыхания, сниженная моторная активность кишечника с запорами. Настроение благодушное. Ускоренная речь и ускоренная смена ассоциаций. Критика к своему поведению и высказываниям снижена. В ряде случаев, особенно при введении химически приготовленных самодельных препаратов, может наблюдаться психомоторное возбуждение, напоминающее алкогольное опьянение.

При передозировке опиатов наблюдается сноподобное состояние, может быть выраженное возбуждение, сопровождающееся сухостью в полости рта, чувством жара, резкой слабостью. Нарушается деятельность сердечно-сосудистой системы.

При регулярном употреблении опиатов возникает выраженная психическая и физическая зависимость с тяжелыми явлениями при отмене наркотиков (абстинентный синдром).

Сроки формирования заболевания зависят от наркогенности применяемого препарата, способа его введения. Более короткий срок формирования зависимости - при внутривенном введении. Наиболее наркогенным препаратом является героин, вводимый внутривенно. При его введении становление наркомании наблюдается уже через 3-5 инъекций, при введении морфина - через 10-15 инъекций. Очень быстро формируется зависимость при введении препаратов, приготовленных путем химической обработки сухой маковой соломки или опия-сырца.

После первого введения наркотиков в одной трети случаев у больных отмечаются неприятные ощущения. Наиболее часто - это тошнота и рвота, реже - головокружения и головные боли, чувство жара или озноба. Несмотря на это, больные на следующий день или через несколько дней повторно вводят наркотики. Нередко, наряду с указанными неприятными ощущениями, больные одновременно испытывают и эйфорию, и именно это заставляет их повторно вводить наркотики.

Вначале идет этап эпизодического введения препарата, когда больные наркотируются от случая к случаю и не повышают дозу. Продолжительность этого этапа очень варьирует - от 2 недель до 2 месяцев, что зависит от вида наркотика, доступа к нему и способа его введения. В среднем он продолжается 1,5-2 месяца. В отдельных случаях (особенно, если нет доступа к наркотикам) он может длиться до 6 и даже до 12 месяцев. В то же время, больные нередко сразу же начинают регулярно вводить наркотики. В этих случаях наблюдается быстрое формирование всех основных симптомов наркомании. Как уже отмечалось, психическая зависимость может возникать при первом употреблении даже терапевтических доз наркотика. А возникновение влечения, психической зависимости ведет к регулярному приему препарата. Г.В. Морозов, Н.Н. Боголепов (1984) считают, что имеется известный параллелизм между интенсивностью первично возникшей морфинной эйфории и интенсивностью синдрома психической зависимости от него.

С формированием синдрома психической зависимости прием опиатов становится регулярным. Частота его введения определяется индивидуальными личностными особенностями больных, возможностью достать наркотик. Очень быстро при повторных введениях прежних доз опиатов эйфоризирующий их эффект снижается, и для достижения прежнего эффекта больные вынуждены вводить наркотик более часто и увеличивать дозу, т.е. начинает расти толерантность. Рост толерантности отмечается обычно через 2 недели - 1,5 месяца после начала систематического приема опиатов. Уже на этом этапе все мысли больных, все их интересы сосредоточены на наркотике. Производственные, семейные и все прочие жизненные проблемы отступают на второй план. Вся жизнь больных подчиняется только одному: поискам наркотика и возможности его введения.

В отсутствие наркотика или в перерыве между его введениями больные испытывают неудовлетворенность, сниженное настроение, состояние психического дискомфорта, которое исчезает сразу же после введения.

дения опиатов. В этот период физическая зависимость (абстинентный синдром) может быть еще не сформирована, сохраняется физиологическое действие наркотика: уменьшение количества мочи, задержка стула, отсутствие кашлевого рефлекса. Этот период соответствует выделяемой некоторыми авторами начальной (Г.В.Морозов, Н.Н.Боголепов, 1984; Э.А.Бабаян, М.Х.Гонопольский, 1987) или первой (И.Н.Пятницкая, 1975, 1994) стадии наркомании.

Физическая зависимость формируется примерно через 3 недели - 1,5 месяца после начала систематического ведения наркотиков. К этому времени выражено патологическое влечение к наркотику, выработан определенный, свойственный данному больному ритм наркотизации. Толерантность достигает максимальных цифр. Больной может переносить дозы опиатов, в 200-300 раз превышающие терапевтические. Если летальные дозы чистого вещества морфина составляют 0,2-0,3 г, то наркоманы могут употреблять суточные дозы, равные 2-3 и даже 5г сухого вещества морфина. Описаны случаи, когда дневная доза морфина достигала 12 и даже 14 г морфина (И.В.Стрельчук, 1949). Обычно больные четко знают свои наивысшие разовые и суточные дозы, но у неопытных наркоманов могут быть передозировки. Надо отметить, что при перерыве в наркотизации толерантность снижается и уже значительно меньшая доза наркотика может вызвать прежний эффект, а употребление прежней обычной дозы ведет к передозировке.

В этот период изменяется эйфория. Интенсивность ее уже не такая, как вначале. В частности, значительно менее выражена первая фаза эйфории - "приход". Сначала увеличением дозы удается вызвать прежний эффект. В дальнейшем и на самых высоких дозах он не достигается. Начинает преобладать стимулирующий эффект эйфории. При введении самодельных препаратов, приготовленных путем химической обработки наркотического сырья, и в этой стадии стимулирующий эффект остается, но уменьшается выраженность "прихода", укорачивается действие наркотика. Больные вынуждены увеличивать частоту введения препарата. Для пролонгирования его действия нередко больные добавляют димедрол или транквилизаторы. Многие больные отмечают в этот период повышение работоспособности, считают, что они способны работать только под действием наркотика. Исчезает физиологическое действие опиатов. В частности, у больных восстанавливается диурез и стул, появляется кашель. Формируется абстинентный синдром.

Почти все исследователи считают формирование абстинентного синдрома, наряду с синдромом психической зависимости и измененной толерантностью, признаком "хронической", "развернутой" или 2-ой стадии наркомании, по терминологии разных авторов (И.В.Стрельчук, 1949, 1956; И.Г.Ураков, А.А.Колесников, 1979; И.Н.Пятницкая, 1975, 1994; Г.В.Морозов, Н.Н.Боголепов, 1984; K H.Vogel, H.Isbell, 1949; H.Isbell, 1961). Возникновение абстинентного синдрома при опийной наркомании свидетельствует о формировании качественно нового этапа заболевания. По мнению Г.В.Морозова и Н.Н.Боголепова (1984), динамика

сформированного абстинентного синдрома, соотношенная с динамикой других клинических проявлений наркомании, способствует прогностической оценке заболевания в каждом индивидуальном случае.

Клиника абстинентного синдрома при злоупотреблении опиатами очень характерна. Она проявляется сомато-вегетативными и психопатологическими расстройствами, в том числе своеобразными аффективными нарушениями. Явления абстиненции начинают развиваться в пределах нескольких часов после принятия последней дозы, в период, когда должна быть принята очередная доза по установившейся у больного схеме; они достигают своего пика через 36-72 часа; наиболее острые проявления абстинентного синдрома исчезают обычно в течение 10 дней, однако резидуальные явления сохраняются намного дольше.

Уже через 6-8 часов после отнятия наркотика у больных появляются напряженность, общая неудовлетворенность, тревога, раздражительность, дисфория, недомогание, физическая слабость. Ранними признаками опийного абстинентного синдрома являются зевота, слезотечение, насморк с чиханием, зуд в носу и носоглотке, ощущение закладывания носа, а также повышенная перистальтика кишечника. Если абстинентный синдром возникает у больных впервые, они нередко принимают это состояние за респираторное заболевание, особенно в тех случаях, когда абстинентные явления этими симптомами и ограничиваются (это наблюдается при небольшом сроке наркотизации и относительно невысоких дозах). К ранним признакам опийной абстиненции относятся также расширение зрачков, тахикардия, тремор, "горячие приливы", снижение аппетита вплоть до полной анорексии, отвращение к табачному дыму, нарушения сна, чувство усталости, слабости. Сон становится поверхностным, прерывистым, с частыми пробуждениями, сновидениями "наркотического содержания". Если абстинентный синдром развивается к вечеру, больные не спят ночь. Затем к вышеописанным явлениям присоединяются озноб, гусиная кожа, повышенная потливость, ощущения некоторого неудобства в мышцах шеи, ног, рук. И.Н.Пятницкая (1975) описывает появление в этот период болей в межчелюстных суставах и жевательных мышцах, усиливающихся в начале еды или при мыслях о еде. Она считает боли в межчелюстных суставах одним из характерных ранних признаков опийного абстинентного синдрома. К концу вторых суток лишения наркотика все симптомы усиливаются, и к концу вторых - началу третьих суток появляется симптоматика, которая обусловила название абстиненции на жаргоне наркоманов: "ломка". Появляются боли в мышцах рук, ног, спины, поясницы, боли в животе. Больные характеризуют эти боли такими словами, как "крутит", "сводит", "выкручивает" и т.д. Эти боли очень мучительны для больных и определяют их общее состояние. В этот период усиливается тревога, беспокойство, отмечается сниженное настроение с выраженной дисфорией, чувством безнадежности, бесперспективности, непреодолимым (компульсивным) влечением к наркотику. Мысли сосредоточены только вокруг наркотика, "только бы уколоться". Больные очень беспокойны, мечутся, стонут, не могут найти себе места. На 3-4

сутки появляются диспепсические расстройства, тоже крайне мучительные. Наблюдаются боли в животе, преимущественно в кишечнике, частый жидкий стул - до 10-15 раз в сутки с тенезмами, иногда с примесью крови, нередко рвота. На высоте абстинентного синдрома отмечается субфебрильная температура, умеренная гипертензия, тахикардия. На протяжении всего острого периода абстиненции выражены нарушения сна, вплоть до полной агрипнии. Состояние может значительно ухудшаться в связи с присоединением соматических заболеваний. Психопатологическая симптоматика проявляется в своеобразных аффективных расстройствах. Настроение дисфорично-угрюмое, с раздражительностью, гневливостью, тревогой. Часты аутоагрессивные действия. Чаще всего больные наносят себе на высоте абстиненции самопорезы в области предплечий. При виде крови у них спадает напряжение, и они успокаиваются. Для больных наркоманиями, в том числе и опийных наркоманов, характерно наличие множественных рубцов на предплечьях после нанесения себе самоповреждений. Но могут наблюдаться и истинные суицидальные попытки. По мнению многих авторов, риск суицидального поведения у больных опийной наркоманией значительно выше, чем в общей популяции. Нередко во время абстиненции больные бывают агрессивны.

Апогей абстинентного синдрома - 3-5 сутки. Именно в этот период вся его симптоматика достигает своего наивысшего развития. Длительность существования абстинентного синдрома варьирует у отдельных больных и определяется длительностью наркотизации, дозами опиатов и рядом преобладающих факторов, в том числе установкой на отказ или продолжение приема наркотиков. В среднем продолжительность абстиненции - 2 недели, но может быть и дольше. При этом сохраняется обратная последовательность в исчезновении симптоматики: сначала прекращаются диспепсические явления, потом болевые ощущения. Нарушения сна, пониженное настроение, влечение к наркотику сохраняются дольше. В апогее абстиненции больные, вводившие наркотики внутривенно, нередко испытывают сильный зуд в области вен, просят, чтобы им сделали любые внутривенные вливания.

При употреблении самодельных препаратов опийной группы абстинентный синдром имеет ряд характерных особенностей. Все его проявления нарастают лавинообразно и достигают пика своей интенсивности уже к концу вторых суток от момента последней инъекции наркотика. Диспепсические расстройства и болевой синдром появляются практически одновременно с ознобом, насморком, потливостью. Боли выражены как в кишечнике, так и в желудке, стул учащается до 8-10 раз в сутки, сопровождается тенезмами. Необходимо отметить, что частое чихание и зевота не характерны при употреблении самодельно приготовленных растворов опия, а такой симптом, как боли в мышцах, возникает одновременно с другими симптомами, крайне интенсивен по силе проявления и часто сочетается с выкручивающими болями в крупных суставах. В некоторых случаях боли в суставах являются преобладающими в клинической картине. Обращает на себя внимание значительно большая выраженность

психопатологических расстройств в структуре абстинентного синдрома. Через 7-8 часов после последней инъекции наркотика вместе с чувством дискомфорта, напряженностью появляется выраженная тревога, которая нарастает в течение первых суток. К этому времени возникает дисфорический аффект, выраженный в разной степени: от некоторого недовольства до злобности, агрессивности, определяющих все поведение больных в эти дни. Влечение к наркотику крайне выражено и с первых же дней носит компульсивный характер. Расстройства сна продолжаются до 20-30 дней, иногда достигают степени полной бессонницы, изнуряют больных, усугубляя психопатологические проявления.

В сомато-неврологическом статусе в период абстиненции также отмечается ряд особенностей: выражена тахикардия при нормальном или пониженном АД; больные часто жалуются на боли в пояснице; симптом Пастернацкого бывает положительным, в анализах мочи часто отмечается умеренная протеинурия и лейкоцитоз.

При неврологическом обследовании в первые трое суток обращает на себя внимание угнетение или отсутствие, а в последующие 4-5 суток - усиление сухожильных и периостальных рефлексов, положительный симптом Маринеско-Радовичи. Отмечаются горизонтальный нистагм, нарушения конвергенции и длительное снижение реакции зрачков на свет. Брюшные рефлексы лабильны, характерен мелкий тремор пальцев вытянутых рук.

Необходимо отметить, что при лавинообразном нарастании и большей выраженности проявлений, общая продолжительность острого периода абстинентного синдрома при употреблении самодельных наркотиков несколько меньшая (в среднем около 10 дней).

Что касается порядка исчезновения симптомов, то здесь также имеют свои особенности: быстрее исчезают расстройства стула и боли в кишечнике, восстанавливается аппетит, уменьшаются приступы приливов жара. В то же время такой симптом, как "гусиная кожа", продолжает оставаться в течение длительного периода времени. Боли в мышцах и суставах уменьшаются к 5-6 дню; примерно с этого же времени отмечается четкий волнообразный ритм их интенсивности: усиление в вечерние часы и ослабление в дневные. Полностью при отсутствии лечения данный симптом редуцируется на 11-12 сутки.

При героиновой наркомании вегетативные нарушения в структуре абстинентного синдрома, а именно потливость, слезотечение, расстройства моторики желудочно-кишечного тракта, менее выражены. Преобладают алгические и психопатологические нарушения.

После исчезновения острых явлений абстинентного синдрома наблюдается состояние, которое квалифицируется как "состояние неустойчивого равновесия" (И.Н.Пятницкая, 1994), "отставленные проявления абстинентного синдрома" (М.Л.Рохлина, Л.Н.Благов, В.В.Новак, 1993; Л.Н.Благов, 1994), "постабстинентное состояние" (М.А.Винникова, 1999; Н.Н.Иванец, М.А.Винникова, 2000). В этот период на первый план выступают психопатологические расстройства, являющиеся нередко кли-

ническим оформлением патологического влечения к наркотику. Наблюдаются пониженное настроение, дисфория, ощущения психического дискомфорта, астения, нарушения сна. Актуализация влечения к наркотику отражается на поведении больных. Они становятся дисфоричными, злобными, требуют под любым предлогом выписки, дезорганизуют работу в отделении (если они находятся в стационаре). По незначительному поводу у них еще больше снижается настроение, возникают суицидальные тенденции, что требует своевременных адекватных терапевтических мероприятий. В это время часты спонтанные рецидивы заболевания.

Отличительной чертой постабстинентного состояния при героиновой наркомании является преобладание дисфорической депрессии, тревожной или анергией, астенией, апатией, сопровождающейся неврозоподобными и вегетосоматическими проявлениями и инвертированными суточными колебаниями: к вечеру состояние хуже, чем утром (М.Л.Рохлина, 1998; Н.Н.Иванец, М.А.Винникова, 2000). Поданным А.В.Карпеца (1999) в постабстинентном состоянии доминируют тревожно-ипохондрические и истероформные расстройства. Аффективную патологию сопровождают вегетативные нарушения: усиление блеска глаз, расширение зрачков, бледность кожных покровов, тахикардия, учащение дыхания, склонность к запорам, сухость кожных покровов. Вслед за выравниванием вегетативных расстройств наблюдается улучшение эмоционального фона и дезактуализация патологического влечения к наркотику. Выявляется корреляционная связь между преморбидными характерологическими особенностями больных и клиническими проявлениями постабстинентного состояния, преобладание в его структуре поведенческих, аффективных или инсомнических расстройств (Н.Н.Иванец, М.А.Винникова, 2000). Постабстинентное состояние может продолжаться от 2 до 5 недель после исчезновения острой симптоматики. В это время часты спонтанные рецидивы заболевания.

Продолжительность II (развернутой, хронической) стадии заболевания различна, что зависит от наркогенности вводимого наркотика, доз, метода введения, в среднем она составляет 5-10 лет. Затем наступает поздняя, или III стадия заболевания. В поздней стадии значительно изменяется действие наркотика. Эйфорический эффект значительно уменьшается, а иногда полностью исчезает. Наркотики вводятся больными только для поддержания работоспособности тонуса, нормального настроения, для предотвращения развития абстинентного синдрома.

Дозы наркотиков уже не повышаются, а зачастую - снижаются. При введении прежней высокой дозы у больных наблюдается вялость, слабость. Меняется характер абстинентного синдрома. Все симптомы абстиненции менее интенсивны. В меньшей степени выражены чихание, насморк, слезотечение, мышечные боли. Нередко больные ощущают лишь мышечный дискомфорт. С другой стороны, абстинентный синдром сопровождается более выраженными нарушениями со стороны отдельных систем и органов, в первую очередь сердечно-сосудистой системы. Артериальное давление падает, вплоть до развития коллаптоид-

ных состояний. Выражены вялость, слабость, брадикардия. Таким образом, состояние абстиненции может стать состоянием, опасным для жизни. У больных постоянно сохраняется пониженный фон настроения. Очень часты суицидальные мысли. Продолжительность абстиненции достигает 5-6 недель. Но и по прошествии нескольких месяцев у больных сохраняется вялость, слабость, общее недомогание. Работоспособность снижена. Наблюдаются отчетливые колебания настроения. Все время выражено влечение к наркотикам.

Во время ремиссии у больных может возникать ложная или отставленная абстиненция - "**псевдоабстиненция**", впервые описанная И.В.Стрельчуком (1949). Проявления ее в основном такие же, как и при обычной абстиненции, но выраженность всех явлений меньшая. Ложная абстиненция может быть причиной рецидивов. Иногда псевдоабстиненция проявляется атипично - только в виде разных астенических состояний или беспричинных расстройств настроения, которые купируются теми же способами, что и типичная абстиненция.

В результате длительного употребления препаратов опийной группы у больных возникают нарушения как в соматической сфере, так и в психической деятельности. Последнее, в свою очередь, ведет к различным негативным социальным последствиям. Часть нарушений подвергается обратному развитию и полностью редуцируется после прекращения приема опиатов, другие оказываются более стойкими и наблюдаются даже после длительного воздержания.

Внешний вид опийных наркоманов, особенно при длительном периоде наркотизации, достаточно характерен. Больные выглядят старше своего возраста. Кожные покровы сухие, бледные, с характерным желтушным оттенком, какой бывает у больных с заболеваниями печени. Многочисленные морщины на лице. Раннее полысение. Волосы становятся тусклыми, ломкими, теряют свой блеск. Ногти также становятся ломкими. Очень характерно разрушение зубов: кариес и выпадение зубов. Через 5-7 лет наркотизации у больных, находящихся еще во II стадии заболевания, практически нет зубов. Типичны изменения вен после многочисленных инъекций. (Это, кстати, является важным дифференциально-диагностическим признаком.) Вены утолщены в виде толстых жгутов, по ходу которых отмечается снижение чувствительности. Происходит заращение русла вен. Наблюдается постепенное падение веса, а при длительной наркотизации - выраженное истощение больных. В литературе, как в научной, так и в художественной, имеются яркие описания кахексии морфинистов. Дефицит веса может достигать 7-10 кг и более. Часты флебиты - воспалительные изменения вен после многочисленных инъекций. По ходу вен наблюдается нередко многочисленные рубцы после нагноения и абсцессов. Особенно часто отмечаются и наиболее грубыми являются изменения вен при употреблении самодельных опийных препаратов.

На поздних этапах опийной наркомании наблюдаются **изменения со стороны внутренних органов** - сердечно-сосудистой, дыхательной систем, печени, нервной системы. Большинство авторов считает эти по-

ражения неспецифическими и обратимыми (В.В.Бориневич, 1963; Н.Н.Боголепов, Г.В.Морозов, 1984). Со стороны органов дыхания в качестве стойких последствий хронической интоксикации опиум следует отметить эмфизему легких, главным образом у курильщиков. В абстиненции часто наблюдаются нарушения ритма дыхания, внезапно наступающие состояния одышки, неравномерность в глубине дыхательных движений. У больных наблюдаются также частые пневмонии. Описаны гепатиты, гломерулонефриты, полиневриты.

Характерны изменения психики. На начальных этапах заболевания наблюдаются астенические расстройства. Больные трудоспособны только после ведения наркотиков. На поздних этапах они становятся нетрудоспособными, у них отмечаются вялость, слабость, падение энергетического потенциала, астения и анергия. Вопрос о наличии интеллектуально-мнестического снижения у больных опийной наркоманией остается спорным. Однако еще Э.Крепелин писал, что у морфинистов память часто становится неточной; продуктивность умственной работы, особенно же творческая энергия, понижается и может еще поддерживаться на некоторой высоте лишь под непосредственным влиянием морфия, утомляемость увеличивается. Больные совершенно неспособны к планомерной деятельности. Однако значительного снижения интеллекта, деменции у больных с чистыми морфинными наркоманиями, по-видимому, не наблюдается. У больных, употребляющих химически обработанные препараты опия, интеллектуальные нарушения выражены достаточно отчетливо. Помимо описанных выше расстройств, у них наблюдаются нарушения памяти, в частности запоминания.

У больных опийной наркоманией выражены аффективные колебания. Общий фон настроения вне наркотизации депрессивный. Кроме того, постепенно формируется аффективная лабильность, повышенная чувствительность ко всякого рода психогенным моментам, даже незначительным, больные повышено чувствительны к боли.

Постепенно нарастают изменения личности. Снижается уровень интересов. Все интересы сосредоточены только на наркотиках, направлены на их добывание. Наблюдается общее эмоциональное огрубение, лживость, отсутствие чувства стыда. Больные становятся равнодушными к близким людям и даже к своему собственному благополучию. Их не волнует ни потеря работы, семьи, ни забота о собственном теле. Одновременно с этим заметнее становятся указанные выше нарушения в интеллектуальной сфере. Следует отметить, что при развитии психопатоподобных изменений индивидуальные личностные характеристики сглаживаются, нивелируются, и больные становятся все больше похожими друг на друга, т.е. формируется своеобразный дефект. Этот дефект, характеризующийся эмоциональным огрубением, морально-этическим снижением, снижением энергетического потенциала, некоторые старые авторы сравнивали с шизофреноподобным (М.Я.Серейский, 1925; С.Г.Жислин, 1926; М.П.Кутаний, 1929). Следует, однако, подчеркнуть, что многие наблюдающиеся у больных опийными наркоманиями

расстройства являются обратимыми и исчезают при длительном воздержании от наркотиков. Например, Г.В.Морозов и Н.Н.Боголепов (1984) отмечают, что даже в III стадии морфинной наркомании ряд больных сохраняют способность выполнять довольно высококвалифицированную работу. Наиболее грубые изменения личности наблюдаются у больных, употребляющих химически обработанные препараты опия.

А.В.Логосов, П.К.Мустафетова (1998) описали кокнарковую наркоманию, возникающую на почве культурально-этнических традиций у жителей Азии. Кокнар представляет собой раствор, получаемый из измельченных до порошкообразного состояния головок и верхних частей стебля опийного мака, заваренных кипятком. Употребляется лицами пожилого возраста при различных хронических заболеваниях: гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, полиартрите, бронхиальной астме и просто от кашля, от поноса, от депрессии. Кокнарковая наркомания имеет некоторые особенности. Опьянение проходит в своем развитии несколько фаз. При этом под воздействием внешних раздражителей его проявления могут исчезать, а в дальнейшем возникают раздражительность, недовольство, злоба, агрессия. В начальной стадии у больных сохраняется контролируемый прием кокнара, так как они осознают наличие у себя патологического влечения. Абстинентный синдром включает две группы симптомов: а) симптомы "старой болезни" и б) собственно абстинентные нарушения. Вначале появляются признаки астении, затем обостряется соматическая патология, и лишь после этого присоединяются характерные вегетативные абстинентные расстройства, алгический синдром, диарея, аффективные нарушения. Изменения личности в далеко зашедших случаях кокнарковой наркомании проявляются многоречивостью, отрывом от житейской ситуации, отшельничеством и бродяжничеством. У большинства больных сохраняются интеллектуально-мнестические функции, морально-нравственные установки. Они способны к самобслуживанию, соблюдению личной гигиены, выполняют домашнюю работу. Кокнарковая наркомания течет очень медленно. Для нее характерно менее прогрессивное течение, менее выраженные, чем при других формах опийной наркомании, медицинские и социальные последствия.

Основой диагностики опийной наркомании является тщательное клиническое исследование больных. Оно дополняется лабораторными методами диагностики, применяемыми в специальных токсикологических лабораториях.

Наиболее достоверный клинический признак опийного опьянения - резкое сужение зрачка - миоз ("симптом булавочной головки"). Характерны также бледность, сухость кожи и слизистых, гипотония, брадикардия, повышение сухожильных рефлексов. Аффект благодушный, с ускоренной сменой ассоциаций, ускоренной речью. Снижена критика к своим поступкам и высказываниям. Кодеиновому опьянению свойственна также психомоторная ажитация, напоминающая алкогольное опьянение. Психомоторное возбуждение при тех же вегетативных знаках может наблюдаться и при использовании химически обработанной ма-

ковой соломки. При передозировке опиатов может отмечаться заторможенность, сонливость, оглушение. Наиболее достоверным подтверждением опийного опьянения является обнаружение опиатов в биологических жидкостях с помощью токсикологической экспертизы.

Больные, находящиеся в опийном опьянении, могут диссимулировать свое состояние; при этом выравниваются и такие показатели, как частота пульса, артериальное давление. Но зрачок никогда не расширяется, сохраняется благодушие и быстрая речь, что необходимо иметь в виду при дифференциальном диагнозе.

Для диагностики опийной наркомании очень важно учитывать внешний вид больных, в частности, состояние зубов, их разрушение и выпадение, особую сухость и ломкость ногтей и волос. Больные часто выглядят значительно старше своего паспортного возраста. Существенное диагностическое значение имеет состояние вен, наличие так называемых "дорожек" в местах внутривенных вливаний, являющихся следствием заражения вен. Развитие характерных абстинентных явлений в определенные временные интервалы, которые очень трудно диссимулировать, в частности, расширение зрачка через 12-24 часа после отнятия наркотика, наличие выраженных алгических расстройств и пр. также является важным клиническим фактором, который следует учитывать при диагностике опийной наркомании. Одним из косвенных признаков опийной абстиненции является отказ курильщиков от курения табака. Если все же больным удается диссимулировать, и диагноз остается неясным, для его уточнения существует экспресс-метод выявления опийной абстиненции с помощью специфических антагонистов морфина - налорфина и налоксона, которые могут провоцировать явления опийной абстиненции. Диагностика с помощью налорфина была введена F.F.Folders в 1964 году. Вводятся подкожно 3 мл 0,5% раствора налорфина. Если ожидаемой реакции не наступило, то через 30 минут вводят еще 3 мл препарата повторно. Оценивается эта проба по специальной шкале и 15-балльной системе, предложенной F.F.Folders. Налорфин является антагонистом, и частично - агонистом морфия. Проба с ним будет отрицательной у людей, принимающих наркотики нерегулярно, а также при перерыве в их введении более 1 недели.

Налоксон является чистым антагонистом опиатных рецепторов. Для диагностики опийной наркомании вводят внутривенно или внутримышечно 0,4-0,8 мг налоксона гидрохлорида. При отсутствии явлений абстиненции возможно повторное введение через 15-20 минут. Кроме того, для диагностики можно использовать конъюнктивальную инсталляцию 0,1 мл 20% раствора налоксона. Измерение зрачка производится через 15-25-35 минут. В случае появления мидриаза тест считается положительным.

Прогноз при опийной наркомании неблагоприятный. По данным датских исследователей S.Haastруп, P.W.Jepsen, которые провели катамнестическое исследование 300 больных опийной наркоманией через 11 лет после того, как они впервые обратились за лечением, лишь 20% из

них достигли устойчивой ремиссии, еще 5-10% - неустойчивой ремиссии; 16% продолжали употреблять наркотики, а также транквилизаторы и алкоголь; 26% умерли, причем ежегодная смертность составила 2,4%. Близкие к этим цифры приводят и другие авторы.

Наркомания, обусловленная злоупотреблением препаратами конопли (F12)

Употребление препаратов конопли (каннабиса) с наркотической целью является наиболее распространенной формой наркомании.

Наркотическое действие оказывают психоактивные вещества, содержащиеся в конопле, - каннабиноиды. Конопля содержит около 60 каннабиноидов, некоторые из которых являются биологически активными. Наиболее активным является **Транс**-D-9-тетрагидроканнабиол (ТГК), именно он ответствен за наркотическое действие препаратов каннабиса. От количества ТГК в том или ином сорте зависит наркотический эффект. Особенно богата им индийская конопля (*Cannabis indica*), являющаяся разновидностью *Cannabis sativa*. Но и в других сортах конопли, в том числе и в дикоросах, содержится то или иное количество ТГК. Богата им, например, южно-маньчжурская конопля, растущая на Дальнем Востоке, и южноуйская конопля, произрастающая в знаменитой Чуйской долине в Киргизии.

Содержание ТГК, а, следовательно, и наркотический эффект зависят не только от разновидности конопли, но и от условий роста растения, возраста собранного материала, условий хранения. Кроме того, ТГК неравномерно распределен в разных частях растения. Поэтому наркотические вещества, приготовленные из разных частей конопли, обладают разной наркотичностью.

Наркотик, приготовленный из стеблей и листьев конопли с небольшим добавлением цветков, называется марихуаной - от португальского слова *mariguano* (на сленге наркоманов - "травка", "сено"). Смолистое вещество, собранное из цветущих верхушек травы каннабиса, называется гашиш (анаша, банг, хуррус и др., на сленге наркоманов - "план", "дурь", "грязь"). Гашишное масло - это концентрированные каннабиноиды, получаемые с помощью экстракции из необработанного материала или смолы. Марихуана распространена преимущественно в Америке и в странах Западной Европы. Последнее время там пользуется спросом также гашишное масло. В нашей стране используются преимущественно гашиш и в последние годы - марихуана. Марихуана значительно менее наркотична, чем гашиш. В ней содержится от 0,5% до 4% ТГК, в гашише - от 2% до 8%, но концентрация может достигать и 10-20%. В гашишном масле концентрация ТГК - от 15 до 50%.

Наркотические свойства конопли были известны еще древним народам. Упоминание о них можно найти в древнеиндийских и древнекитайских рукописях. Широкое распространение в качестве опьяняющего средства конопля получила в мусульманских странах Востока, где было запрещено употребление спиртных напитков. Гашиш в этих странах стал как бы заменителем алкоголя.

Первые научные исследования препаратов конопли относятся к началу и середине XIX столетия. В 1810 г. фармацевт Rouger опубликовал статью о каннабисе, затем последовали работы W.B.O. Shaghnessy (1838), J. Mogen de Tours (1845), A. Brigham (1846), J.P. Hay (1860) и других авторов, в которых исследовались терапевтические свойства конопли. Однако уже к концу XIX века ее "целебные" свойства были поставлены под сомнение, что привело к отказу от ее применения в медицине. Тем не менее, период увлечения гашишем, очевидно, сыграл определенную роль в распространении наркотика среди европейского и американского населения. До середины XX столетия употребление препаратов конопли в качестве наркотических средств было ограниченным. В США в 30-х годах распространение марихуаны было запрещено и строго наказывалось. С начала 60-х годов в США, а затем в европейских странах злоупотребление марихуаной приобрело эпидемический характер. Наибольший рост числа случаев курения марихуаны в США, особенно подростками, наблюдался в 70-е годы с пиком в 1979 г. Затем наступил некоторый спад, а в 90-е годы снова отмечен подъем уровня употребления марихуаны молодежью. Поданным эпидемиологических исследований наибольший процент лиц, употребляющих каннабис или пробовавших его в течение жизни, приходится на население США, Австралии, Канады, из европейских стран - Нидерландов (доклад Комитета ВОЗ, 1996). В нашей стране конопля (гашиш, марихуана) является часто употребляемым наркотиком. В 80-е годы в бывшем СССР гашишная наркомания занимала 2-е место после опийной наркомании, составляя 20-30% от общего числа наркоманов (Э.А. Бабаян, 1988). По данным выборочных социологических исследований, проведенных в России и других странах СНГ, вещества, приготовленные из конопли, составляют 62,5% от всех употребляемых наркотических веществ. Более того, приобщение к наркотикам в 62% начинается с препаратов конопли (Л.Д. Мирошниченко, В.И. Туманов, 1994).

Каннабиноиды являются высоко жирорастворимыми и накапливаются в жировых тканях. Метаболизируются в печени и легких. Механизм действия их заключается в подавлении синтеза, освобождении и разрушении ацетилхолина. В конце 80-х и начале 90-х годов были открыты в головном мозге специфические рецепторы, связывающие каннабиноиды (W.A. Devane, 1989; D.R. Compton, 1993). Эти рецепторы распределены неодинаково в разных участках мозга. Большинство из них расположено в базальных ядрах, гиппокампе и коре головного мозга. Обнаружена некоторая связь между локализацией каннабиноидных рецепторов и действием каннабиса. Был открыт эндогенный лиганд каннабиноидных рецепторов (W.A. Devane, 1992). Он действует подобно ТГК, но действие его менее сильное и более кратковременное. Проведенные исследования предполагают наличие особой "каннабиноидной" нейрохимической системы в головном мозге (R. Mechoulam, 1994). Ее значение еще недостаточно выяснено. Предположительно каннабиноидная система играет роль в процессах познания, запоминания, воспроизведения, восприятия и моторной координации.

Наиболее распространенный способ употребления конопли - курение, но наркотик можно употреблять и внутрь с пищей или напитками. А.Е.Личко и В.С.Битенский (1991) описывают американку Алису Токлес (Alice B.Toklas), которая в 20-е годы (в период "сухого закона") издала поваренную книгу с многочисленными рецептами деликатесов и сладостей, приготовленных с марихуаной.

При курении ТКК всасываются быстрее, чем при пероральном приеме. Фармакологическое действие наступает немедленно и достигает пика в пределах 30 минут после курения (В частности, нарушения функций у водителей обнаруживаются немедленно после курения марихуаны.)

Для курения готовят специальные папиросы, в которых смешивают гашиш в определенной порции с табаком. Чистую смолу курят редко. Определить дозировки и толерантность трудно. Дозировка определяется качеством наркотика, числом затяжек, умением использовать вдыхаемый дым. О толерантности судят по числу выкуренных папирос. Имеет также значение местность, из которой привезен гашиш, из какого сорта конопли он приготовлен.

Действие гашиша в большей степени, чем у других наркотиков, зависит от установки на ожидаемый эффект (И.Н.Пятницкая, 1994). Нередко человек, который выкуривает папиросу с гашишем и не знает об этом, может не испытать эйфории. Первое в жизни курение гашиша может не вызывать никаких ощущений даже при наличии соответствующей установки. Лишь после 2-3-го раза возникает эйфория. Кроме того, первые пробы курения могут сопровождаться рядом неприятных ощущений: чувством сухости во рту и носоглотке, ощущением стеснения в груди, затрудненностью дыхания. Могут возникнуть учащенное сердцебиение, головокружение, звон и шум в ушах, тошнота и рвота. Настроение может стать подавленным или тревожным. Это не мешает лицам, которые впервые попробовали гашиш, повторять наркотизацию. В первую очередь это относится к подросткам. Следует отметить, что и при первом курении возникает эйфория.

Картина гашишного опьянения по мере привыкания к наркотику меняется. В инициальном периоде через несколько минут после курения появляется приятное ощущение тепла во всем теле, особой легкости, утраты собственного веса. Движения воспринимаются свободными, не требующими особых усилий, хотя координация их не нарушается. А.Е.Личко и В.С.Битенский (1991) обозначают эти расстройства как "соматическую аутодеперсонализацию". Наблюдаются разнообразные психосенсорные расстройства: изменяется восприятие окружающего и времени; цвета кажутся очень яркими, звуки - громкими, предметы - контрастными, течение времени - ускоренным. Искажается оценка расстояния: нередко предметы кажутся находящимися дальше, чем на самом деле. Наличие психосенсорных расстройств отмечается у многих, но не у всех "курильщиков".

Опьянение, как правило, сопровождается приподнятым настроением с дурашливостью и маломотивированной смешливостью. Смех возникает по любому поводу, при более тяжелом опьянении - бывает компульсивным.

Из-за этой немотивированной веселости, по-видимому, гашиш и получил название "дурь". Мышление утрачивает свою последовательность, начинает преобладать поверхностность ассоциаций. В то же время создается субъективное ощущение ускоренного течения мыслей. Общение в группе курящих носит формальный характер, заданные друг другу вопросы не находят ответа. В некоторых случаях невпадет сказанное кем-то из членов группы слово вызывает у других курящих неадекватную реакцию в виде немотивированного и неадекватного смеха. В то же время, если к курящим обратился кто-то из посторонних, их обращение не воспринимается.

Состояние опьянения сопровождается вегетативными нарушениями. Отмечаются сухость во рту, блеск глаз, гиперемия склер, расширение зрачков. Длительность легкого опьянения зависит от дозы поступивших в организм ТК, продолжается от 0,5 часа до нескольких часов. По выходе из интоксикации возникает резкое чувство голода, которое, по-видимому, связано с гипогликемией, развивающейся во время гашишной интоксикации (И.Н.Пятницкая, 1975,1994; А.Е.Личко, В.С.Битенский, 1991). В дальнейшем отмечаются усталость, повышенная сонливость. В течение нескольких часов сохраняется своеобразный сладковатый запах, исходящий от одежды накурившегося.

В последующие 3-4 суток наблюдается астеническая симптоматика, эмоциональная лабильность, раздражительность, пониженный фон настроения. В ряде случаев в инициальном периоде возникновению эйфории предшествует кратковременное состояние тревоги. Увеличение дозы гашиша приводит к смене эйфории страхом и растерянностью, появлению неуправляемого и плохо контролируемого потока бессвязных мыслей, грубому нарушению восприятия времени и пространства.

С учащением эпизодов курения эйфория и болтливость во время очередной интоксикации уменьшаются, появляется ощущение интеллектуального подъема. Собственные мысли кажутся особенно глубокими и содержательными, способности - почти неограниченными. Речь отличается многословной обстоятельностью, резонерством, в то же время суждения в целом поверхностные и банальные. Могут наблюдаться нарушения мышления. Накурившиеся смотрят на себя как бы со стороны. Мысли становятся им самим непонятными, воспринимаются как чужие. Они как бы ощущают в себе самом существование двух людей, один из которых говорит, двигается, жестикулирует, а другой - видит его со стороны и наблюдает. А.Е.Личко, В.С.Битенский (1991) квалифицируют эти расстройства как "раздвоение сознания". Подобные нарушения позволяют некоторым исследователям сравнивать их с шизофреническими расстройствами мышления.

В состоянии гашишной интоксикации могут возникать психотические эпизоды. При передозировке или повышенной чувствительности к препаратам конопли они могут наблюдаться уже в инициальном периоде. Особенно это касается подростков.

Психотическое состояние чаще всего характеризуется психомоторным возбуждением, страхом, наличием сценподобных зрительных гал-

люцинаций, нередко фантастического содержания, слуховых обманов. В литературе описаны разные формы психотического опьянения при гашишной интоксикации: делирий, делириозно-онейроидный синдром, состояние спутанности, сумеречные состояния, острый параноид (J. Bouquet, 1950; Н.Я. Опря, Н.Н. Опря, 1987; Р.Г. Илешева, Н.Т. Измайлова, 1988; А.Е. Личко, В.С. Битенский, 1991). Гашишные психозы нередко сопровождаются тяжелыми дисфорическими состояниями, немотивированной агрессивностью. Продолжительность острых психозов, вызванных гашишной интоксикацией, - от нескольких часов до нескольких дней.

Эпизодическое курение препаратов конопли может быть достаточно длительным. Даже в течение 2-3 лет оно может не сопровождаться формированием психической зависимости. Многие подростки употребляют гашиш (марижуану) нерегулярно, только когда соберется "своя" компания, т.е. наблюдается так называемая "групповая психическая зависимость", описанная А.Е. Личко и В.С. Битенским (1991). Более половины потребителей, даже среди тех, кто многократно и довольно регулярно курил препараты конопли, со временем бросают гашиш. Часть из них переходит к употреблению более наркотенных средств, например, опиатов, некоторая часть - к злоупотреблению алкоголем. Одним из опасных последствий курения гашиша (марижуаны) является то, что оно открывает путь к дальнейшему злоупотреблению более сильными наркотиками.

При ежедневном или почти ежедневном курении гашиша уже через 1-2 месяца появляются признаки психической зависимости. В отсутствие наркотика у больных возникает вялость, сонливость, снижается настроение, мысли неотступно возвращаются к наркотику и желанию покурить. Начинает расти толерантность. Выкуривают в день сначала по 2-3, а затем 4-5 и более папирос с гашишем. Количество папирос, выкуренных за день, постепенно увеличивается, употребляются более крепкие сорта гашиша, курение становится более интенсивным.

Вначале курение, как правило, носит групповой характер. У подростков такой характер курения конопли сохраняется довольно долго. По мере развития наркомании наркоманы начинают курить гашиш в одиночку. Если вначале курение в группе приводило к усилению смелости ("дури"), то постепенно наличие посторонних лиц начинает мешать эйфории. На этом этапе в состоянии интоксикации больные выглядят безразличными, безучастными, отрешенными от действительности. На обращение к ним отвечают с раздражением. Интоксикация сопровождается наплывом грезоподобных переживаний, больные словно переносятся в мир грез и фантазий. Полностью исчезают все неприятные переживания. В состоянии наркотического опьянения больные нередко прибегают к прослушиванию музыки, которая, с их слов, воспринимается необыкновенно ярко и усиливает неприятные ощущения. В это время накурившиеся могут длительно находиться в однообразной позе, не стремятся к общению друг с другом. Чаще, как уже отмечалось, они курят гашиш в одиночку.

Физическая зависимость формируется через 2-3 года регулярного злоупотребления.

Абстинентный синдром характеризуется ощущением недомогания, усталости, разбитости, отсутствием аппетита, наличием тремора, потливости, сердцебиения. Наблюдаются также пониженное настроение, раздражительность, злобность, дисфоричность. Депрессия может сопровождаться тревогой и страхами. Иногда отмечается бессонница. Характерными являются сенестопатические ощущения в разных частях тела: тяжесть и стеснение в груди, затрудненное дыхание, боли и сжатие в области сердца, сжатие и сдавление головы, особенно в темени и висках. На коже и под кожей - ощущения жжения, покалывания, дергания и т.д. Выражено компульсивное влечение к наркотику. А.А.Колмовец (1986) отмечает, что в структуре гашишного абстинентного синдрома могут наблюдаться неинтенсивные, но стойкие болевые ощущения в мышцах и суставах, диспепсические расстройства, сближающие проявления гашишной абстиненции с абстинентным синдромом при других видах наркомании, прежде всего опийной. Апогей гашишного абстинентного синдрома - на 3-5 сутки, продолжительность в среднем - 14 дней. Иногда гашишная абстиненция исчерпывается расстройствами настроения и раздражительностью, но компульсивное влечение к наркотику всегда выражено. В редких случаях могут наблюдаться гашишные абстинентные психозы, характеризующиеся делирием, сходным по клинической картине с алкогольным (И.Н.Пятницкая, 1994).

Хроническая интоксикация гашишем приводит к изменениям личности больных. У больных развивается "амотивационный синдром" (по терминологии зарубежных исследователей). Они становятся пассивными, вялыми, замкнутыми, угрюмыми. Внимание у них неустойчиво. Память снижена. Описан псевдопаралитический синдром при хроническом употреблении гашиша (А.К.Стрелюхин, 1942).

При хроническом употреблении препаратов конопли могут наблюдаться шизоформные галлюцинаторно-параноидные психозы, впервые описанные Л.В.Анциферовым в 1934 г. В литературе неоднократно дискутировался вопрос о прямой связи между злоупотреблением каннабиса и шизофренией. Однако в последнее время большинство исследователей подвергает сомнению наличие такой связи и полагает, что гашиш и марихуана являются лишь провокаторами шизофрении, а шизофреноподобные психозы при гашишной наркомании возникают только у лиц с соответствующей предрасположенностью.

Хроническое употребление препаратов конопли приводит к целому ряду соматических нарушений. У гашишеманов отмечается повышенный риск развития хронических бронхитов и рака дыхательных путей, высокий риск рождения ребенка с низким весом, если каннабис употребляется матерью во время беременности.

Проблема наркомании, вызванной употреблением препаратов каннабиса, является одной из самых дискуссионных. Это обусловлено высокой распространенностью этого вида наркомании и наличием расхождений во взглядах исследователей на клинику гашишизма, в частности, на возможность формирования синдрома психической и физической зависи-

мости при употреблении препаратов конопли, роста толерантности при систематическом их употреблении, на влияние каннабиноидов на интеллектуально-мнестические функции, возможность делинквентного поведения. Подобные взгляды обусловили позицию ряда исследователей, готовых отрицать принадлежность препаратов каннабиса к наркотическим средствам и выступать за легализацию и декриминализацию производных конопли. Тенденция общественной терпимости к марихуане появилась с 70-х годов. В этот период в ряде штатов США было смягчено законодательство в отношении лиц, злоупотребляющих марихуаной. Легализация препаратов конопли была введена в некоторых европейских странах. Отечественные исследователи последовательно придерживаются взглядов на гашишную наркоманию, как на самостоятельную форму заболевания, обусловленную употреблением производных некоторых сортов конопли, содержащих те или иные концентрации транс-Д-9-тетрагидроканнабиола. По совокупности клинических проявлений, срокам формирования основных синдромов, их выраженности, характеру и тяжести медико-социальных последствий наркомания, обусловленная злоупотреблением препаратами конопли, характеризуется общими с другими формами наркоманий закономерностями

Злоупотребление седативно-снотворными средствами (F13)

К снотворным препаратам, вызывающим зависимость, относятся производные барбитуровой кислоты (барбитураты) и вещества небарбитурового ряда, способные оказывать снотворный эффект.

Согласно Перечню наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации (Приказ МЗ РФ № 681 от 30 июня 1998 г.), в списки психотропных препаратов, оборот которых ограничен и в отношении которых устанавливаются меры контроля, включены два барбитурата — этаминал натрия (нембутал) и амитал натрия (барбамил). Из небарбитуровых снотворных препаратов в списки наркотических веществ включен ноксирон (глутетимид). Злоупотребление этими препаратами рассматривается как наркомания (F13-H). Злоупотребление остальными снотворными — как токсикомания (F13-T).

Зависимость при злоупотреблении как барбитуратами, так и препаратами небарбитурового ряда сходна по своим клиническим проявлениям и, согласно терминологии ВОЗ, носит название барбитурового типа зависимости.

У барбитуровой зависимости имеется много сходства с алкогольной зависимостью. В частности, и алкоголь, и барбитураты обладают некоторыми стимулирующими свойствами, но их седативный эффект более выражен.

Барбитураты являются депрессантами центральной нервной системы. Употребляются внутрь и внутривенно. Принятые внутрь, всасываются в тонком кишечнике, При попадании в кровяное русло связываются с белками. Метаболизируются в печени. Приблизительно 25% барбитура-

тов выделяется с мочой в неизменном виде. Механизм действия связан с тем, что барбитураты проникают во внутренние липидные слои и разжижают мембраны нервных клеток. Они оказывают тормозящий эффект на функцию нервных клеток путем ограничения притока кальция в нервные клетки, и таким образом, уменьшения нейротрансмиссии. Барбитураты блокируют возбуждающий нейротрансмиттер - ацетилхолин, что же время стимулируя синтез и повышая тормозящие эффекты гаммааминомасляной кислоты. В толерантности к барбитуратам играют роль как фармакодинамический, так и метаболический компоненты. Барбитураты могут вызывать со временем повышение устойчивости мембран нервных клеток. В процессе развития зависимости холинергическая функция усиливается, в то время как синтез ГАМК и ее связывание уменьшаются.

Барбитураты обладают снотворным, эйфоризирующим, а также седативным, анксиолитическим и антиконвульсивным действием, потенцируют действие анальгетиков. В токсических дозах угнетают внешнее дыхание, деятельность сердечно-сосудистой системы (за счет депрессии соответствующих центров в продолговатом мозгу). При передозировке барбитуратов у интактных до этого лиц последовательно развиваются нарушения сознания: оглушение, сопор, кома. Тяжелое отравление сопровождается падением сердечно-сосудистой деятельности, гипорефлексией. Причины смерти: дыхательная недостаточность, острая печеночная недостаточность, шоковая реакция с остановкой сердца.

В качестве седативно-снотворных средств производные барбитуровой кислоты были впервые использованы в 1903 году (веронал). Затем их ассортимент и сфера использования стали быстро расширяться, были созданы препараты для внутривенного применения. С 40-х годов барбитураты стали широко использоваться для лечения психически больных, в частности, для лечения депрессий. Отдельные описания расстройств вследствие приема барбитуратов появились уже в 30-40-е годы (K. Polish, F. Panse, 1934; H.Y. Meyer, 1939; J. Dunning, 1940; S. Gruber, B. Kayser, 1946; H. Isbell, H.F. Fraser, 1950). Уже в первом издании учебника психиатрии В.А. Гиляровского (1931) можно найти упоминание о возможности привыкания к барбитуратам. В 50-е годы в ряде зарубежных стран (США, Норвегия) появились публикации, в которых указывалось на опасность злоупотребления барбитуратами и возможность возникновения зависимости. В 1956 году они были взяты под международный контроль. Несмотря на это, злоупотребление барбитуратами и другими снотворными продолжало расти. Это обусловлено, прежде всего, тем, что эти препараты очень широко применялись в общемедицинской практике. Барбитураты - наглядный пример того, как лекарственные средства могут длительное время широко назначаться врачами перед тем, как станет очевидной проблема их немедицинского потребления и формирования зависимости.

Среди злоупотребляющих снотворными ряд авторов выделяет две группы больных (Л.М. Котлова, 1973; А.Б. Смулевич, 1983; Э.А. Бабаян, 1988; И.Н. Пятницкая, 1994; J.H. Jaffe, 1989).

Больные первой группы начинают принимать снотворные в терапевтических дозах по назначению врача или самостоятельно при различных заболеваниях. Снотворные препараты на первых порах улучшают субъективное состояние больных - купируют бессонницу, сглаживают аффективные расстройства, делают менее актуальными переживания, связанные с недостаточной адаптацией в окружающей среде. При постоянном длительном употреблении даже терапевтических доз может возникать психическая зависимость. Но на этом этапе она незначительна, и прием препаратов может быть прекращен без выраженных неприятных ощущений. Однако при длительном регулярном приеме снотворных средств прежняя терапевтическая доза постепенно перестает оказывать желаемое действие, появляется потребность в увеличении дозы. Возрастает психическая зависимость. Больной считает, что без снотворных невозможен нормальный сон. Постепенно дозы препарата начинают превышать терапевтические, и это может привести к формированию физической зависимости.

Сроки формирования зависимости связаны с дозой, частотой приема, способом введения. По мнению И.Н.Пятницкой (1994), минимальная суточная доза барбитуратов, которая может в течение трех месяцев ежедневного приема вызвать физическую зависимость, составляет 0,5 г амиталя натрия; ежедневный прием 0,8 г барбитурата может вызвать вначале подъем толерантности, формирование психической, а затем физической зависимости через 1-1,5 месяца. Однако многие больные, страдающие всевозможными агриппническими, невротическими расстройствами, могут длительное время, годами принимать двойные дозы снотворных, у них наблюдается медленный рост толерантности, хотя и формируется психическая зависимость к препаратам и появляются легкие органические изменения личности: несобранность, нарушения запоминания, медлительность, нарушения настроения.

Одним из важных признаков сформированной зависимости является прием снотворных препаратов в дневные часы. Хотя больные нередко не отдают в этом себе отчет и считают, что дневной прием снотворных их только "успокаивает", это может служить важным дифференциально-диагностическим признаком формирующегося заболевания.

Больные второй группы сразу же начинают принимать снотворные в поисках эйфории. Эйфоризирующий эффект могут вызывать двойные или тройные терапевтические дозы. Становление заболевания в этой группе больных происходит быстро, сроки его зависят от пути введения препарата. Очень важна установка на получение эйфории. При внутривенном введении барбитуратов начальная доза в 0,3 г моментально вызывает эйфорию.

Эйфорическое действие барбитуратов в упомянутых двух группах различается. В первой группе больных, которые длительное время принимали терапевтические дозы, а потом стали их наращивать, эйфория более сглажена, возникает она на дозах 0,4-0,5 г, проявляется в улучшении эмоционального состояния, подъеме настроения, а также в ак-

тивизации больных, приливе сил, энергии, желании двигаться, говорить, усилении аппетита. Это состояние длится до 4 часов и переходит в сон с легкими и приятными сновидениями. Просыпаются больные с чувством бодрости, отдыха и хорошим настроением. Больные обычно не расценивают это состояние как опьянение и утверждают, что они принимают повышенные дозы снотворных с целью повысить работоспособность.

Больные второй группы сразу же имеют установку не на засыпание, а на эйфоризирующий эффект. Они употребляют препараты в обстановке, исключающей засыпание, часто сразу же внутривенно. Введение внутривенно начальной дозы 0,3 г, как уже указывалось, может сразу же вызвать эйфорию, которая сохраняется около 6 часов и переходит в сон. При пробуждении почти всегда отмечается амнезия опьянения.

Постепенно в процессе наркотизации первоначальный эйфоризирующий эффект начинает снижаться. Возрастает толерантность. Это относится и к первой, и ко второй группам больных. В дальнейшем формирование наркомании идет в обеих группах по одним и тем же закономерностям. В первой группе потребность в увеличении доз возникает через более длительный срок - через полгода-год. Во второй группе толерантность возрастает очень быстро - в течение нескольких дней непрерывного приема препарата в дозах, превышающих терапевтические, при внутривенном введении, и через 1-1,5 месяца при пероральном введении. Имеется перекрестная толерантность барбитуратов с алкоголем.

В целом у всех больных, и первой, и второй групп, через 2-3 года регулярного приема барбитуратов потребность в дальнейшем наращивании доз снижается, толерантность достигает определенного плато. Длительность периода стабилизации доз в первой группе - несколько лет, во второй - 4-6 месяцев. Затем отмечается тенденция к снижению доз. В этот период у больных, злоупотребляющих снотворными средствами, нередко наблюдаются передозировки.

Причины передозировок таковы. Как известно, физиологическое действие снотворных средств складывается из двух фаз: первой, короткой фазы - стимулирующей, и второй фазы, более длительной - седативной. Толерантность развивается прежде всего по отношению к седативному эффекту. По контрасту с толерантностью к опиатам, при барбитуромании верхний предел дозы, которую больной может перенести, не так резко отличается от первоначальной дозы, способной вызывать эйфорию, т.е. диапазон между наркотической и смертельной дозами невелик. В таком случае, при приеме постоянной дозы стимулирующий эффект может становиться на какое-то время преобладающим, что вынуждает больного увеличивать дозу, чтобы получить желаемый седативный эффект, в том числе повышать ее до величин, опасных для жизни. Это и ведет к передозировкам. Далее, после прекращения приема барбитуратов толерантность очень быстро падает: через 2-3 недели после прекращения приема максимальная переносимая доза возвращается к первоначальному уровню. Отсюда случаи передозировки и смерти после выхода из стационара.

К передозировкам приводят также упорная бессонница с первых месяцев злоупотребления, выраженное влечение к наркотику, в том числе в интоксикации, снижение количественного контроля. По мнению некоторых авторов (И.Н.Пятницкая, 1994; Г.И.Каплан, Б.Дж.Сэдок, 1994), передозировки у барбитуроманов на определенном этапе почти неизбежны.

Передозировки сопровождаются головокружением, тошнотой, рвотой. Л.М.Котлова (1972) описывает в их клинической картине профузный пот, икоту, чувство дурноты, резь в глазах, слюнотечение. После рвоты может наступить облегчение. В процессе наркотизации через 4-6 месяцев после первой передозировки прием больших доз уже не сопровождается перечисленными выше явлениями, а без каких-либо предвестников наступает потеря сознания с последующей амнезией.

У всех больных при стабилизации доз, в период вне приема препарата развивается состояние неудовлетворенности, разбитости, появляются "мрачные мысли", тревожные опасения, страхи, раздражительность, усиливающиеся в вечернее время, бессонница. И, как следствие этого, - влечение к препаратам, ставшим источником успокоения и удовлетворенности.

Так же, как и при опиомании, барбитуроманы выделяют первую фазу действия снотворных - "приход", который возникает сразу же при внутривенном введении. По самоописанию больных, эта фаза, которая продолжается несколько секунд, характеризуется "отключением сознания", больные говорят, что у них "голова пошла кругом", "темно в глазах", окружающее не воспринимается. Через несколько секунд наступает вторая фаза действия снотворных, напоминающая алкогольное опьянение. Она характеризуется моторной активностью, беспричинным весельем, желанием двигаться и в то же время - беспорядочностью движений, отвлекаемостью внимания, снижением уровня суждений. Выражена раздражительность. Веселость легко переходит в гнев. Больные либо расторможены, либо сонливы. Наблюдаются прогрессирующее ухудшение моторной координации, эйфория или наоборот, угнетение. Возможны парадоксальное двигательное возбуждение, брадикардия, смазанная речь. Урежается мочеиспускание АД снижается. Падает температура тела. Неврологически отмечаются латеральный нистагм, диплопия, дизартрия, дизметрия, нарушения координации, согласованности движений, неустойчивость при ходьбе и стоянии. Рефлексы, сухожильные и брюшные, снижены. Зрачки расширены, реакция их на свет вялая. Гиперсаливация. Склеры и кожные покровы гиперемированы. Повышенное потоотделение. Кожа с характерным салым отливом. Язык обложен грязно-серым налетом. Это состояние продолжается 2-3 часа. Постепенно психическая и двигательная активность снижается, и больной засыпает. Сон тяжелый, глубокий, разбудить наркотизировавшегося трудно. Выражена гипотония мышц, мышцы расслаблены. Если сон наступает днем, он краток. Ближайшей ночью засыпание может быть затрудненным.

При пробуждении отмечаются вялость, слабость, разбитость, невозможность сосредоточиться. Иногда наблюдается мышечная слабость,

тремор, часто головная боль. Может быть тошнота и рвота. Аппетит отсутствует, нередко мучает жажда. В некоторых случаях стакан горячей воды возобновляет чувство опьянения: появляется головокружение, подъем настроения, возрастает активность.

Примерно через полгода регулярного приема барбитуратов формируется физическая зависимость, характеризующаяся возникновением абстинентного синдрома при отмене препарата. К этому времени толерантность устанавливается на одном уровне - от 1,0 г до 2,0 г. Меняется характер опьянения. При интоксикации сохраняется подвижность, но движения достаточно координированы. Исчезает заторможенность и грубая неловкость движений. Опьянение, если нет передозировки, не сопровождается нарушением сознания. Нет той расторможенности и болтливости, которая наблюдается в начальном периоде. Наблюдаются эпизоды застревания аффекта, приступы гнева, агрессии. В период интоксикации речь монотонна и однообразна, олигофазична, с персеверациями. Аффект злобный, застойный, напоминающий аффект большого эпилепсии. Еще больше нарушается сон. Заснуть больной может только при условии приема увеличенной дозы снотворного. При передозировках не бывает рвоты и других предвестников, не возникает сон, а сразу же без этапа сна развивается кома. Очень характерной является утрата количественного контроля в опьянении, и как следствие этого, в интоксикации развивается глубокое расстройство сознания с последующей амнезией. Еще чаще наблюдаются передозировки, нередко со смертельным исходом. Выражено компульсивное влечение к наркотику.

Абстинентный синдром при злоупотреблении снотворными тяжелый. Он возникает в течение первых 24 часов после отнятия препарата, достигает пика своей выраженности на 3-4 сутки и медленно редуцируется. К концу первых суток настроение у больных становится тревожно-тоскливым, причем тревога находится на первом плане. Выражены раздражительность, обидчивость, вспыльчивость, слезливость, расстраивается сон. Первые 1-2 ночи больные еще спят, хотя и мало - не более 5-6 часов, с кошмарными сновидениями, резкой потливостью. На 2-3 сутки нарушения сна достигают максимума, вплоть до полной бессонницы. В этот же период достигают апогея и аффективные нарушения, дисфория, ажитация. Нередки суицидальные тенденции, демонстративные самопорезы. В дальнейшем наблюдаются прогрессирующая слабость, головокружение, искажения зрительного восприятия. Артериальное давление неустойчиво, может наблюдаться резкое его падение вплоть до коллапса. Кардиоваскулярные нарушения, ведущие к коллапсу и заканчивающиеся в отдельных случаях летальным исходом, характерны для барбитуроманов, употребляющих высокие дозы препаратов. На 3-4 день возникают неприятные ощущения в разных частях тела, боли в крупных суставах (коленных, локтевых), ноющие боли под ложечкой, тошнота, рвота, потеря в весе. У всех больных отмечается тремор век, пальцев вытянутых рук, языка. Очень характерны непроизвольные мышечные подергивания, главным образом, в икроножных мышцах.

Абстинентный синдром при злоупотреблении снотворными опасен возникновением судорожных припадков и психозов. Они наблюдаются при приеме больших доз препаратов. У больного развиваются один или два судорожных припадков в течение первых 48 часов после отмены препарата, а психозы - на вторую или третью ночь.

Чаще всего судорожные явления возникают на 2-3 день лишения или значительного сокращения доз снотворных. Они характеризуются развернутыми припадками, не отличимыми от припадков при генуинной эпилепсии. По данным Г.И.Каплан, Б.Дж.Сэдок (1994), у 75% больных, употребляющих не менее 800 мг быстродействующих барбитуратов в день, наблюдаются судороги, у употребляющих более высокие дозы - большие судорожные припадки.

Абстинентные барбитуровые психозы возникают на 3-8 день лишения или резкого сокращения больших суточных доз снотворных. Они представлены делирием, реже - вербальным галлюцинозом. Делирий, вызванный лишением снотворных, по клиническим проявлениям сходен с алкогольным. Его отличают большая выраженность тревоги, напряженности, злобности у больных, редкость тактильных галлюцинаций, больший удельный вес слуховых галлюцинаций, наличие мышечных подергиваний. Т.Б.Дмитриева, А.Л.Игонин и др. (2000) указывают на возникновение ярких зрительных фантастических галлюцинаций, интенсивную цветовую окрашенность галлюцинаторных образов, их панорамность, образность. Продолжительность психозов - от 2-3 дней до 2 недель. Описываются также галлюцинаторно-бредовые психозы у больных, злоупотребляющих снотворными, напоминающие шизофренические, с галлюцинациями, бредом, субступором и паническими реакциями.

Абстинентный синдром при злоупотреблении снотворными наблюдается в среднем в течение 3-х недель, но может продолжаться до 4-5 недель. Учитывая возможность развития эпилептических припадков и психозов, склонность к суицидам, абстинентный синдром при злоупотреблении снотворными является состоянием, опасным для жизни больных. Наиболее длительно могут держаться расстройства настроения, проявления периодически возникающего влечения к наркотику, что отражается в наркотическом содержании сновидений, неустойчивом, поверхностном сне, легком возникновении дисфории, пониженном аппетите. Перелом в течении абстиненции отмечается с появлением аппетита - на 10-14 день.

В далеко зашедших случаях абстинентный синдром может трансформироваться. Он приобретает затяжной характер: до двух месяцев и более. В то же время симптоматика как бы утрачивает свою остроту. Менее выражен болевой синдром, снижается интенсивность болей, дисфория сменяется вялопатической субдепрессией. Депрессивные расстройства в клинике абстинентного синдрома выступают на первый план. Выражены нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы. Чаще наблюдаются коллапсы. На ЭКГ - признаки миокардиодистрофии. На ЭЭГ - изменения, сходные с изменениями, наблюдающимися при эпи-

лепсии. Судорожные припадки нередко приобретают серийный характер (5-10 припадков в сутки), не купируются противосудорожной терапией. Наблюдаются тяжелые делирии. Долго сохраняется субдепрессия с суицидальными тенденциями.

Последствия злоупотребления снотворными весьма разнообразны и тяжелы.

При длительном злоупотреблении снотворными формируется своеобразный дефект, напоминающий психопатоподобный органический синдром. При регулярной наркотизации появляются утомляемость, истощаемость внимания, недостаточная способность к его концентрации, невозможность интенсивной деятельности. Постепенно падает работоспособность. Больные работают лишь короткими периодами при условии приема достаточной дозы и достижения состояния психического и физического комфорта в интоксикации. Сужается круг интересов. Больные становятся раздражительными, дисфоричными, злобными.

Характерен внешний вид больных, злоупотребляющих снотворными: они бледны, кожа пастозна, цвет лица с землистым оттенком, язык обложен грязно-серым плотным налетом. Характерны трофические нарушения: раны долго не заживают, гноятся, множество кожных гнойничковых высыпаний. Глаза, волосы теряют свой блеск, волосы становятся ломкими. На ЭКГ - признаки миокардиодистрофии. Постепенно у больных развивается состояние токсической энцефалопатии, проявляющейся в замедленности мыслительных процессов и речи, выраженном интеллектуально-мнестическом снижении. Развивается характерная барбитуровая деменция со снижением сообразительности, затруднениях при каком-либо умственном усилии, медлительностью мышления, замедленной речью с ограниченным запасом слов, с грубыми нарушениями памяти. Больные абсолютно не критичны к своему состоянию и к заболеванию в целом. У них отсутствуют какие-либо нравственно-этические нормы поведения, они грязны, неряшливы. Состояния вялости и апатии часто сменяются грубыми дисфорическими реакциями со злобностью и даже агрессивностью. Лицо амимично, маскообразно. Выражены изменения личности. Больные эгоистичны, лживы. Нравственная деградация превосходит таковую при всех других формах наркомании. Все это вместе создает характерный облик больных, длительно злоупотребляющих снотворными. А.Б.Смулевич (1983) сравнивает исходное состояние у больных барбитуроманией с псевдопаралитическим.

Злоупотребление транквилизаторами (F13-T)

Название "транквилизаторы" происходит от латинского "tranquillo" - делать спокойным, безмятежным. Это большая группа веществ, оказывающих успокаивающее, седативное, противотревожное (анксиолитическое) действие на центральную нервную систему.

Злоупотребление транквилизаторами - одна из наиболее распространенных форм токсикомании. Это обусловлено тем, что они являются относительно доступными психоактивными средствами, которые назна-

чаются не только врачами-психиатрами и наркологами, но и интернистами и врачами других специальностей. Кроме того, значительное число лиц начинают принимать транквилизаторы без назначения врача.

Среди транквилизаторов особенно широкое применение нашли производные бензодиазепинов, которые, наряду с сердечно-сосудистыми средствами, являются наиболее распространенными в мире лекарственными препаратами. J. Mollhof (1981) указывает, что в Западной Европе и США до 12-14% населения принимают транквилизаторы, при этом 1-2% - в течение не менее 1 года. Близкие к вышеприведенным цифры приводят Y. Laux, W. Ronig (1985): по их данным, в странах Западной Европы, США и Канаде 10-17% населения принимают бензодиазепины, в том числе 2% - в течение 1 года. По данным D. A. Ciraulo (1985) 13,4% американцев когда-либо употребляли бензодиазепины как транквилизаторы. Большие масштабы приобрела распространенность употребления бензодиазепинов и злоупотребления ими в странах Западной Европы, особенно во Франции. По данным A. Feline, Y. Le Gos (1985), D. Z. Jacquelid (1989) бензодиазепины составляют 15% назначений французских врачей. A. Pelissolo, D. Gourion et al. (2001) приводят еще более высокие цифры. Они утверждают, что во Франции 30% общей популяции являются эпизодическими потребителями, а 5-7% - постоянными потребителями анксиолитических и гипнотических препаратов, в том числе бензодиазепинов. Общий же уровень назначений этих средств в 2-3 раза выше, чем в других индустриальных странах. Причинами такого широкого распространения являются легкий доступ к ним, культуральные факторы и недостаточно мотивированные назначения врачей. A. M. Crion, R. M. Gafon et al. (1991) нашли, что в Италии 18% больных, обращающихся к врачам общей практики, назначаются бензодиазепины.

Бензодиазепины широко используются во врачебной практике как противотревожные (анксиолитические), снотворные, противосудорожные, миорелаксирующие препараты. Обычно бензодиазепины употребляются внутрь, а также внутривенно и внутримышечно. Принятые внутрь, они быстро всасываются; пик концентрации в крови наблюдается примерно через 1 час. Бензодиазепины хорошо связываются с белками. В течение 7-10 часов они распределяются по всему организму; метаболизируются в печени; выделяются из организма в течение 2-6 дней. Бензодиазепины оказывают влияние на центральную нервную систему (особенно лимбическую систему мозга). Они повышают активность тормозящего нейротрансмиттера - гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Очевидно, бензодиазепиновые рецепторы расположены вблизи от ГАМК-рецепторов, и в процессе активации бензодиазепиновых рецепторов они, в свою очередь, усиливают функцию ГАМК-рецепторов.

Вопрос о возможности развития лекарственной зависимости от препаратов группы производных бензодиазепинов при длительном их применении долго оставался дискуссионным. Известно, что значительная группа больных со всевозможными невротическими расстройствами, бессонницей принимают терапевтические дозы бензодиазепинов на про-

тяжении многих месяцев и даже лет. Однако, как показывает клиническая практика, эффективность этих препаратов при длительном их применении значительно снижается; дозы их повышаются, растет толерантность, появляется "синдром отмены", т.е. возникают основные признаки зависимости. Толерантность к бензодиазепинам возрастает в разные сроки по отношению к различным эффектам последних: в первую очередь, к седативному, миорелаксирующему, а затем - к противотревожному. Толерантность больше связана с фармакодинамическими механизмами (изменение активности рецепторов), чем с метаболическими. Имеется перекрестная толерантность с барбитуратами, алкоголем, другими седативно-гипнотическими препаратами. Бензодиазепины значительно нарушают циркадный ритм сна-бодрствования. Для больных с бензодиазепиновой зависимостью, характерными являются ночные пробуждения с невозможностью заснуть без приема очередной дозы препарата.

Возможность развития абстинентного синдрома после отмены бензодиазепинов впервые описали J.E.Hollister, F.P.Motzenbecker, R.C.Degan (1961), наблюдавшие 11 больных, которые в течение нескольких месяцев лечились хлордiazепоксидом (элениумом) в дозе 300-600 мгв день. Отмена терапии привела к развитию симптомокомплекса, который напоминал абстиненцию при отмене барбитуратов, но был несколько отсрочен по времени. У двух больных авторы зарегистрировали судороги. В дальнейшем синдром отмены у больных, длительно принимавших бензодиазепины в терапевтических дозах, был описан многими авторами. Обзор этих работ представлен В.А.Горьковым, Т.П.Тарасовой, Л.Г.Герцик (1989); J.L.Mackinnon, W.A.Parker (1982), J.Schopf (1983), H.D.Cappel et al. (1986); R.Noyes, N.J.Garrey et al. (1988); A.M.Grion, A.M.Gaton et al. (1991), и др. Большинство авторов отмечают, что риск развития физической зависимости у этих больных резко увеличивается при длительном (свыше 6 месяцев) приеме препаратов и при употреблении чрезмерно высоких доз. Описаны случаи развития абстинентного синдрома при отмене бензодиазепинов и после менее длительного приема - 2-3 месяца. Выраженность абстинентного синдрома зависит от дозы принимаемого препарата. Наибольшее привыкание и развитие абстинентного синдрома при отмене вызывают лоразепам (ативан), альпрозолам, диазепам, клоназепам, рогинол (Griffiths, B.Wolf, 1990; The DAWN Report by SAMHSA, 2000). H.Freyberger (1989), однако, отмечает, что после отмены транквилизаторов трудно бывает отличить симптомы отмены от персистирующей симптоматики болезни. Автор высказывает мнение, что медленное нарастание клиники свидетельствует о возобновлении первичной симптоматики, быстрое - о симптоматике отмены.

Помимо лиц, которые длительное время прежде, чем у них сформировалась зависимость, принимают бензодиазепины с терапевтической целью: чтобы успокоиться, снять состояние психического дискомфорта, подавить тревогу, страхи, - существует группа больных (чаще всего это подростки), которые начинают прием транквилизаторов сразу же в поисках эйфории (H.D.Coppel, 1986; A.Pelissolo, D.Gourion et al., 2001).

В процессе злоупотребления бензодиазепинами у них формируется психическая зависимость, растет толерантность (тем быстрее, чем слабее по своей транквилизирующей, противотревожной активности препарат) и развивается физическая зависимость (синдром отмены, абстинентный синдром). Транквилизаторы могут быть использованы как для самостоятельной, так и для викарной наркотизации. Часто они применяются в сочетании с другими психоактивными веществами. Одно из наиболее частых сочетаний - комбинированный прием транквилизаторов и алкоголя.

Клиника токсикомании, обусловленных злоупотреблением бензодиазепинами, сходна с клиникой барбитуровой наркомании. Различия между ними проявляются, прежде всего, в том, что формирование основных симптомов при злоупотреблении этими препаратами происходит более медленно, а выраженность аффективных нарушений и глубина интеллектуально-мнестического снижения не столь брутальны.

Чаще всего предметом злоупотребления служат диазепам (седуксен, реланиум, сибазон), лоразепам (ативан), нитразепам (родедорм, эуноктин), феназепам, альпразолам (ксанакс). рогипнол; реже - хлордиазепоксид (элениум) и другие препараты.

Клиническая картина интоксикации, вызванной бензодиазепинами, напоминает клиническую картину барбитуровой интоксикации, но частично зависит и от принимаемого препарата. Так, родедорм вызывает опьянение, похожее на алкогольное, сочетающееся с выраженной заторможенностью, сонливостью, миорелаксацией, феназепам вызывает расторможенность, немотивированную двигательную активность, диазепам - эйфорию в собственном смысле. Следует, однако, отметить, что больные, злоупотребляющие производными бензодиазепинов, чаще всего чередуют или комбинируют разные препараты этой группы.

Доза, необходимая для достижения эйфории, обычно превосходит терапевтическую в несколько раз. При однократном приеме 4-5 таблеток (0,02-0,025) диазепама (седуксена, реланиума) внутрь можно испытать состояние эйфории. Последняя характеризуется повышенным настроением, неусидчивостью, стремлением куда-то идти, что-то делать. При этом может снижаться четкость восприятия окружающего, затрудняется переключение внимания, падает скорость реакций. Некоторые пациенты отмечают также ощущения полета, невесомости. Внешне они производят впечатление людей, находящихся в состоянии выраженного алкогольного опьянения. У них нарушена координация, походка становится неуверенной, с пошатыванием в разные стороны. Они оживлены, болтливы. Речь дизартрична. В речевой продукции обнаруживаются персеверации. Отмечается бледность кожных покровов тела, лица. Зрачки расширены, с вялой реакцией на свет. Язык обложен плотным беловатым налетом. Слизистые сухие. Мышечный тонус резко снижен, особенно в ногах. Опьянение заканчивается сном или постепенно проходит и сменяется состоянием вялости, физической слабости, когда "руки не поднимаются, ноги как ватные". Нарушается аппетит. После прекраще-

ния приема диазепама состояние нормализуется через сутки. Внутривенное введение диазепама в дозе, превышающей терапевтическую, вызывает эйфорию, похожую на барбитуровую. При этом отчетливо выражен и снотворный эффект. Через 3-4 недели после начала систематического приема бензодиазепинов прежние дозы уже не вызывают эйфории. Количество принимаемого препарата увеличивается. Растет толерантность. Постепенно изменяется форма опьянения. Неусидчивость, болтливость остаются, но нарушения моторики, статики почти не выражены. По мере вытрезвления в значительно большей степени становится выраженным постинтоксикационное состояние в виде вялости, безразличия, апатии, подавленности. Наряду с этим, имеют место раздражительность, злобные реакции, плаксивость. Дозы, многократно превышающие терапевтические, могут вызывать психомоторное возбуждение, иногда сопровождающееся иллюзиями и галлюцинациями, расстройства сознания по типу сумеречного. Описаны психозы, вызванные острой интоксикацией бензодиазепинами, в частности, феназепамом, протекающие преимущественно по типу делирия. Рогипнол при смешивании с алкоголем и/или другими депрессантами вызывает антероградную амнезию и может привести к летальному исходу. При передозировке производными бензодиазепинов развивается сопорозное расстройство сознания, переходящее в кому; наблюдаются нарушения внешнего дыхания, работы сердечно-сосудистой системы, функции почек. Отмечаются арефлексия, мидриаз.

В структуре абстинентного синдрома после отмены бензодиазепинов выделяются психопатологические и соматоневрологические расстройства. К первым относятся раздражительность, вплоть до тяжелых дисфории, напряженность, подавленное настроение, значительное усиление тревоги и беспокойства, агитация или, наоборот, вялость, повышенная утомляемость, а также деперсонализация и выраженные расстройства сна, нередко с кошмарными сновидениями.

Сомато-неврологические расстройства включают вегетативные нарушения; повышенную потливость, гипергидроз, тахикардию до 100 ударов в минуту, гипотензию, иногда гипертермию. Кроме того, отмечаются анорексия, тошнота, рвота. Могут быть головокружения, головная боль. Наблюдаются мелкоразмахистый тремор пальцев вытянутых рук, нарушения координации движений, затруднения речи, расстройства зрения. На 2-3 сутки после отмены бензодиазепинов могут наблюдаться фибриллярные подергивания мышц лица и конечностей. Больные бледны. Зрачки широкие, с вялой реакцией на свет. Выражен мелкий горизонтальный нистагм при крайних отведениях глазных яблок.

M.Lader (1983) выделяет три группы симптомов при отмене бензодиазепинов: 1) психические, 2) соматические и 3) расстройства восприятия. К последним он относит парестезии, светобоязнь, обонятельную и тактильную гиперчувствительность, чувство жара и холода.

После отмены бензодиазепинов, так же, как и после отмены барбитуратов, могут наблюдаться судорожные припадки и психозы, протекаю-

щие, в основном, потипуделирия. Y.LMackinnen.W.A.Packer (1982) указывают на возможность развития в абстиненции параноидных психозов с галлюцинациями. B.Wolf, R.Grohmann et al. (1988) выделяют четыре типа психозов при отмене бензодиазепинов: делириозный синдром с субступором и агитацией; шизофреноподобный параноидно-галлюцинаторный синдром; тревожно-депрессивный синдром; и психоз, в котором на первый план выступают причудливые ощущения изменений тела и явления деперсонализации.

Продолжительность абстинентного синдрома после отмены бензодиазепинов - до 2-3 недель, иногда 1 месяц. В литературе имеются указания, что абстинентный синдром после отмены бензодиазепинов может продолжаться довольно долго - от 3 до 6 месяцев.

Кроме производных бензодиазепинов, для наркотизации применяют транквилизаторы других химических групп. В.С.Битенский, Б.Г.Херсонский и др. (1989) описывали злоупотребление подростками мепробаматом, принадлежащим к группе карбаминовых эфиров замещенного пропандиола, и триоксазином. Фармакологическое действие этих препаратов сходно с действием производных бензодиазепинов. Они вызывают психическую релаксацию, уменьшают напряженность и в то же время не вызывают сонливости и заторможенности. С наркотической целью принимаются в дозах, значительно превышающих терапевтические. Способ приема - только пероральный. Эффект наступает спустя 30-40 минут. Вначале появляются ощущения изменения своего сознания, расслабленности в теле, чувство опьянения, сопровождающееся повышением активности и настроения. Возникает желание что-то делать, общаться с окружающими. Такое состояние удерживается в течение 5-7 часов, после чего отмечается неглубокая астения с сонливостью и двигательной заторможенностью. Внешний вид больных такой же, как при алкогольном опьянении. Лицо гиперемировано, глаза с характерным блеском, зрачки расширены. Наблюдаются дизартрия, расстройство координации. Психотическая симптоматика обычно не выражена.

У больных, злоупотребляющих транквилизаторами, как и у больных, злоупотребляющих барбитуратами и другими снотворными, формируется своеобразный дефект личности, напоминающий органический. У них наблюдаются интеллектуально-мнестические нарушения. Лицо становится маскообразным, мимика - бедной. Замедлены речь и все движения. Нарастает вялость. Меняется вся структура личности. Больные становятся черствыми, грубыми, эгоистичными, жестокими по отношению к близким. Нарушаются нравственные и этические нормы поведения. Резко падает работоспособность. Больные оказываются непригодными к работе, требующей умственной и физической нагрузки.

Кокаиновая наркомания (F14)

Кокаин является алкалоидом, выделенным из листьев кустарника *Erythroxylon Coca* - растения, область природного распространения которого сосредоточена в Южной Америке, в основном в Боливии и Перу.

Жевание листьев коки как легкого стимулирующего средства, поднимающего настроение и хорошо снимающего усталость, было распространено среди коренного населения латиноамериканских стран, проживающего в высокогорной местности, в Андах. Помимо жевания листьев использовался приготовленный из коки чай, который, в частности, оказывался полезным для лечения горной болезни. Следует отметить, что листья коки содержат сравнительно малое количество чистого алкалоида кокаина - от 0,5 до 1,5%. В процессе жевания листьев коки происходит медленная и неполная экстракция активного вещества, его постепенное всасывание в небольших количествах и достаточно быстрое разрушение в печени. Все это является причиной того, что жевание коки, в основном, сопровождается незначительным стимулирующим действием на ЦНС и никогда не являлось серьезной общественной проблемой здравоохранения в Латинской Америке.

История злоупотребления кокаином, т. е. собственно кокаинизма начинается со второй половины XIX века, когда немецкий химик Альберт Нейманн (Albert Neimann) в 1859 - 1860 гг. впервые выделил чистый алкалоид из листьев коки и дал ему название кокаин. В последующие два-три десятилетия кокаин в виде кокаина гидрохлорида получил достаточно широкое распространение в качестве медицинского препарата в Европе и использовался как психостимулятор, местный анестетик, а также как средство для купирования морфинной абстиненции. На короткий период препарат стал почти панацеей и применялся для лечения многих, очень различных по своей природе заболеваний: алкоголизма, морфинизма, депрессивных расстройств, туберкулеза, импотенции и других хронических заболеваний. Подобная "вспышка" широкого назначения кокаина в качестве лечебного средства объяснялась его сильным стимулирующим действием на ЦНС и способностью, в связи с этим, поднимать настроение, улучшать физический тонус, снимать усталость, что во многих случаях давало симптоматическое улучшение при различных соматических и психических заболеваниях. Зигмунд Фрейд с 1884 г. стал применять кокаин для лечения пограничных нервно-психических расстройств. Нельзя забывать, что кокаин практически был первым эффективным локальным анестетиком, и в настоящее время он используется в медицинской практике только по этим показаниям. Эта первая волна широкого распространения потребления кокаина была непродолжительной. Однако уже к концу XIX века накопилось достаточно фактов о том, что применение кокаина имеет серьезные последствия для здоровья: возникновение сильной наркотической зависимости с невозможностью прекратить употребление препарата, передозировок со смертельным исходом, а также острых бредовых психозов. При этом, если первые случаи зависимости были результатом лечебного применения кокаина, то в последующем очень быстро кокаин стал использоваться в определенных кругах как средство отдыха и проведения досуга. В связи с указанными фактами в 1914 г. кокаин был подведен под действие тех же законов и законодательных актов, под которые попадали морфин и героин, и с этого времени официально считается наркотиком.

Распространенность злоупотребления кокаином в мире за последние десятилетия изменялась волнообразно: то увеличивалась, то уменьшалась. В частности, в середине XX века отмечался достаточно низкий и относительно стабильный уровень потребления кокаина и связанных с ним проблем. Однако в это время во многих странах наблюдалась волна злоупотребления новыми наркотиками со стимулирующими свойствами - синтетическими стимуляторами амфетаминового ряда.

Последняя волна кокаиновой наркомании возникла в начале 70-х годов и в середине 80-х годов достигла уровня эпидемии, особенно в регионах Северной и Южной Америки (A.Arif, 1987; H.Z.Kaplan, B.J.Sadock, 1988). Настоящая вспышка кокаиновой наркомании отличается от подобных периодов в прошлом в связи, во-первых, с резким увеличением доступности кокаина в результате усиленного расширения плантаций коки и, во-вторых, с появлением новых форм и способов потребления кокаина.

Одним из таких способов стала ингаляция паров алкалоидного кокаина или "свободного" основания в процессе его курения. Данный препарат, получивший также название "крэк", получается из кокаина гидрохлорида. Впервые его использование было зарегистрировано в 1974 году в Калифорнии, США. К 1980, а особенно к 1984 году, потребление "крэка" широко распространилось на всей территории США (R.K. Siegel, 1982; H. Ansley, 1992). К 1984 году появились подобные случаи в Канаде, некоторых европейских странах, включая Нидерланды и Великобританию, а также в Австралии (A.Arif, 1987).

Другим способом является курение кока-пасты - промежуточного продукта при изготовлении кокаина гидрохлорида. Число таких случаев стало быстро увеличиваться с начала 70-х годов и к началу 80-х годов в некоторых странах Латинской Америки достигло эпидемического уровня, особенно в Боливии, Колумбии и Перу.

Существует несколько различных препаратов кокаина и способов его употребления, включая жевание листьев коки, вдыхание (нюхание) кристаллов кокаина гидрохлорида, применение его путем внутривенных инъекций, употребление чистого алкалоида кокаина, так называемого "свободного основания" кокаина или "крэка" путем курения и, наконец, курение кока-пасты.

Листья коки. Употребляют путем жевания. Кусочки листьев коки, часто с добавлением извести, помещаются за щеку, что обеспечивает медленную абсорбцию кокаина через слизистую щеки и, частично, через желудочно-кишечный тракт. Достижимый уровень активного вещества в кровяном русле сравнительно низкий, риск возникновения зависимости и негативных медико-социальных последствий при таком способе употребления кокаина невелик. Жевание листьев коки в основном носит эндемический характер, имеет место среди местных жителей, населяющих районы Анд в Южной Америке. Данный способ является наименее опасным среди всех остальных. Листья коки содержат от 0,5 до 1,5% алкалоида кокаина.

Кокаин гидрохлорид. Представляет собой белый, без запаха порошок, напоминающий по виду кристалльный, прозрачный снег. Несмотря на распространение других форм и препаратов кокаина остается наиболее употребляемым. Основной способ применения - нюхание или вдыхание; при этом кокаин довольно быстро всасывается через слизистую оболочку носа и попадает с током крови наиболее коротким путем в мозг. Следует сказать, что кокаин, получаемый на черном рынке, так называемый "уличный", содержит от 12 до 75 % кокаина гидрохлорида, поскольку обычно он смешивается с различными веществами (Miller, 1986), которые могут вызывать различные неожиданные эффекты. Среди дополнительных веществ иногда используются фенциклидин и/или героин, но в основном это три группы препаратов; 1) местные анестетики (новокаин, лидокаин); 2) стимуляторы ЦНС (кофеин, амфетамин) и 3) неактивные вещества (лактоза, маннитол).

Кокаин гидрохлорид также применяется путем внутривенных инъекций, однако редко в чистом виде, поскольку время его действия при таком способе употребления очень незначительно. Наиболее часто отмечается применение в инъекциях кокаина в комбинации с героином, хотя в целом инъекционный способ в настоящее время распространен незначительно.

Алкалоидный кокаин ("свободное основание", "основание", "крак"). Свободное основание кокаина является алкалоидом кокаина или бензоилметилекгонином. Данная форма кокаина готовится путем несложной обработки из кокаина гидрохлорида; отличается от последнего, в частности, тем, что имеет значительно более низкую точку плавления и может легко испаряться и вдыхаться при курении. Обычно для этой цели используется трубка, редко - сигареты. В процессе ингаляции активная субстанция абсорбируется через легочные капилляры и попадает очень быстро от легких через левый желудочек сердца прямо в ткани мозга. В настоящее время находит все более широкое распространение.

Кока-паста. Внешне выглядит как порошок, но довольно твердой консистенции, по цвету варьирует от белого до коричневого. Кока-паста является первым промежуточным продуктом при обработке листьев коки в процессе получения кокаина гидрохлорида. Содержит от 40 до 91 % кокаина в виде сульфата или алкалоида, а также ряд других алкалоидов и веществ (никотин, метанол и т.д.), находящихся в листьях коки (Almeida, 1978; Jefe, 1978; Garcia et al., 1982). Кока-паста обычно смешивается с табаком и препаратами конопли и употребляется путем курения. Курение кока-пасты в основном имеет эндемический характер и распространено среди коренных жителей из низких социальных слоев в странах Южной Америки и Карибского бассейна.

Кокаин является сложным эфиром бензойной кислоты и по своим фармакологическим свойствам относится к сильным стимуляторам ЦНС.

В хорошо контролируемых условиях (специальные лабораторные исследования) регистрируемые физиологические и поведенческие изме-

нения (повышение АД, "подъем" и т.д.) начинаются через 2 минуты после внутривенного введения кокаина и достигают своего пика в течение 5-10 минут. При интраназальном способе применения - начало действия через 5-10 минут и пик в пределах 15-20 минут. В течение приблизительно 30 минут эффекты постепенно исчезают. В случаях использования "крэка" сроки начала действия сравнимы с таковыми при внутривенном введении кокаина.

Период полужизни кокаина в плазме составляет 30 минут. Таким образом, получается, что эйфория исчезает раньше, чем существенно падает уровень кокаина в крови, что, вероятно, свидетельствует о феномене острой толерантности к психическим эффектам кокаина.

Клинические данные показывают, что в период так называемых кокаиновых эпизодов (активный период непрерывного кокаинового употребления) наблюдаются повторяющиеся употребления кокаина в среднем с 15-минутным интервалом (соответствующим времени достижения "пикового" эффекта). Это сопровождается частыми изменениями настроения больного, когда эффект предыдущей дозы как бы "стирается", "уходит" и появляется положительный эффект от новой дозы. Больной в период эпизода должен вводить прогрессивно увеличивающиеся дозы для достижения прежнего пикового эффекта. Как правило, это наблюдается в большинстве случаев, за исключением начальной стадии заболевания, когда чувствительность к кокаину возрастает при повторных дозах. Клинические наблюдения совпадают с экспериментальными данными, показывающими, что кокаиновая эйфория меньше связана с абсолютным уровнем кокаина в крови, чем со скоростью, выраженностью и направлением изменений данного уровня.

Эффекты острой кокаиновой интоксикации во многом напоминают таковые при употреблении амфетаминов - это стимулирующее действие на ЦНС. Наблюдается подъем настроения, ощущение своих повышенных возможностей, расторможенность, многоречивость, гиперактивность. При более выраженном кокаиновом опьянении состояние можно расценивать как маниакальноподобное: отмечаются нарушения суждений, грандиозность планов, импульсивность, безответственность, "швыряние" денег, гиперсексуальность, резкая переоценка собственной личности и своих возможностей, компульсивные повторяющиеся действия, нередко выраженное психомоторное возбуждение. В таких состояниях больные могут совершать различные криминальные действия, получать физические травмы в связи с несчастными случаями и т.д. При употреблении слишком больших доз или при чересчур длительном эпизоде эйфория может сочетаться с тревогой и раздражительностью, а также страхом неминуемой смерти от препарата. Это состояние напоминает панические реакции (M.J.Rosen, Th.Kosten, 1992).

При употреблении высоких доз могут развиваться психотические расстройства. Психотическое опьянение характеризуется страхом, тревогой, растерянностью, эпизодическими слуховыми, зрительными и тактильными галлюцинациями. Описаны следующие формы кокаиновых

психозов: кокаиновый делирий, кокаиновый онейроид (сравнительно редко), кокаиновый параноид. Кокаиновый психоз обычно носит транзитный характер и исчезает вместе с окончанием эпизода, часто вслед за ночным сном. Иногда, однако, могут наблюдаться психотические эпизоды, длящиеся несколько дней и более. В случае затяжных кокаиновых параноидов их следует дифференцировать от эндогенного заболевания, спровоцированного употреблением кокаина. Поданным L.Bartlett, A.Hallin et al. параноидные психозы в связи с употреблением кокаина развиваются в половине случаев.

За исключением тех случаев, когда наркотический эпизод исключительно короткий или доза кокаина очень низкая, обычно настроение больного после периода эйфории не возвращается к норме, а сменяется второй фазой кокаиновой интоксикации, так называемой посткокаиновой дисфорией. Эйфория сменяется тревогой, разбитостью, раздражительностью, апатией, депрессивным аффектом. Этот дисфорический статус обычно ведет к повторному введению и, таким образом, к продолжению эпизода. По-настоящему данный статус разворачивается, когда пациент вынужден прекратить употребление кокаина в связи с отсутствием источников его получения или денег, или когда возникает состояние очень выраженной острой толерантности, при котором даже прием высоких доз оказывает незначительный "требуемый" эффект.

Основными признаками "спада" можно считать депрессию, желание отдохнуть и стремление избежать состояния тревоги и гиперстимуляции. Это состояние часто заставляет кокаиновых наркоманов самостоятельно принимать анксиолитики, различные седативно-гипнотические средства, опиаты, алкоголь с тем, чтобы заснуть. Это обстоятельство часто служит причиной развития дополнительной зависимости от одного из этих препаратов. В случаях, если больные не принимают указанные средства и не засыпают фармакологически вызванным сном, у них всегда наблюдается сомнолентное состояние, которое сочетается с резко повышенным ("волчьим") аппетитом (он проявляется в течение коротких периодов пробуждения, а также после продолжительного сна). Продолжительность сомнолентного статуса тесно коррелирует с длительностью и тяжестью предшествующего наркотического эпизода. Так, вслед за недельным эпизодом больной может спать в течение нескольких дней. После окончательного пробуждения настроение обычно значительно улучшается, хотя некоторая дисфория может оставаться, особенно в тяжелых случаях кокаиновой наркомании.

Состояние посткокаиновой дисфорической депрессии отличается сравнительно короткой продолжительностью. Оно может сопровождаться суицидальными мыслями, которые ослабевают или исчезают после окончания данного периода. Суицидальные мысли и попытки возникают и у больных, не имеющих в анамнезе депрессивных расстройств и подобных идей.

В период острой кокаиновой интоксикации наблюдаются соматические и неврологические нарушения: сухость во рту, потливость, дрожь

ние, жжение в глазах, расширенные зрачки, головные боли, учащенные позывы к мочеиспусканию, гипергидроз, тахикардия, гипертензия, озноб, повышенные рефлексы, миоклонические подергивания, повышение температуры тела, бессонница, отсутствие аппетита, тошнота, диарея, сердечные аритмии. При употреблении очень высоких доз могут быть судорожные припадки, эпилептический статус, острые сердечные аритмии с остановкой сердца или остановка дыхания и смерть.

Хотя кокаиновые эпизоды могут продолжаться до 7 дней, обычно они длятся менее 12 часов.

Для кокаиновой интоксикации, таким образом, типичным является наличие двух полярно противоположных аффективных состояний: эйфории и дисфории. В период непрерывной кокаиновой интоксикации - можно сказать, кокаинового "запоя" по аналогии с алкоголизмом - эйфория сменяется дисфорией, которая вновь сменяется эйфорией после очередной дозы и т.д. - до тех пор, пока развивающаяся толерантность не препятствует практически полностью возникновению вновь эйфории и не развивается стойкий депрессивно-дисфорический статус. Этот статус сменяется сомноленцией, сном и, наконец, разрешается, иногда через остаточные симптомы депрессии и астении. В целом весь этот наркотический эпизод можно расценить как интоксикационный период или дополнительно выделить этап выхода из эпизода через посткокаиную дисфорию и обозначить его как постинтоксикационный.

A.Margolin, S.K.Arauts et al. (1996) указывают, что у большинства пациентов дисфория после последнего употребления кокаина продолжается в течение 24 часов. Однако существование явлений постинтоксикационной дисфории свыше 24 часов уже может рассматриваться как абстинентный синдром или "синдром отмены", который в основном характеризуется депрессивно-дисфорическими расстройствами в сочетании с умеренно выраженными вегетативными проявлениями. На фоне абстиненции могут вспыхивать отдельные идеи отношения и преследования, появляться суицидальные мысли. Резко выражено компульсивное влечение к наркотику. Данные явления достигают своего пика на 3-4 день и продолжаются до 10-14 дней, иногда - до 1 месяца.

Вслед за этим периодом, как правило, отмечается период хронической дисфории и ограниченной способности получать удовольствие от окружающего. Это состояние психопатологически обозначается различными терминами: анергия, депрессия, психастения или ангедония. Больные отчетливо ощущают неполноценность собственного существования, безысходность, испытывают чувство внутренней пустоты, безрадостности и т.д. При этом все чаще возникают воспоминания о стимулирующих и эйфоризирующих свойствах кокаина, которые, в конечном итоге, могут принять непреодолимый характер, что приводит к рецидиву. Таким образом, в случаях кокаиновой наркомании психическая зависимость или первичное патологическое влечение к кокаину в большинстве случаев имеет отчетливое психопатологическое оформление в виде

стойкой депрессии (ангедонической, адинамической, с дереализацией и деперсонализацией и т.д.).

Указанные депрессивные симптомы, в случае воздержания от употребления кокаина в течение от 2-х недель до 2-х месяцев, имеют в последующем тенденцию к ослаблению и даже исчезновению. Однако даже если полная ремиссия продолжается в течение нескольких месяцев, обычно наблюдается периодическое возобновление влечения к наркотику, сопровождаемое дисфорическими и депрессивными расстройствами, характерными для фазы посткокаиновой дисфории. Влечение может проявляться и само по себе, как воспоминание об отчетливой эйфории, вызываемой кокаином, без сопутствующих депрессивных симптомов.

Эпизоды выраженного влечения обычно продолжаются в течение нескольких часов, могут возникать спустя годы после последнего употребления кокаина и быть спонтанными либо ситуационно обусловленными, а также спровоцированными употреблением других стимуляторов либо алкоголя.

Кокаиновая наркомания, ее клиника и особенности развития данного заболевания достаточно хорошо изучены в странах, где кокаин нашел широкое распространение, в частности в США. В настоящее время среди американских психиатров, занимающихся проблемами наркоманий, достаточно широко распространены схемы, отражающие поэтапное развитие кокаиновой зависимости, с подробным перечислением признаков и симптомов, свойственных ее различным фазам по мере прогрессирования болезни. В одной из схем развитие наркомании разделено на 4 этапа: социальное употребление, проблемное, критическое и хроническое. Этап социального употребления включает первое знакомство с кокаином, употребление его по предложению других, использование как средства стимуляции в период различных социальных событий, для повышения сексуальных возможностей. Этап проблемного употребления обычно совпадает с началом самостоятельного приобретения кокаина и включает в себя эпизоды продолжительного использования кокаина ("до восхода солнца"), утреннее сожаление по поводу финансовых трат, опоздания и пропуски работы, невыполнение производственных обязательств, покупку кокаина во все возрастающих количествах, начало участия в торговле кокаином, утрату других интересов, утерю прежних волевых установок. Следующий этап, "критический", характеризуется тем, что кокаиновый наркоман продолжает употреблять кокаин до тех пор, пока не кончатся его запасы, начинает применять наркотик в одиночестве, манкирует своими социальными обязанностями, меняет общество, в котором вращается, не выполняет данные обещания и принятые решения; у него начинают возникать периоды неадекватного поведения, отдельные параноидные идеи. Следующий этап - хронический. Он включает поиски добавочного количества кокаина после того, как кончается обычно купленная доза, начало отчетливых кокаиновых "эпизодов" (кокаиновых "запоев", о которых говорилось раньше) с передозировками и физическим ухудшением, при этом их длительность и частота нарастают по мере прогрессирова-

ния зависимости; попытки самостоятельно прекратить употребление кокаина оканчиваются неудачей; возникают серьезные сексуальные проблемы, проблемы с работой; стойкие угрызения совести, потеря семья и друзей. На данном этапе развиваются серьезные психические нарушения - стойкие бредовые идеи, галлюцинации, постоянные нарушения мышления, отчетливые признаки моральной деградации, хроническая депрессия с суицидальными идеями и тенденциями; часто поведение бывает эксцентричным.

Существуют и другие схемы, отражающие прогрессирующее развитие кокаиновой наркомании. В принципе они все достаточно похожи, но могут отличаться по количеству и названию этапов развития зависимости. В одной из них, в частности, выделяются следующие этапы: 1) экспериментальное употребление; 2) употребление как средство времяпрепровождения; 3) ситуационное потребление; 4) интенсивное потребление; 5) компульсивное потребление. Первый, экспериментальный этап подразумевает использование кокаина менее чем 10 раз, в условиях привычного социального окружения; при этом наркотик обеспечивается другими и его употребление ограничено ценой и доступностью. На втором этапе отмечаются поиски социальных условий и поводов для употребления кокаина; кокаин приобретает самостоятельность, рассматривается как "идеальный" препарат, а его употребление - как признак принадлежности к "элите". Следующий этап - ситуационное потребление кокаина. Он включает следующие признаки: использование кокаина с целью преодоления проблем; для повышения работоспособности; для преодоления депрессии; для повышения сексуальной активности. Следует отметить, что многие больные на этом этапе отрицают связь употребления кокаина с перечисленными причинами. Следующий этап - интенсивное потребление (социальное ухудшение). Кокаин потребляется ежедневно; используется чтобы избежать проблем; возникают "запой" (неспособность остановиться - потеря контроля); развивается толерантности; галлюцинации, параноидные идеи; социальное снижение, стойкие нарушения поведения (эксцентричность, напыщенность); профессиональные проблемы, утрата семьи. Последний этап по мере прогрессирования зависимости - этап компульсивного потребления кокаина. Здесь может быть переход от нюхания кокаина на употребление его в виде свободного основания (курение "крэка") или внутривенное введение; использование алкоголя или седативных и других препаратов для смягчения отрицательных эффектов потребления кокаина; выраженные бредовые идеи и галлюцинации, морально-этическое снижение; стойкие нарушения мышления.

Приведенные две схемы отражают типичные стадии или этапы развития кокаиновой зависимости. В каждом конкретном случае признаки и их последовательность по мере прогрессирования болезни могут отличаться от схемы.

Для кокаиновой наркомании характерно очень быстрое развитие сильной психической зависимости, которая отчетливо проявляется в виде

"поискового" поведения, направленного на получение кокаина. В настоящее время кокаин оценивается как наркотик, обладающий наибольшим наркотическим потенциалом в плане способности вызывать зависимость, что, в частности, связывается с наличием у него наиболее "подкрепляющих" свойств (Post, 1981) и наглядно подтверждается в экспериментах на животных (Dencan, 1969; Thompson, Pickens, 1970; Balster, 1977; Aigner, Schuster, Balster, 1978). С этим моментом связана особая опасность "пробного" употребления кокаина, поскольку высока вероятность развития зависимости. Существует даже точка зрения, что любой человек, имеющий доступ к кокаину, рискует стать кокаиновым наркоманом, хотя, конечно, имеются определенные личностные факторы и/или особенности жизненного стиля, которые облегчают развитие кокаиновой зависимости (Cohen, 1981).

Злоупотребление другими психостимуляторами (F15)

Психостимуляторы - это препараты, которые непосредственно стимулируют центральную нервную систему. У здоровых лиц они вызывают необычный душевный подъем, стремление к деятельности, устраняют чувство усталости, создают субъективное ощущение бодрости, ясности ума и сообразительности, легкости движений, уверенности в своих силах и способностях. К группе психостимуляторов, обладающих наркотичностью, относятся кокаин, кофеин, амфетамины и препараты с амфетаминоподобным действием, метамфетамины, в том числе целый ряд ПАВ, приготовленных в нелегальных лабораториях или кустарным способом с помощью химической обработки основного вещества дополнительными ингредиентами. В настоящее время существует более 50 видов нелегальных синтетических препаратов. Суточная доза амфетаминов в них может быть разной - от 1 и 4 мг до 40 и 150 мг (И.В.Маркова, В.В.Афанасьев, 1998).

ФЕНАМИН

Амфетамин-сульфат, известный у нас под названием фенамин, был синтезирован в 1887 г., а с 1937 г. стал использоваться в медицинской практике при лечении нарколепсии и постэнцефалитического паркинсонизма, а также в качестве стимулятора при астенических и астено-апатических состояниях. В конце 40-х - начале 50-х годов амфетамин стал предметом злоупотребления, в первую очередь среди подростков и юношей. Злоупотребление амфетамином быстро распространилось и приобрело характер эпидемии сначала в Японии, затем в США, откуда оно перекинулось в Европу.

В 70-х годах злоупотребление амфетаминами в западных странах пошло на убыль. Однако с конца 80-х - начала 90-х годов отмечается снова его рост. Амфетамин принимается внутрь и вводится внутривенно.

Острая интоксикация амфетамином вызывает приподнятое настроение, ощущение физической бодрости, ясности мышления, ускорение ассоциативных процессов, стремление к деятельности, иногда - болтливость и излишнюю суетливость. Отмечаются две фазы острой интокси-

кации при внутривенном введении амфетамина. По аналогии с некоторыми другими наркоманиями, это "приход" и собственно эйфория, при которой повышенный психический тонус может сочетаться с возбужденностью, тревожностью, настороженностью, подозрительностью. Это состояние имеет сходство с гипоманиакальным или смешанным состоянием, наблюдающимся при шизоаффективных психозах. При регулярном употреблении амфетамина стимулирующее действие исчезает, и для получения приятных ощущений больные вынуждены повышать дозу. Толерантность повышается после первых недель систематического приема амфетамина. Постепенно больные начинают вводить стимулятор несколько раз в течение дня. При введении больших доз, особенно при внутривенном введении, могут возникать обманы восприятия. При этом нередко наличие зрительных и слуховых обманов не является препятствием для наращивания доз. На высоте интоксикации может возникнуть острый бред с идеями отношения и преследования. Психотические эпизоды могут сопровождаться особыми экстатическими состояниями с изменением течения времени и деперсонализацией. Больные чувствуют себя бесплотными, парящими существами. Продолжительность психозов - от нескольких дней до 2-3 недель. Возобновление приема стимуляторов может привести к рецидивам психоза. Острая интоксикация сопровождается рядом сомато-неврологических нарушений. Зрачки расширены, с вялой реакцией на свет. Иногда возникают мышечные подергивания, стереотипные движения губ и языка. Наблюдается тахикардия, иногда - экстрасистолия, повышение артериального давления, бледность лица, сухость во рту.

Постинтоксикационное состояние характеризуется угнетенным настроением, дисфорией, вялостью, разбитостью, головными болями, иногда - тревогой и выраженным влечением к повторению наркотизации.

При редком эпизодическом употреблении амфетамина в терапевтических дозах зависимость может не сформироваться. Однако при повторных приемах и особенно при внутривенном введении быстро возникает психическая зависимость, желание повторить употребление амфетамина. Этому способствует описанное выше постинтоксикационное состояние, которое сменяет стимулирующий эффект.

При длительном постоянном употреблении амфетамина развивается физическая зависимость. Внезапный перерыв в употреблении наркотика приводит к развитию абстинентного синдрома.

Абстинентный синдром характеризуется усталостью, ощущением разбитости, повышенной сонливостью днем и бессонницей ночью, понижением и неустойчивостью артериального давления. В одних случаях возникают выраженные астенические и астено-депрессивные состояния, иногда сопровождающиеся идеями самообвинения и даже суицидальными попытками. В других случаях преобладают раздражительность, злобность, истерические реакции со склонностью к аутоагрессии. Продолжительность синдрома отмены - до 2-3 недель.

Некоторые авторы рассматривают абстинентный синдром при злоупотреблении амфетамином как затянувшееся постинтоксикационное состояние.

яние. При отнятии стимуляторов могут наблюдаться психозы в виде помрачения сознания по типу делириозного с речевым и двигательным возбуждением (Л.И. Спивакидр, 1988). Описаны хронические амфетамин-вые психозы, продолжающиеся от 2-3 недель до нескольких месяцев.

Амфетамин резко подавляет аппетит и потребность во сне. Хроническая интоксикация приводит к общему истощению, падению веса, вегето-сосудистым нарушениям, патологическому развитию личности **МЕТАМФЕТАМИН**

Метамфетамин (дезоксин) отличается от амфетамина дополнительной группой CH₂ (формула амфетамина' C₉H₁₃N; формула метамфетамина- C₁₀H₁₅N).

Метамфетамин обладает значительно более выраженным стимулирующим эффектом, чем амфетамин, который длится от 6 до 8 часов, более быстрым формированием зависимости и более тяжелыми медицинскими последствиями злоупотребления

Существует много форм метамфетамина, которые позволяют его курить, вдыхать, принимать внутрь или вводить внутривенно. Он достаточно легко может быть приготовлен в нелегальных лабораториях или кустарным способом с помощью общедоступных ингредиентов.

Наркотический эффект близок к амфетамину. Также, как и при употреблении амфетамина, злоупотребляющие выделяют две фазы действия: "приход", продолжающийся несколько минут (эта фаза наиболее приятна) и "кайф", или собственно эйфория, проявляющаяся стимулирующим эффектом, аналогичным амфетамин-овому, но более выраженным. При вдыхании и приеме внутрь "прихода" нет, эйфория менее выражена, чем при внутривенном введении. Толерантность растет быстро, в основном за счет кратности приема. Дозы могут достигать более 1 г каждые 2-3 часа в течение нескольких дней. Прием в основном циклический, в виде своеобразных "запоев". При хроническом употреблении и высоких дозах на высоте интоксикации могут развиваться психотические расстройства в виде спутанности, возбуждения вплоть до агрессивности, тревоги, персекуторного бреда, зрительных и слуховых галлюцинаций, тактильных галлюцинация в форме "ощущения ползания мурашек" и суицидальных тенденций. Психозы длятся от нескольких дней до 2-3 недель, но описаны и длительные психические расстройства - до 1 года, продолжающиеся и после прекращения приема препарата.

Описан абстинентный синдром при употреблении метамфетамина, который характеризуется депрессией, тревогой, дисфорией вплоть до агрессии, чувством усталости, иногда - паранойальными идеями и интенсивным влечением к наркотику

Метамфетамин действует на дофамин - один из важнейших нейротрансмиттеров головного мозга. При хроническом употреблении метамфетамина повреждается до 50% дофамин-синтезирующих клеток и значительное количество серотонинсодержащих клеток.

Употребление метамфетамина опасно своими тяжелыми медицинскими последствиями. Хроническая интоксикация приводит к ряду кар-

диоваскулярных расстройств: миокардиодистрофии, нарушениям ритма, гипертензии, необратимым повреждениям мелких сосудов мозга, - которые в отдельных случаях могут привести к летальному исходу. При передозировке наблюдаются гипертермия, судороги, затем развивается коматозное состояние и смерть. У злоупотребляющих метамфетамином отмечается значительное социальное и профессиональное снижение.

В 1980 году была выделена форма метамфетамина, предназначенная для курения и имеющая вид чистого большого кристалла. На сленге наркоманов она имеет наименование "лед", "мет", "кристалл", "стекло" и пр. Вызывает сильнейшую зависимость. Курится как крэк - через стеклянную трубку. Дым от курения не имеет запаха. Эффект длится 12 часов и более, сопровождается резким снижением аппетита. Хроническое употребление может приводить к стойким и значительным изменениям в головном мозге, что ведет к нарушениям координации, снижению памяти и других когнитивных функций.

"ЭКСТАЗИ"

Последние несколько лет среди молодежи стал пользоваться популярностью, в том числе и в нашей стране, препарат, известный под названием "развлекательного", "клубного" наркотика или "экстази". Существуют другие "уличные" названия этого ПАВ- "Адам", "бобы", "любовный наркотик" (love drug). Он представляет собой 3,4-метилendioкси-метамфетамин (МДМА), был синтезирован в 1912 г. в Германии; в конце 70-х годов применялся некоторыми психотерапевтами с медицинскими целями - для улучшения коммуникации в посттравматической стрессовой ситуации. В 80-х годах получил распространение в качестве нелегального наркотика.

Г.И.Каплан и Б.Дж.Сэдок (1994) относят "экстази" (МДМА) к галлюциногенам, так как этот препарат может вызывать галлюцинации. Другие американские авторы (С.Ж.А.Рочестер, Ж.Т.Кирхнер, 1999) подчеркивают, что "экстази" может вызывать и галлюциногенный (ЛСД-подобный), и стимулирующий (амфетаминоподобный) эффекты, и этот наркотик можно отнести как к галлюциногенам, так и к психостимуляторам. Мы считаем наиболее обоснованным относить МДМА к психостимуляторам, поскольку основным ведущим действием его является стимулирующий эффект. Галлюцинации же могут возникать при употреблении больших доз и других психостимуляторов.

"Экстази" обычно употребляется в таблетках; но описаны и другие способы употребления: таблетки размельчают, растворяют и используют для инъекций или в свечах (NIDA infobox, 2000). Они употребляются молодыми людьми в барах, на дискотеках и других танцевальных вечеринках. После приема таблетки эти лица испытывают необычное состояние подъема, могут танцевать всю ночь без отдыха. Существует несколько вариантов таблеток "экстази", различающихся по силе стимулирующего действия и по примесям, которые добавляются к основному действующему веществу (МДМА). Только 1/3 таблеток содержит чистый МДМА (Brown Univ., 2001). Причем могут добавляться как безвредные вещества,

так и вещества, опасные для жизни, например, психоделические средства, такие, как РМА (paramethoxyamphetamine) или ДМХ (dextromethorphan), который резко подавляет потоотделение. Наиболее часто в качестве добавок к МДМА используют кофеин, героин, мескалин.

По самоописанию больных прием "экстази" имеет двухэтапное действие: вначале возникает ощущение всеобщего братства, единения, "интимной близости", любви к людям, особого блаженства, счастья, восторга. Продолжается этот период 20-30 минут. Затем наступает истинно стимулирующий эффект: жажда деятельности, желание танцевать, двигаться. Наблюдаются иллюзорные обманы, визуализация представлений, сексуальное возбуждение. "Мозг как бы затуманен", мысли текут непрерывно, их невозможно остановить. Увеличивается частота сердечных сокращений, повышается АД. По окончании действия - слабость, вялость, сонливость, подавленное настроение, тревога, непроизвольное стискивание зубов, тошнота, озноб, потливость, трудность сконцентрироваться, мышечные боли. При регулярном употреблении "экстази" начинает расти толерантность. Сначала таблетки употребляют несколько раз в неделю, затем, примерно через 3-4 месяца регулярного приема, - ежедневно. В это время употребление препарата уже не вызывает эйфорию. При употреблении наркотика появляется страх, раздражительность, неуравновешенность, неадекватные реакции, рассеянность внимания. При приеме "экстази" описаны зрительные галлюцинации и иллюзии, которые, по данным S.J.Perontka et al. (1988), наблюдаются в 20% случаев, а также панические атаки (S. Pallanti, Marzi, 1992; P.K.McGuire, H.Cope, 1994), состояния тревоги и депрессии, параноидные психозы, которые могут продолжаться в течение 1 месяца (H.Series et al., 1994). Среди наркоманов считается, что "экстази" является безопасным наркотиком. Однако описаны достаточно тяжелые и выраженные токсические эффекты при его употреблении: повреждение гепатоцитов и другая патология печени, острая почечная недостаточность, изменения в миокарде, сердечный коллапс, дегенерация серотонинергических нервных окончаний, злокачественная гипертермия с последующим "тепловым ударом" и смертельным исходом, интраваскулярная дегенерация, тяжелая гипонатриемия. Описаны случаи кровоизлияния в мозг через 36 часов после употребления "экстази" (S.Manchauda, M.S.Connolly, 1994). Ряд авторов (J.P.Donling, McDenough et al., 1981; J.A.Henry et al., 1993; A.R.Green, A.J.Gross, G.M.Goodwin, 1995) указывают на возможность внезапной смерти, вызванной приемом "экстази".

Наркомании, вызванные кустарно приготовленными препаратами из эфедрина и эфедринсодержащих смесей

Употребление эфедрина с целью наркотизации стало известно в нашей стране более 20 лет назад. В начале 70-х годов с наркотической целью использовался чистый эфедрин (капли в нос 2-3%, таблетки эфедрина). В конце 70-х - начале 80-х годов с наркотической целью стал применяться препарат, приготовленный кустарным способом путем об-

работки эфедрина марганцовокислым калием и уксусным ангидридом. Этот препарат получил наименование "эфедрон" (на жаргоне наркоманов - "джеф", "мулька", "марцефаль"). По химической структуре он является меткатиноном. В 1985 году он был отнесен к наркотикам.

В середине 80-х годов с наркотической целью стали использовать другой самодельный препарат из эфедрина и эфедринсодержащих смесей (солутан, сунареф, бронхолитин). В качестве ингредиентов при химической обработке использовали красный фосфор и йод. Получаемое вещество - метамфетамин (на жаргоне наркоманов - "винт", "ширка") - оказалось по своей химической структуре близким к первитину, хотя и не идентичным ему, и в высокой степени наркогенным. А.Е.Личко и В.С.Битенский, ссылаясь на работу С.А.Андронати и В.М.Чепелева (1988), указывают, что в состав этого вещества входит до 40% альфа-йод-первитина. Наличие йода в его составе обусловлено тем, что он используется в процессе изготовления. В дальнейшем мы будем называть это вещество "самодельный первитин" или "так называемый первитин". Препарат первитин был синтезирован в 1938 году и длительное время применялся в качестве лечебного средства при депрессивных состояниях, нарколепсии, для повышения физической и умственной работоспособности. В 1972 году, после того, как были выявлены его токсические свойства и возможность формирования зависимости, первитин был снят с производства. Самодельный первитин, так же, как и эфедрой, является активным психостимулятором. Оба препарата обладают амфетаминоподобным действием.

Эфедрон принимается больными внутрь или вводится внутривенно. Первитин вводится только внутривенно. Эфедрон больные обычно употребляют группами по 5-7 человек и более. Первитин чаще употребляется в одиночестве или небольшими группами, участники которых сразу же после введения наркотика стараются уединиться.

При пероральном употреблении эфедрона эйфория развивается через 10-15 минут и сопровождается своеобразными психосенсорными расстройствами. Появляется чувство необычной легкости тела. Возникает ощущение "роста", "шевеления" волос на голове, становится очень приятно причесываться. Повышается настроение, появляется безудержная болтливость. Опьянение сопровождается сухостью во рту, иногда сердцебиением. Исчезает аппетит, пропадает сон, наблюдается задержка мочеиспускания. Состояние интоксикации длится 6-8 часов.

При внутривенном введении как эфедрона, так и кустарного первитина больные выделяют две последовательно сменяющие друг друга фазы интоксикации.

Первая фаза ("приход" на жаргоне наркоманов) при введении эфедрона описывается больными как ощущение поднимающейся вверх от рук и ног расслабляющей волны. При этом наблюдаются деперсонализационные расстройства: появляется чувство потери собственного веса, ощущение, что тело становится необычно легким, невесомым. В дальнейшем повышается настроение, больные становятся веселыми, бла-

годушными, им становится легче дышать, все проблемы, волновавшие до наркотизации, уходят на второй план. Преобладают положительные эмоции. Появляется уверенность в себе, в своих силах. Первая фаза эфедроновой интоксикации длится обычно 5-10 минут, в редких случаях - 15-20 минут.

При введении так называемого первитина деперсонализационные расстройства в первой фазе интоксикации выражены в значительно большей степени. Сразу же после введения наркотика "на игле" возникает ощущение нескольких волн, следующих друг за другом. Эти волны характеризуются больными как "поднимающие", "спиралевидные". Одновременно ощущается приятный "запах свежести" (запах фиалок или яблок). Чувство особой легкости тела достигает крайней степени выраженности, появляется ощущение потери своего физического "я", "растворения вовне, в окружающем пространстве". Любое резкое изменение положения тела (подъем со стула, резкий поворот туловища) приводит к появлению новой "волны". Преобладание положительных эмоций в этот период достигает максимальной степени выраженности. Характеризуя свое состояние, больные описывают его, как "ошеломление", "восторг", "необычное счастье". При употреблении кустарно приготовленного первитина первая фаза интоксикации длится значительно дольше, чем при употреблении эфедрона, - до 2-2,5 часов.

В период первой фазы интоксикации, как эфедроновой, так и первитиновой, больные лежат или сидят в расслабленной позе, стараясь создать в окружающей обстановке максимальную звуко- и светоизоляции: зашторивают окна, закрывают двери, выключают телевизор и радиоприемник, приглушают искусственное освещение. Внимание больных сконцентрировано в основном на их собственных ощущениях. Очень часто для создания фона больные включают тихую мелодичную музыку.

Во второй фазе как эфедроновой, так и первитиновой опьянения проявляется собственно стимулирующий эффект ("кайф" на жаргоне наркоманов). При эфедроновом опьянении наблюдается двигательное и речевое возбуждение. Субъективно больные ощущают прилив сил, энергии. У них появляется желание реализовать свою энергию в действии, кажется, что все преграды преодолимы, ускоряется процесс мышления, наблюдается ускоренная смена ассоциаций. Это состояние напоминает маниакальное. Обращает на себя внимание повышенная болтливость, сопровождающаяся наплывом мыслей, неустойчивостью внимания. Больные часто говорят, не слушая друг друга.

При употреблении самодельного первитина, помимо ускоренного темпа мышления, обнаруживается склонность к абстрактным рассуждениям, обдумыванию философских вопросов, размышлениям о добре и зле. Доставляют удовольствие правильно построенные фразы, точные формулировки, четкость и ясность изложения мыслей. Неустойчивость внимания, характерная для второй фазы интоксикации, проявляется в частой смене тем беседы, недослушивании ответа на заданный вопрос и пр.

В состоянии наркотической интоксикации во второй фазе больные двигательны беспокойны, суетливы, не могут усидеть на одном месте, постоянно меняют положение своего тела, совершают много лишних, неоправданных движений.

Стремление к деятельности, прилив энергии, сил характерны для второй фазы интоксикации как при эфедроновом, так и при первитиновом опьянении. Но при употреблении эфедрона эта деятельность чаще реализуется в обыденных действиях: уборка квартиры, стирка белья, ремонт бытовой техники, который заканчивается на стадии разборки, и пр. В отдельных случаях больные подолгу играют на музыкальных инструментах. При употреблении первитина больные помимо обыденной деятельности стремятся заниматься "творчеством". В состоянии наркотической интоксикации они начинают сочинять стихи или прозу, музыку, рисовать. Склонные к техническим наукам собирают различные металлические детали с целью создать "замечательные" машины. Все это сопровождается ощущением счастья, озарения. Объективно вся "деятельность" больных в период интоксикации носит непродуктивный, однообразный псевдотворческий характер. Картины бросаются недописанными, стихи и проза - незаконченными, детали для будущих "замечательных" изобретений накапливаются бесполезным хламом, разобранные телефоны не собираются и т.д.

Нередко наблюдаются бредоподобные расстройства, напоминающие идеи особого могущества: больным кажется, что они могут предугадать различные события, телефонные звонки, приход приятелей, их последующие действия, что они все знают о каждом человеке, могут прочитывать их мысли, угадать желания. Некоторые больные верят, что кустарный первитин обладает "божественным" действием, превращая их в "сверхлюдей".

Общим для обоих описываемых наркотиков является появление сексуального возбуждения в опьянении, что приводит к наркотизации в парах мужчин и женщин. Среди наркоманов существует мнение, что можно приготовить наркотик разного действия: "сексуальный", "интеллектуальный", "творческий".

Через 6-8 часов после окончания второй фазы эфедроновой интоксикации и через 12-16 часов после окончания второй фазы первитиновой интоксикации у больных развивается **постинтоксикационное состояние**, сходное по своей структуре и характеризующееся сниженным фоном настроения с дисфорией, резко выраженной слабостью, вялостью, сонливостью. После продолжительного сна состояние больных нормализуется.

Примерно в одной трети случаев у больных наблюдаются **интоксикационные психозы**, которые развиваются обычно при употреблении больших доз психостимуляторов на высоте интоксикации. Эти состояния обычно проходят без лечения после прекращения интоксикации. Длительность их чаще всего составляет 3-4 часа при употреблении эфедрона и 8-10 часов - при употреблении первитина. Однако в отдель-

ных случаях могут наблюдаться и затяжные психозы, продолжающиеся до 1 месяца и более и требующие терапевтического вмешательства.

Психотические расстройства, возникающие у пациентов, злоупотребляющих эфедронам или самодельным первитином, чаще всего протекают в форме острого или рудиментарного параноида, в структуре которого наблюдаются бред преследования, особого значения, вербальные и зрительные галлюцинации. Возникают они обычно после многодневной наркотизации, сопровождающейся бессонницей, когда дозы употребляемых наркотиков доходят до максимальной переносимости (Н.Е. Кулагина, 1992). После очередной инъекции, вместо эйфорически-приподнятого настроения, появляется необъяснимый страх, тревога, ощущение, что вокруг что-то происходит, нарастает напряжение (на жаргоне наркоманов это состояние обозначается как "измена катит"). Фабула психотических переживаний имеет два варианта: первый - когда угроза исходит от ближайшего окружения (приятели-наркоманы, случайные знакомые). Второй вариант основывается на реальных опасениях больных, что они могут быть задержаны милицией за употребление наркотиков. В редких случаях наблюдаются психотические расстройства, напоминающие маниакально-бредовые состояния.

В состоянии острой интоксикации кустарными препаратами, приготовленными из эфедрина и эфедринсодержащих смесей, наблюдаются повышение артериального давления, акрогипергидроз, тошнота, иногда рвота, задержка мочи, отсутствие аппетита, бледность кожных покровов, сухость слизистых оболочек, тахикардия, иногда синусовая аритмия, экстрасистолия, гипертермические реакции. В неврологическом статусе отмечается мидриаз, красный стойкий дермографизм, отсутствие или ослабление реакции зрачков на свет, недостаточность конвергенции, горизонтальный мелкоразмашистый нистагм, диффузная мышечная гипотония, снижение или отсутствие сухожильных и периостальных рефлексов. Наблюдаются также статическая атаксия, промахивание и элементы гиперметрии при выполнении координаторных проб, интенционный тремор.

Эфедроновая и так называемая первитиновая наркомания развивается чаще всего в молодом возрасте.

По условиям формирования можно выделить три варианта (Н.Е. Кулагина, 1992): 1) препарат является первым и единственным наркотиком; 2) больные начинают злоупотреблять эфедронам или самодельным первитином на фоне сформированной опийной наркомании; 3) эфедронам или самодельным первитином начинают злоупотреблять лица, имеющие опыт употребления препаратов конопли или других психоактивных веществ без синдрома зависимости.

Длительность периода эпизодического злоупотребления эфедронам - от 1-2 недель до 6 месяцев (преимущественно 2-4 месяца). Средние сроки формирования психической зависимости - 3-4 недели.

При злоупотреблении так называемым первитином сроки формирования психической зависимости - 3-4 дня. В значительном числе слу-

чаев уже после первого введения наркотика у больных формируется психическая зависимость и начинается его регулярное употребление. Этап эпизодического употребления практически отсутствует.

Толерантность к эфедрону в начале наркотизации составляет от 2,0 до 5,0 (в среднем 4,0) мл в сутки и в процессе наркотизации стремительно растет как за счет увеличения разовых доз, так и частоты введения препарата. На фоне интоксикации появляется вторичное влечение к наркотику, что приводит к сокращению промежутков времени между инъекциями, желанию употребить все количество имеющегося в запасе препарата. Вначале эфедрон вводится 5-6 раз в сутки; в дальнейшем интервалы между инъекциями сокращаются до 1-2 часов, иногда - 30-40 минут. Суточная толерантность увеличивается и достигает 100—200 мл, в отдельных случаях - 250 мл эфедрона.

При употреблении самодельного первитина наблюдается медленный рост толерантности. Первоначальная доза составляет примерно 0,7 мл препарата при двукратном введении. В дальнейшем разовые дозы повышаются в среднем до 3,0 мл, наркотик вводится 2-3 раза в сутки, в единичных случаях - 5 раз в сутки. Суточная доза первитина составляет в среднем 7,0, иногда 9,0 мл, в редких случаях больше.

Наблюдаются **два типа течения** наркоманий, обусловленных злоупотреблением самодельными психостимуляторами: циклический и непрерывный. **Циклический тип** течения устанавливается обычно сразу же после начала наркотизации. Больные вводят наркотик круглосуточно в течение нескольких дней, затем наступает "отдых", после которого цикл наркотизации повторяется. Во время цикла наркотизации у больных полностью отсутствует аппетит, нарушается сон, отмечается задержка мочеиспускания. Количество дней наркотизации и дней отдыха индивидуально. В среднем цикл наркотизации при внутривенном введении эфедрона продолжается от 2 до 7, иногда 10 суток, с перерывом 5-7 дней. К концу цикла наркотизации возникает и постепенно прогрессирует физическое и психическое истощение, на фоне которого появляется отвращение к наркотику. После прекращения его употребления наблюдается постинтоксикационное состояние, описанное выше ("отходняк" на жаргоне наркоманов). Для снятия постинтоксикационных явлений и облегчения нарушенного засыпания больные часто прибегают к употреблению седативно-снотворных препаратов в небольших количествах (например, 2-3 таблеток диазепама, 40-50 капель валокордина, 4-6 мл диазепама внутривенно, 1-2 таблеток фенobarбитала) или к приему небольшого количества алкоголя. Фаза "отдыха" длится в среднем 3-4 дня. В этот период у больных отмечается выраженная сонливость, повышенный аппетит (они встают для приема пищи даже ночью). Если родственники в этот период времени пытаются наладить контакт с больными, последние дают бурные дисфорические реакции.

При непрерывном употреблении наркотиков введение их ежедневное и только в дневные часы. Чаще этот тип течения наблюдается при так называемой первитиновой наркомании. На начальном этапе

наркотизации у этих больных, так же, как и у употребляющих наркотики циклически, наблюдается отсутствие сна и аппетита, что побуждает их прибегать к употреблению седативно-снотворных препаратов. В дальнейшем наступает адаптация к наркотику, появляется аппетит, восстанавливается сон в ночные часы. Наркотик вводится только в дневные часы. При непрерывном употреблении первитина отмечается наиболее медленный рост толерантности. В ряде случаев может наблюдаться переход циклического типа течения на непрерывный. Обратного перехода обычно не происходит.

Физическая зависимость к эфедрону формируется обычно через 6-12 недель регулярной наркотизации. При употреблении самодельного первитина физическая зависимость формируется в более сжатые сроки - через 2-3 недели регулярной наркотизации.

Первые проявления **абстинентного синдрома** возникают через 6-12 часов после окончания второй фазы эфедроновой интоксикации и через 18-20 часов после окончания второй фазы первитиновой интоксикации.

При циклическом варианте употребления обоих наркотиков абстинентный синдром характеризуется наличием трех групп расстройств: нарушение сна, аффективных расстройств и астенического симптомокомплекса. Вначале появляется чувство усталости, слабости, мышечной вялости. Снижается настроение, возникает чувство физического и психического дискомфорта. Больные чувствуют себя разбитыми, крайне переутомленными. В первые дни отмечается сонливость днем и ночью, резчайшая слабость, снижается артериальное давление и возможны ортостатические коллапсы. Большую часть времени больные проводят в постели, темп мышления замедляется. Больным трудно отвечать на вопросы, они засыпают во время беседы с врачом. Аффективные нарушения в большей степени выражены при первитиновой наркомании, они могут сопровождаться самоупреками, тоской, суицидальными мыслями. Возможны суицидальные попытки. Продолжительность острого абстинентного синдрома при эфедроновой наркомании - 4-5 суток, при так называемой первитиновой наркомании - 5-7 суток. При непрерывном варианте течения наркоманий, вызванных употреблением указанных наркотиков, к описанным выше нарушениям присоединяются алгические расстройства в виде болей в позвоночнике, крупных суставах, чаще коленных и голеностопных, а также вегетативные нарушения: насморк, заложенность носа, слезотечение, головная боль, головокружение. При непрерывном приеме наркотиков длительность абстинентного синдрома несколько большая, чем при циклическом: до 7 дней при эфедроновой наркомании, до 21 дня - при первитиновой. По миновании острых абстинентных расстройств больные становятся более активными, но на первый план выступают аффективные нарушения - либо в виде вяло-апатической депрессии, либо в виде выраженной дисфории. Сонливость сменяется бессонницей или отмечается поверхностный сон с частыми пробуждениями.

У больных, злоупотребляющих самодельными препаратами из эфедрина и эфедринсодержащих смесей, быстро развиваются **изменения**

личности, которые проявляются психопатоподобными расстройствами, выраженным морально-этическим снижением, эмоциональным огрубением, падением трудоспособности. Быстро нарастают явления социальной деградации: больные оставляют работу, не учатся, круг интересов ограничивается наркотизацией, круг общения - наркоманами. Постепенно нарастает интеллектуально-мнестическое снижение.

Больные, злоупотребляющие самодельными препаратами, приготовленными из эфедрина и эфедринсодержащих смесей, обычно истощены, кожные покровы у них бледные, с сероватым оттенком; глаза запавающие, блестящие; на месте царапин множественные абсцессы или гиперпигментация; в местах инъекций - резко пигментированные "дорожки" по ходу вен с характерным розовато-фиолетовым оттенком.

Со временем оба препарата перестают вызывать эйфорию, только снимают вялость, слабость, плохое настроение.

Злоупотребление самодельными препаратами, приготовленными на основе фенилпропаноламина

В последние 10-15 лет в США зарегистрирована эпидемия злоупотребления наркотическим веществом, приготовленным на основе фенилпропаноламина. С конца 90-х годов случаи злоупотребления этим ПАВ появились и в России. В отечественной литературе имеются единичные описания этой формы зависимости (А.В.Надеждин и др., 2000; Н.Г.Найденова, И.И.Найденова, И.Б.Власова, 2000; Ю.Б.Тузикова, 2000).

Препарат готовится кустарным способом путем обработки противостудных средств индийского производства "Колдакт", "Колдар", "Эффект", до последнего времени находящихся в свободной продаже в аптечной сети. Все эти препараты имеют идентичный состав: фенилпропаноламин гидрохлорид - 50 мг и хлорфенамин малеат - 8 мг. Выпускаются в виде капель, сиропа, капсул. Фенилпропаноламин входит в Список IV прекурсоров "Перечня наркотических средств, психотропных препаратов и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации", утвержденного Правительством РФ 08.07.98. Хлорфенамин является антигистаминным препаратом и значения не имеет. Вещество, использующееся с наркотической целью, получается путем обработки порошка, содержащегося в капсулах, перманганатом калия и 9% раствором уксусной кислоты или перманганатом калия, ацетилсалициловой кислотой и 95% уксусной эссенцией с добавлением воды в определенной пропорции. В результате получается жидкость светложелтого цвета со слабым запахом уксуса, которая вводится внутривенно и оказывает стимулирующий амфетаминоподобный эффект. По химической структуре это вещество является катионом. На жаргоне наркоманов оно, подобно эфедрону, называется "мулькой". Злоупотребляют "мулькой" в основном подростки, но описаны случаи употребления и лицами зрелого возраста (Ю.Б.Тузикова, 2000). Преобладает групповой характер приема. Психическая зависимость формируется очень быстро, после первых нескольких инъекций. Этап эпизодического приема чаще всего отсутствует. Начальная доза составляет 0,5-1,5 мл. Толерант-

ность, как и при употреблении эфедрона, растет быстро, в основном за счет кратности введения - до 10-15 раз за ночь, иногда чаще.

Картина **интоксикации** напоминает интоксикацию эфедрона, но психостимулирующий эффект менее выражен. Выделяется несколько фаз интоксикации. Первая фаза ("приход" на жаргоне наркоманов) начинается прямо на игле и продолжается несколько минут. По самоописанию больных, эта фаза наиболее приятна. Характеризуется ощущением теплой волны, разливающейся от живота к голове и затем по всему телу. Больные описывают это состояние как "блаженство", "сладость в мозгу", "необычная легкость в теле", "ощущение роста волос на голове", чувство легкого озноба. Некоторые больные, чтобы продлить эти ощущения, сгибают ноги в коленях, стараясь задержать "блаженство" в теле. Во время "прихода" больным хочется лежать или сидеть с закрытыми глазами. Затем наступает 2-я фаза интоксикации - возбуждение, то есть собственно стимулирующий эффект. Настроение у больных приподнятое. Отмечается приток энергии, сердцебиение, болтливость, стремление к общению, к однообразной непродуктивной деятельности. Некоторые больные испытывают в этот период сексуальное возбуждение. Во время интоксикации полностью пропадает аппетит, но сохраняется жажда. В течение всего периода интоксикации наблюдаются тахикардия, учащение дыхания, сухость слизистых оболочек, расширение зрачков. Продолжительность этой фазы - от 10 до 30 минут. Затем интенсивность действия препарата снижается, но еще в течение 3-4 часов сохраняются гипертимный фон настроения, двигательная и идеаторная активность и влечение к повторению интоксикации. Если внутривенное вливание "мульки" не повторится, развивается **постинтоксикационное состояние** ("отход" на жаргоне наркоманов), характеризующееся слабостью, разбитостью, тяжестью в голове, дисфорией. У начинающих повторная интоксикация заканчивается продолжительным сном до 12-18 часов. На этапе сформированной зависимости по мере редукции интоксикационных переживаний усиливается влечение к наркотику, достигающее степени компульсивного. Это обуславливает повторное введение ПАВ. При повторных введениях в рамках эксцесса отмечается ослабление "прихода", но двигательная активность сохраняется. При высокой толерантности, когда доза достигает 250 мл раствора и более, описаны элементы дереализации, ощущения смещения предметов, элементарные слуховые обманы: шорохи, стуки, звонки, треск (А.В.Надеждин и др., 2000). У больных появляется необъяснимая тревога, страх в сочетании с персекуторными идеями - наряду с пониманием того, что эти расстройства возникли на фоне передозировки ПАВ.

Описывается циклическая форма наркотизации в течение 5-7 дней с перерывом "на восстановление" до 2-4 дней, во время которых наблюдается продолжительный сон и астения (А.В. Надеждин и др., 2000; Ю.Б.Тузикова, 2000) и непрерывное ежедневное введение препарата (Н.Г.Найденова и др., 2000).

Абстинентный синдром является предметом дискуссий. Однако после прекращения многодневного потребления кустарных препаратов

из фенилпропаноламина наблюдается состояние астении, сонливости, идеаторной заторможенности, резко пониженного настроения, которое продолжается от 7 дней до 2 недель и сменяется нарастающей дисфорией вплоть до агрессивности, сочетающейся с полной некритичностью и экзальтацией влечения к наркотику. Есть основания рассматривать это состояние как проявление абстинентного синдрома. При непрерывной ежедневной наркотизации Н.Г.Найденова и др. (2000) описали возникновение подкручивающих болей в поясничной области, в коленных и голеностопных суставах, которые возникают через 6-7 часов после последней инъекции.

Во всех случаях употребления ПАВ, приготовленных из фенилпропаноламина, наблюдаются тяжелые медицинские осложнения, из которых - ряд являются опасными для жизни. На любом этапе наркотизации возможна внезапная смерть в результате нарушений сердечного ритма. У больных развиваются миокардиодистрофия с нарушениями ритма, трофические нарушения. Передозировка препарата вызывает резкую тахикардию, боли и перебои в области сердца, экстрасистолию.

Характерны неврологические осложнения. У больных после длительной наркотизации появляются общая скованность, нарушения координации, дизартричная маломодулированная речь, вегетативная лабильность. Возможно развитие токсической полиневропатии с явлениями нижнего парапареза, более выраженного в дистальных отделах, экстрапирамидных расстройств, паркинсоноподобного синдрома, внутричерепной гипертензии, дисфункции вегетативной нервной системы, то есть развитие тяжелой энцефалопатии и психоорганического синдрома. Ю.Б.Тузикова квалифицирует неврологические расстройства как "токсическую энцефалопатию с гипокинетическим синдромом, постуральными и мнестическими нарушениями". У всех больных развиваются выраженное интеллектуально-мнестическое снижение и изменения личности: снижение активности, вялость, бездеятельность, падение работоспособности, - которые быстро ведут к десоциализации. Характерен внешний вид больных: лицо маскообразно, амимично, с трудом открывается рот, выражены слюно- и слезотечение.

В процессе терапии возможен регресс неврологических осложнений, но полное восстановление вряд ли возможно.

Таким образом, психостимулятор, кустарно приготовленный из фенилпропаноламина, является чрезвычайно токсичным психоактивным веществом. Быстрое развитие психической зависимости, стремительный рост толерантности, тяжесть и необратимость неврологических и психических осложнений, доступность приобретения составляющих компонентов делают этот препарат опасным для жизни.

Злоупотребление кофеином (F15-T)

Использование напитков, содержащих кофеин, в качестве стимулирующих средств началось в XVI веке, сначала в Америке и на Востоке, затем достигло Европы и в XVII веке широко распространилось в европейских

странах. Кофеин содержится в кофе, чае, какао, шоколаде, коле и некоторых других напитках. В чашке сваренного кофе - 90 - 140 мг кофеина, в чашке растворимого кофе - около 70 мг, в чае (листьях или пакетиках) - 30 - 80 мг, какао - 5 - 50 мг, декофеинизированном кофе - 2 - 4 мг (J.H.Jaffe, 1989; M.A.Schuckit, 1989). В большинстве кофеинсодержащих напитков имеется также значительная часть масел, танин (главным образом, в чае), теобромин (в основном в какао). Поэтому с определенностью выделить специфические симптомы, связанные только с кофеином, при употреблении кофе или чая, бывает трудно. Злоупотребление кофеином может быть и в виде употребления чифиры - напитка, приготовленного путем длительного кипячения больших количеств чая (100 - 150 г) в небольшом количестве воды (200 - 300 мл). При употреблении чифиры интоксикация связана не только с кофеином, но и с рядом других веществ, содержащихся в чае и экстрагируемых из него путем кипячения.

После приема большой дозы кофеина наблюдается состояние, напоминающее гипоманиакальное: повышена активность, приподнятое настроение, прилив сил, бодрости, более яркое восприятие, ускоренное течение мыслей и ассоциаций. Субъективно ощущаются активация умственных способностей, улучшение памяти, интеллектуальный подъем. Кофеин повышает диурез, стимулирует мышцу сердца, усиливает перистальтику желудка и секрецию желудочного сока, повышает АД.

У лиц, постоянно употребляющих кофе, повышается толерантность, дозы могут возрастать до 500 мг кофеина в день.

На дозах, колеблющихся от 240 до 720 мг кофеина, могут наблюдаться признаки **кофеиновой интоксикации**, тревога, беспокойство, достигающее иногда степени выраженного возбуждения, панические атаки, депрессия, бессонница. Употребление больших доз кофеина может способствовать эскалации психических расстройств, усиливать тревогу и беспокойство у депрессивных больных. При злоупотреблении кофеином, особенно чифирем, могут наблюдаться судорожные припадки, спутанность; описаны транзиторные делириозные состояния продолжительностью 1 - 2 суток (Г.В.Столяров, 1964). Летальная доза кофеина - 20 г (с большими индивидуальными различиями).

Абстинентный синдром после хронического употребления веществ, содержащих кофеин, развивается через несколько часов после последнего приема, характеризуется прежде всего интенсивными головными болями, снимающимися только кофеином, а также мышечным напряжением, сильной раздражительностью, тревогой, подавленным настроением, ощущением выраженной усталости. Характерны чувство беспокойства в ногах, руках, тремор, сонливость. Абстинентный синдром развивается после резкого прекращения употребления высоких доз кофе в 25% случаев (J.H.Jaffe, 1989).

Среди **медицинских последствий** злоупотребления кофеином - повышение АД, сердечная аритмия, тахикардия. У лиц, употребляющих более 5 - 6 чашек кофе в день, в 2,5 раза чаще развиваются инфаркты миокарда (M.A.Schuckit, 1993), в 20% случаев наблюдается диарея, боли в

области желудка и кишечника, даже пептические язвы. Описан тератогенный эффект у беременных, так как кофеин может проникать через плаценту. У лиц, хронически употребляющих кофе, постепенно развиваются изменения личности по типу психопатизации - с заметными колебаниями настроения, недержанием аффектов, социальным снижением.

Кофеин быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, метаболизируется в печени, выводится с мочой в виде метаболитов, 1% - в неизменном виде. Период полужизни в плазме - 3-7 часов.

Злоупотребление галлюциногенами (F16)

К галлюциногенам относят психоактивные вещества, основным свойством которых является способность даже в малых дозах вызывать галлюцинации, из-за чего они становятся предметом злоупотребления. Эти вещества называют также психоделическими или психотомиметическими, поскольку они вызывают нарушения психики, психозы. Галлюцинациями их действие обычно не исчерпывается, наблюдаются и другие психопатологические расстройства, в той или иной степени выраженные.

Галлюцинации могут возникать и при употреблении некоторых других препаратов, например, каннабиса, психостимуляторов. Но галлюцинаторный эффект их не является основным, ведущим, являющимся причиной злоупотребления, и наблюдается при употреблении относительно больших доз, при передозировках.

Галлюциногены оказывают симпатомиметическое действие, вызывают тремор, тахикардию, гипертензию, потливость, неотчетливость зрения, миоз. Они действуют на катехоламинерную систему. Возможно, в головном мозге имеются специфические рецепторы для некоторых из этих веществ (Г.И.Каплан, Б.Дж.Сэдок, 1994).

Галлюциногены известны более 2000 лет, с тех пор, как американские индейцы стали использовать их во время религиозных ритуалов. Известно более 100 естественных и синтетических галлюциногенных препаратов. Употребляется из них с наркотической целью сравнительно немного. К ним относятся: псилоцибин, выделенный в 1958 г. А.Гофманом (A.Hofmann) из одного из видов мексиканских грибов; мескалин - обнаруживаемый в одном из видов кактуса - пейоте; синтетический препарат - диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД), а также фенциклидин, кетамин, злоупотребление которыми получило распространение в последние годы, некоторые холинолитические препараты. Как уже указывалось, американские авторы относят к галлюциногенам "экстази" (МДМА), поскольку этот препарат может вызывать галлюцинации.

Псилоцибин и мескалин

Действие псилоцибина наступает от доз 4-8 мг примерно через 15 минут. Принимается препарат перорально. Пик действия - через 90 минут, затем постепенно в течение 2-3 часов действие ослабевает, но не исчезает в течение 5-6 часов.

Мескалин вызывает галлюцинаторный эффект в дозах 200-500 мг. Его действие часто сопровождается такими неприятными ощущениями, как тошнота, рвота. Продолжительность действия - 1-2 часа.

Картина интоксикации псилоцибином и мескалином характеризуется яркими, цветными, калейдоскопическими зрительными галлюцинациями, которые нередко сопровождаются явлениями дереализации и деперсонализации, ощущением раздвоения личности с возможностью наблюдать себя как бы со стороны, расстройствами схемы тела. При этом сознание может сохраняться и галлюцинаторные переживания остаются в памяти.

ЛСД

ЛСД был синтезирован в 1943 г. А.Штолем и А.Гофманом (A.Stoll, A.Hofmann). В.Штолем (W.A.Stoll) впервые была описана его способность вызывать галлюцинации.

Действие ЛСД может наступить при употреблении 20-35 мг, но обычно употребляемая доза - 50-300 мг. ЛСД изготавливается в виде порошка, раствора, капсул или пилюль. Не имеет ни цвета, ни запаха, ни вкуса. Может продаваться растворенным на куске сахара или на куске промокающей бумаги. Обычно принимается внутрь, но известны случаи подкожного или внутривенного употребления. ЛСД иногда смешивают с табаком и курят. В этих случаях интоксикация бывает более мягкой.

Действие ЛСД наступает обычно через 1 час после употребления. Продолжительность - от 8 до 12 часов. ЛСД вызывает глубокие нарушения восприятия, настроения, мышления. Галлюцинации чаще всего бывают зрительными. Сначала появляются очень яркие вспышки перед глазами, неясные контуры, геометрические фигуры. Затем возникают истинные зрительные галлюцинации, нередко - устрашающего характера. Одновременно могут наблюдаться и слуховые и тактильные галлюцинации. Галлюцинаторные расстройства сопровождаются разнообразными, часто противоположными эмоциональными переживаниями: эйфория, экстаз сменяются тревогой, паническими реакциями. Цвета, звуки приобретают необычную насыщенность, обостряется восприятие музыки, усиливаются вкусовые ощущения. Для интоксикации ЛСД характерными являются синестезии, когда звук "видят", а цвет, образ "слышат", музыка воспринимается как "цветомызыка". Наблюдаются расстройства схемы тела, явления дереализации и деперсонализации, нарушения восприятия времени и пространства. Одной из особенностей интоксикации ЛСД является "ощущение функции своих внутренних органов", оживление в памяти событий далекого прошлого, в том числе раннего детства и даже рождения (Г.И.Каплан, Б.Дж.Сэдок, 1994). Деперсонализация может принимать причудливые формы. Например, улиц, находящихся в интоксикации ЛСД, возникает ощущение, что собственное "Я" отделяется от тела. Нередко наркотизировавшиеся чувствуют, что они "сходят с ума", что "они уже никогда не будут нормальными".

Поведение лиц, находящихся в интоксикации, зависит от содержания галлюцинаций и других расстройств. Это может быть пассивное созерцание с относительной критикой, когда имеется сознание того, что психические нарушения связаны с приемом препарата. При более глубокой интоксикации критика отсутствует, поведение становится непра-

вильным, могут наблюдаться аутоагрессивные или агрессивные действия. Развиваются психозы, клиническая картина которых характеризуется галлюцинаторно-параноидными либо маниакально-бредовыми состояниями. Бредовая интерпретация галлюцинаторных переживаний может сохраняться и после прекращения галлюцинаций. Галлюцинаторный параноид относительно непродолжительный - не более нескольких дней, затем идет на убыль. Если же бредовое состояние затягивается и бред начинает систематизироваться, необходимо исключить шизофренический процесс, спровоцированный приемом галлюциногенов.

Постинтоксикационный синдром, развивающийся вслед за приемом ЛСД или в ближайшие сутки, характеризуется тяжелым депрессивным состоянием, чаще всего в виде ажитированной депрессии, нередко - с суицидальными тенденциями. Продолжительность депрессии - от 1 суток до недели. Если депрессия затягивается или ее клиническая картина усложняется, это может быть расценено как приступ шизоаффективного психоза, спровоцированного галлюциногеном.

Для злоупотребляющих галлюциногенами характерным является возникновение рецидивов психических расстройств через некоторое время после прекращения наркотизации и без повторного употребления препаратов. Могут развиваться картины галлюцинаторного параноида или галлюцинаторной депрессии. В других случаях воспроизводятся отдельные фрагменты перенесенного расстройства в виде элементарных зрительных галлюцинаций или иллюзий. В американской литературе подобные нарушения получили наименование "**Флэшбэк**" (**flashback**). Продолжительность флэшбэков - от нескольких минут до нескольких часов.

У части лиц, употребляющих ЛСД, формируется психическая зависимость, возникает сильное влечение к повторению интоксикации. Толерантность растет относительно быстро, но также быстро она идет на убыль после прекращения употребления наркотика.

Физическая зависимость при употреблении ЛСД, по данным большинства исследователей, отсутствует.

Фенциклидин (PCP)

С середины 70-х годов в США получил распространение в качестве одурманивающего средства фенциклидин - 1-(1-phenylcyclohexyl) пиперидин (PCP). Препарат был синтезирован в 1950 г., вначале применялся для внутривенной анестезии при малых хирургических вмешательствах. Однако с 1965 г. в связи с частыми осложнениями, наблюдавшимися после выхода из наркоза (дезориентировка, ажитация, делирий), анестезиологи от него отказались. С 1967 г., сначала в Сан-Франциско, затем в других городах Америки, фенциклидин стал использоваться в качестве "уличного наркотика". Этому способствовало то обстоятельство, что его легко можно синтезировать в любой, даже в домашней лаборатории. Фенциклидин стали употреблять в качестве галлюциногена, известного под разными сленговыми названиями: ангельская пыль ("angel dust"), кристалл ("crystal"), мир ("peace"), супертравка ("super grass") и пр.

Фенциклидин представляет собой белый кристаллический порошок, хорошо растворимый в воде или алкоголе. Его можно курить, принимать внутрь, вводить внутривенно, распылять на другие наркотики, такие, как марихуана. Наиболее часто его принимают внутрь или впрыскивают в марихуановую сигарету, которая затем выкуривается (R.E.Garey, G.O. Dual et al., 1987; M.A.Schuckit, 1989). Содержание фенциклидина в различных сигаретах сильно варьирует: доза в 1 г может быть помещена в 4 сигареты, но и в несколько десятков сигарет. M.A.Schuckit (1989) указывает, что сигареты с порошком фенциклидина могут содержать от 12-25 до 100 мг последнего. Фенциклидин быстро всасывается как при парентеральном введении, так и при приеме внутрь и при курении. Метаболизируется в основном в печени. Выделение происходит через гидроксилирование и конъюгацию с глюкуроновой кислотой, и только малое количество активного наркотика выделяется непосредственно с мочой.

Кристаллическое, водорастворимое, липофильное вещество легко проникает в скопления жира и поэтому имеет долгий период полувыведения (половина принятой большой дозы может обнаруживаться 3 дня спустя). Фенциклидин имеет относительно сложное взаимодействие с разными системами (M.A.Schuckit). Было доказано симпатомиметическое и холинергическое действие препарата. Реагирует также и серотониновая система, что проявляется и в воздействии на мозжечок, и в возникновении головокружений, нарушений координации. Предполагается, что психопатология, наблюдаемая при действии фенциклидина, связана с нарушением взаимодействия разных трансммиттеров. Токсичность фенциклидина зависит от дозы, диапазон его действия - от мягкой интоксикации до летальной передозировки. Дозы до 5 мг считаются малыми. Наркотическое действие 2-3 мг фенциклидина наступает через 5 минут и устойчиво сохраняется полчаса. При применении малых доз симптоматика варьирует от легкой эйфории и беспокойства до высоких степеней тревожности, страха, спутанности и ажитации. Может наблюдаться дизартрия, дискоординация движений, атаксия, мышечная ригидность (особенно лица и шеи), снижение реакции на боль. При употреблении перорально 5-10 мг фенциклидина возникают легкая спутанность, чувство нереальности происходящего, галлюцинации. Умеренные дозы - 10 мг и выше - могут вызвать катаlepsию и даже легкое коматозное состояние. Высокие дозы - 25-50 мг - способны вызвать судороги, гипертермию, подъем кровяного давления, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы и дыхания, стереотипные движения, подергивания конечностей и, наконец, кому. Кома может перейти в тяжелый органический мозговой синдром с наличием или без психотической симптоматики.

Даже при умеренной интоксикации могут возникать психозы, которые, как правило, протекают с помрачением сознания, галлюцинозом, иногда бредом. Наблюдаются не только зрительные, но и слуховые галлюцинации. Могут быть деперсонализационные расстройства, расстройства схемы тела, дезориентировка во времени и в месте. В клини-

ческой картине психоза преобладает или параноидная симптоматика, или маниакальное состояние с гиперактивностью, грандиозностью планов, ускоренным течением мыслей, ускоренной речью. Характерны эмоциональные нарушения. Как это вообще свойственно галлюциногенам, наблюдается быстрая смена противоположных, полярных аффектов: благодушие, общительность в любой момент сменяются враждебностью и агрессивностью. Острая симптоматика может держаться от 24 часов до 1 месяца (J.A. Yesavage, A.M. Freeman, 1978). Состояние спутанности и снижения интеллектуальных функций, которое является проявлением токсического действия фенциклидина, может наблюдаться в течение 4 недель (M.A. Schuckit, 1989). Во время острого психотического эпизода может наблюдаться психомоторное возбуждение с нарушениями поведения, больные открыто мастурбируют, разрывают на себе одежду, отмечают недержание мочи, агрессивность, неадекватный смех или плач. Весь период психоза пациенты обычно амнезируют.

В ряде случаев может наблюдаться "флэшбэк" - после прекращения приема наркотика возникает рецидив симптоматики, но более мягко выраженной: чувство нереальности, легкие симпатомиметические симптомы (S. Cohen, 1978; R.E. Garey, G.C. Dual et al., 1987).

При хроническом употреблении фенциклидина развиваются интеллектуальная тупость, потеря памяти и контроля за своими действиями, затруднения в концентрации внимания. Неврологические нарушения и когнитивная дисфункция могут иметь место у хронических наркоманов даже через 2-3 недели воздержания от фенциклидина. Фенциклидин может усиливать эффект других депрессантов нервной системы, таких, как алкоголь и бензодиазепины, и их совместное применение может привести к коме или тяжелой передозировке (NIDA Research Report, 2001).

При регулярном употреблении фенциклидина может формироваться "умеренная" психическая зависимость (M.A. Schuckit, 1993). Толерантность растет медленно. Развернутый абстинентный синдром при хронической интоксикации фенциклидином в литературе не описан. Тем не менее, большинство авторов отмечает, что при быстром обрыве наркотизации наблюдаются состояние общего дискомфорта, слабость, сонливость, подавленное настроение, ощущения ползания мурашек под кожей, тремор, подергивания мышц лица. Следует отметить, что состояние может колебаться в своей интенсивности. И даже у лиц, у которых развилась токсическая реакция в виде картины органического мозгового синдрома, возможно его улучшение при длительном воздержании от употребления наркотика. Отмечается высокий уровень рецидивов у фенциклидиновых наркоманов, из-за чего рекомендуется длительное лечение после отмены наркотика.

Кетамин

С начала 90-х годов в нашей стране среди подростков и юношей распространилось злоупотребление кетаминем (синонимы: каллипсол, кеталар) - препаратом, с 1970 г. применяющимся в анестезиологии для кратковременного наркоза и в ветеринарии. По химическому строению

он является 2(орто-хлорфенил)-2 (метиламино) циклогексана гидрохлоридом. Особенность действия кетамина - его быстрый и непродолжительный эффект. По своему психоактивному действию кетамин близок к фенциклидину, хотя имеется и ряд отличий в особенностях интоксикации. Применяется внутримышечно или внутривенно. Наиболее распространенным является внутримышечный способ введения. Начальная доза составляет обычно 6,5-0,6 мл 5% раствора - с последующим повышением доз. При внутримышечном введении 2-3 мл 5% раствора кетамина действие наступает через 15 минут и может продолжаться около 3 часов. При внутривенном введении препарат действует быстрее, но продолжительность действия короче.

Эйфория характеризуется подъемом настроения, ощущением необычного блаженства. Одновременно наблюдаются деперсонализация и дереализация, расстройства схемы тела, возникает ощущение особой легкости тела, полета, безграничности окружающего пространства. Затем возникают необычайно яркие зрительные галлюцинации фантастического содержания. Иногда галлюцинации носят устрашающий характер, но страха при этом наркотизировавшиеся не испытывают, скорее, интерес к тому, что они "видят". На высоте интоксикации состояние напоминает онейроидное. Наркотизировавшиеся дезориентированы, испытывают ощущение, что они "находятся в другом измерении", "общаются с Богом", "с дьяволом", переносятся в другие места, слышат какую-то особую "неземную" музыку и пр. К некоторым лицам в интоксикации приходит ощущение безграничных творческих способностей: самопроизвольно сочиняется музыка, складываются стихи, приходят в голову удивительные фasons одежды и пр. Внешне наркотизировавшиеся заторможены, у них отмечаются дизартричная речь, атаксия, дискоординация движений, повышение артериального давления, тахикардия. При быстром внутривенном введении возможно угнетение дыхания. При выходе из интоксикации может наблюдаться психомоторное возбуждение, которое сменяется слабостью, вялостью, сонливостью, крайне подавленным настроением с раздражительностью и выраженным влечением к повторению наркотизации. Постинтоксикационное состояние сопровождается также вегетативной дисфункцией, тошнотой, реже рвотой. При внутривенном введении галлюцинации не столь яркие и красочные, как при внутримышечном введении.

Психическая зависимость формируется очень быстро, иногда уже после нескольких инъекций. Но возможно эпизодическое введение препарата в течение года и более. Очень быстро начинает расти толерантность, так как первоначальные дозы перестают оказывать желаемое действие и продолжительность действия препарата сокращается. Рост толерантности характеризуется как увеличением разовых доз, так и кратности введения препарата. Толерантность может возрасти до 20-30 мл кетамина в день. Наркотизация может носить циклический характер: 2-3 дня интоксикации и столько же - светлый промежуток. Постепенно дозы увеличиваются, промежутки между интоксикациями сокращаются. Эйфория

ослабевает, галлюцинации становятся менее яркими, менее красочными, более обыденного содержания. С другой стороны, усиливается выраженность постинтоксикационной симптоматики. В постинтоксикационный период резко выражено влечение к повторению наркотизации. Ремиссии непродолжительны. Если нет перехода к другим наркотикам, быстро наступает рецидив. Развернутого абстинентного синдрома при злоупотреблении кетаминотом мы не наблюдали. Но, учитывая выраженность патологического влечения к препарату, постепенное утяжеление постинтоксикационной симптоматики, частые рецидивы, можно предположить возможность формирования физической зависимости.

А.В.Надеждин, А.И.Иванов и др. (1998) описывают у подростков абстинентный синдром при зависимости от кетамина, который формируется при систематическом потреблении через 4-7 месяцев и характеризуется вегетативной дисфункцией, стойкими инсомническими расстройствами, соматическим дискомфортом, алгическими расстройствами, лишенными четкой локализации. Продолжительность абстинентного синдрома, по их данным, до 10 дней. По выходе из абстинентного синдрома наблюдается умеренно выраженное астено-апатическое состояние.

Постепенно у больных наступает социальная и психическая дезадаптация.

Злоупотребление холинолитиками

В наркологической практике, главным образом, среди подростков, встречается эпизодическое, реже - систематическое злоупотребление холинолитическими средствами. К их числу относятся атропиносодержащие препараты, блокирующие преимущественно периферические холинореактивные системы: белена, дурман, астматол и др., антигистаминные препараты, обладающие центральным холинолитическим действием: димедрол, пипольфен и др., и лекарственные средства, применяющиеся для лечения паркинсонизма и для коррекции экстрапирамидных расстройств, возникающих при лечении нейролептиками.

Действие холинолитиков объясняется их высоким сродством к холинэргическим рецепторам, которые они оккупируют по конкурентному типу, не позволяя рецептору соединяться с медиатором, то есть ацетилхолином. В результате происходит накопление ацетилхолина в синаптической щели, блокируется значительная часть парасимпатических эффектов, а деятельность ЦНС сдвигается в сторону преобладания адренэргической системы. В итоге развиваются многообразные эффекты, среди которых - психотомиметический и галлюциногенный.

Димедрол и другие антигистаминные препараты используются в качестве самостоятельной формы злоупотребления сравнительно редко. Обычно их употребляют подростки вместе с алкоголем для достижения состояния оглушения - одной из форм эйфории, являющейся для них наиболее привлекательной. Димедрол вводят также больные опийной наркоманией, употребляющие химически обработанную маковую солому, вместе с основным наркотиком для пролонгирования эйфории. При

передозировке димедрола и других антигистаминных препаратов наблюдаются психозы, характеризующиеся помрачением сознания, психомоторным возбуждением, галлюцинаторно-бредовой симптоматикой

Наиболее часто предметом злоупотребления служит циклодол (синонимы - артан, ромпакин, паркопан, паркан) - антипаркинсонический препарат, обладающий выраженным центральным и периферическим холинолитическим эффектом.

Принимают циклодол перорально. При приеме 2-3-кратных терапевтических доз этого препарата возникает эйфория. В отдельных случаях она может развиваться и при приеме терапевтической дозы.

Чаще всего злоупотребление циклодолом носит эпизодический характер. Его употребляют в числе других препаратов подростки, у которых наблюдаются аддиктивное поведение и хаотический прием различных одурманивающих средств. Циклодол используют больные политоксикоманиями - или вместе с другими одурманивающими средствами, или в отсутствие привычного препарата. Реже злоупотребление циклодолом носит систематический характер, и в этих случаях формируются основные синдромы токсикоманий: психическая зависимость, физическая зависимость и толерантность.

Циклодоловая токсикомания наблюдается преимущественно у подростков и лиц молодого возраста. Большинство из них до начала приема уже бывало знакомо с состоянием наркотического опьянения, и прием циклодолола у них носит целенаправленный характер: больные стремятся получить специфический, а именно галлюциногенный эффект, который для больных токсикоманией наиболее притягателен; либо циклодол принимается с целью опьянения при отсутствии других препаратов.

В клинике острой интоксикации циклодолом условно выделяют 4 фазы (В.И.Иванов, 1978; Э.А.Бабаян, М.Х.Гонопольский, 1987): 1) эйфорическую, 2) суженного сознания, 3) галлюцинаторную и 4) фазу выхода. В зависимости от дозы принятого препарата фазы возникают в определенной последовательности или опьянение останавливается на какой-либо из фаз, например, эйфорической. Часто эти фазы трудно выделить, так как больной попадает в поле зрения врача уже в состоянии выраженной интоксикации или помрачения сознания.

Эйфория наступает спустя 20-30 минут после приема препарата. Наркотизирующийся ощущает тяжесть в теле, особенно в дистальных отделах конечностей, появляются приятные покалывания в различных частях тела. Настроение повышено. Неприятные переживания утрачивают свою значимость. Все происходящее воспринимается в розовом свете. Звуки воспринимаются очень четко, краски - ярко. Отмечается несобранность, рассеянность, непоследовательность в поступках. Суждения поверхностны. Наркотизировавшиеся подвижны, стремятся к общению. Обычно прием циклодолола носит групповой характер, в этот период наркотизировавшиеся смеются, поют, танцуют, делятся друг с другом впечатлениями о действии препарата. Некоторые лица, особенно знакомые с действием наркотиков или с жаргоном наркоманов, выде-

ляют "приход", проявляющийся в виде теплой волны, ощущения приятной тяжести в конечностях. Большинство "приход" не различает

В.С. Битенский и др. (1989) отмечают, что характер эйфории во многом зависит от установок пациента и его преморбидных особенностей личности. Гипертимные личности испытывают отчетливое повышение эмоционального фона, моторную активность. У лиц астенической конституции вместе с чувством расслабленности появляются страх и параноидная установка. В ряде случаев этап эйфории может быть совсем не выражен. Через 30-40 минут, если принято соответствующее количество препарата, эйфория переходит в фазу суженного сознания. Появляется сонливость, однако, наркотизировавшиеся не спят, хотя и предпочитают пассивное положение. Они как бы уходят в мир своих переживаний, ярких и чувственных представлений, испытывают всевозможные приятные телесные ощущения, чувство легкости в теле, конечностях, ощущения невесомости, парения. Очень часто наблюдаются деперсонализация и дереализация, расстройства схемы тела: свое собственное тело, конечности воспринимаются как не свои, наркотизировавшиеся наблюдают за собой, оценивают себя как бы со стороны. Окружающие предметы меняют свою форму, изменяются пространственные соотношения. Реальное окружение утрачивает значимость. Пропадает желание двигаться, что-то делать, говорить; темп мышления замедлен. Затрудняется осмысление окружающей обстановки, задаваемых вопросов. Наркотизировавшиеся с трудом подбирают нужные слова, обрывают начатую фразу на полуслове, теряют нить в разговоре, говорят невпопад, внезапно умолкают. При расспросах они отмечают, что "пропали мысли в голове". Иногда наркотизировавшиеся в этот период могут кратковременно корректировать свое поведение, например, при появлении родителей, милиции. Состояние суженного сознания может продолжаться 2-3 часа и в дальнейшем перейти в галлюцинаторную фазу или пойти на убыль.

Галлюцинаторная фаза развивается и минуя предыдущие две фазы, при употреблении больших доз циклодола или при употреблении дополнительных доз на высоте опьянения (на жаргоне наркоманов - "вдогонку"). Постепенно теряется ориентировка во времени и в месте, искажаются лица людей, поведение их воспринимается как необычное. Минут через 15-20 возникают галлюцинаторные расстройства, которые вначале элементарны: щелчки, звонки, оклики, яркие точки, круги перед глазами. Затем появляются истинные зрительные галлюцинации. При закрытых глазах возникают очень яркие и красочные картины, обычно сценноподобные и фантастические. Галлюцинаторные образы могут быть и приятного содержания, и, наоборот, устрашающего, кошмарного. При этом страхаулиц, принимающих циклодол не в первый раз, не возникает. Они "с интересом" рассматривают свои "видения", в том числе и такие, как сцены убийства, отрубленные головы, "море крови" и т.д. В зависимости от содержания галлюцинаций может меняться аффект: от веселья к страху и ярости. Галлюцинаторные расстройства по выходе из интоксикации больные нередко сравнивают с мультфильмами. Очень

характерны для циклодоловой интоксикации так называемые отрицательные галлюцинации. Классическим симптомом, который обычно описывается в учебных руководствах, является симптом "пропавшей сигареты": у больных в руках как бы появляется сигарета, но только они ее подносят ко рту, как сигарета исчезает, затем снова появляется в руках. Так же могут исчезать и другие предметы.

Внешний вид больных в состоянии интоксикации несколько напоминает алкогольное опьянение при отсутствии запаха алкоголя. Наблюдаются бледность и сухость кожных покровов, слизистых, характерная "мутность" глаз, резкое расширение зрачков, ослабление их реакции на конвергенцию и аккомодацию, нистагм в крайних отведениях взора, нарушения координации движений, учащение пульса, умеренное повышение кровяного давления. Характерно застывание в мечтательной позе, вздрагивание при оклике.

По выходе из интоксикации галлюцинаторные переживания не амнезируются, и пациент может о них подробно рассказать. Следует также отметить, что лица, злоупотребляющие циклодолом, всегда четко отграничивают галлюцинаторные образы от реальной действительности.

По выходе из галлюцинаторной фазы наблюдаются выраженные астенические расстройства.

При передозировке циклодолом, как у интолерантных к препарату лиц, так и у циклодоловых токсикоманов, развивается психоз, чаще всего - делирий. Вначале наблюдаются зрительные галлюцинации, которые носят изолированный, фрагментарный характер: больные видят насекомых, мелких животных. При нарастании интоксикации и усложнении психопатологической картины формируется клиника типичного делирия с панорамическими галлюцинациями и бредовыми идеями. Основным симптомом является помрачение сознания, наличие ярких устрашающих галлюцинаций, как зрительных, так и слуховых, с остро возникающим бредом отношения, преследования, психомоторным возбуждением.

Наркотизация начинается обычно с приема 4-6 таблеток циклодолом (0,008-0,012), иногда - 8-10 таблеток (0,016-0,02). В последнем случае больные стремятся сразу же получить галлюцинаторный эффект. При первых приемах циклодолом могут быть неприятные ощущения в виде тошноты, тревоги, страха. При повторных приемах препарата эти ощущения проходят. Как уже указывалось выше, чаще всего больные принимают циклодол в числе других одурманивающих средств. У многих из них (речь идет в первую очередь о подростках) наркотизация носит хаотический характер, и предпочтительности какого-либо одного препарата не наблюдается. Но если устанавливается предпочтительность циклодолом и прием его становится регулярным, формируется патологическое влечение именно к этому препарату.

Следует отметить, что в поле зрения нарколога больные попадают чаще всего при передозировках, в состоянии психоза или выраженного опьянения, поэтому формирование первых этапов циклодоловой токсикомании проследить трудно

После 10-15-кратного приема циклодола в дозе 5-8 таблеток в течение 1,5-2 месяцев наблюдаются характерные для наркоманий и токсикоманий полярные колебания аффекта от эйфории и экзальтации при интоксикации до подавленности, чувства неудовлетворенности и напряженности при воздержании. Эти явления уже свидетельствуют о сформировавшемся влечении к препарату. Затем начинает расти толерантность. В опьянении на прежней дозе не возникает галлюцинаций, эффект циклодола не приносит удовлетворения, и больной начинает увеличивать дозу. Уже на этой, начальной, стадии можно выявить признаки поражения центральной нервной системы. У больных, регулярно принимающих циклодол в дозе 25-30 таблеток в течение 6-7 месяцев, выявляются расстройства памяти, внимания, снижение сообразительности, замедление мышления. В.И.Иванов (1978) описывает появляющиеся в это время характерные вегето-неврологические нарушения: покраснение щек, чаще в форме бабочки, на фоне бледности лица, алые губы, тремор пальцев, непроизвольное подергивание отдельных мышечных групп, повышение мышечного тонуса, придающее походке больного характерные черты - выпрямленная спина, отставленные руки и ноги, ходьба на вытянутых ногах.

Рядавторов (В.И.Иванов, 1978; Э.А.Бабаян и М.Х.Гонопольский, 1987) описывают абстинентный синдром при циклодоловой токсикомании, который, по их данным, появляется через 1-1,5 года злоупотребления циклодолом в очень высоких дозах. Последний развивается через сутки после прекращения приема препарата и проявляется вначале психопатологическими нарушениями, к которым в дальнейшем присоединяются сомато-вегетативные расстройства. Психопатологические нарушения характеризуются ощущениями внутреннего душевного неблагополучия, беспокойства, напряженности. В дальнейшем снижается настроение, отмечается общая слабость, разбитость, падает работоспособность. Сомато-вегетативные расстройства проявляются в общем треморе всего тела, резко повышенном тоне скелетной мускулатуры, нарастающей скованности движений. Характерны болезненные ощущения в мышцах спины, судорожные подергивания отдельных мышечных групп, непроизвольные движения конечностей, маскообразное лицо. Всегда выражены дисфория, раздражительность, злобность.

Абстинентные явления продолжаются от 1 до 2 недель, сменяются астеническим симптомокомплексом. Тремор, мышечная гипертензия, повышенные сухожильные рефлексы могут держаться в течение 1,5-2 месяцев.

Для диагноза циклодоловой токсикомании необходимы указания на систематический прием циклодола и прием доз, в 3 и более раз превышающих терапевтические.

Среди редких форм токсикомании следует упомянуть злоупотребление дурманом, произрастающим в Средней Азии и известным под названием "банги-дивана". На сленге потребителей он носит также наименование "индийский лотос", "серый кардинал", "дурик" (А.В.Карпец, А.Г.Изаак, 2001). Относится к дикорастущим ядовитым растениям, со-

державшим в листьях и семенах ряд алкалоидов: атропин, гиосциамин, скополамин и др., - из которых наиболее сильным и определяющим картину отравления является атропин.

Психотропные свойства дурмана были известны давно, и в народной медицине препараты, приготовленные из него, применялись как успокаивающие средства.

Картина острой интоксикации дурманом имеет сходство с атропиновой интоксикацией. После приема семян дурмана первые симптомы появляются через 20-30 минут: возникают сухость во рту, осиплость голоса, повышенная болтливость. Зрачки расширяются, нарушается зрение, появляется диплопия. Присоединяется сонливость, спутанность мыслей, мышечная слабость, некоторая заторможенность.

По самоописаниям больных, действие дурмана проявляется различным: от легкого головокружения, мышечной расслабленности с чувством тепла в теле до состояния, характеризующегося гипоманиакально-эйфорическим аффектом. В ряде случаев эйфория сопровождается неприятными ощущениями: тошнотой, рвотой, болезненностью в брюшной полости, сдавливанием или распираемостью в области головы, чувством жара, шумом в голове, тахикардией. Для получения эйфории очень важна установка больных на соответствующий эффект.

Длительность действия дурмана - от 1 до нескольких часов. По выходе из состояния интоксикации отмечаются общая слабость, разбитость, головные боли, неуверенная походка, дисфункции желудочно-кишечного тракта.

При употреблении высоких доз (15-25 семян) возникают психозы, характеризующиеся делириозным синдромом. Наблюдаются нарушения сознания, дезориентировка в месте и времени. Поведение становится неадекватным. Могут возникать зрительные и тактильные галлюцинации, метаморфозии, расстройства схемы тела, двигательное возбуждение с дурашливостью, оголением. Психозы сопровождаются сомато-вегетативной симптоматикой: повышением температуры тела, гиперемией лица, цианозом губ; в отдельных случаях наблюдаются точечные кровоизлияния в области лба, грудной клетки. Язык обложен беловатым налетом. Пульс учащен до 110-120 ударов в минуту. Артериальное давление понижено или повышено. Выражен мидриаз. Реакция зрачков на свет отсутствует. Длительность острого периода психоза - не более 1 суток. В дальнейшем в течение нескольких суток, особенно по вечерам, могут наблюдаться субпсихотические явления в виде немотивированных страхов, тревоги, суетливости, поверхностного сна.

Токсикомания, обусловленная вдыханием летучих органических растворителей (ингалянтов) (F18-T)

Ингалянты - летучие вещества, которые вдыхают с целью получить опьянение. В качестве ингалянтов обычно используются всевозможные органические растворители, являющиеся средствами бытовой и промышленной химии.

Первые сообщения о случаях употребления летучих углеводородов появились в медицинских архивах в середине XIX века. В 1847 г. Т.Лее описал использование эфира с немедицинскими целями, а несколько позднее, в 1861 г., Anonimus сообщил о смерти в результате отравления парами хлороформа 19-летнего студента, вдыхающего их для получения приятных ощущений. Параллельно с увеличением производства нефти и ее продуктов стало все больше появляться публикаций о последствиях острых и хронических отравлений бензином и его компонентами, хлоралгидратом, трихлорэтиленом, хлороформом, ацетоном. Однако вплоть до 50-х годов XX столетия описывались лишь изолированные случаи употребления ингалянтов с целью одурманивания, в основном подростками. С конца 50-х годов употребление средств бытовой и промышленной химии для получения токсического опьянения стало распространяться в североамериканских и европейских странах, а уже в начале 60-х годов описывались "эпидемии" данного вида токсикомании среди лиц подросткового возраста. Впервые использование в широких масштабах промышленных жидкостей в качестве средств, вызывающих опьянение, было замечено среди подростков Калифорнии, затем оно распространилось на все штаты США. В дальнейшем увлечение подростков вдыханием органических растворителей перекинулось в Европу.

В нашей стране злоупотребление ингалянтами началось в конце 60-х годов - сперва пятновыводителями, затем бензином, в последующем - различными сортами клея, ацетоном, различными лаками и красками.

В настоящее время в качестве ингалянтов используются обычно различные средства бытовой и промышленной химии: бензин, пятновыводители, растворители, ацетон, корректирующие жидкости для пишущих машинок, всевозможные синтетические клеи ("Момент", "Минутка" и пр.). В их состав входят в основном алифатические и ароматические углеводороды. Среди них - бензол, ксилолы, толуол, ацетон, этиловый и амиловый эфиры, галогенизированные (например, трихлорэтилен) и фторизированные (ди-, трихлорфторметан) углеводороды. При этом "арсенал" употребляемых веществ неуклонно растет.

Все упомянутые средства имеют сходные качества хорошо растворяются в жирах, имеют высокую токсичность и быструю испаряемость.

По вызываемым эффектам они относятся к группе сильнодействующих депрессантов центральной нервной системы. При вдыхании летучие компоненты веществ быстро поступают через альвеолы в кровь, а затем по малому кругу кровообращения непосредственно в головной мозг, вызывая состояние острого токсического опьянения. Начальный эффект проявляется уже через несколько секунд после начала вдыхания. Некоторая часть вдыхаемого вещества попадает в организм через пищеварительный тракт

Среди способов употребления наиболее популярны вдыхание паров летучих жидкостей с помощью намоченной ткани или из бумажных или пластиковых пакетов. Реже используется аппликация на кожу головы. Возможно разбрызгивание ингалянтов прямо в нос или в рот.

Эффект всех летучих органических растворителей очень близок. Имеются лишь некоторые различия в характере эйфории, в продолжительности действия разных веществ. В целом клиническая картина интоксикации определяется не столько видом растворителя, сколько зависит от срока и длительности его употребления. Поэтому ряд авторов, описывающих опьянение летучими органическими растворителями, выделяют степень интоксикации или фазы интоксикации, различающиеся по своей глубине.

Из-за быстрой испаряемости употребляемых средств, разной интенсивности вдыхания трудно выявить дозу употребляемого вещества. Дозы индивидуальны в каждом случае. В среднем первоначальные дозы при употреблении органических растворителей не превышают 10-15 мл жидкости. Картина опьянения зависит от длительности вдыхания, количества вдохов и умения вдыхать.

У начинающих потребителей после 3-5 вдохов появляются легкое головокружение, шум в голове, першение в горле, слезо- и слюноотечение, двоение в глазах, легкое оглушение. Зрачки расширяются, пульс учащается. Затрудняется концентрация внимания, замедляется реакция на внешние раздражители. Речь становится дизартричной. Если вдыхание прекращается, состояние опьянения продолжается еще 10-15 минут и сменяется неприятными ощущениями тяжести в голове, головными болями. Появляется специфический сладковатый вкус во рту, тошнота, могут быть рвота, жажда. Постинтоксикационное состояние продолжается в течение 2-3 часов. Если вдыхание органических растворителей продолжается более длительный срок, вслед за оглушенностью и расслабленностью развивается психомоторная активность, иногда возбуждение. Повышается настроение, появляются психосенсорные расстройства: искажаются формы и размеры предметов, цвета становятся более яркими и контрастными, меняется тембр внешних звуков и голосов, все услышанные слова и звуки многократно повторяются, превращаясь в "бесконечное эхо". Симптом "эхо" очень характерен для интоксикации ингалянтами. При продолжении ингаляции звуки становятся все тише, больные перестают замечать происходящее вокруг, как бы отключаются от него, и постепенно развивается делирий. При закрытых глазах появляются очень яркие и образные сценopodobные галлюцинации. Эти галлюцинации носят характер либо последовательно сменяющих друг друга картин с определенным сюжетом, действующими лицами, движущимися фигурами, большими и малыми, как при мультипликации. Либо сюжета нет, картины просто сменяют друг друга без всякой последовательности. Реальное тесно переплетается с фантастическим, необычным. Галлюцинаторные образы представлены либо в виде живых существ (людей или животных), имеющих вполне реальные формы и цвет, либо в виде необычных существ или предметов (кружочки, квадратики, необычные фигурки и пр.). Характерно, что галлюцинаторные образы всегда очень яркие, цветные, находятся в непрерывном движении. Все предметы кажутся объемными, часто меняют форму.

Преобладают как бы проецирующиеся на экран картины сказочного, авантюрно-приключенческого или эротического содержания, иногда напоминающие сюжеты виденных кинофильмов. Нередко галлюцинации носят устрашающий характер. К зрительным галлюцинациям могут присоединиться слуховые. Больные "слышат" музыку или голоса, с которыми поддерживают беседу. Изолированных слуховых галлюцинаций, без зрительных образов, обычно не бывает. Аффект зависит от содержания галлюцинаций. Это может быть и аффект радости, счастья, блаженства, и аффект страха. При этом подростки отмечают, что даже те картины, которые сопровождаются страхом, все равно приятны: "и страшно, и приятно". При вдыхании некоторых органических растворителей, например, пятновыводителей, ацетона, больные могут "заказывать" галлюцинации на определенную тему. По мнению А.Е.Личко и В.С.Битенского (1991), это указывает на то, что речь идет не об истинных галлюцинациях, а о визуализации представлений. Они считают, что истинные галлюцинации наблюдаются только при вдыхании паров бензина, при котором галлюцинации возникают произвольно.

Ингаляции чаще всего производятся циклами от 10-20 секунд до нескольких минут. Затем ингаляцию прерывают на несколько минут и повторяют вновь. У больных с длительным стажем злоупотребления ингалянтами зрительные галлюцинации большей частью имеют характер визуализированных представлений приятного содержания, это как бы "жизнь во сне", которая поддерживается определенными дозами ингалянтов на протяжении нескольких часов.

При продолжительных ингаляциях у больных со сформированной токсикоманией может наблюдаться онейроидный вариант опьянения. Чаще он наблюдается у лиц с резидуальным поражением ЦНС. Видения в этих случаях уже не возникают по заказу. В большей степени выражена оглушенность сознания. Отмечаются эпизоды двойной ориентировки. Усиление отрешенности от окружающей реальности сочетается с наплывом ярких грезоподобных образов сказочно-фантастического содержания. В дальнейшем развивается онейроидное помрачение сознания с псевдогаллюцинаторными переживаниями фантастического характера, иногда - с отрывочными несистематизированными бредовыми идеями. При этом подростки чаще являются "наблюдателями", чем "участниками" нереальных событий. Нередко, несмотря на отрешенность от окружающего, сознание того, что все переживания вызваны, а не реальны, сохраняется. Если попытаться прервать наркотизацию, со стороны подростка возникает обычно злобно-агрессивная реакция.

Обратное развитие опьянения начинается с момента прекращения вдыхания. Через 0,5-1,5 минуты после последнего вдоха исчезают галлюцинаторные образы, постепенно восстанавливается ориентировка, состояние блаженства, легкости сменяется раздражительностью, появляются головная боль, головокружение, вялость, слабость, тошнота, возможна рвота. Лицо гиперемировано, зрачки расширены, склеры инъектированы, тахикардия, движения неkoordinированы, неуверенная по-

ходка. Остаточные явления интоксикации могут длиться от нескольких часов до 1-3 суток в зависимости от дозы употребляемого вещества. Длительное время остается неприятный привкус во рту, иногда бывает затрудненное мочеиспускание. Настроение, как правило, снижено, с выраженной дисфорией. В случае передозировки наблюдается сопорозное, а затем коматозное состояние.

Формирование ингаляционной токсикомании в целом соответствует общим закономерностям формирования наркоманий и токсикоманий. Страдают этой формой токсикомании обычно подростки. Чаще всего начало вдыхания ингалянтов наблюдается в возрасте 13-15 лет, иногда в более младшем возрасте - 11-12 лет, в отдельных случаях - в 9-11 лет. Непосредственной мотивацией, кроме поиска необычных, сильных ощущений, является пассивное подражание товарищам, что отражает незрелость психики подростков, их инфантилизм и конформность. Среди подростков, злоупотребляющих ингалянтами, значительное число лиц признаками резидуального поражения ЦНС, примитивных личностей с ограниченными интересами.

Вначале вдыхание паров органических растворителей носит групповой характер. Размеры группы чаще всего небольшие - 3-5 человек, но иногда они и более многочисленны. Ингалянтами чаще злоупотребляют мальчики. Этап эпизодического употребления продолжается от одного до 5 месяцев, в редких случаях - до 1 года. Значительная часть подростков потом прекращает наркотизацию. Некоторые из них переходят к злоупотреблению алкоголем или другими психоактивными веществами. Если ингаляции продолжаются, то постепенно формируется **психическая зависимость** и устанавливается определенный ритм наркотизации. Нередко психическая зависимость формируется уже после 3-5 кратного употребления ингалянтов. Ингалянты вдыхаются чаще всего 3-4 раза в неделю, на более отдаленных этапах - ежедневно и даже несколько раз в день. Диагностическим признаком сформированной зависимости является переход от группового употребления ингалянтов к индивидуальному. Подростки начинают вдыхать пары растворителей в одиночку, при этом устанавливается свой собственный ритм наркотизации.

Установить толерантность к органическим растворителям трудно, так как их трудно дозировать. Тем не менее, можно четко говорить о росте толерантности, если наблюдается учащение эксцессов - сначала 1 раз в неделю, затем - 3-4 раза в неделю, и в конечном итоге - ежедневно. Растет и количество вдыхаемого растворителя, увеличиваясь по сравнению с первоначальной дозой в 4-5 раз, иногда и более. Следует учесть, что толерантность зависит от способа ингаляции и умения вдыхать.

Развитие **физической зависимости** при злоупотреблении ингалянтами не является общепризнанным. К проявлениям физической зависимости можно было бы отнести вегетативные нарушения, которые возникают после прекращения ингаляций: головную боль, бессонницу, потливость, мышечный тремор, шаткость походки, аритмии сердечных сокращений, а также выраженные депрессивные состояния с дисфорией. Эти

нарушения держатся в течение нескольких дней и постепенно сглаживаются. Но, с другой стороны, депрессии и дисфории могут быть проявлением психической, а не физической зависимости, а вегетативные нарушения характерны для токсической энцефалопатии, которая постепенно развивается у подростков, злоупотребляющих ингалянтами. Такой точки зрения придерживаются, например, А.Е.Личко и В.С.Битенский (1991).

Хроническая интоксикация ингалянтами ведет к нарастанию **изменений личности**, появлению таких не свойственных ранее черт характера, как агрессивность, равнодушие к близким, повышенная раздражительность. Постепенно развивается психоорганический синдром с интеллектуальным снижением, психопатоподобным поведением, не критичностью к своему поведению и ситуации, нарушениям зрения и слуха.

Появляются выраженные нарушения **центральной, периферической и вегетативной нервной системы**. Описана полиневропатия у больных, злоупотребляющих ингалянтами (Г.Я.Лукачер, 1990), которая характеризуется чувством онемения, парестезиями в кистях и стопах, сочетающимися с гипотрофией или - реже - атрофией соответствующих мышц, уменьшением болевой чувствительности по полиневритическому типу, снижением карпорадиальных и ахилловых рефлексов, акрогипергидрозом, багровосинюшным цветом кожи кистей и стоп, их гипотермией и трофическими нарушениями. В значительном числе случаев развивается токсическая энцефалопатия, которая проявляется наличием ряда неврологических и вегетативных расстройств. Поражаются те отделы мозга, которые контролируют способность к обучению, движения, зрение и слух (NIDA Notes, 2001). Психоорганический синдром и токсическая энцефалопатия быстрее формируются у подростков с резидуальным органическим поражением головного мозга.

В литературе имеются указания, что органические растворители оказывают токсическое воздействие на почки, печень, желудочно-кишечный тракт, мышечную ткань. Поражаются сердце, легкие. Пролонгированный эксцесс приема ингалянтов может вызвать нарушения сердечного ритма, сердечную недостаточность, которые заканчиваются смертельным исходом (NIDA Notes, 2001). Самым тяжелым осложнением ингаляционной токсикомании является внезапная смерть при вдыхании препарата. Даже однократный эксцесс может вызвать быстрый и нерегулярный сердечный ритм и смерть. Это может случиться в пределах нескольких минут и поражать даже до этого совершенно здоровых молодых людей (NIDA Notes, 2001).

Обращает на себя внимание внешний вид подростков, злоупотребляющих ингалянтами. Они бледны, с синевой под глазами, с зеленоватым оттенком кожи лица. После окончания ингаляции от них исходит характерный неприятный запах. Могут наблюдаться ознобы с повышением температуры тела до 38°C.

Отдаленные анамнезы свидетельствуют, что у тех, кто в подростковом возрасте злоупотреблял ингалянтами, в дальнейшем имеется высокий риск злокачественного течения хронического алкоголизма с быс-

трым развитием психической и физической зависимости от алкоголя и даже психической деградацией (Н.Д.Узлов, 1983).

Полинаркомии, осложненные наркомии (F-19)

Сочетанное употребление различных препаратов изменяет клинику заболеваний, влияет на темпы формирования основных симптомов и синдромов, приводит к более тяжелым медицинским и социальным последствиям.

В клинике наркоманий возможны различные периоды, когда одновременно употребляются несколько наркотических средств. Это, например, период выбора предпочтительного наркотика на ранних стадиях формирования наркоманий, связанный со стремлением будущих больных изменить свое состояние. Может также наблюдаться заместительная (викарная) наркотизация вследствие отсутствия предпочтительного наркотика. Беспорядочное или комбинированное употребление различных препаратов может быть следствием ряда социальных причин, в частности изменения конъюнктуры рынка: больные принимают то, что могут достать. Сочетанный прием двух или более наркотических средств может использоваться больными для пролонгирования эйфории. И, наконец, больные употребляют определенную комбинацию психоактивных препаратов, так как только такая комбинация (или употребление препаратов в определенной последовательности) может дать необходимую эйфорию.

Напомним, что к **полинаркоманиям** относятся заболевания, при которых больные употребляют два или более наркотических средства или одновременно, или чередуя их в определенной последовательности, по определенной схеме, причем к каждому из них сформирована наркотическая зависимость.

В тех случаях, когда у больных зависимость сформирована к наркотическим средствам и одновременно - к другим веществам или лекарственным препаратам, не признанным наркотическими, диагностируется **осложненная наркомания**. Если больные принимают одновременно комбинацию ряда препаратов, не отнесенных к наркотикам, или комбинируют их прием в определенной последовательности, диагностируется **политоксикомания** - при условии, что к ним сформирована зависимость.

Во всех случаях алкоголизма, когда больной одновременно со спиртными напитками употребляет и наркотики, ставится диагноз **осложненной наркомании**, т.е. наркомании, осложненной алкоголизмом.

Полинаркомии и осложненные мононаркомии могут быть этапом в развитии наркоманий, своеобразным исходом заболевания. Это обусловлено тем, что при длительной наркотизации падает эйфоризирующее действие привычного наркотика, и больные стремятся добиться эйфории с помощью введения дополнительного препарата. Так, больные опишной наркоманией начинают добавлять к опиатам барбитураты - и формируется опио-барбитуровая наркомания. Но поли- и осложненные наркомии могут формироваться изначально, поскольку больные с самого начала стремятся получить определенную эйфорию.

Следует подчеркнуть, что полинаркомании, осложненные мононаркомании, политоксикомании - это качественно новое состояние, когда мононаркомании не просто складываются, а приобретают новые качества и характеристики. Как показали исследования ряда авторов (И.Н.Пятницкая, 1975; М.Л.Рохлина, И.Г.Ураков, 1985; А.Г.Врублевский, М.Л.Рохлина, И.Б.Власова, 1988; Н.В.Стрелец, 1994, и др.), эти формы наркоманий имеют определенные особенности формирования, течения, клинических проявлений эйфории и абстинентного синдрома, медико-социальных последствий.

Среди употребляемых комбинаций наркотических и других одурманивающих веществ встречаются: опионо-барбитуровая полинаркомания, кодеин-ноксироновая полинаркомания, опионо-эфедриновая полинаркомания, сочетание опиатов с димедролом, сочетание опиатов с другими препаратами (димедрол, циклодол, транквилизаторы, алкоголь) без определенной последовательности, сочетание седативных и снотворных средств с алкоголем.

Чаще всего первым наркотиком, который начинают употреблять больные, является гашиш. Затем больные переходят на употребление более наркогенных препаратов. При этом они нередко продолжают эпизодически употреблять гашиш. Иногда больные с самого начала употребляют, чередуя, то один, то другой препарат (то, что легче достать), и на протяжении длительного периода у них нет предпочтительного наркотика, даже к тому времени, когда сформирован абстинентный синдром. При этом наиболее отчетливо проявляется стремление больных вообще к изменению своего состояния и получению любой, а не строго специфической для каждого наркотика, эйфории. При беспорядочном приеме то одного, то другого наркотика характер эйфории зависит от того, какой препарат является основным.

Сроки формирования абстинентного синдрома у больных поли- и осложненными мононаркоманиями определяются характером сочетания принимаемых наркотиков, суточной и разовой дозами препаратов, способом введения. В целом у описываемых больных констатируется относительно быстрое формирование синдрома физической зависимости при всех формах болезни. В частности, наиболее быстрое формирование всех признаков заболевания отмечается при тех формах полинаркоманий и осложненных наркоманий, где основным наркотиком являются опиаты. Период появления первых признаков абстинентного синдрома от начала систематического употребления наркотических средств у этих больных колеблется от 3 недель до 4 месяцев. В наиболее сжатые сроки формируется абстинентный синдром у больных кодеин-ноксироновой и опионо-барбитуровой полинаркоманией, что указывает на большую прогрессивность при этих формах заболевания.

У всех больных в состоянии абстиненции актуализируется патологическое влечение к наркотикам, достигая тяжелой или средней степени выраженности.

Как правило, больные мононаркоманиями стремятся купировать явления абстиненции только приемом привычного наркотика и прибегают к другим средствам только в его отсутствие. В отличие от этого, больные поли- и осложненными мононаркоманиями с самого начала стремятся купировать состояние развившейся абстиненции приемом любого доступного им средства. Нередко при этом они прибегают к приему алкоголя, реже - ненаркотических средств (теплые ванны и пр.), с помощью которых они пытаются смягчить явления абстиненции.

Клиническая картина абстинентного синдрома при поли- и осложненных наркоманиях носит полиморфный характер, особенно в тех случаях, когда изначально отмечается комбинированный прием различных препаратов. При сравнении клинической картины абстинентных состояний у больных, применяющих разные комбинации наркотических и других одурмивающих средств, в которых основным наркотиком являются опиаты, выявляются определенные особенности, связанные с видом дополнительно вводимых средств. Однако в целом клиническая картина абстиненции в этих случаях определяется употреблением препаратов опийной группы.

Кодсип-ноксироновая нолинаркомания

Была особенно широко распространена в 70-х и в начале 80-х годов. В настоящее время встречается редко, так же, как и злоупотребление кодеином. Кодеин является алкалоидом опия, выделен в 1832 г. R.Robiquet, введен в лечебную практику вначале как противокашлевое средство (Martin, 1834). После выявления его анальгезирующего эффекта стал применяться в качестве обезболивающего средства вместо морфина (W.Lindenberger, 1855; C.Man, G.Matison, 1891). В течение длительного времени считалось, что к кодеину привыкание и пристрастие не формируется. Впервые случай чистого кодеинизма был описан в Германии K.Pelz в 1905 г. В 30-х годах появились единичные сообщения о том, что кодеин является наркотиком, но злоупотребление кодеином продолжало считаться редкостью и случаи кодеинизма описывались как казуистика (А.И.Кузнецов, 1957). В 60-х годах отмечался значительный рост кодеинизма, отечественными исследователями была описана клиника этой формы наркомании (И.Н.Пятницкая, 1966; А.Р.Тадтаев, 1971). В эти же годы появились первые упоминания о сочетанном употреблении кодеина и ноксирона - небарбитурового быстро действующего снотворного (И.Н.Пятницкая, 1966, 1969; Wissler, 1969).

Вначале считалось, что присоединение ноксирона происходит вследствие утраты способности достижения эйфорического состояния с помощью максимально переносимых доз кодеина. Но дальнейшие исследования (И.Н.Пятницкая, 1966; В.Н.Караванов, 1979, и др.) показали, что больные употребляют комбинацию кодеина с ноксироном для получения особого эффекта, особых ощущений. Сочетанная форма употребления кодеина и ноксирона может формироваться изначально и может быть этапом в течении опийной наркомании. В последнем случае больные переходят на прием этих препаратов в поисках новых ощущений или

прием кодеина с ноксироном носит временный характер в связи с отсутствием привычного препарата опийной группы.

Следует отметить, что характер ощущений и клинические проявления кодеин-ноксиронового опьянения схожи как у больных, начинающих злоупотребление с сочетания кодеина с ноксироном, так и в случаях, в которых пристрастие к ноксирону формируется на фоне физической зависимости от опиатов (В.Н.Караванов, 1979).

Клиника кодеин-ноксироновой полинаркомании описана в единичных работах отечественных исследователей (В.Н.Караванов, Н.Г.Найденова, 1975; В.Н.Караванов, 1979, и др.).

Для достижения наркотического опьянения интолерантному лицу достаточно принять 4-6 таблеток кодеина по 0,015 и 0,5-1 таблетку ноксирона по 0,25 г. В дальнейшем у большинства больных соотношение кодеина и ноксирона устанавливается на уровне 6-8 таблеток кодеина + 1-2 таблетки ноксирона. Опиоманы с высокой толерантностью к опиатам, в том числе и к кодеину, переходя на сочетание кодеина с ноксироном, в 2-3 раза уменьшают дозу привычного наркотика. Выбор соотношения доз первого и второго наркотиков не случаен: передозировка одного из них делает эйфорию менее приятной или приводит к отравлению.

Первые приемы наркотиков, помимо опьянения, т.е. собственно эйфории, вызывают ряд неприятных ощущений, которые, однако, не препятствуют повторным приемам наркотиков. Больные испытывают резь в желудке, ощущение спазма в эпигастрии или в подреберьях, отрыжку, характерный привкус, сухость во рту, зуд кожных покровов, тошноту, рвоту, приносящую облегчение. После нескольких приемов эти симптомы не повторяются.

Начало фармакологического действия кодеина с ноксироном проявляется кратковременным расширением зрачков, учащением пульса, повышением АД, бледностью, которые быстро сменяются противоположным эффектом: сужением зрачков до нормы, урежением пульса, снижением АД, усилением перистальтики кишечника. Это по времени соответствует началу первой фазы эйфории ("приход" на жаргоне наркоманов). При развернутой стадии кодеин-ноксироновой полинаркомании "приход" менее интенсивен, в поздних стадиях - не ощущается.

Состояние "прихода" напоминает такое при опийной наркомании. Оно заключается в переживании блаженства, радости, умиления. "Из груди, живота, поясницы" по всему телу разливается приятное тепло, появляются чувство легкости, приятные ощущения в суставах, в конечностях, становится приятной ходьба. После "прихода" наступает вторая фаза эйфории - «волокуша», «таска», «кайф» на жаргоне наркоманов. В начальной стадии эта фаза эйфории продолжается 4-6 часов, в дальнейшем она сокращается до 1,5-2 часа, на отдаленных этапах - не более 30-40 минут.

Характерными для эйфории при кодеин-ноксироновой полинаркомании являются прилив сил, энергии, повышенная активность, стремление к общению. Больные подвижны, разговорчивы, стремятся куда-то идти. Утрачивается чувство голода. Особое удовольствие приносит ку-

рение. Всякие неприятные переживания, обыденные затруднения, огорчения теряют свою остроту, отступают на второй план

В начальной стадии эйфория сменяется состоянием нормы без каких-либо ощутимых неприятных последствий и оставляет впечатление исключительного удовольствия.

С началом формирования физической зависимости после окончания действия наркотиков следуют явления синдрома лишения. В этот период, начиная прием с утра, больные каждые 3-4 часа добавляют дозы, равные утренней. Однако последующие приемы наркотиков уже не вызывают такой эйфории, как прием в утренние часы. Суммированный эффект приема наркотиков к вечеру выражается чувством усталости, вялости, сонливости. Сон поверхностный, с частыми пробуждениями и обилием грезоподобных фантазий. В этот период могут быть передозировки наркотиков.

Опийно-барбитуровая полинаркомания

Сочетанное употребление опиатов и барбитуратов до недавнего времени было сравнительно частой формой полинаркоманий. В последние годы, особенно после того, как этаминал натрия и амитал натрия были внесены в список наркотиков, эта форма наркомании встречается редко. Наиболее часто в качестве дополнительного наркотика используется этаминал натрия, который может применяться наркоманами как внутрь, так и внутривенно, в одном шприце с опиатами. Как правило, к сочетанному приему прибегают больные со сформировавшейся опийной наркоманией. Причиной перехода к такому приему является потеря эйфоризирующего действия опиатов. Присоединение барбитуратов позволяет больным вновь пережить эйфорию при употреблении опиатов в небольших дозах, ранее не дававших желаемого эффекта из-за сформированной толерантности. Таким образом, на протяжении некоторого времени наблюдается эффект остановки роста толерантности к опиатам. При сочетанном употреблении опиатов и барбитуратов отмечается изменение картины опьянения. Первая фаза эйфории - "приход" - становится более "мягкой" и продолжительной; во второй фазе опьянения уменьшается стимулирующий эффект, характерный для сформированной опийной наркомании. Больные фиксированы на своих внутренних ощущениях, вялы, заторможены, малоподвижны, неохотно вступают в контакт. В дальнейшем по мере формирования зависимости от барбитуратов больные теряют способность испытывать приятные ощущения от одних опиатов даже в тех случаях, когда последние вводятся в очень больших дозах, и на фоне опийной интоксикации проявляются отдельные симптомы отмены барбитуратов. Больные становятся злобными, раздражительными, возбудимыми, появляются депрессии и дисфории. Возможны отдельные проявления повышенной судорожной активности - подергивания и сведение отдельных групп мышц. Могут наблюдаться, хотя и нечасто, развернутые судорожные припадки. Кроме этого, отмечается тремор век, пальцев вытянутых рук, горизонтальный нистагм, повышение сухожильных рефлексов, координаторные пробы выполняют-

ся неточно. Все описанные явления снимаются введением барбитуратов, т.е. наблюдается трансформация наркотизации.

Абстинентный синдром при опионо-барбитуровой полинаркомании при отмене обоих наркотиков представляет собой сложный симптомокомплекс, включающий симптомы как опионого, так и барбитурового абстинентного синдрома. Пациенты в период абстиненции субъективно чувствуют себя тяжело больными. Они жалуются на общее плохое самочувствие, недомогание, ощущают общий телесный дискомфорт. Многие испытывают сердцебиение, озноб, который сменяется потливостью. Язык, как правило, обложен густым бело-коричневым налетом. Лицо бледное, с землистым оттенком, покрыто липким потом. Ярко выражен алгический синдром: интенсивные боли в мышцах и крупных суставах конечностей и поясницы, боли в области желудка и кишечника. На высоте абстиненции иногда наблюдаются судорожные припадки. Среди неврологических симптомов у этих больных можно отметить мелкий тремор пальцев вытянутых рук, горизонтальный нистагм, снижение брюшных рефлексов.

У подавляющего числа больных в состоянии абстинентного синдрома преобладает угрюмо-подавленный фон настроения с раздражительностью, склонностью к дисфорическим реакциям и гиперактузией. Значительная часть больных жалуется на тревогу, внутреннее беспокойство. У многих из них в состоянии абстиненции наблюдается двигательное беспокойство: они не находят себе места, то встают, то ложатся, объясняя это тем, что, с одной стороны, им хочется лежать, отвернувшись к стене и никого не видеть, с другой - они не могут спокойно лежать из-за более и внутреннего беспокойства. Некоторые больные жалуются на тоску. Однако при подробном расспросе выясняется, что имеет место не витальная тоска, а дисфорично-угрюмая подавленность. Нередко больные наряду с раздражительностью и тревогой отмечают у себя наличие безразличия ко всему, отсутствие желаний, побуждений, интересов. Психопатологические расстройства в абстиненции сопровождаются нарушением сна, которое наблюдается почти у всех больных, достигая у части из них степени абсолютной бессонницы.

У большинства больных в абстиненции мысли концентрируются вокруг наркотиков и стремления избежать "ломки". Небольшая часть больных высказывает самоупреки, упрекает себя как вообще в наркотизации, так и в том, что "на этот раз" они не смогли удержаться от приема наркотиков. Но для большинства больных самоупреки несвойственны. Наряду со сниженным настроением у них отмечается легкомысленное, не критичное отношение к своей наркотизации.

Нередко у больных встречаются истероформные проявления в виде демонстративного поведения с самопорезами и пр. Такие формы поведения обычно формируются в процессе наркотизации, но наиболее часто они встречаются у лиц, которым и в преморбиде были свойственны истероидные черты.

Примерно в 50% случаев у описываемого контингента больных выявляются суицидальные тенденции. У большинства, однако, это лишь суици-

дальные мысли, которые носят общий, неопределенный характер: "не хочется жить", "лучше умереть, чем так мучиться" и пр. Значительно реже имеют место конкретные суицидальные мысли и больные совершают суицидальные попытки, в том числе многократные. Суициду обычно предшествуют изменения настроения. Следует также отметить, что больные часто наносят себе самоповреждения не с суицидальной целью, а из-за того, что самопорезы и вид крови приносят им облегчение, снятие напряжения.

Присоединение систематического приема снотворных утяжеляет течение опийной наркомании, приводит к более быстрому наступлению изменений психики, которые характерны для барбитуромании. Действие барбитуратов маскирует даже имевшиеся до того последствия многолетнего употребления опиатов. С начала систематического приема снотворных больные становятся возбудимыми, злобными, аффекты их оказываются стеничными, появляются депрессии и дисфории. Быстро нарастают признаки интеллектуально-мнестического снижения, нарушения памяти, отмечается падение качества осмысления, замедление психических процессов. Меняется и внешний вид больных. Они бледны, лицо пастозно, покрыто сальным налетом. Саливация умеренная. Язык толстый, обложен серовато-коричневым или серовато-желтоватым налетом. Зрачки, как бы ни мала была доза опиатов и велика доза барбитуратов, всегда узкие. Имеется мелкий тремор пальцев вытянутых рук. Координаторные пробы выполняются неточно. Походка пошатывающаяся. Брюшные рефлексы снижены или отсутствуют.

Диагноз ставится с учетом опийного характера опьянения, сочетающегося с моторной дискоординацией на фоне двигательной активности. При чисто опийной наркомании эйфория сочетается с моторной ловкостью и подвижностью. Об опийном характере опьянения говорят быстрота ассоциаций, легкий аффект и, главное, миоз. О присутствии интоксикации снотворными свидетельствуют расстройства координации, сальный налет на лице, тремор, обложенный язык. По мере спада опийной интоксикации исчезает легкое опийное веселье, появляется раздражительно-гневливый фон настроения, склонность к агрессии. Смешанная опийно-барбитуровая интоксикация сопровождается всегда палимпсестами и часто - амнезиями. Нередки передозировки снотворными, требующие врачебной помощи.

Опийно-эфедриновая полинаркомания

Одним из вариантов полинаркоманий является употребление опиатов совместно с психостимуляторами, в частности, с самодельно приготовленными препаратами из эфедрина и эфедринсодержащих смесей.

В зарубежной литературе имеются сведения о случаях сочетанного приема опиатов и психостимуляторов (амфетамина, кокаина) с целью получения эйфории (E.H.Adams et al., 1986; D.Baily, 1987; A.Poklis et al., 1987). D.Tasinski, K. Preston (1986) обнаружили, что такое сочетание в эксперименте и в клинике увеличивает эффективность анальгезии, а также вызывает более сильную эйфорию, и сделали вывод, что сочетание опиатов и психостимуляторов обладает более высокой наркогенностью, т.е. способностью

вызывать психическую и физическую зависимость, чем каждое из двух веществ в отдельности. Возможность взаимного потенцирования действия наркотиков, принадлежащих к различным группам и имеющих разную химическую структуру, подтверждена экспериментально (С. Hubner et al., 1987; Sharkey et al., 1988). Полагают, что подобный синергизм развивается за счет определенной способности некоторых психостимуляторов взаимодействовать с опиатными рецепторами. Установлено также, что препараты, имеющие разную химическую структуру и обладающие свойством вызывать химическую зависимость, оказывают сходное действие и на катехоламинорегулируемые структуры мозга. Возможно, что при реализации эйфорического действия опиатов и психостимуляторов опиатергические и дофаминергические системы головного мозга взаимодействуют. Имеются данные и об антагонистическом действии опиатов и психостимуляторов в отношении ряда физиологических показателей; например, ранее амфетамины (в частности, фенамин) применялись в клинической практике как антидоты при отравлении морфином и даже рекомендовались в качестве средства, купирующего опииную абстиненцию (М.Я. Серейский, 1943).

Поданным Н.Е. Кулагиной (1992), Н.В. Стрелец (1994), комбинированному приему опиатов и эфедрона предшествует этап употребления одного из этих веществ с формированием зависимости к нему. Чаще всего таким веществом является наркотик опиинной группы. Больные опиинной наркоманией обычно вводят себе эфедрон либо в поисках новых ощущений, желая сравнить действие обоих наркотиков между собой, либо с целью облегчить течение опиинной абстиненции.

Одной из характерных особенностей действия эфедрона является его способность при введении на фоне опиинной абстиненции облегчать ее течение; при этом полностью купируется болевой синдром, устраняются явления общей слабости, разбитости, тяжести в голове, у больных поднимается настроение, ощущается прилив сил и бодрости. Отдельные симптомы опиинной абстиненции сохраняются, прежде всего - выраженный миоз, нарушения сна, двигательное беспокойство, легкие расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта; может усиливаться потливость. Но эти симптомы не тяготят больных, так как эфедрон уменьшает также тревожность и ипохондричность, свойственную больным опиинной наркоманией в абстиненции. Влечение к опиатам не подавляется, но на высоте интоксикации эфедрон оно теряет свою актуальность. Уже первые приемы эфедрона могут вызывать характерную для действия этого наркотика эйфорию, что служит стимулом для продолжения наркотизации непрерывно в течение нескольких суток, во время которых происходит быстрое развитие психической зависимости к новому наркотику, рост разовых и суточных доз, увеличивается частота введения. Первоначальные дозы вводимого эфедрона обычно невелики и составляют около 5,0 р-ра, приготовленного из 5 куб. см 2-3% раствора эфедрина, или около 1,0 концентрированного раствора так называемого первитина. Эфедрон, как правило, вводится внутривенно 2-3 раза в сутки. Непрерывная наркотизация в течение 5-12 суток обычно приводит к полному истощению больных и заканчивается ха-

рактерным для интоксикации состоянием, после чего отмечается выраженное падение толерантности к опиатам. Свойство эфедрона снижать необходимую для получения эйфории дозу опиатов хорошо известно больным опийной наркоманией и часто ими используется. В дальнейшем при продолжении употребления опиатов толерантность к ним стремительно возрастает и достигает первоначальных значений. Впоследствии у большей части больных формируется опийно-эфедроновая полинаркомания, гораздо реже наблюдается смена наркотика. Встречаются также опийная наркомания, осложненная эпизодическим приемом эфедрона, и эфедроновая наркомания, осложненная эпизодическим приемом опиатов.

Формирование опийно-эфедроновой полинаркомании происходит постепенно. На ранних этапах заболевания больные преимущественно употребляют привычный им наркотик, чаще всего - опиаты. Психостимуляторы вводятся эпизодически, для снижения дозы опиатов или облегчения абстиненции, а также в комбинации с опиатами для получения своеобразной эйфории. Введение эфедрона обусловлено не спонтанным влечением, а различными обстоятельствами, в том числе внезапно появившейся возможностью достать его: по описаниям больных, "их угостили", "предложили дешево купить" и т.д. Тем не менее наркотизация эфедроном длится обычно несколько суток до полного израсходования его запасов. Разовые дозы эфедрона при этом возрастают в 5-6 раз, суточные - в 10-12 раз. Вместе с тем, у большинства больных сохраняется влечение к опиатам.

Для получения своеобразной эйфории больные используют введение смеси эфедрона и опиатов в определенных пропорциях: в среднем количество эфедрона превышает количество опиатов в 10 раз; при использовании концентрированного первитина (так называемого "масла") его соотношение с опиатами обычно составляет 1 / 1. Клиническая картина смешанной интоксикации состоит из 2-х фаз, сменяющих друг друга. Первая фаза, на жаргоне называемая "приходом", начинается сразу после введения смеси обоих наркотиков с ощущения прохождения по телу снизу вверх до корней волос теплой волны, характерной для действия эфедрона. Она сопровождается чувством восторга, резким подъемом настроения, блаженством, иногда - специфическим вкусом во рту, ощущением собственной легкости, "полета в невесомость". В этот момент больные сохраняют полную неподвижность, выбирают для введения наркотиков такую обстановку, чтобы не возникало никаких помех - резких звуков, яркого света, появления незнакомого лица, так как все это может оборвать испытываемые больными приятные ощущения и вызвать тягостное чувство неудовлетворенности (на жаргоне "обломать кайф"). Первая волна сменяется второй, распространяющейся также снизу вверх. Она сопровождается чувством "покалывания иголочек", "ползания мурашек", легким зудом, т.е. является характерной для первой фазы опийного опьянения, поэтому больным на жаргоне такой "приход" называется двойным. Первая фаза смешанной интоксикации также отличается большей длительностью, чем аналогичная фаза действия каждого наркотика в отдель-

ности; она продолжается в среднем от 4-х до 10 минут и переходит во вторую фазу опьянения. Для второй фазы характерны повышенное настроение с благодушием, приятная расслабленность и истома, ощущение полного покоя и безразличия ко всему, блаженство, т.е. явления, свойственные опийному опьянению; но при этом в состоянии смешанной интоксикации больные еще испытывают и прилив сил, ощущение собственного всемогущества, активности. Они возбуждены, стремятся к деятельности, к общению друг с другом, в своих мыслях ощущают необыкновенную четкость и ясность, у них сохраняется чувство легкости и полета, при этом обычно одновременно ощущаются приятная тяжесть собственного тела, головокружение, сексуальное возбуждение.

Постепенно форма употребления становится беспорядочно перемежающейся сменой одного наркотика другим или их сочетанием; выделить, какой из двух наркотиков на данном этапе является преобладающим, невозможно. С течением заболевания эфедрон становится преобладающим, больные стремятся приобрести именно этот наркотик; у них формируются типичные эфедроновые циклы: употребление эфедрона в высоких дозах по 2-7 суток с 1-2-х дневным перерывом. При этом влечение к опиатам сохраняется, особенно актуализируясь в случае доступности опиатов или отсутствия психостимуляторов. Во время приема опиатов при отсутствии эфедрона больные испытывают характерную опийную эйфорию без каких-либо признаков лишения эфедрона или влечения к нему. Таким образом, опиаты и эфедрон на определенном этапе заболевания становятся взаимозаменяемыми, несмотря на субъективную предпочтительность одного из них или их сочетания.

В случае прекращения наркотизации через 10-12 часов после последнего приема у больных опийно-эфедроновой полинаркоманией развивается абстинентный синдром. Его проявления весьма разнообразны, и выраженность тех или иных симптомов зависит от того, какому из двух наркотиков отдавал предпочтение больной в последнее время. Если преобладали наркотики опийной группы, то в структуре абстинентного синдрома наиболее выражен алгический компонент, если же преобладали психостимуляторы - то астено-депрессивный. У больных ухудшается настроение, они становятся вялыми, апатичными, характерен неустойчивый эмоциональный фон с частыми, быстро истощающимися вспышками раздражительности, отмечается быстрая истощаемость психических процессов, замедление мышления, сонливость. Через 1-2 суток сонливость постепенно сменяется бессонницей, больные не могут заснуть без снотворных; сон поверхностный, с частыми пробуждениями, сновидения кошмарные или наркотического содержания. Характерны раннее пробуждение и отсутствие чувства сна, а также смена ритма сна и бодрствования - больные сонливы днем и не могут уснуть ночью. Отмечается постепенное нарастание раздражительности и дисфории, возможно появление немотивированной тревожности, внутреннего напряжения, повышение чувствительности к внешним раздражителям. Аппетит не снижается. В ряде случаев отмечаются незначительные болезненные ощущения в крупных суставах и пояснице,

потливость, приливы жара, сменяющиеся ознобом. Неврологические нарушения представлены горизонтальным нистагмом, нарушением конвергенции, промахиванием при координаторных пробах. Резко обостряется влечение к наркотикам. При невозможности достать опиаты и эфедрон больные могут принимать для изменения своего состояния огромные дозы барбитуратов, транквилизаторов, алкоголя, антидепрессантов и даже нейрорептиков, способны наносить себе повреждения. Эти самоповреждения обычно причиняются с целью вызвать кратковременное облегчение своего состояния и не являются, таким образом, ни истинными суицидами, ни демонстративными суицидальными попытками; однако возможность истинных суицидов не исключена. По миновании острых абстинентных расстройств у больных опио-эфедроновой полинаркоманией длительное время сохраняются аффективные нарушения - сниженный фон настроения, эмоциональная лабильность, слабодушные реакции, быстрая истощаемость психических процессов, плохая концентрация внимания, влечение к наркотику. Необходимо также подчеркнуть, что комбинированный прием опиатов и эфедрона утяжеляет течение наркомании. У таких больных наблюдается большое число тяжелых сомато-неврологических осложнений, быстрее формируются личностные изменения, нарушения семейных взаимоотношений, больные, как правило, ведут антисоциальный образ жизни, совершают правонарушения.

Нарко(токсико)мании седативными и снотворными средствами, осложненные хроническим алкоголизмом

Широкое распространение, которое получили барбитураты после внедрения их в практику, способность данных средств при приеме двух-трехкратных терапевтических доз вызывать состояние лекарственного опьянения, напоминающее выраженную степень алкогольной интоксикации, а также потенцировать действие наркотиков, в том числе алкоголя, привело в 50-60-х годах к росту злоупотребления ими больными алкоголизмом. L.Goodman, A.Gilman (1964) отмечали, что с течением времени у алкоголиков, употребляющих наркотические средства, в частности, барбитураты, для купирования расстройств сна, формируется "combined addiction" или комбинированная зависимость. О потенциальной опасности пристрастия к барбитуратам лиц, злоупотребляющих алкоголем, писали P.Devenyi, Willson (1971). Они указывали на наличие "перекрестной толерантности" между алкоголем и производными барбитуровой кислоты. По мнению этих авторов, больные алкоголизмом имеют склонность к перемежающемуся или непрерывному злоупотреблению барбитуратами. Злоупотребление барбитуратами резко утяжеляет течение хронического алкоголизма, изменяя симптоматику, приводя к высокопрогредиентному течению алкоголизма, более быстрому формированию зависимости к снотворным и тяжелым медико-социальным последствиям (А.К.Качаев, Е.В.Борисов, 1971; Г.И.Абрамова, 1974; И.Н.Пятницкая, 1975; Л.Б.Петракова, 1992).

Сочетание приема спиртного со злоупотреблением барбитуратами, по данным зарубежных авторов, встречалось у 25-80% больных алко-

лизмом (И.В.Бассин, 1966; И.В.Стрельчук, 1967; В.М.Воловик, 1967; K.G.Knight, C.T.Prout, 1952; M.M.Glatt, 1959, и др.).

Отнесение некоторых барбитуратов к наркотикам, усиление международного контроля за наркотическими средствами при относительной доступности других снотворных, применение в практике новых лекарственных препаратов, обладающих психоактивными свойствами, привело к появлению и росту распространенности новых форм лекарственной зависимости у больных хроническим алкоголизмом.

После введения в клинику в 1960 г. бензодиазепинов они, наряду с сердечно-сосудистыми средствами, стали наиболее распространенными лекарственными препаратами. Одним из основных направлений применения производных бензодиазепина является их использование в наркологической практике. С тех пор, как бензодиазепины стали применяться для кратковременного и длительного лечения алкоголиков, считается, что эти больные имеют наибольшую степень риска для развития алкогольно-бензодиазепиновой зависимости. Данные о развитии злоупотребления транквилизаторами больными алкоголизмом разноречивы и варьируют в широких пределах - от 3,4% до 46,5% по данным разных авторов (J.C.Cate, B.Y. Jallow, 1973; Tuchfield et al., 1975; H.L. Kaplan et al., 1980; E.M.Sellrs et al., 1981; M.Soyka, G.Kauerf, 1988, и др.).

Существующие клинические данные (Н.Г.Найденова, 1984; Д.Д.Еникеева, 1987; И.Н.Пятницкая, Н.С.Марковская, 1987; А.А.Романенко, 1987; К.Э.Воронин, 1988; Л.Б.Петракова, 1992) свидетельствуют об огромной важности этой проблемы.

В последние годы значительно реже встречается употребление больными алкоголизмом в качестве дополнительных одурманивающих средств барбитуратов: этаминала натрия, амиталя натрия, что связано с отнесением их к наркотическим средствам, усиленным контролем за их применением и хранением - и, следовательно, с возникающими для больных сложностями в их приобретении. В большинстве случаев предметом сочетанного злоупотребления с алкоголем являются транквилизаторы, преимущественно бензодиазепинового ряда. Многочисленную группу составляют лица, сочетающие алкогольные напитки с комбинированными лекарственными препаратами, в состав которых входят барбитураты (корвалол, валокордин, фалилпсин, белласпон, беллатаминал и др., реладорм), а также антигистаминными препаратами (димедрол, пипольфен), обладающими выраженным седативным действием.

Клинические проявления хронического алкоголизма в случаях комбинированного употребления алкоголя с седативно-снотворными средствами имеют ряд особенностей. Преимущественное начало злоупотребления спиртными напитками приходится на возраст 16-18 лет. Многие больные начинают систематически алкоголизироваться в более раннем - подростковом возрасте. Течение заболевания, в основном, высокопрогредиентное. Психическая зависимость по отношению к алкоголю в таких случаях формируется в сроки от 1-3 до 9 месяцев с начала его употребления. Развитие алкогольного абстинентного синдрома характеризуется преоблада-

нием в его структуре психопатологических расстройств над сомато-вегетативными нарушениями. Значительно реже течение, основные клинические проявления алкоголизма укладываются в традиционные рамки.

Основными мотивами первоначального приема препаратов гипно-седативного действия являются стремление к изменению своего психического состояния, усиление алкогольного опьянения, облегчение проявлений абстинентного синдрома и нормализация сна.

Переход от злоупотребления спиртными напитками к приему психоактивных средств гипно-седативного действия происходит как в периоды ремиссий хронического алкоголизма, так и на фоне алкоголизации. Для большинства больных данного контингента характерно наличие постоянного типа первичного патологического влечения и его преобладание в структуре клинических проявлений алкоголизма. Реализация больными патологического влечения к изменению своего психического состояния в таких случаях осуществляется по нескольким направлениям. Один из наиболее частых вариантов - изначальное применение психоактивных средств для получения эйфорического эффекта. Изменение характера алкогольного опьянения, когда спиртное утрачивает свое эйфоризирующее и активизирующее действие и вызывает выраженные дисфорические нарушения, агрессивность, приводит к тому, что больные хроническим алкоголизмом постепенно наращивают дозы употребляемого спиртного для оживления эйфории. Однако прием большого количества алкоголя лишь усиливает аффективную и психопатоподобную симптоматику и не купирует возникающее стремление к опьянению. Для достижения желаемого эффекта больные начинают принимать различные седативные и снотворные препараты.

В тех случаях, когда в действии спиртных напитков желаемым эффектом является не психостимуляция, а оглушение, "рауш", больные начинают сочетать употребление алкоголя с седативно-снотворными препаратами для усиления опьянения.

Нередко причиной злоупотребления наркотиками и токсикоманическими средствами является их прием во время ремиссии хронического алкоголизма. Транквилизаторы, барбитураты и другие успокаивающие препараты обычно принимаются больными алкоголизмом по назначению врача для устранения сомато-вегетативных расстройств. Актуализация влечения к алкоголю может протекать в виде "вспышек" дисфории, усиления раздражительности, беспокойства, неуверенности, чувства немотивированного страха. Назначаемые препараты на какое-то время оказывают положительный эффект. Постепенное повышение переносимости снотворных, транквилизаторов, сердечных препаратов с седативным действием приводит к возрастанию разовой дозы в 2-3 раза. Такие завышенные дозировки оказывают на больных алкоголизмом опьяняющее действие, что может привести к формированию зависимости.

Причиной злоупотребления седативно-снотворными препаратами может стать их заместительное употребление для облегчения проявлений алкогольного абстинентного синдрома. Терапевтические дозы не

всегда оказывают достаточно эффективное действие из-за повышенной переносимости больными снотворных, транквилизаторов и других седативно действующих средств. Поэтому они вынуждены принимать завышенные дозировки. Обладая выраженным анксиолитическим эффектом, эти препараты купируют беспокойство, тревожность, напряженность, вызывают исчезновение чувства вины. За счет гипнотического и противосудорожного действия снижаются агриппнические расстройства, предотвращается развитие эпилептиформных припадков. Нормализуются сомато-вегетативные функции: исчезают болевые ощущения в области сердца, тремор, уменьшается гипергидроз, облегчается чувство разбитости, вялости. Однако продолжительность действия принимает лекарств небольшая, 2-3 часа, после чего вновь возникают абстинентные расстройства, и больные прибегают к дополнительному применению седативных средств. Следует отметить, что 2-3-х кратные терапевтические дозы препаратов при тяжелых абстинентных состояниях не оказывают эйфорического действия. Чем легче проявления абстиненции, тем выраженнее эйфория. Это служит основанием для продолжения злоупотребления и формирования зависимости.

В формировании наркоманий, токсикоманий седативными и снотворными препаратами у больных алкоголизмом можно выделить три этапа (Л.Б.Петракова, 1992):

1. Викарное злоупотребление психоактивными препаратами.
2. Сочетанный или перемежающийся с алкоголем прием седативно-снотворных препаратов при сформированной зависимости к ним и текущем хроническом алкоголизме.
3. Этап наркомании (токсикомании) снотворными и седативными средствами, сформированный у больных хроническим алкоголизмом.

Викарное злоупотребление снотворными, транквилизаторами и средствами, обладающими седативным действием, характеризуется эпизодическим приемом данных препаратов с наркотической целью в дозах, превышающих терапевтические, и отсутствием психической зависимости по отношению к ним.

Сроки формирования психической зависимости к препаратам гипно-седативного действия у больных алкоголизмом значительно сокращены и в среднем составляют от 2-3 недель до 3-4 месяцев. На формирование зависимости существенное влияние оказывают такие факторы, как преморбидные особенности личности, выраженность первичного патологического влечения калкоголю, наркогенность препарата, доза, частота и характер приема психоактивного средства седативного действия.

Улице возбудимыми и эмоционально-неустойчивыми чертами личности зависимость развивается в более короткие сроки; существенное значение при этом имеют выраженность личностных аномалий в преморбидном периоде и степень психопатизации вследствие злоупотребления алкоголем. Истерические, конформные, психастенические, шизоидные личности редко прибегают к наркотизации седативными и снотворными средствами. При постоянном варианте первичного патологического влечения

переход от злоупотребления алкоголем на наркотики и токсикоманические средства осуществляется в значительно более короткие сроки по сравнению с периодическим вариантом первичного влечения и составляет от 1 недели до 1 - 2, реже 3 - 4 месяцев, тогда как при периодическом типе он увеличивается от нескольких месяцев до 1 - 2 лет. Существенное влияние на сроки формирования зависимости к снотворным, седативным препаратам оказывают характер приема и частота наркотизации, доза препарата и его наркогенность. Например, при внутривенном введении транквилизаторов, особенно барбитуратов психическая зависимость может сформироваться после первых приемов препаратов.

Сочетание злоупотребления седативными, снотворными препаратами и алкоголем утяжеляет течение хронического алкоголизма. К первым таким проявлением при эпизодическом злоупотреблении указанными средствами относятся повышение толерантности к алкоголю и усиление амнезий. Продолжение злоупотребления приводит к углублению и удлинению запоев, постепенному приближению пьянства к постоянному типу. Утяжеляется алкогольный абстинентный синдром. В абстиненции преобладает психический компонент, проявляющийся аффективными нарушениями с тосливо-злобным аффектом, агрессивностью, выражены тревожность, беспокойство. У некоторых больных превалирует астено-депрессивная симптоматика. Резко выражены агриппнические расстройства: больные длительно не могут заснуть, сон укорочен до 2-3 часов, поверхностный, беспокойный, с неприятными, часто кошмарными сновидениями. Возрастает частота суицидальных попыток, эпилептиформных припадков, острых психотических расстройств. Продолжительность абстиненции составляет 2-3 недели.

При сочетанном приеме алкоголя с психоактивными средствами гипно-седативного действия развивается клиническая картина смешанного опьянения. Внешне больные производят впечатление людей, находящихся в алкогольном опьянении, от пациента исходит запах спиртного, но выраженность опьянения значительно более тяжелая. Нарушена координация движений, больные с трудом стоят, походка шаткая, неуверенная. Движения размашистые, неточные. Речь невнятная, дизартричная. Характерны нарушения мышления различной степени выраженности: от снижения способности к формулировке суждений до резкого ее затруднения (вплоть до его невозможности). Кожные покровы лица гиперемированы, отмечается гипергидроз, акроцианоз рук, язык обложен налетом, АД понижено, тахикардия, зрачки расширены, с вялой реакцией на свет, конвергенция ослаблена или нарушена, отмечается горизонтальный нистагм, тремор пальцев рук, закрытых век. В позе Ромберга больные неустойчивы, координационные пробы выполняются с трудом, либо вообще не выполняются. Сухожильные рефлексы снижены. Брюшные - ослаблены, истошаемы, либо отсутствуют.

Наряду с общими для всех препаратов данной группы признаками интоксикации имеются определенные отличия. Так, при алкогольно-барбитуровом опьянении сомато-вегетативные нарушения выражены резче,

чем при сочетанном опьянении алкоголем и бензодиазепинами: сильнее гипергидроз и дискоординация движений, усилена саливация, появляется сальный налет на лице, пастозность кожных покровов. Налет на языке грязно-коричневого цвета. Тремор крупный, брюшные рефлексы часто отсутствуют, а сухожильные - резко снижены. Двигательные нарушения преобладают над психическими расстройствами. Больные заторможены, мимика бедная, вялая. Речь замедлена, дизартрична, произносимые слова растянуты, невняты, смазаны. Ответы не всегда в плане задаваемого вопроса, односложны, продуктивный контакт часто невозможен. Больные сонливы, при пробуждении теряют ориентировку в месте и времени. Аффект застойный, негативный, но может быть и благодушным.

При сочетанном приеме алкоголя и транквилизаторов интоксикация протекает с выраженной дисфорией, конфликтностью, склонностью к разрушительным действиям. Преобладают мрачный фон настроения, подозрительность, чувство неопределенного страха. Одновременно нарастает раздражительность, гневливость, недержание аффекта. Больные легко вступают в конфликты с окружающими, ввязываются в драки. Свое поведение в состоянии опьянения они нередко амнезируют. Наблюдается некоторая оглушенность, нередко - недостаточная ориентированность в месте и времени. Язык обложен желтовато-грязным налетом, отмечается мелкий тремор пальцев рук, век.

При злоупотреблении снотворными, транквилизаторами седативный эффект сохранен; продолжительность опьянения, в среднем, 3-5 часов и оно завершается сном. Постинтоксикационное состояние характеризуется вялостью, заторможенностью, апатией, снижением психофизической активности, раздражительностью, головной болью, сухостью во рту, отсутствием аппетита. Через 2-3 недели систематического злоупотребления возникают астенические и эмоциональные нарушения, проявляющиеся общей слабостью, повышенной утомляемостью, медлительностью; может нарушаться ритм сна - дневная сонливость при ночной бессоннице; усиливаются эмоциональная неустойчивость, раздражительность, возбудимость, аффективная лабильность с выраженными колебаниями настроения в связи с незначительными внешними проявлениями. На этапе злоупотребления часто отмечаются передозировки препаратов, что связано с незнанием пределов их индивидуальной переносимости. Острое отравление снотворными может завершиться летальным исходом, так как различия между наркотической и смертельной дозой невелики. Значительно реже смертельный исход бывает при передозировке транквилизаторов. Физическая зависимость по отношению к снотворным и седативным препаратам у больных алкоголизмом формируется в среднем через 2-3 месяца от начала систематического злоупотребления; в некоторых случаях этот период сокращается до 2-4 недель. Меняется характер наркотизации: влечение к наркотику, токсикоманическому средству становится постоянным, резко выраженным, спиртные напитки применяются чаще заместительно - при отсутствии препаратов либо при недостаточном их количестве. Спиртное употребляется для усиления опьянения. Значительно

реже сохраняется комбинированный характер злоупотребления. Резко возрастает толерантность, она становится максимальной и стабилизируется на определенном уровне. Суточная доза препаратов увеличивается в 10-25 раз и достигает 1,0-2,5 г барбитуратов, 100-250 мг транквилизаторов. Прием препаратов ежедневный, неоднократный в течение дня. Зачастую бывает сложно определить суточную дозу препаратов, так как через 1,5-3 часа после их приема, на фоне уменьшения выраженности наркотического опьянения, обостряется влечение к изменению психического состояния, достигающее уровня компульсивного™. Больные принимают "вдогонку" дополнительную дозу препарата. Повышение толерантности к эйфорическому эффекту снотворных, седативных средств в результате злоупотребления, стремление достичь прежнего наркотического эффекта вынуждают больных принимать все большие дозы, которые приближаются к токсическим. Передозировкам способствует компульсивное влечение, возникающее в состоянии опьянения, утрата контроля над количеством принятого препарата. После выхода из интоксикации отмечаются выраженные амнезии периода опьянения, при этом больные в состоянии вспомнить лишь начальные дозы принятых средств. Суммарную суточную дозу можно установить лишь приблизительно, исходя из общего количества использованных лекарственных упаковок, что примерно составляет 20-30 таблеток барбитуратов или 30-50-70 таблеток транквилизаторов, комбинированных препаратов с седативным действием.

Абстинентный синдром при переходе от злоупотребления спиртными напитками к наркотизации психоактивными средствами гипно-седативного действия постепенно трансформируется из алкогольного в синдром отмены снотворных, транквилизаторов с идентичной клинической картиной. Сроки формирования физической зависимости при этом значительно сокращены. Течение наркоманий, токсикоманий седативными и снотворными препаратами, сформированных на фоне хронического алкоголизма, отличается высокопрогредиентным, часто злокачественным течением заболевания, ранним появлением соматических, неврологических, психических осложнений.

Медико-социальные последствия также выявляются очень быстро. Они характеризуются стойкими психопатологическими нарушениями, проявляющимися аффективными расстройствами в виде дисфории, суточных колебаний настроения, депрессий, нередко с суицидальным поведением. Одновременно углубляются интеллектуально-мнестические нарушения: отмечаются резкое снижение памяти, сообразительности, внимания, замедление и затруднение осмысления, обеднение словарного запаса, умственная истощаемость. Происходит коренное изменение личности, больные становятся эгоцентричными, лживыми, озлобленными, утрачивают общепринятые нравственно-этические нормы. Формируются органическая деменция и полная социально-трудовая дезадаптация, приводящие к инвалидизации.

Глава 17. Медицинские и социальные последствия наркоманий

А.А.Козлов

1. Личностные и поведенческие нарушения

В спектре медицинских последствий хронической интоксикации наркотиками или другими психоактивными веществами в первую очередь обращают на себя внимание характерные изменения личности больных.

В механизмах формирования личностной патологии у больных наркоманиями, как и в развитии личности вообще как интегративной характеристики психолого-поведенческих свойств индивида, немаловажную роль играют условия его воспитания и процессы социализации, а также система мотивов, побуждающих его к деятельности, которая складывается на основе совокупности потребностей, в том числе возникших в динамике болезни.

В самом общем виде, развитие личности по наркоманическому типу обуславливается процессом вхождения больного в новую социальную среду, в данном случае наркоманическую (наркотическую), с существенными трансформациями в ней, происходящими в результате этого процесса, протекающего на фоне патологических изменений, вызываемых в ЦНС хронической интоксикацией.

По мнению Л.С.Выготского (1958, 1960), которое нашло широкое отражение в психологической литературе, вхождение индивидов (больных) в неблагополучную социальную нишу, приводящее к искаженному становлению и/или характерным изменениям личности, включает фазы адаптации, индивидуализации и интеграции. Вначале имеет место адаптация - усвоение действующих в группе норм и ценностей, овладение соответствующими (в данном случае - для наркомана) средствами и формами деятельности, определенными навыками и, тем самым, до некоторой степени уподобление индивида другим членам той же общности (наркоманической среды), т.е. наркоманы становятся похожими друг на друга в поведенческом плане. Далее следует фаза индивидуализации, характеризующаяся поиском средств и способов обозначения своей индивидуальности в новых обстоятельствах: сочетанное или комбинированное употребление различных психоактивных веществ, индивидуальное повышение доз, раскрытие перед группой своих «похождений» и возможностей в приобретении наркотиков, особых способов их реализации, умение красочно описать состояния «кайфа» у себя и, таким образом, привлечь повышенное внимание окружающих. Фаза интеграции детерминирована противоречием между стремлением больного быть идеально представленным своими особенностями и отличиями в нормальной среде (семья, школа, вуз, работа, врачи), с одной стороны, и потребностью наркоманической общности принять, одобрить и культивировать лишь те аддитивные особенности, которые на самом деле способствуют деградации больного.

В связи с тем, что ситуации адаптации (дезадаптации), индивидуализации (деиндивидуализации), интеграции (деинтеграции) при последовательном или параллельном вхождении наркоманов в различные социальные группы многократно воспроизводимы, закрепляются соответствующие личностные (психологические) новообразования, в результате чего складывается достаточно устойчивая структура наркоманической личности. А уже существующая, ранее сформированная личность под воздействием большого количества внешних и внутренних факторов претерпевает существенные изменения - нивелируются прежние черты характера и формируются новые, «наркоманические». Порой даже катamnестически сложно отнести больного к тому или иному преморбидному типу характера, так как прежние характерологические стигмы «стираются», а взамен появляются новые, свойственные всем наркоманам.

В процессе наркотизации постепенно происходит опустошение психики, снижение интересов, обеднение эмоций. Даже на начальных этапах у больных отмечается падение активности, причем это касается, главным образом, социально положительной направленности деятельности. Когда речь идет о необходимости приобрести наркотик или добыть средства к его приобретению, больные становятся необычайно активными и изворотливыми.

Постепенно в динамике заболеваний индивидуальные личностные характеристики сглаживаются, нивелируются, больные становятся все более похожими друг на друга. Их поведение в основном определяется психопатоподобными расстройствами, в структуре которых, помимо истеро-возбудимых и депрессивных форм реагирования, можно отметить лживость, отсутствие чувства долга, отсутствие критики, легкомысленное отношение к наркотизации и ее последствиям. Формируется своеобразный психопатоподобный дефект с деградацией личности и выраженным морально-этическим снижением. И.Н.Пятницкая (1994) выделяет три фактора, обуславливающие нравственно-этическую деградацию наркоманов: 1) объективно определяемое биологически разрушение личности; 2) адаптивное искажение системы связей и поведения больных наркоманией: оно определяется психологическим и социальным конфликтом, который создается противоречием между необходимостью удовлетворять патологическое влечение к наркотикам и отношением общества к этому влечению и 3) субъективная оценка наркоманов обществом как людей, страсть которых предосудительна.

Морально-этическое снижение в структуре «наркоманической» личности характеризуется следующим образом. Больные крайне эгоистичны. У них на первом плане находятся собственные интересы (забота только о себе), стремление к избеганию неудобств. Характерной чертой является лживость. Практически все наркоманы используют обман как средство для получения желаемого. Они обманывают родителей, выпрашивая деньги на наркотики и проявляя при этом неимоверную изворотливость, своего рода артистизм. Обманывают медицинский пер-

сонал, пытаясь скрыть попытки проноса запрещенных в стационаре лекарств и даже наркотических веществ, алкоголя. Стремятся покинуть отделение на фоне обострения влечения, которое, если им удастся, тщательно пытаются скрыть, придумывая невероятные по содержанию истории: «Мне нужно на похороны, на поминки близкого друга, в больницу к матери, к адвокату» и пр. Тщательно маскируют вовремя амбулаторного визита рецидив наркотизации приемом различных медикаментозных средств: закапывают в глаза атропин, принимают транквилизаторы или легкие спиртные напитки (пиво). Уклоняются от сбора мочи для тестирования на наличие в организме наркотика: не довозят ее до лаборатории, прикрываясь при этом заведомой ложью («случайно разбил баночку»), просят сдать мочу за себя здоровых людей, разбавляют ее водой. Обманывают не только родственников, врачей, медсестер, но и своих же «братьев по несчастью». Обманывают, в первую очередь, самих себя, не задумываясь о последствиях болезни и постоянно клянясь всем, чем только можно, что «это в последний раз».

При общении с окружающими больные стремятся произвести хорошее впечатление, часто предъявляют показную уверенность в себе. Приукрашивают свои материальные, а иногда физические возможности, могут вести себя вызывающе, фамильярно, без чувства дистанции. Во внешнем виде нередко обращает на себя внимание неряшливость, неопрятность, неухоженность либо, наоборот, вычурность в одежде, причёске, поведении.

С родственниками, а также с медперсоналом у больных часто возникают конфликты. При этом они могут вести себя грубо, иногда даже непристойно, в резкой форме высказывать свое возмущение, не контролируя свои эмоции, используя при этом жаргонные слова, нецензурные выражения, а иногда и прибегая к рукоприкладству. В личной жизни, в семейных отношениях часто имеют место сексуальная распущенность, безразличное отношение к детям, отсутствие заботы о них, ответственности за их будущее. Больные не стремятся обеспечить семье материальный достаток, а, напротив, всячески уклоняются от возможности работать, иногда прибегают к воровству, а чаще всего находятся на иждивении близких, ведут праздный образ жизни. Довольно часто они совершают необдуманные поступки, несерьезно относятся к принятию каких-либо важных решений или вообще не способны самостоятельно решить даже незначительные проблемы.

Прослеживается непостоянство интересов: нередко за короткий промежуток времени больные часто меняют свои увлечения, места работы или учебы. Они бросают учебу, мотивируя это потерей интереса к избранной ранее специальности. Профессиональный уровень постепенно снижается. Собственная дальнейшая судьба многих больных мало интересует. Во всех своих неудачах они склонны обвинять окружающих – родителей и других близких людей, коллег по работе, педагогов, хотя сами не прикладывают никаких усилий, чтобы исправить положение. Совершая общественно неприемлемые поступки, больные нередко не

чувствуют угрызений совести, иногда критика к себе полностью отсутствует.

Таким образом, у всех больных, независимо от вида употребляемого наркотика, в процессе наркотизации развивается морально-этическое снижение. Характерными чертами его являются эгоизм, лживость, позерство, паразитические тенденции, легкомыслие, безразличие к своей судьбе, brutality, непостоянство, непоследовательность, своевольность, показная уверенность в себе, неустойчивость намерений, слабый контроль эмоций, попытки избежать ответственности, позиция обвинения в своих неудачах окружающих, склонность к тунеядству и праздному образу жизни, циничность, жестокость по отношению к близким, непристойные, грубые выходки, развязность, отсутствие чувства дистанции, притупление родительского чувства, в том числе утрата материнского инстинкта, притупление профессионального долга, ветренность, сексуальная распушенность. Отмечаются завышенная самооценка и одновременно неумение бороться с трудностями и затруднениями в приспособлении к окружающей среде, повышенная зависимость от взрослых или родственников. При этом выступает отсутствие критики к употреблению наркотиков.

На степень тяжести морально-этического снижения личности существенное влияние оказывают преморбидные факторы, а также вид наркотика и длительность его употребления. В период ремиссий выраженность проявлений снижения личности может регрессировать, но после "срыва", рецидива - вновь нарастать.

Личностные изменения развиваются постепенно, начинаясь с заострения преморбидных черт характера. Затем, по мере продолжения употребления наркотиков, проявляются отчетливые психопатоподобные нарушения - с развитием выраженного морально-этического снижения, описанного выше, с обеднением чувств, суждений, ослаблением активности, усилением аффективных нарушений, снижением и утратой трудоспособности, социальной дезадаптацией и формированием характерного дефекта. Одновременно с этим все заметней становятся интеллектуально-мнестические расстройства (разной формы и степени выраженности).

Развитие интеллектуально-мнестических расстройств и формирование психоорганического синдрома наблюдаются при разных формах зависимости в разные сроки. Это явление отражает токсическое действие наркотических веществ, а также химических компонентов, употребляемых для их обработки. При продолжительном употреблении ПАВ, в том числе опиатов и их синтетических алкалоидов, у больных формируются психопатологические расстройства, обусловленные хроническими токсическими эффектами конкретного вещества. Это вполне согласуется сучением К. Vonhoeffler (1910) об "экзогенном типе реакций". В соответствии с этим учением, в ответ на экзогенную вредность, которой в данном случае являются употребляемые больными различные ПАВ, формируются сходные по клинической картине экзогенные или экзоген-

но-органические психопатологические расстройства. Учение Bonhoeffer распространяется и на "симптоматические психозы" - психические расстройства, сопровождающие соматические заболевания, а также на инфекционные, травматические и интоксикационные психозы. К последним относятся психозы, сопровождающие острые и хронические интоксикации, в том числе у больных алкоголизмом, морфинизмом, кокаинизмом (А. Эрленмейер, П. Солье, 1899; С.С. Корсаков, 1901; Б.В. Шостакович, 1935; В.А. Горовой-Шалтан, 1942; Е. Joel, F. Frenkel, 1924; H.W. Majer, 1926; E. Kraepelin, I. Lange, 1927).

Понятие психоорганического синдрома (ПОС), введенное E. Bleuler в 1916г., включало, наряду со снижением памяти, расстройства аффекта и нарушения мышления (в виде обеднения представлений и снижения уровня суждений), отражающие диффузное поражение мозга. В настоящее время существует целый ряд классификаций ПОС. В частности, в одной из последних классификаций Б.Н. Пивень (1998) группирует наиболее существенные для диагностики ПОС признаки, к которым относятся нарушения памяти, расстройства эмоциональной сферы, нарушения восприятия, истощаемость психических процессов, снижение критики и соматовегетативные расстройства.

Развивающийся у больных наркоманиями психоорганический синдром объединяет нарушения, связанные с транзиторными или постоянными дисфункциями мозга (Ю.В. Попов, В.Д. Вид, 1997, 1998). Расстройство функций мозга может быть первичным, обусловленным собственно мозговыми нарушениями, вызванными непосредственным действием патологического агента на ткани мозга, или вторичным, обусловленным заболеванием любого другого органа или системы органов, в результате которого страдают мозговые функции.

Скорость формирования, выраженность и психопатологическое оформление психоорганического синдрома зависят от вида психоактивного вещества, давности наркотизации, преморбида и ряда других факторов (А.М. Селедцов, 1994; М.Л. Рохлина, А.А. Козлов, И.Я. Каплан, 1998, и другие).

В наиболее сжатые сроки формируется психоорганический синдром у больных, вдыхающих пары органических растворителей; затем - у больных, злоупотребляющих препаратами, приготовленными из эфедрина и эфедринсодержащих смесей. У больных, злоупотребляющих препаратами конопли, и больных опийной наркоманией он развивается в более отдаленные сроки. Быстрее формируется психоорганический синдром у больных с более ранним началом наркотизации при всех формах зависимости и у больных, у которых в преморбиде выявляются врожденные или резидуальные явления органической недостаточности ЦНС. Наиболее выраженные интеллектуально-мнестические расстройства наблюдаются у больных, злоупотребляющих барбитуратами и другими седативными средствами: в конечных стадиях этих форм наркоманий наблюдается состояние органической деменции.

Характерными проявлениями интеллектуально-мнестических нарушений у больных наркоманиями являются: торпидность мышления, бедность воображения, нарушения непосредственной и опосредованной памяти, мотивационного компонента памяти и динамики мнестической деятельности, реже - ослабление фиксационной и репродуктивной памяти. У больных наблюдается примитивность суждений, застревание на "мелочах", неспособность анализировать, обобщать и выделять главное. В беседе они быстро утомляются, не могут сконцентрироваться, внимательно следить за содержанием разговора; иногда они не способны вспомнить определенные моменты своей жизни, забывают, о чем идет речь в настоящий момент, часто переспрашивают; нередко отвлекаются, переключаются на другие темы, проявляют плоский юмор. Сложные ситуации нередко приводят больных в тупик, при этом у них наблюдается растерянность, они стараются всячески оградить себя от вновь возникшей проблемы.

Нельзя не отметить тот факт, что интеллектуально-мнестические нарушения носят транзиторный характер. Как показывают катамнестические исследования, длительный отказ от употребления наркотиков приводит к определенному улучшению интеллектуально-мнестических функций, однако полного их восстановления не отмечается (А.А.Козлов, Т.С.Бузина, 1999).

В отношении наличия интеллектуально-мнестических расстройств у больных опийной (морфинной, героиновой) наркоманией мнения исследователей неоднозначны. Некоторые авторы отрицают снижение интеллекта у этих больных и указывают, что он остается сохранным на протяжении длительного времени от начала наркотизации, а качество мышления при должной степени сосредоточения оказывается высоким (Г.В.Морозов, Н.Н.Боголепов, 1984; И.Н.Пятницкая, 1975; M.Nyswander, 1956). Не отмечается у них, по мнению указанных авторов, также выраженных затруднений при осуществлении операций анализа, синтеза, сравнения. Выраженное несоответствие между сохранением возможности осуществления указанных операций и крайне низким уровнем работоспособности при выполнении экспериментальных заданий, требующих даже не очень значительных усилий, объясняется нарушениями волевого компонента интеллектуальной деятельности, весьма характерного для опийных наркоманий. Кроме того, эти исследователи считают, что возникающие в процессе заболевания элементы интеллектуально-мнестического снижения и личностные изменения в виде астении и анергии обратимы при прекращении приема наркотика и формировании продолжительной ремиссии.

Однако еще старые авторы утверждали, что длительное употребление морфинных препаратов отражается на умственной работоспособности (Gossmann, 1879). Память часто становится неточной, продуктивность умственной работы, особенно творческая энергия, понижается, нарастает утомляемость, планомерная деятельность становится невозможной.

По мере накопления данных и усовершенствования методов исследования появились факты, указывающие на возникновение деструктивных изменений в нервных клетках и поражение головного мозга при длительной интоксикации морфином. В результате подробного изучения действия морфина на ЦНС установлено, что при его продолжительном и систематическом потреблении в организме, особенно в ЦНС, развиваются достаточно ярко выраженные патологические изменения, которые могут иметь необратимый характер. Использование компьютерной томографии при исследовании мозга наркоманов позволило выявить мозговую атрофию различной степени, что делает возможным оценить характер влияния токсических веществ на головной мозг (И.И.Бушев, М.Н.Карпова, 1990). Использование наркоманами кустарных опийных препаратов оказывает не только одурманивающее, но и токсическое действие и ведет к формированию токсической энцефалопатии с интеллектуально-мнестическими нарушениями. У полинаркоманов, использующих антидепрессанты и опиаты, выявляются речевые и перцептуально-моторные нарушения, которые у 1/3 пациентов сохраняются через 3 месяца после окончания лечения (при условии отсутствия наркотизации) (I Grant, K.M.Adams, A.S.Carlin et al., 1978).

В процессе наркотизации у больных нарастают аффективные расстройства. В течение длительного времени у них преобладает неустойчивый, часто сниженный фон настроения, сопровождающийся дисфорией. Отмечаются повышенная возбудимость, преобладание истеро-возбудимых форм реагирования, эмоциональная лабильность. Периодически возникает чувство враждебности и агрессивности по отношению к окружающим, в том числе к близким. Иногда возникают страх перед будущим из-за отсутствия уверенности в том, что они смогут удержаться перед соблазном очередного употребления наркотического вещества, боязнь негативной реакции родителей, опекунов, страх покончить с собой - вскрыть вены, повеситься, выпрыгнуть через окно и т.д. (суицидофобия).

Расстройства аффективной сферы наиболее выражены в постабстинентный период: в это время чаще наблюдается дисфорическая депрессия, реже тоскливая и апатическая. Длительно сохраняются аффективная лабильность, ипохондричность, астения, бездеятельность.

В период ремиссии также наблюдаются своеобразные аффективные расстройства: дисфорический симптомокомплекс постепенно сменяется тоскливым, а в дальнейшем (через 2-4 месяца и более) - апатико-абулическим. При этом чем меньше времени проходит после купирования абстинентных явлений, тем более выражены дисфория, эксплозивность, и, наоборот, чем "дальше" от абстиненции - тем меньше взрывчатость, но в большей степени проявляются тоска, апатия, безволие, неспособность к труду. Больные становятся совершенно бездеятельными, они беззаботны, легкомысленны, развязны, порой неуправляемы, с неустойчивыми намерениями. Обращает на себя внимание, что на фоне постоянного желания быть независимыми и стремления к получению

материальных благ, больные ничего не предпринимают, чтобы что-нибудь заработать. У них четко выявляется, как уже указывалось выше, склонность к праздному образу жизни, тунеядству.

У ряда больных наблюдается ипохондричность, не свойственная им ранее. Они высказывают тревожные опасения по поводу того, что в результате наркотизации могут заболеть неизлечимыми болезнями, просят показать их тем или иным специалистам. Наряду с этим критика к злоупотреблению наркотиками отсутствует, а частота рецидивов у этих больных остается такой же, как у остальных пациентов. Можно утверждать, что их ипохондрические высказывания идут как бы в разрез с их поведением и отношением к наркотизации в целом. Такая своеобразная ипохондричность чаще всего встречается у больных полинаркоманией (М.Л.Рохлина, 1981; М.Л.Рохлина, Л.Н.Благов, В.В.Новак, 1993, D.S.Hasin, K.D.Trautman, G.M.Miele, 1996).

В структуре личности у больных наркоманиями нередко формируются эмоциональная неустойчивость, повышенная чувствительность, ранимость, своеобразная "мимозоподобность". Больные становятся чрезвычайно чувствительными к состоянию даже малейшего душевного дискомфорта. У них развивается склонность неадекватно реагировать на всевозможные, большей частью незначительные психотравмирующие моменты. В этих случаях сразу же снижается настроение, что, в свою очередь, способствует актуализации патологического влечения к наркотикам и нередко приводит к рецидиву. Эта так наз. "нажитая аффективная лабильность" наиболее отчетливо выступает в период ремиссии (М.Л.Рохлина, Л.Н.Благов, В.В.Новак, 1993).

Таким образом, в структуре заболевания на всех этапах его течения (особенно в постабстинентном периоде и при становлении ремиссии) у больных отмечается дисфорическая, апатико-абулическая, астеническая и даже ипохондрическая симптоматика, а также сочетание симптомов, характерных как для тоскливой, так и для апатико-абулической депрессии. Параллельно с этим у больных нарастает психо-социальная дисфункция в виде постепенного угасания интересов, нарушений в эмоционально-волевой сфере, расстройств сферы влечений или сексуальной расторможенности. Выраженность и длительность аффективных и других психопатологических расстройств зависят от вида наркотика, длительности наркотизации, характера изменений личности и периода времени, прошедшего от последних острых проявлений абстинентного синдрома.

Аффективные расстройства могут иметь пароксизмальный, периодический характер. По суточным колебаниям аффекта, его лабильности можно судить о характере влечения к наркотикам и его тяжести, поскольку аффективные нарушения зачастую маскируют патологическое влечение к наркотикам.

У многих больных даже на фоне терапии наблюдается психопатоподобное поведение. У них периодически отмечается повышенная двигательная активность, сопровождающаяся гневливостью, расторможен-

ностью, чувством тревоги, ускорением речи, ажитацией, истерическими стигмами, - что нередко приводит к усилению влечения до степени брутальности и требует срочного дополнительного медикаментозного вмешательства. В целом уровень патологического влечения к наркотикам соответствует тяжести аффективной и другой психопатологической симптоматики.

Среди наиболее опасных последствий злоупотребления наркотиками следует выделить суицидальный риск. Данные о частоте суицидов, приводимые разными авторами, значительно различаются. Например, Е.Г.Трайнина (1984) обнаружила суицидальное поведение у 80% больных наркоманиями. Другие авторы приводят значительно более низкие цифры: по их данным у этих больных суицидальный риск повышен по сравнению со здоровыми лицами в 5-20 раз. Кроме реализации истинных суицидальных тенденций, многие больные наносят себе самопорезы - или с демонстративной целью, или для того, чтобы снять напряжение на высоте аффекта: при виде крови больные успокаиваются.

Суицидальные тенденции наблюдаются наиболее часто в абстиненции и реже - в состоянии наркотической интоксикации или в ремиссии.

Таким образом, у всех пациентов, независимо от вида употреблявшегося наркотика, по мере наркотизации индивидуальные личностные характеристики нивелируются, больные становятся все более похожими друг на друга, у них формируется своеобразный наркоманический дефект. Последний характеризуется нарастающими аффективными расстройствами в виде дисфорических или апатико-абулических депрессий, аффективной лабильностью, преобладанием истеро-возбудимых форм реагирования, психосоциальной дисфункцией в виде постепенного угасания интересов, различными аномалиями эмоционально-волевой сферы, расстройствами сферы влечений, в том числе сексуальной расторможенностью. Выражены морально-этическое снижение и интеллектуально-мнестические расстройства, которые могут носить транзитный характер. Все это в совокупности объединяет больных по характеру изменений личности в одну группу, которую можно квалифицировать как «**наркоманическую личность**». Кроме того, наличие интеллектуально-мнестического снижения, характерных аффективных нарушений, истощаемости, утомляемости, астении, бездеятельности можно оценить как органическое снижение уровня личности с десоциацией или как своеобразный психоорганический синдром, сформировавшийся в результате болезни и имеющий различную степень выраженности у больных с разными видами наркоманий.

2. Неврологические и соматические осложнения

Хроническая интоксикация наркотическими веществами приводит к формированию различных неврологических и соматических осложнений.

Наиболее частыми проявлениями токсичности кокаина у пациентов являются неврологические осложнения: головные боли, судороги, церебральные кровоизлияния, мозговые инсульты, церебральные атрофия

и васкулиты (L.L.Cregler, 1986; S.Cappendijketal., 1999). Неврологические нарушения, связанные с продолжительным использованием кокаина, демонстрируют лобно-височную дисфункцию (W.Ling, 1996).

Злоупотребление опийными препаратами само по себе редко сопровождается развитием тяжелой неврологической патологии. Последняя может быть следствием нарушений дыхания на фоне передозировки опиатов (постаноксическая энцефалопатия (L.Protass, 1971), выраженной артериальной гипотензии (ишемические острые нарушения мозгового кровообращения), крайне редко - аллергических или токсических васкулитов (P.B.Gorelick, 1990).

Достаточно часто на фоне наркотического сна имеют место компрессионные травмы периферических нервов (особенно характерно повреждение лучевого нерва), в некоторых случаях сопровождающиеся развитием синдрома рефлекторной симпатической дистрофии (Н.Н.Яхно, Д.Р.Штульман, П.В.Мельничук, 1995).

Описаны случаи инфекционных поражений ЦНС у лиц, использовавших внутривенный путь введения опийных наркотиков (абсцессы головного и спинного мозга, менингиты, эмболические инфаркты, ботулизм, неврологические осложнения ВИЧ (W.Ling et al., 1996). Частые инъекции в вены стоп приводят к снижению ахилловых рефлексов и легким явлениям гипестезии по типу "носок", свидетельствующим о полинейропатических изменениях.

Тяжесть опийного абстинентного синдрома коррелирует с выраженностью неврологической микросимптоматики (Г.Я.Лукачер, А.Г.Врублевский, Н.Б.Ласкова, 1987). В то же время ряд неврологических симптомов наблюдается и по прошествии острого абстинентного периода, что может указывать на наличие стойких неврологических изменений при хроническом злоупотреблении ПАВ. Наиболее часто такие микросимптомы сохраняются в неврологическом статусе пациентов с длительным стажем наркотизации и высокими дозировками наркотиков, а также при наличии в анамнезе злоупотребления алкоголем. Это могут быть асимметрия зрачков, вялость зрачковых фотореакций и реакций на конвергенцию, горизонтальный или вертикальный нистагм в крайних отведениях, слабость конвергенции, хоботовый рефлекс, асимметрия сухожильных рефлексов, легкий интенционный тремор, чаще асимметричный.

При анализе выраженности неврологических изменений в зависимости от вида наркотического вещества отмечается, что у больных гашизмом преобладают функциональные изменения нервной системы; среди больных опиоманией значительный процент составляют больные с органическим поражением нервной системы. Наибольшая частота органических изменений выявляется у больных барбитуроманией. При увеличении длительности заболевания, на более выраженных его стадиях наблюдаются более тяжелые изменения нервной системы (Г.Я.Лукачер, В.В.Посохов, 1980).

Хроническое злоупотребление героином нарушает функционирование префронтальных отделов коры головного мозга; в основе этого про-

цесса, предполагается, лежит как первичное повреждение нейронов лобной коры вследствие хронической героиновой интоксикации, так и вторичный дефицит в связи с расстройствами дофаминергической иннервации (Е.А. Брюн, 2001).

Г.В. Морозов, Н.Н. Боголепов (1984), изучая роль различных образований мозга в реализации действия морфина на центральную нервную систему, обнаружили изменения ультраструктуры тел нервных клеток, адренергических и холинергических синапсов, дендритов как при острой, так и при хронической морфинной интоксикации. Деструктивные изменения ультраструктуры нейронов и межнейронных связей нарастают и продолжают прогрессировать по мере увеличения срока наркотизации.

Имеются исследования, свидетельствующие о наличии достаточно выраженной вегетативной дисфункции у опиоманов, что выражается в повышении вегетативного тонуса и снижении реактивности симпатического отдела вегетативной нервной системы (В.Н. Миртовская, В.И. Полтавец, Т.Н. Майкова, 1991).

Наиболее частыми соматическими заболеваниями у больных наркоманиями являются инфекции, развивающиеся вследствие нарушения правил асептики при введении наркотиков, а также на фоне нарушения иммунитета (R.Dwyer, D.Richardson, M.W.Ross, 1994; B.Junge, D.Vlahov, D.Paone, J.Clark, 1999).

С конца 80-х годов во многих странах отмечается рост числа ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом среди лиц, употребляющих психоактивные вещества внутривенно. Наркоманы, вводящие наркотики внутривенно, считаются наиболее пораженной СПИДом частью населения (M.Gossop, B.Powis, J.Strang, 1993). Непрерывно растет число ВИЧ-инфицированных наркоманов и в России; только за 2000 г. оно увеличилось в 6 раз, достигнув 83 тысяч. При этом около 90% случаев заражения связано с внутривенным введением наркотиков (Е.А. Кошкина, А.З. Шамота, 2001). Среди инфекционных осложнений наркоманий наиболее распространенными являются вирусные гепатиты (В, С, D и G), СПИД и септицемии. До 90% наркоманов, вводящих наркотики внутривенно, болеют преимущественно вирусными гепатитом группы В (Г.Г. Онищенко, И.В. Шахгильдян, М.И. Михайлов, 2001; J.C.Hedberg, 1995). Почти у всех больных, употребляющих химически обработанную маковую соломку, печень увеличена в размерах, болезненна при пальпации; интернистами диагностируется гепатит, гепатохолецистит, токсическая гепатопатия, гепатоз. Эти болезни встречаются у больных разными формами наркоманий. В отдельных случаях имеет место туберкулез.

У больных опийной, кокаиновой наркоманиями и полинаркоманией очень часто встречаются заболевания, передающиеся половым путем, - такие, как гонорея, сифилис, хламидиоз, что, по-видимому, свидетельствует о сексуальной распущенности этих больных.

Частыми осложнениями, возникающими со стороны сердечно-сосудистой системы при употреблении кокаина, являются артериальная ги-

пертония, ишемия, инфаркт миокарда. У этих больных появляется склонность к развитию кардиомиопатии, гипертрофии левого желудочка, нередко наблюдается индуцированный катехоламинами токсический миокардит. Вторично возникают поверхностные и глубокие тромбофлебиты, имеет место особый риск развития тромбоза глубоких вен верхних конечностей (синдром Педжета-Шреттера). Потребление кокаина может привести также к различным сердечным аритмиям. Вероятность их развития возрастает еще больше за счет кардиомегалии. В зарубежной литературе имеется обширный материал, свидетельствующий о высокой летальности больных, злоупотребляющих психостимуляторами, в том числе кокаином, от инфаркта миокарда, фибрилляции желудочков, нарушений мозгового кровообращения (LLCregler, 1986; G.Das, 1993; S.Chakko, R.J.Myerburg, 1995; D.L.Yakel, M.J.Eisenberg, 1995; S.R.Sanchez Ramos, 1993).

Желудочно-кишечные осложнения у кокаинистов проявляются кишечной ишемией, гастродуоденальными перфорациями, колитами (E. Albu и др., 1998).

Кокаин вызывает множество осложнений со стороны органов головы и шеи: синуситы, перфорированная носовая перегородка, эрозии эмали зубов, язвы на деснах, кератиты, дефекты роговичного эпителия (наличие которых помогает идентифицировать кокаинистов). Отмечаются специфические кожные осложнения: "крэковый палец" - мозоль на большом пальце, возникающая вследствие многократных контактов с колесиком зажигалки; "крэковая рука" - почерневшие, гиперкератозные и ожоговые повреждения на внутренней стороне ладони, образующиеся из-за постоянного обращения с горячими крэковыми трубками.

У курильщиков кокаина со стороны легких довольно часто встречаются облитерирующий бронхит, обострения астмы, "крэковое легкое", повреждения сосудов легких.

Больные опийной и другими видами наркоманий достаточно часто страдают следующими соматическими расстройствами: сухость кожных покровов, множественный кариес, парадонтоз, хронический стоматит (вплоть до гангренозно-некротических форм, с выпадением зубов), истонченность мышц, частые респираторные заболевания, бронхиты, пневмонии, выявляются нарушения сердечного ритма. Нередки различные варианты хронического эзофагита, гастрита, геморрагии, эрозий, острых язв и нарушения функции печени.

Печеночный амилоидоз встречается в основном у кокаиновых и героинового наркоманов с хроническими гнойными язвами кожи (L.A.Osick, 1993).

Заболевания почек у больных опийной наркоманией чаще всего проявляются в форме интерстициального нефрита, нефротического синдрома или острой почечной недостаточности. Имеются данные, что длительное злоупотребление опиатами может привести к амилоидозу почек. Почечный амилоидоз часто отмечается и у больных с кокаиновой и героиновой зависимостью. Данные осложнения объясняются иммуно-

депрессивным действием кокаина и героина (Н.Н.Иванец, И.П.Анохина, Н.В.Стрелец, 1997; М.Л.Рохлина, А.А.Козлов, 2001; W.Ling, D.R.Wesson, 1990; A.I.Tan A.I. et al., 1995).

Имеются наблюдения развития острого и хронического панкреатитов у наркоманов, использующих героин, под воздействием которого происходит увеличение выработки амилазы слюнной железой (P.G. Lankisch, H. Niderstadt, E. Redlin Kress, R. Mahlke, 1993).

Н.Г.Осташевская и А.А.Надточий (1987), изучив висцеральную патологию у опийных наркоманов, установили, что в 70 % секционных наблюдений непосредственной причиной смерти является острое отравление опиатами, танотогенез которого определяется мозговой комой, параличом дыхательного центра. Смерть от острой недостаточности наступает при морфологических признаках токсической кардиомиопатии гипертрофически-дилатационного типа, выраженного отека и полнокровия легких. Острая сосудистая недостаточность как причина смерти отмечается при длительной интоксикации опиатами, обусловившей морфофункциональное ослабление коркового и мозгового слоя надпочечников.

При хронической гашишной интоксикации наиболее часто возникают осложнения, связанные с поражением дыхательной системы, приводящие к развитию хронических бронхитов, синуситов, пневмоний, рака легких (F.S.Tennant, 1986; S.Fligiel et al., 1988).

Доказан токсический эффект хронического употребления препаратов конопли на эндокринную систему. Среди токсических последствий употребления гашиша можно отметить его способность вызывать генетические повреждения, хромосомные аберрации.

Гашиш, марихуана вызывают расстройства со стороны сердечно-сосудистой системы - такие, как тахикардия, обусловленная понижением ваготонуса; на ЭКГ находят изменения со стороны сегмента ST, инверсию зубца T.

Прием опиатов и других психоактивных веществ часто приводит к эндокринопатиям, что проявляется в нарушениях менструального цикла и, соответственно, репродуктивной функции: аменорее, дисфункции лютеиновой фазы (резко сниженный уровень прогестерона), ановуляции, нарушениям регуляции пролактина (гиперпролактинемии), галакторее (часто ассоциируемой с гиперпролактинемией), спонтанным выкидышам (Э.Г.Матузок, 1993; U.Belatti, 1983; N.K.Mello, 1998). У большинства женщин выявляются нарушения регуляции гонадотропина: высвобождение циклического гонадотропина, ведущее к увеличению прогестерона лютеиновой фазы, а также пролонгированная фолликулярная фаза менструального цикла (Santen, 1975). У женщин, принимающих героин, нарушения менструального цикла и аменорея связаны с депрессивным действием опиатов на гипоталамо-гипофизарные гормоны (D.E.Smith, 1982; И.Б.Власова, 1997).

Нарушение синтеза лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, тестостерона вследствие употребления героина

видоизменяет их гормональное действие на либидо, ослабляя его (J.T.Wahlstrom, 2000). Помимо непосредственного действия на эндокринную систему, вызванные употреблением наркотиков психические нарушения, в частности депрессия, также приводят к снижению либидо (A.Graziottin, 1998).

В результате употребления героина также часто встречаются и гинекологические воспалительные заболевания: кольпиты, сальпингоофориты (С.О.Мохначев, 2001).

Наркотики отрицательно влияют на генеративную функцию женщин: беременность, плод, развитие потомства - и, следовательно, на будущее поколение. Употребляя наркотики во время беременности, женщина наносит двойной вред - как собственному здоровью, так и здоровью будущего ребенка (J.C.King, 1997). Среди употребляющих героин часто отмечаются преждевременные роды, отставание в росте и весе детей (В.Д.Москаленко, 1990; H.Bode, T.Fabian, 1992; R.R.Robles, 1998), микроцефалия (R.Fulroth, B.Phillips, 1989).

Одним из важных показателей, указывающих на тяжесть последствий злоупотребления наркотиками, является преждевременная смертность. Наиболее частыми причинами смерти наркоманов являются несчастные случаи, самоубийства, отравления в результате передозировки, насилие, травмы, а также различные болезни внутренних органов (В.Ф.Егоров, 1995; В.В.Чирко, 2001; A.Fugelstad et al., 1997; H.Druid, P.Holmgren, 1999; I.Y.Kaplan, A.A.Kozlov, J.Neale, 2000). Высока смертность вследствие СПИДа (G.H.Freidland, B.Salzman, 1991). Эти данные свидетельствуют о том, что употребление наркотиков связано с большим риском для жизни и может привести к внезапному смертельному исходу, в том числе - либо в результате суицидальной попытки в период острой депрессивной реакции при абстинентном синдроме, либо в результате наркотического отравления по неопытности. Показатель смертности среди больных наркоманиями значительно превышает смертность населения в целом (В.Ф.Егоров, 1995; A.Mar, I.T.Schick, C.E.Minder, 1994, и др.). Поданным В.Ф.Егорова (1995) причиной смерти в 50,9% случаев являются соматические заболевания, в 38,5% - несчастные случаи, отравления и травмы. Риск преждевременной смерти для мужчин, употребляющих наркотики внутривенно, превосходит риск смерти для мужского населения в 5 раз, а для женщин - почти в 11 раз, причем смерть наркоманов наступает в основном в молодом возрасте; средний возраст умерших - 36 лет.

Социальные последствия наркоманий

Непосредственным результатом систематической наркотизации является снижение активности, энергетического потенциала больных, проявляющееся прежде всего в снижении и потере трудоспособности. Значительная часть наркоманов не работает. Они живут на содержании родственников или занимаются криминальной деятельностью, направленной на добычу денег. Это объясняется, во-первых, тем, что поиск наркотиков требует много времени и, во-вторых, тем, что больной спо-

собен к продуктивной деятельности только под действием наркотика, его мысли постоянно заняты в основном планами, где достать и как употребить очередную дозу наркотика. В конечном итоге, при росте толерантности и увеличении кратности приема больные не могут регулярно и продуктивно трудиться. Показатели занятости больных наркоманиями много ниже, чем в населении в целом (Т.Б.Гречаная, В.Ф.Егоров, И.А.Архипов, 1993).

В значительном числе случаев больные нигде не работают и не учатся. Большая часть их состоит в криминальных структурах или занимаются различного рода коммерцией. В динамике болезни почти у всех больных опийной, героиновой наркоманией и полинаркоманией снижается профессиональный уровень, их трудовая деятельность неполноценна. У работающих больных наблюдаются неоднократные нарушения трудовой дисциплины; они испытывают затруднения в выполнении своих профессиональных обязанностей, у них отмечается безразличие либо негативное отношение к выполняемой работе.

Характерными негативными социальными последствиями злоупотребления наркотиками являются деформация, искажение, разрушение семейных связей. Наркоманы значительно реже вступают в брак, чем здоровые лица того же возраста, и семьи их быстро распадаются, если второй супруг не является наркоманом. Т.Б.Гречаная, В.Ф.Егоров, И.А.Архипов (1993) нашли, что среди наркоманов число состоящих в браке в 1,6 раз меньше, чем в населении, а разведенных - в 2,8 раз больше. Нередко больные образуют так называемую "семью" наркоманов (И.Н.Пятницкая, 1994). Целью такой "семьи" является наркотизация в наиболее безопасных условиях, облегчение добычи наркотиков. "Семья" имеет свой "дом", которым может быть и пустая квартира, и подвал, и чердак, и какое-либо изолированное строение. У такой "семьи" свои пути и способы добывания наркотиков, свои способы добычи денег для этого. В "семье" возможны и сексуальные отношения, обычен промискуитет, нередок гомосексуализм. Так, например, в парах героиновых наркоманов часто употребляют наркотик вместе для усиления сексуальной активности (В.В.Лех, 1990). Со временем употребление наркотика, а не сексуальное влечение и другие, не связанные с наркотиками общие интересы, становится основным фактором, определяющим отношения в таких "семьях" (С.О.Мохначев, 2001; M.Rosenbaum, 1981).

В большинстве семей тех больных, которые продолжают состоять в браке, отмечаются нарушения семейных взаимоотношений - частые конфликты, ссоры, сексуальная распущенность, безразличное отношение к детям и семье, отсутствие заботы о близких, потребительское отношение к ним. Чаще всего конфликты в семьях происходят на фоне наркотизации. Дети в этих семьях в большинстве случаев воспитываются отдельно от своих родителей.

У женщин-наркоманок часто наблюдается беспорядочность половой жизни; среди них очень высок процент проституток, несмотря на угнетающее действие героина на синтез половых гормонов и ослабление

либидо. Женщины-наркоманки имеют большее число сексуальных партнеров по сравнению с мужчинами, они чаще вовлечены в проституцию и продолжают работать на улице только для того, чтобы обеспечивать себя средствами на наркотики (R.Dwyer, M.Gossop, 1994; N.U.Cotton-Oldenburg, 1999; A.L.Bretteville-Jensen, 2000).

Женщины, страдающие наркоманией, поражаются в личностном, социальном отношении более глубоко, так как их роль матери или потенциальной матери не согласуется со стилем жизни наркомана (С.О.Мохначев, 2001; S.Murphy, M.Rosenbaum, 1987).

Антисоциальное поведение является характерным для больных наркоманиями. Они совершают отдельные или многочисленные действия, противоречащие правовым или нравственным нормам. Им свойственны уголовно ненаказуемые, но аморальные поступки (пьянство, стяжательство, сексуальная распущенность, конфликты в семье и с ближайшим окружением). Они нередко культивируют безнравственные привычки, чем создают неблагоприятные ситуации для себя и своих близких. Они неадекватно переоценивают свои возможности, что сказывается на межличностных отношениях.

Больные наркоманиями часто совершают агрессивные поступки, нередко с нарушением закона, проявляют неприязнь или недоброжелательность, вплоть до словесных оскорблений, или применяют грубую физическую силу, демонстрируя свое превосходство над другим человеком или группой лиц. Чаще всего аффективные вспышки у них возникают психогенно и характеризуются бурными эмоциональными и вегетативными проявлениями - гневом, радостью, тоской, страхом или тревогой.

Лишь у небольшой части больных отмечается социально приемлемое поведение. Эти лица имеют определенные социально принятые установки, характеризующиеся достаточной устойчивостью и согласованностью (имеются в виду взгляды на мир и образ того, к чему человек стремится, антипатии и симпатии по отношению к значимым объектам, готовность действовать по заранее намеченному плану и т.д.).

На высокий уровень преступности у опийных наркоманов указывают R.Hammersly, A.Forsyth, V.Morrison, J.B.Davies(1989). Диагнозу "антисоциальная личность" соответствует значительное число наркоманов (17,8%), что в 13,4 раза больше по сравнению группой лиц, не страдающих наркоманиями. Этот показатель различен при разных наркоманиях. Так, среди кокаинистов диагнозу "антисоциальная личность" соответствует 42,7%, что в 29,2 раза выше, чем среди лиц, не использующих кокаин. Среди опийных наркоманов этот показатель составляет соответственно 36,7% и 24,2 раза по сравнению с лицами, не использующими опиаты. Среди лиц, употребляющих марихуану: 14,7% и 8,3 раза по сравнению с группой, не употребляющей марихуану. В то же время, среди лиц, употребляющих марихуану, распространенность психических отклонений ниже по сравнению с употребляющими более "тяжелые" наркотики.

Очень высока криминогенность больных наркоманиями. Каждый потребитель рано или поздно обращается ко все более криминальным способам добычи материальных средств, необходимых для приобретения наркотика. Этим обстоятельством объясняется высокий уровень преступности и других социальных аномалий среди наркоманов.

Представляют интерес данные криминальной статистики. С 1992 по 1998 гг. число зарегистрированных преступлений, связанных с наркотическими или другими одурманивающими веществами в России, увеличилось в 6 раз. В 1998 году общее число россиян, совершивших правонарушения, связанные с наркотиками, достигло почти 190 тысяч человек. Численность осужденных по приговорам судов, вступивших в законную силу, по преступлениям в связи с незаконным оборотом наркотиков - ст. 228, ч. 1,2,3 УК РФ - за 6 лет увеличилась в 10 раз (Госкомстат РФ, 1999).

За исключением случаев осуждения по статьям УК об изготовлении, хранении и продаже наркотиков, среди наркоманов преобладает преступность в виде мошенничества и краж личного (но не государственного или общественного) имущества. По мнению И.Н.Пятницкой (1994) это объясняется тем, что подобные преступления требуют достаточно организованных действий, на которые наркоманы малоспособны.

Наркоманы нередко имеют судимости и по статьям, не связанным с незаконным оборотом наркотиков. Кокаинисты и полинаркоманы наиболее вовлечены в криминальную активность. Они склонны к разбоям и нападениям, но, как правило, без тяжких телесных повреждений. Больные героиновой наркоманией практически не совершают насильственных преступлений (разбои, нападения), а чаще всего - кражи, а при арестах в меньшей степени сопротивляются милиции или полиции (Л.А.Чистякова, 2001; К. McElrath, С.Е. Grela, 1997; В. Morentin, 1998).

N. Graham, E.D. Wish (1994) указывают на более высокую преступность среди женщин, злоупотребляющих наркотиками, по сравнению с мужчинами-наркоманами. Женщины, употребляющие героин, также часто подвергаются арестам и имеют судимости (С.Н. Grella, V. Joshi, 1999).

Н.С.Ларин (1983), исследуя криминальность больных наркоманией, установил, что наибольшая частота противоправных деяний характерна для группы больных токсикоманией и осложненной наркоманией; причем обращает на себя внимание очень высокий уровень криминальности в периоддо начала систематического употребления наркотиков. Наибольшая частота правонарушений после начала наркотизации была отмечена в группе в настоящее время редких больных с кодеин-ноксиновой полинаркоманией.

Криминогенность больных наркоманиями объясняется рядом факторов: потребностью в деньгах, так как наркотики стоят очень дорого; вынужденной связью с торговцами наркотиками, что само по себе тоже является противоправным действием; описанными выше изменениями личности, наступающими в результате наркотизации и проявляющимися в выраженном морально-этическом снижении. Кроме того, наркома-

ны могут совершать противоправные действия, находясь в состоянии наркотического опьянения или в психотическом состоянии, вызванном употреблением того или иного одурманивающего вещества. Необходимо отметить, что большинство правонарушений совершается в состояниях наркотического опьянения, чаще всего в абстиненции, а также в перерывах между употреблением наркотиков.

Описан целый ряд различных правонарушений, совершаемых больными. Это профессиональные правонарушения: они не выполняют трудовой договор и неоднократно совершают различные нарушения в рамках своей профессии. Это уголовные правонарушения, представляющие опасность и причиняющие ущерб обществу и отдельным лицам (причинение вреда здоровью и жизни; хищения собственности и др.). Это административные правонарушения (проступки), выражающиеся в посягательстве на установленный общественный порядок, права и свободы граждан. Больные нарушают правила дорожного движения, таможенного контроля, посягают на деятельность и собственность частных или юридических лиц и т.д. Это, наконец, экономические правонарушения - такие, как незаконная предпринимательская, банковская деятельность, уклонение от налогов, заведомо ложная реклама, контрабанда, подделка денег и документов. Следует отметить, что наиболее часто совершают правонарушения больные опийной (героиновой) и кокаиновой наркоманиями, реже - гашишной и другими формами наркоманий.

Таковы, в кратком изложении, общие медицинские и социальные последствия хронического употребления наркотических или других психоактивных веществ.

Глава 18. Эндогенные психозы и зависимость от психоактивных веществ

В.В.Чирко, Э.С.Дроздов

Проблема коморбидности психических заболеваний и зависимости от алкоголя, наркотиков и других психоактивных веществ приобретает в настоящее время особую актуальность в связи с масштабами этой сочетанной патологии. Отечественные и зарубежные исследования последних двух десятилетий показывают, что среди больных алкоголизмом, наркоманиями и токсикоманиями почти пятая часть обнаруживает процессуальные эндогенные психические заболевания. В то же время среди больных шизофренией и маниакально-депрессивным психозом не менее одной трети злоупотребляют различными психоактивными веществами. Медико-социальная значимость проблемы бесспорна. Кумуляция этих патогенных факторов, каждый из которых и сам по себе уже драматичен, определяет как огромную трудность подбора и осуществления эффективной терапии, так и значительно более высокую, по сравнению с другими категориями психически больных, угрозу их общественно опасных действий.

Вопрос о патофизиологических связях и взаимном влиянии хронической наркотической и алкогольной интоксикации и психических болезней заслуживает особого рассмотрения.

Очень выпуклы и значимы изменения, приносимые алкоголизмом в структуру и динамику пограничных психических расстройств. Несмотря на большое количество посвященных этой проблеме работ, как более ранних, так и опубликованных в последние два-три десятилетия, она изучена еще далеко неполно. Объяснение этому очевидно - полиморфизм клинических проявлений неврозов и психопатий, с одной стороны, и разнообразие алкогольных паттернов у таких личностей, с другой. Тем не менее, общей закономерностью динамики пограничных состояний под влиянием хронической алкогольной интоксикации является ускоренное, злокачественное развитие органического снижения личности по трем хорошо известным вариантам: астеническому, психопатическому (заострение преморбидных личностных черт) и дементному.

Взаимосвязь алкоголизма и шизофренического процесса привлекает внимание большого числа исследователей уже длительное время. Проблема этой взаимосвязи имеет два основных аспекта. Первый - это влияние хронической алкогольной интоксикации на клинику и течение шизофрении. Второй, и наиболее интересующий нас в контексте данного исследования, - особенности клиники самого алкоголизма и наркоманий у больных шизофренией.

Наиболее детально влияние алкоголизма на симптоматику параноидной шизофрении изучалось С.Г.Жислиным. Выдвинутая им концепция "измененной почвы" говорит о "двойственном отношении алкоголизма к шизофренической патологии". С одной стороны - это большее своеобразие и яркость продуктивных психопатологических симптомов со зна-

чительными "экзогенными" компонентами в структуре сугубо эндогенных синдромов - галлюцинаций, бреда и психических автоматизмов. С другой стороны - это смягчение специфических шизофренических изменений личности, - "какое-то сопротивление, оказываемое алкогольной патологией шизофреническому процессу". С годами такое влияние алкоголизма приводит не к углублению аутизма, эмоциональной тупости, неадекватности, отгороженности, а к появлению новых качеств личности - своеобразной синтонности, практической сметки, умения приспосабливаться к меняющимся жизненным условиям. Больные все более становятся похожими на "типичных алкоголиков", несмотря на сохранение галлюцинаций или инкапсулированного бреда. Но в рамках вялотекущей шизофрении алкоголизм вызывает и заметное огрубление личностных сдвигов, ускоряет развитие психопатоподобного дефекта

Мнения о видоизменении клиники и динамики алкоголизма и других форм зависимости от психоактивных веществ, возникших у больных шизофренией, очень разноречивы. Большинство работ, посвященных особенностям клиники алкоголизма у больных шизофренией, принадлежит отечественным авторам, западные исследования в основном касаются демографических и эпидемиологических вопросов.

Ряд авторов называет этот вариант алкоголизма "симптоматическим" (Н.Г.Шумский, 1983-а; 1983-б) или "вторичным", в отличие от "первичного" (E Jellinek), развившегося у лиц, не имеющих психических заболеваний. В рамках "вторичного" алкоголизма различаются "вторичный истинный" и "вторичный симптоматический" варианты болезни.

"Вторичный истинный" алкоголизм, возникнув на фоне психического заболевания, в последующем как бы отрывается от симптоматики психоза и развивается в соответствии со своими внутренними закономерностями. Он имеет место чаще всего на фоне малопрогрессирующей шизофрении или на фоне дефекта. Течение такого варианта алкоголизма высокопрогрессирующее, психоорганические проявления личностного регресса выступают на передний план, заслоняя симптомы психического заболевания.

"Вторичный симптоматический" алкоголизм выступает в качестве отдельного изолированного синдрома в общей цепочке развития психической болезни (иногда даже заслоняя собой патогномичную эндогенную симптоматику) и собственную структурно-динамическую специфику во многом утрачивает. Эксперименты возникают во время обострений психоза, а в периоды ремиссий отсутствуют; при этом даже может наблюдаться "умеренное" или "контролируемое" потребление алкоголя. Эксперименты характеризуются гораздо большей продолжительностью, чем при "банальном" алкоголизме, более значительным количеством потребляемого алкоголя (С.Д.Озерецковский, 1979; Н.Г.Шумский, 1983; 1983; S.Lesse, 1974), "безудержным" влечением, ранним возрастом появления подобных экспериментов (А.А.Портнов, И.Н.Пятницкая, 1971), незначительным удельным весом сомато-вегетативных компонентное в структуре абстинентного синдрома (В.В.Чирко, 1995).

Аналогичной систематики взаимосвязей нарко(токсико)маний и процессуальных психических заболеваний нив отечественной, ни в зарубежной литературе нет. В англоязычной литературе этот вопрос только дискутируется в контексте проблемы "двойного диагноза", причем так же, как и в исследованиях проблемы сочетания алкоголизма и психозов, внимание авторов сосредоточено главным образом на демографических и эпидемиологических аспектах. Однако несомненную важность в этих работах представляют сведения как о значительной частоте случаев развития наркотической и других видов химической зависимости у больных процессуальными психическими расстройствами, так и об устойчивой тенденции к их росту. Если в работах 1950-1960-х годов говорилось о 2-4% больных шизофренией и циркулярным психозом, имеющих наркотическую зависимость, то в 1970-1990-х эти цифры выросли до 25-30%.

В общей когорте больных наркоманиями и токсикоманиями больные шизофренией и циркулярным психозом составляют довольно значительную группу, по различным оценкам от 10% до 25%. Данные об особенностях клиники и течения наркоманий и токсикоманий у больных эндогенными психическими расстройствами до настоящего времени разрозненны и во многом противоречивы. Можно выделить лишь несколько их довольно обобщенных характеристик, по которым мнения исследователей совпадают.

Паттерны приема наркотиков и других психоактивных веществ у больных шизофренией существенно отличаются от свойственных "обычным" пациентам. Очень часто наблюдается бессистемный прием различных по своему химическому составу и направленности действия наркотиков, психоделических средств и их сочетаний. Типичны спонтанные обрывы приема наркотиков, смена их видов и комбинаций.

Основным мотивом обращения больных к наркотикам является стремление подавить страх, тревогу, уменьшить бредовую напряженность, избавиться от ощущения угрозы существованию "я" и субъективно тягостных деперсонализационных расстройств. Непосредственные психофизические эффекты наркотиков (состояния наркотического одурманивания) характеризуются усилением до того латентных процессуальных симптомов, нарушений психомоторики, параноидной готовности, обманов восприятия, агрессивности, атипичной гипомании. Абстинентные состояния протекают без значительной выраженности болевых и вегетативных компонентов, с преобладанием психопатологических расстройств, в том числе - с психотическими включениями. Наркотическая интоксикация во многих случаях гасит остроту продуктивной симптоматики. Гашиш и ЛСД даже использовались в качестве психостимуляторов при начинающемся аффективном опустошении, а опиаты иногда снимали страх в рамках бредового восприятия.

Однако, с другой стороны, потребление наркотиков способствует обострению процесса, ускорению развития дефицитарной симптоматики и нарушению социальной адаптации больных.

Влечение к наркотикам иногда выступает в качестве важного дифференциально-диагностического признака в течении психических болезней.

ней: оно активизируется в периоды деактуализации бреда, выхода из депрессивных фаз и в постпсихотических состояниях.

В психиатрической литературе давно обсуждается вопрос о существовании глубоких патофизиологических связей между наркоманиями и шизофренией.

Ряд исследователей отводит наркоманиям некий промежуточный - между невротами и процессуальными хроническими психозами - уровень психопатологических нарушений, в связи с чем существует объяснение приема наркотиков попыткой "защиты" от развития психоза или подсознательным стремлением к самоизлечению.

Пристального рассмотрения заслуживают гипотезы, постулирующие нарушения в обмене моноаминов в качестве важного механизма возникновения аффективных расстройств, в частности, депрессий и аффективно-бредовых приступов. За последние двадцать лет установлены схожие изменения в метаболизме нейротрансмиттеров при длительной наркотической интоксикации и при шизофрении и обнаружено наличие одинаковых дофаминергических механизмов, обуславливающих развитие как эндогенных, так и наркоманических психозов. Авторы этих исследований считают, что выбор наркотика обоснован патогенетически, поскольку он выполняет роль корректора нарушенных звеньев механизма дофаминового обмена при психозах и пограничной патологии.

Общность многих патогенетических механизмов эндогенных психозов (шизофрении и циклотимии) и наркоманий иллюстрируется также и данными о существовании выраженного антипсихотического действия опиатных агонистов/антагонистов. Есть работы, в которых отмечается выраженная редукция сенестопатических и деперсонализационных симптомов, а также уменьшение тревожной ажитации под действием бупренорфина.

Назначая прямой опиатный антагонист налоксон-гидрохлорид внутривенно больным шизофренией и эндогенными аффективными психозами, некоторые американские авторы наблюдали заметный седативный, анксиолитический и противодепрессивный эффект и обратное развитие галлюцинаторных симптомов и персекуторных переживаний.

Есть данные о положительном лечебном эффекте налтрексона для купирования обсессивных и компульсивных расстройств у больных эндогенными психозами.

Сравнительное ретроспективное исследование клинической картины шизофрении и психозов, вызванных кокаином и фенциклидином, предпринятое в США в середине 1990-х годов, показало их феноменологическое сходство в виде присутствия симптомов первого ранга (по K.Schneider) во всех группах психозов, а одинаковый лечебный эффект опиатного антагониста налтрексона дал основание авторам говорить о схожести их этиологии.

В последние десять лет налтрексон широко используется для медикаментозной коррекции самоповреждающего и аутистического поведения. Результаты этих наблюдений довольно противоречивы, однако оптимистические выводы преобладают над скептическими.

Таким образом, изучение особенностей клиники и течения наркоманий и токсикоманий у больных шизофренией нам представляется важным в нескольких аспектах.

Прежде всего, интересы клинической практики диктуют необходимость уточнить диагностические критерии и на основании этого выработать оптимальные подходы к лечению таких больных.

В теоретическом плане имеет огромную важность дальнейшее развитие представлений о роли измененной почвы в формировании стержневых синдромов зависимости: приближение к пониманию феноменологической сущности стержневых синдромов, их нозологической специфичности и места по степени тяжести в общей градации расстройств психической деятельности.

Сама психопатология разворачивающейся шизофрении содержит ряд феноменов, составляющих потенциальную базу для обращения к наркотикам и формирования патологического влечения к ним. В широком спектре этих феноменов на передний план выступают: психопатоподобные состояния, описываемые как "деформация структуры личности"; астенические состояния с прогрессирующим упадком сил, психической и физической активности, а также "экзистенциальные" депрессии с характерным аффектом типа "Unlust", с "поиском нового смысла существования" и пересмотром всей системы сложившихся взглядов и установок ("изменение идеалов", "экзистенциальный кризис").

Все эти феномены объединяет одно общее качество, глубокий эмоциональный резонанс и интимная личностная опосредованность их содержания. Они находят непосредственное отражение в самосознании больного, воспринимаются им как новое, совершенно особое состояние, изменяющее весь предшествующий строй своего "я" и оказывающее, тем самым, значительное влияние на все его дальнейшее существование. Налицо, таким образом, тесное переплетение привнесенных психическим заболеванием феноменов и личностных реакций индивидуума на них. Появление новых, вызванных патологическим процессом, психических переживаний не может не найти отражения в мире внутреннего "я" больного.

Спектр реакций личности на появившиеся переживания чрезвычайно широк и многогранен: от любопытства и завороженого восхищения до растерянности и смертельного ужаса. В зависимости от характера этих переживаний "я", их содержания, продолжительности и силы, с одной стороны, и преморбидных личностных особенностей индивидуума, с другой, выстраиваются реакции больного на болезнь и формы его поведения в связи развивающейся болезнью. В подавляющем большинстве случаев больной пытается - осознанно или нет - эти состояния изменить с помощью различных психоактивных веществ. Отсюда становится понятной невозможность сколько-нибудь полного анализа развития аддикции вне связи с особенностями "внутренней картины" болезни.

Выявление отмеченных психопатологических феноменов, подталкивающих больных к поиску средств самолечения, устранения чувства

страха, дискомфорта или открывающих "новый мир", весьма важно для дифференциального диагноза.

Сопряженность двух одновременно развивающихся заболеваний влияет на клиническую картину каждого из них, создает значительные дифференциально-диагностические и лечебные сложности. Наблюдается не просто суммирование феноменологических образований, а происходит их сложное взаимовлияние в силу взаимного родства (синтропии), усиления (патологического синергизма) либо антагонизма (дистропии). Тропизм к наркотикам и другим психоактивным веществам значительно выше у больных малопрогредиентными формами шизофрении и в периоды ремиссий, особенно когда структура ремиссии определяется психопатоподобными проявлениями. Возможно, это объясняется тем, что при незначительной прогрессивности или даже стабилизации шизофренического процесса ведущими становятся астенические, аффективные и психопатоподобные поведенческие расстройства, которые отличаются наибольшей синтропией к наркоманической зависимости. Проведение дифференциального диагноза между шизофренией и наркоманией строится с учетом взаимовлияния и взаимопроникновения эндогенной и экзогенной симптоматики. При таком подходе первоочередным является установление того, что является в "композиции" этих факторов относительно устойчивым, что - преходящим, временным, а что развивается по механизмам саморазвертывания болезни.

Бесспорна приоритетность анализа не одного только психического статуса, а всего клинического континуума, то есть динамики сочетанной патологии. Такой анализ предполагает учет патогенетических механизмов и оценку иерархии диагностических признаков в динамике, поскольку одни и те же проявления в этом континууме могут то приобретать высокую диагностическую значимость, то как бы противоречить диагнозу заболевания. Иными словами, в разное время у одного и того же больного одни и те же феномены могут нести разную по важности и даже противоположную информацию.

Среди преморбидных особенностей личности у изученных нами пациентов с указанной сочетанной патологией наиболее часто отмечалась шизоидность, проявлявшаяся аутизмом, аспонтанностью, пассивностью как гиперэстетического, так и анестетического полюсов. У трети больных этой категории в детстве отмечались "невротические эпизоды" в виде ночных страхов, повышенной возбудимости, нарушения сна, аппетита, капризности, необъяснимого упрямства.

В начале пубертатного периода нередко отмечались беспричинные, достаточно продолжительные спады настроения, сопровождавшиеся снижением активности, замкнутостью, ухудшением успеваемости в учебе, - эпизоды, трактуемые иногда как "бессимптомные" шубы, типичные для манифестного периода юношеской приступообразно-прогредиентной шизофрении.

Анализ клинко-психопатологических особенностей состояния больных шизофренией, непосредственно предшествовавшего началу зло-

употребления психоактивными веществами, показал ряд существенных отличий от того психического фона, на котором начинался их прием у подростков и юношей в общей популяции. Основное отличие заключалось в наличии стойких патологических изменений эмоциональной сферы и поведения. Дефиниция этих изменений представляла, по понятным обстоятельствам, значительные трудности. Оценивать их приходилось ретроспективно, опираясь в основном на объективные сведения из учебных заведений и правоохранительных органов, в меньшей степени - на сведения от родителей, - за счет их скудости и кататимной искаженности, и уже затем - на субъективные самоотчеты больных.

Ретроспективная оценка возраста инициальных проявлений шизофренического процесса показывает их начало до 15 лет у 40% больных; в 15-18 лет - у 38%; в возрасте 20-25 лет - у 22%.

У 43% больных инициальная симптоматика эндогенного процесса проявлялась исключительно психопатоподобными нарушениями. В 33% случаях в дебюте заболевания можно было отметить выраженный "личностный сдвиг". По выражению родственников, больных "как будто подменяли": ранее тихие, послушные и незаметные, подростки становились агрессивными, черствыми, у них возникали гротескная оппозиционность, расстройства влечений.

Начало заболевания по типу заострения преморбидных особенностей с появлением неглубоких аффективных нарушений отмечено у 33% больных. При этом в состоянии субдепрессии (у 23% пациентов) психопатоподобные нарушения сглаживались. У этих больных отмечались также ипохондрические навязчивости, сенестопатии, тревожная мнительность. При атипичных гипоманиях психопатоподобные проявления усиливались, и психический статус в целом приобретал картину выраженной гебоидности. У больных с психопатоподобными расстройствами, разворачивавшимися, как правило, в рамках протрагированного гебоидного приступа, отчетливо выявлялись такие психопатологические феномены, как расстройства влечений, нарушения поведения, сочетавшиеся с эмоциональной холодностью, враждебным отношением к близким, асоциальными установками и склонностью к формальной группировке с антисоциальными личностями. Ведущим мотивом начала наркотизации здесь чаще всего был утрированный протест "против навязываемых ограничений свободы личности".

В дальнейшем у 43% больных процесс развивался в рамках вялопрогредиентного непрерывного течения, у 57% - шубообразного течения с различной степенью прогредиентности.

Примером может служить следующая *клиническая иллюстрация*.

М-ин Г.А., 1960 г. рождения, учащийся техникума, впервые поступил на лечение в наркологическое отделение психиатрической больницы № 15 г. Москвы 11.10.1977 г.

По данным анамнеза, полученным со слов больного, его родителей, и по сведениям с места жительства и учебы, наследственная отягощенность психическими заболеваниями отрицается. Дед по линии отца, квалифицированный закройщик, с молодости злоупотреблял алкоголем. По словам близких, "каждую осень запивал,

когда на 2-3 недели, а когда - и на месяц; пил один, до бесчувствия, пропивал даже отрезки заказчиков; но вел себя тихо, никого и пальцем не трогал, а после запоев, отлежавшись несколько дней, работал как проклятый, все быстро восстанавливал и хорошо зарабатывал". Религиозным никогда не был, но, уходя на фронт, в церкви дал зарок не пить и не пил всю войну, "наркомовские сто грамм обменивал на лишнюю пайку сахара" Был дважды легко ранен, что расценивал как "заслуженную от Бога милость и поблажку" за исполнение зарок, "всех вокруг сотнями косило, а меня только царапнуло, это ведь неспроста, Бог все видел" Вернувшись домой, вновь начал пить с прежней систематичностью. Годом к сорока приближение запоев стало очень отчетливым: недели за две до начала запоя худел, мрачнел, замыкался, отказывался брать заказы, "чтобы не пропить материал". После сорока лет несколько раз тяжелые запои заканчивались белой горячкой, но "из беспамятства" выходил быстро: домашние его просто свя швали и "оставляли протрезвиться на сутки или двое в чулане" После 50 лет дед заявил, что "свое отпил" и полностью прекратил прием алкоголя; умер в 67 лет от тяжелой пневмонии. Отец, преподаватель математики в техникуме, отличается "тяжелым" характером, неуживчивостью, перепадами настроения, раздражительностью; алкоголь употребляет крайне редко "из-за плохой переносимости даже маленьких доз - головных болей и тошноты". Мать больного, женомисг в торговле, молчаливая, замкнутая, строгая - все в семье ее беспрекословно слушакля

Больной - первый ребенок в семье, родился в срок. Рос живым, шаловливым, быстро сходился со сверс!пиками, с удовольствием посещал детский сад, любил участвовать в **Н**И рах. Был физически крепким, болел мало.

В школе учился легко, но с шестого класса успехи без видимых причин снизились. Время от времени с тала иоявлят ся какая-то недетская грусть на лице, много времени стал проводить за шепнем "взрослой" литературы. Родители были этим удивлены, но, скорее, довольны "серьезностью и желанием развиваться" К концу седьмого класса школьная успеваемость снова повысилась, в характере появилась прежняя жизнерадост ноегь.

В возрасте 14 лет впервые попробовал с одноклассниками вино. Состояние опьянения "оставило неприятное впечатление: кружилась голова, было как-то не по себе"; от повторных предложений отказывался.

В середине мая 1975 г., незадолго до окончания 8 класса, внезапно возникло резкое изменение психического состояния. Появилась безотчетная тревога, "ужасное ощущение, что внутри - в себе самом - что-то сломалось", ожидал, что "вот-вот должно произойти что-то страшное и непоправимое", "было ощущение как перед страшной грозой - мир наполнился неслышанной недоброй энергией, она поражала и, казалась направленной лишь на него одного". Ночью не спал, со слезами разбудил родителей, рыдал, метался по комнате, просил спасти и защитить его. Родители прониклись его отчаянием, поняли, что действительно "творится неладное с психикой", боялись, что сын сходит с ума, собирались тут же ночью вызвать скорую помощь. Но "не решились сразу везти в психбольницу, пожалели - вдруг поместят к еще более буйным". Стремясь каким-то образом успокоить сына, "решили, что хуже все равно не будет, и заставили его выпить чуть не треть пузырька валерьянки и два стакана водки, чтобы хоть успокоился и поспал", ночью не отошли от него. Сон проспал почти сутки, проснулся совершенно разбитый, слабый,

но спокойный. "Ужас и отчаяние прошли, но в памяти остались навсегда, я теперь другой" - сказал он родителям. И действительно, он очень изменился: сидел дома один, разговаривал мало, отказался заканчивать учебный год, жаловался на слабость и головные боли. Через неделю стал выглядеть получше, но настроение оставалось пониженным. Случившееся "заставило задуматься: какой же я незащищенный, а жизнь человека - ничто". Стал много читать философскую литературу, писать конспекты "о жизни и судьбе, о месте человека во вселенной". К концу лета 1975 года это увлечение философией перестало быть таким всепоглощающим, согласился на предложение родителей учиться в торговом техникуме, где преподавал отец. На занятия ходил без особого рвения, но не пропускал их, учебный материал усваивал удовлетворительно и первый курс закончил. В техникуме появились приятели, поддерживал со сверстниками ровные отношения.

Осенью 1975 г. в компании учащихся своей группы впервые покурил гашиш. Несмотря на возникшую тяжесть в голове и кратковременный приступ тошноты, ощущение веселья и отрешенности от окружающего очень понравилось. Эпизоды коллективного курения повторялись 1-2 раза в неделю до конца года. Защитные реакции исчезли после второго—третьего эпизода. Процедура курения происходила после занятий на чердаке дома или на квартире у одного из приятелей в отсутствие родителей. Первое время действие гашиша вызывало веселье, приступы немотивированного смеха, затем эффект изменился - появлялось ощущение ухода в какой-то особый мир, нравилось предаваться фантазиям. Музыка, которую в это время слушали, казалась особенно таинственной, притягательной и приятной. Действие гашиша продолжалось около 2-3 часов, после него чувствовал некоторое расслабление. Желание испытывать действие наркотика стало осознанным, ждал каждого нового случая. Чтобы продлить приятный "уход в мир фантазий", несколько раз, пользуясь возможностью подолгу быть дома одному, выкуривал новую сигарету, как только действие прежней дозы проходило, поддерживая одурманивание до 7-8 часов. В начале января 1976 г. один из участников компании сообщил о возможности заполучить из Средней Азии кустарно приготовленный препарат опия - кокнар. С нетерпением ждал этот "настоящий" наркотик, о котором столько говорили знакомые; очень хотел наконец-то попробовать его, поскольку гашиш считался "слабой травкой", как бы и не совсем наркотиком. Первый раз опий принял внутрь вместе со сладким чаем. Эффект ощутил через несколько минут: появилось ощущение медленного погружения в сладкую дремоту, все тело расслабилось, как-то приятно отяжелело, в голове возникло смутное чувство неопределенной тихой мелодии. Хотя хорошо осознавал все окружающее, но оно как-то отдалилось и совсем не волновало. Действие опия продолжалось около 3 часов, сгладились постепенно; после него осталась приятная слабость и, такие же, как и после курения гашиша, грусть и сожаление, что удовольствие закончилось. Через несколько дней впервые попробовал внутримышечное введение опия. Эффект понравился еще больше: испытал почти экзотические ощущения - невероятный восторг, который даже несколько страшил своей мощью, но, вместе с тем, и очень притягивал. После острого гедонистического ощущения "прихода" испытал длительное состояние приятной истомы и погружение в сладкий полусон. Несколько повторений такого введения приносили прежний эффект, но очень скоро он стал ослабевать - исчезли начальные протопатические ощущения, а состояние экзотической отрешенности перестало быть таким глубоким и продолжитель-

ным, как в первый раз. К этому времени уже знал, что наиболее сильное действие наркотика обеспечивается его внутривенным введением. Опыт внутривенного введения опиатов - с февраля 1976 г.: около 0,3 мл кустарно приготовленного раствора опия-сырца вызвали прежние протонатические ощущения и последующее состояние легкости, "полной свободы души и тела", "полного счастья, которое нельзя передать словами". Прием с этого момента стал систематическим: как только заканчивались занятия в техникуме, "сразу ехали в Малаховку и брали один кубик раствора на троих". По этой модели прием продолжался около четырех месяцев; толерантность не увеличивалась, начальный психофизический эффект сохранялся. В дни, когда не принимал опиаты, довольно часто продолжал курить гашиш, иногда поддерживая состояние одурманивания по несколько часов. В целом ситуационный контроль сохранялся, употребление наркотиков сумел скрывать от родителей. Понимание болезненности этого пристрастия отсутствовало, скрывал его только из-за опасений, связанных с юридическими и общественными запретами. Во время летних каникул 1976 г. прием наркотиков прекратился со своими партнерами не встречался; хотя приятные воспоминания о действии наркотика и желание испытать его сохранялись, сам к знакомым распространителям не обращался. Признаков лишения в тот период не отмечалось. При возобновлении приема опиатов осенью 1976 года после нескольких внутривенных введений почувствовал ослабление эйфоризирующего эффекта, в связи с чем стал увеличивать их разовую дозу. К началу 1977 г. она достигла 1,5-2 мл химически обработанною раствора опия-сырца. Часто сочетал прием опийного раствора с курением гашиша последний значительно усиливал ощущение приятной сонливости и погружения в "мир грез". В это же время начал обнаруживать неприятные ощущения, связанные с лишением наркотиков. Если перерывы в их приеме превышали 4-5 дней, постепенно нарастали внутренняя напряженность, угрюмое недовольство, все раздражало, туго болела голова, была неопределенная ломота в спине и пояснице. Но слезотечения, насморка, болей в мышцах, подобных тем, которые отмечались у его партнеров, "уже ~~также~~ "подсевших" к тому времени", почти не возникало. Чтобы добывать деньги на приобретение наркотиков, участвовал в кражах: срывал дорогие шапки с пассажиров, входящих в вагоны метро, снимал колеса с автомашин. С весны 1977 г. предпочитал принимать наркотики в одиночестве, "чтобы никто не мешал отключаться". Употребление наркотиков стало почти ежедневным. На занятия в техникуме ходить продолжал, но материал не усваивал, ничего не мог запомнить. Родители заметили и необычное состояние сына: перемены настроения, изменения поведения, странный внешний вид, заплетающуюся речь. Сам он давал этому примитивные объяснения: "выпили пива", "устал", "болит голова, простыл". Употребление наркотиков категорически отрицал. Не смог сдать экзаменов за второй курс техникума, отец добился оформления академического отпуска. Лето провел с отцом в деревне у родственников. Первые две недели почти не выходил из дома, плохо спал, конфликтовал с родными, раздраженно требовал оставить его в покое, заявлял, что устал. Родные, помня прошлые эпизоды его психических отклонений, старались всеми силами его успокоить, отвлечь. Постепенно самочувствие стало улучшаться, но мысли о наркотиках присутствовали постоянно, "всё время ждал возвращения в Москву и возможности уколаться". С сентября 1977 вновь стал вводить опиаты внутривенно. Действие наркотиков стало вызывать всё более глубокую сонливость и заторможенность. Утратил способность диссимулировать одурманивание,

рассказал родителям о наркотиках. Долго агказывался идти к врачу, госпитализирован после настояний родителей.

При помещении в наркологическое отделение: жалобы на пониженное настроение, раздражительность, плохой сон, слабость, постоянное чувство разбитости, давящие головные боли, неопределенное ощущение ломоты в пояснице. Последний прием опиатов, по утверждениям больного, за неделю до госпитализации.

Сомато-неврологический статус. Правильного телосложения, пониженного питания. Кожные покровы бледные, землистого оттенка. Множественные угри-видные высыпания на лице и спине. На предплечьях в области кубитальных вен многочисленные следы уколов. Язык обложен грязновато-желтым налетом. В легких хрипов нет. Тоны сердца чистые, ритмичные, тахикардия до 90 в Г, АД 110/65 мм рт ст. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Симптом Пастернацкого отрицателен. Зрачки круглые, S=D, реакция на свет умеренной живости, легкая недостаточность конвергенции, установочный горизонтальный нистагм. Небольшая девиация языка вправо. Рефлексы на руках, коленные и ахилловы - умеренные, брюшные - снижены. Умеренно выраженный акроцианоз, **1 гипергидроз** подмышечных впадин.

Психическое состояние. Сознание не помрачено, правильно ориентирован в месте, времени и окружающей обстановке. В контакт вступает очень неохотно, инициативы и рассказы о себе не проявляет, отвечает на вопросы односложно, коротко. Наличие расстройств восприятия и мышления, равно как и других психических нарушений, на момент осмотра и в прошлом отрицает. Эмоционально монотонен, прослеживается внутренняя напряженность и отгороженность. Анамнестические сведения старается не детализировать, на некоторые вопросы не отвечает, при настойчивых их повторениях заявляет, что "не помнит". О приеме наркотиков рассказывает также лишь в общих чертах, при детальном уточнении сообщает о том, что влечение к ним "было сильным", раскрывает подробности ощущений, вызванных опиатами и гашишем. При этом эмоциональные реакции заметных и вменений почти не претерпевают, их вегетативный аккомпанемент не оживляется, но ответы иногда становятся более развернутыми. Признает, что "из-за пристрастия к наркотикам снизилась успеваемость в учебе и ухудшилась память". Однако не считает свое увлечение болезнью.

В первые дни пребывания в стационаре держался отгороженно, со сверстниками почти не общался. Временами высказывал жалобы на неопределенные ощущения ломоты в мышцах спины, возникавшие как правило по вечерам, а также на учащенный жидкий стул.

Проводилось лечение с использованием нейролептиков (галоперидол, тизерцин, эглонил внутримышечно, неупелитил внутрь), пирроксана, ненаркотических анальгетиков (баралгин, анальгин внутримышечно), общеукрепляющих средств. В течение нескольких дней боли и диспептические явления полностью прекратились. Постепенно аффективная напряженность стала сглаживаться, больной стал лучше вступать в контакт. Анамнестические сведения не детализировал, но более подробно рассказывал о приеме наркотиков, отмечал, что самым привлекательным в их действии было ощущение "ухода в мир фантазий и отключение от реальности". При описании своих ощущений речь становилась более живой и красочной, обнаруживался достаточный запас знаний. Наряду с этим проявлялась склонность к

рассуждательству, временами отвечал не в плане вопроса, витиевато, но выраженных формальных расстройств мышления не отмечалось. В отделении по-прежнему держался обособленно, не участвовал в группировании с больными, оппозиционно относящимися к лечению. Отрицал влечение к наркотикам. Отрицания высказывал шаблонно, как бы и не стараясь сделать их убедительными. На вопросы о том, будет ли употреблять их в дальнейшем, ответить затруднялся - "не знаю". К родителям относился в целом холодно, не настаивал на скорейшей выписке. Не проявлял особого интереса к дальнейшей учебе или работе.

Выписан 15.12.1977 г. под наблюдение наркологического диспансера по месту жительства с диагнозом "Полинаркомания с сочетанным злоупотреблением опиатами и каннабиноидами".

После выписки к учебе не приступал, время проводил дома один, диспансер посещать от назывался. С родителями был крайне раздражен, у него рождалась поджечь квартиру, если его не оставят в покое. С января 1978 г. возобновил прием наркотиков. Вновь стал внутривенно вводить химически обработанный ацетилованный раствор маковой соломки. За наркотики расплачивался украденными из дома вещами. Дозы нарастали очень быстро, через месяц суточный прием составил 3 стакана маковой соломки в виде 3-4 введений по 5 мл. Действие наркотика все более приобретало характер грубой оглушения, продолжительностью до 4-5 часов. Уходил из дома, прием наркотика осуществлял в притонах. В конце февраля был задержан милицией при попытке карманной кражи. В этот момент был в состоянии наркотической одурманивания. Два дня находился в отделении милиции, потом неделю дома, за это время каких-либо абстинентных расстройств не развивалось. Дело скрыли, так как родители уговорили потерпевшую аннулировать заявление. Опасаясь возможной отправки в ЛТП для наркоманов, согласился на лечение в наркологическом отделении.

Повторно госпитализирован в наркологическое отделение 10.03.1978 г.

При поступлении жалоб не предъявлял, в контакт вступал крайне неохотно, рассказы о себе от назывался, односложно говорил, что вновь стал принимать наркотик "из-за плохого настроения". Сообщил о росте доз и изменении действия наркотика, других подробностей не приводил. Внешне выглядел изможденным, болезненным, однако при физикальном исследовании сомато-неврологических отклонений не выявлено. В психическом состоянии отмечались отгороженность, эмоциональная монотонность, угрюмость, замкнутость.

В ночь на вторые сутки пребывания в отделении психическое состояние резко изменилось. Развилось двигательное возбуждение, испытывал страх, был дезориентирован. Кричал, что его хотят вести на допрос в подвал под отделением, где не картонная мастерская, а на самом деле готовят орудия пыток, что он слышит голоса гестаповцев, собирающихся его замучить. Другие гестаповцы злобно смеялись, а он уже чувствовал, как они "пускают электрический ток ему в голову и половые органы". Сопrotивлялся, пытался разбить окно, чтобы бежать. Кричал, что покончит с собой, чтобы "избежать пыток". С трудом был фиксирован, затем переведен в острое психиатрическое отделение. Получал аминазин - до 1 г/сут., галоперидол - до 60 мг/сут., тизерцин - до 200 мг. Психомоторное возбуждение было купировано в течение недели. На этом фоне у больного выявилась полиморфная галлюцинаторно-бредовая симптоматика. Считал, что он

находится в гитлеровском гестапо в Минске, его арестовали, как подпольщика, и собираются зверски пытать и казнить. Время от времени по его телу проходит электрический ток от орудий пыток, у него пытаются отнять мысли, чтобы раскрыть подпольную организацию. Ему устраивают перекрестные мысленные допросы, при этом в голове наперебой раздаются угрозы по-русски и по-немецки, его лишают сна и собственной воли, чтобы измотать.

Родители только в это время сообщили сведения о прошлых эпизодах психических нарушений, ранее скрывали их, надеясь, что психическая болезнь не разовьется.

На фоне массивной психофармакотерапии острота продуктивной симптоматики стала постепенно сглаживаться. К началу лета 1978 г бредовые переживания несколько деактуализировались, сам больной о них не говорил, хотя и считал, что действительно его собирались пытать и казнить. Говорил, что ему, наверное, казалось, что он находится в оккупированном немцами Минске, "похоже, это было кино про войну". Но ощущения прохождения электрического тока "действительно были", как и "мысленные перекрестные допросы", и "голоса в голове". Постепенно стал более контактным, участвовал в трудовых процессах. О своих переживаниях старался не говорить. Отрицал психотический эпизод, пережитый весной 1975 г. Временами сообщал о "звучании в голове нескольких слабых неразборчивых голосов по-немецки".

В октябре 1978 г выписан с диагнозом "Шизофрения, приступообразно-прогредиентное течение, галлюцинаторно-параноидный синдром" на поддерживающее лечение в психоневрологическом диспансере по месту жительства. Оформлена инвалидность II группы.

В последующие 3 года посещал лечебно-трудовые мастерские при районном психоневрологическом диспансере. Получал поддерживающую терапию дторантными нейролептиками (модитен-депо до 75 мг/мес). Оставался малообщительным, эмоционально тусклым. О психотических переживаниях не рассказывал, говорил, что "все прошло", но признавал, что иногда неприятные ощущения в теле и в голове возникали. Наркотиков не принимал совершенно. Говорил, что они его абсолютно не интересуют и что он не понимает, почему ими увлекался раньше.

По камамнестическим данным 1988 и 1997 годов продолжает находиться под наблюдением психоневрологического диспансера. Клиническая картина характеризуется стабильной дефицитарной симптоматикой со стертыми обострениями резидуальных явлений психического автоматизма, купировать которые удавалось в амбулаторных условиях. Живет на иждивении престарелых родителей, получает пенсию по инвалидности. Отношения с родителями ровные, иногда помогает отцу в выполнении заказов по ремонту квартир. Наркотиков и алкоголя за все годы не употреблял.

Анализ наблюдения. Можно констатировать достаточно специфический характер наследственной психической отягощенности. Алкоголизм деда по своим структурно-динамическим особенностям и возрастным границам, несомненно, отражал рисунок эндогенных психопатологических приступов. Систематичность запоев, сохраняющаяся годами их однотипность и ограниченность по времени, не меняющееся массивное потребление алкоголя с высокой толерантностью, длительный

спонтанный обрыв приема с особой его интерпретацией - свидетельство того, что алкоголизм являлся симптоматическим, развившимся на фоне процессуального психического расстройства с приступообразным течением. Вступление больного в инволюционный период, происходившее, к тому же, на фоне значительной сомато-психической астенизации (пребывание на войне, ранения), ознаменовалось усложнением синдромологической структуры приступа, что выразилось и в утяжелении картины алкогольных эксцессов - их удлинении за счет аффективных (дисфорических) продромов, соматической стигматизации и появлении неразвернутых психотических вспышек по экзогенному типу. Спонтанное прекращение приема алкоголя также достаточно типично для сочетания алкоголизма с эндогенными психозами. В данном случае оно было, по-видимому, обусловлено возрастным регрессом психоза.

У нашего больного началом психического заболевания явился психопатологический эпизод в начале пубертатного периода. Достаточно заметное окружающим длительное снижение настроения и психической активности с признаками начальных характерологических сдвигов можно расценить как первый стертый аффективный шуб. Второй шуб, по своей клинической картине уже более сложный, можно квалифицировать как аффективно-бредовой: острое стремительное начало, генерализованный страх, ощущение изменения "я", рудименты острого чувственного бреда, аморфная параноидная настроенность, переживание катастрофы, растерянность. Атипичность, присущая приступообразно-прогредиентной шизофрении у подростков, проявилась в незавершенности и мимолетности шуба, он угас очень быстро, кристаллизации бреда не произошло. Но изменения личности в виде аутизации и метафизической интоксикации стали более отчетливыми.

Начало наркотического опыта произошло в межприступный период. Обращает на себя внимание быстрое формирование влечения к стартовому наркотику - гашишу за счет значительной субъективной значимости имманентного психоделического эффекта и достижения, тем самым, мощного эмоционального подкрепления. Уже на начальном этапе приема наркотика можно видеть быстрый рост толерантности - готовность увеличивать дозы для продления искомых ощущений. Быстро произошла и смена наркотика на более "тяжелый". Быстрота формирования стержневого синдрома наркомании - патологического влечения, психопатологическая структура которого полностью соответствовала признакам сверхценного образования, обусловлена наличием уже готовой для этого почвы. Метафизическая интоксикация, развившаяся после второго шуба, своим происхождением, как известно, целиком обязана сверхценным психопатологическим механизмам. За счет мощи патологического влечения сложился прогрессирующий, экспансивный паттерн употребления наркотиков: постоянство приема, рост толерантности, быстрый переход к сочетанному введению различных психоактивных веществ. Силой патологического влечения объясняются и минимальные терапевтические успехи.

Клинической картине абстинентного синдрома также присущи характерные особенности, которые говорят о развитии болезни на психопатологически измененной почве: преобладание тревожно-дисфорических проявлений, более редуцированные алгические и вегетативные компоненты.

Обрыв приема наркотиков был вызван развитием очередного, третьего по счету и еще более тяжелого, чем предыдущие, полиморфного шуба. Тяжесть психотических расстройств, обусловившая необходимость продолжительного лечения в условиях психиатрического стационара, определялась сочетанием аффективных и галлюцинаторно-параноидных расстройств, двигательного возбуждения, суицидальных тенденций. Выход в ремиссию - с еще более заметными изменениями личности и остаточными продуктивными симптомами. Тем самым, появление у больного качественно новых психопатологических феноменов за счет трансформации шизофренической симптоматики как бы смыло сверхценную структуру патологического влечения. Более глубокие регистры поражения перекрыли менее тяжелые, в связи с чем клинические особенности ремиссии после третьего шуба: неполный регресс галлюцинаторно-параноидной симптоматики и утяжеление негативных расстройств - явились своего рода барьером для новой актуализации влечения к наркотику.

Таким образом, характер взаимосвязей двух заболеваний - наркомании и шизофрении - можно в данном случае квалифицировать как пример дистропии или антагонистический.

Иной характер взаимосвязей прослеживается, если химическая зависимость развивается у больных с интермиттирующим течением шизофренического процесса. Ранее такие случаи описывались на примере патопластики "вторичного симптоматического" алкоголизма. У таких больных периоды злоупотребления психоактивными веществами олицетворяют фазы обострения эндогенного процесса, являются его своеобразными эквивалентами, его, по существу, единственным внешним проявлением. Тогда, когда фаза обострения сменяется ремиссией, злоупотребление спонтанно прекращается.

Примером может служить *клиническая иллюстрация*:

Больной М-ин М.Г., 1953 г. рождения, предприниматель, госпитализирован в НИИ наркологии 11.11.1994 г. повторно.

Жалобы при поступлении: непреодолимое влечение к алкоголю, невозможность самостоятельно прервать его прием, несмотря на понимание вреда, принормированное подавленное настроение, нарастающая тревога, бессонница.

Анамнез со слов больного, его матери и брата: наследственную отягощенность психическими заболеваниями, алкоголизмом отрицают. Отец отличался "тяжелым" характером, неуживчивостью, конфликтностью. Мать - молчаливая, замкнутая, "забитая". Больной - первый ребенок в семье, беременность и роды матери протекали без осложнений. Рос живым, шаловливым, легко учился, быстро сходил с друзьями. Был физически крепким, болел мало. В 16 лет, незадолго до окончания 9 класса, внезапно возникло состояние тревоги, ощущал, что "внутри что-то изменилось", "ожидал, что вот-вот должно произойти что-то страшное и непоправимое", "мир казался враждебным и пугающим". Острое состояние про-

шло быстро; однако с того дня "стал много думать - какой он беззащитный", что "никто не понимает его трагедии". Настроение стало пониженным, "не хотелось жить, потерял интерес ко всему". Родители заметили перемену, но к врачам не обращались. Школу закончил довольно успешно, поступил в институт народного хозяйства, по окончании стал работать в системе торговли

Алкоголь начал употреблять в возрасте 17 лет; до 22 лет выпивки носили эпизодический характер. После окончания института (22 года) "внезапно проснулась безудержная тяга к алкоголю". Стал пить почти ежедневно, к тому же работа в торговой сети обеспечивала легкий доступ к спиртному. Пил постоянно в больших дозах; имели место амнестические формы опьянения. Влечение к алкоголю носило характер неодолимого, "почти насильственного". По инициативе родителей лечился у нарколога в диспансере (УРТ, тетурам), но без эффекта. В возрасте 25 лет прием алкоголя прекратился спонтанно, сам не мог объяснить, почему исчезло влечение. Продолжал работать, продвигался по службе. На банкетах эпизодически употреблял спиртное ("один-два бокала шампанского или несколько рюмок коньяка"), но актуализации влечения и продолжения приема не происходило. В 27 лет женился, имеет сына. До 37-летнего возраста прием алкоголя ограничивался несколькими эпизодами за весь этот период. К этому времени оставил работу в государственной торговле, вместе с младшим братом организовал несколько коммерческих частных предприятий торговли и бытового обслуживания, денежные доходы значительно выросли. Среди партнеров по предпринимательству были торговцы наркотиками "Из любопытства" попросил однажды (в возрасте 37 лет) попробовать кустарные препараты опия. Седативный эффект оказался очень привлекательным, и употребление наркотиков сразу приняло постоянный характер. Практически за месяц дозы выросли до 15-20 мл химически обработанного раствора маковой соломки в сутки в виде 3-4 кратного внутривенного введения в сочетании с димедролом и реланиумом. Эйфории не отмечал, действие наркотика носило характер "оглушения". Перерывы в приеме опиатов не сопровождались сколько-нибудь значительными болевыми и вегетативными нарушениями. Испытывал при этом разбитость, раздражительность, злобу, отмечалось подавленно-угрюмое настроение. При отсутствии опиатов часто принимал массивные дозы алкоголя. Прием опиатов осуществлял на протяжении полутора лет. Самостоятельно обратился в ГНЦ наркологии. Получал антагонист опиатов налоксон-гидрохлорид и интенсивную дезинтоксикационную терапию. Развернутой клинической картины абстинентного синдрома не наблюдалось. Алгические и вегетативные расстройства были выражены очень слабо и в течение 3-4 дней лечения полностью исчезли. Обострения влечения не испытывал. Выписался по собственной просьбе через неделю. После выписки прием наркотиков полностью прекратил. Спустя полтора года - в возрасте 40 лет - вновь начал прием больших доз алкоголя: на этот раз в виде 10-15-дневных эксцессов с ежедневным приемом 1,5-2 л водки дробными дозами. На 3-4 день эксцесса уходил из дома, пил у случайных знакомых, пропивал деньги, почти ничего не ел, очень слабел физически. Амнезировал большую часть периода запоя. Эпизодически в состоянии опьянения испытывал слуховые обманы комментирующего характера, иногда "голоса" носили приказной характер. К концу запоя появлялось отвращение к спиртному; "восстанавливался" 2-3 недели, затем эксцесс повторялся. В течение лета и осени 1993 года оставил дела, перешел на ижди-

вание брата Развелся с женой, ушел из дома, жил то у брата, то один на даче. Самостоятельно обратился в ГНЦ наркологии в ноябре 1993 г. вне алкогольного эксцесса - с просьбой провести ему в амбулаторных условиях процедуру «Торпедо». Было введено плацебо с психотерапевтической установкой на полный запрет потребления алкоголя в течение шести месяцев Прием алкоголя прекратил, регулярно посещал врача. Вновь занялся делами, стал директором бани, получал большие доходы. Вместе с тем, стал замкнутым, необщительным, настроение было пониженным. Семейные отношения восстановить не старался, с сыном не общался. Внешне был неряшливым, не следил за собой. Спиртное не употреблял в течение года; рецидив возник спонтанно в конце октября 1994 г. После двухнедельного эксцесса вновь самостоятельно обратился в ГНЦН с просьбой о госпитализации для прерывания запоя.

Физическое состояние при поступлении. Истощен, ослаблен. Кожные покровы землистые. Склеры субиктеричны. Тоны сердца приглушены, АД 150/100. Живот мягкий, печень выступает из-под края реберной дуги на 3-3,5 см. Неврологически: недостаточность конвергенции, горизонтальный нистагм. Рефлексы на руках оживлены, брюшные отсутствуют, коленные умеренные. Выраженный тремор рук. Гиперестезия дисгальных отделов конечностей. Мышцы гипотрофичны.

Психическое состояние. Ориентирован правильно. Обманов восприятия не обнаруживает. Внешне неряшлив, грязен. Лицо гипомимичное, сальное. Контакт поддерживает формально. Повторяет, что очень нуждается в лечении, просит помочь. Говорит монотонно, речь маломодулированная, фразы короткие, стереотипные. Иногда отмечает то "наплывы мыслей", то "пустоту в голове". Бредовых идей не высказывает. Говорит о том, что, возможно, его убьют рэкетеры или претенденты на его место, как это случилось с прежним владельцем этой приватизированной бани, но как о чем-то отвлеченном, без эмоциональной заинтересованности, равнодушно.

В отделении держался изолированно, безучастно к окружающим. В первые два дня после госпитализации отмечал выраженную тягу к спиртному, хотел уйти из клиники, но затем согласился продолжить лечение, просил дать ему "побольше сноровных, чтобы отоспаться и тягу забыть во сне". После дезинтоксикационной терапии и коррекции соматического состояния вновь проведена процедура введения плацебо "торпедо". Получал пиразидол, этаперазин, азафен, финлепсин. Стал несколько живее, активнее, общительнее; следил за собой. С конца ноября 1994 г. получал пипортил L4 по 8,5 мг в/м каждые 2 недели.

Вернулся к предпринимательской деятельности, но уже как помощник у брата. Стал более общителен. По словам брата, проявляет смежку в делах, сохраняет контакты с партнерами. Однако остается монотонным, эмоционально холодным, равнодушным к близким. Попыток возобновления приема алкоголя с момента выписки (с ноября 1994 г.) не было. Регулярно принимал поддерживающее лечение в течение года.

Весной 1996 г. спонтанно возникло влечение к наркотику: "захотелось попробовать новый в Москве героин". Интраназальная ингаляция 0,05 г кристаллического порошка героина вызвала приятное ощущение прилива сил, "как будто организм очнулся от сна", испытал подъем настроения на несколько часов. На следующий день повторил прием той же дозы. Действие было несколько более слабым,

поэтому через полчаса "добавил" еще 0,05 г. Интраназальный прием героина по 0,1 г осуществлял в течение недели, стал ощущать некоторое ослабление стимулирующего эффекта и желание увеличить дозу. Это "очень испугало - возможен тяжелый срыв". Сам обратился в НИИН в мае 1996 г. с просьбой купировать наркотический эксцесс "если можно - амбулаторно". На приеме был тревожен, несколько подавлен, повторял, что боится рецидива. Ввиду отсутствия заметных клинических признаков наркотической интоксикации (за исключением сухости кожных покровов, умеренной тахикардии, гипорефлексии) и абстинентной симптоматики было решено попытаться провести лечение амбулаторно. В течение трех дней получал 0,4% раствор налоксона-гидрохлорида ("Нарканти") по 1,0 в/м, 0,25% шзерцина по 50 мг в/м, феназепам по 1 мг внутрь. Провокации обострения абстинентной симптоматики **не** произошло. Эмоциональный фон выровнялся, субъективно отмечал "исчезновение влечения к наркотику". Затем **был** назначен налтрексон по схеме 350 мг в неделю в **1 сч** с **ни**с 2 месяцев с последующим снижением доз в сочетании с внутримышечным введением нипортила L4 по 6 мг (1/4 ампулы) в/м 1 раз в 3 недели и пероральным приемом коаксила по 25 мг в день. Получал эти препараты в течение полугода. Фон настроения был ровным, влечения к наркотику не испытывал, алкоголь не употреблял. Был активен на работе. Вместе с тем, отмечались прежняя замкнутость, **отсу**тствие теплоты в отношении родных.

Еще один кратковременный, спонтанно развившийся алкогольный эксцесс имел место в июне 1998 г. В течение 4 дней выпивал по 0,5-0,7 л водки по вечерам. Признаков интоксикации и абстинентной симптоматики **не было**. Вне эксцесса обращаясь с просьбой о "противоалкогольном и противонаркологическом" лечении. Был назначен налоркс по 100 мг в неделю; получал его в течение года. Побочных действий не зафиксировано. Был активен, инициативен на работе по словам брата, "почти вернулась прежняя деловая хватка". Стал менее замкнут, на работе шутил. 11 октября появилась теплота и открытость в отношениях с матерью и братом. Вместе с тем, избегал контактов с сыном; когда мать и брат напоминали о сыне, мрачнел, замыкался, говорил, **что** "лучше такого отца не видеть". Влечение к алкоголю и наркотикам отрицал, случаев их приема не было.

Анализ наблюдения. Как можно видеть, характер приема и алкоголя, и наркотиков у М. существенно отличаются от обычной модели развития зависимости. Это проявляется как в особенностях формирования стереотипных синдромов, паттернах приема психоактивных веществ, атипичности абстинентного синдрома, так и в возникновении спонтанных ремиссий и рецидивов. О присутствии эндогенного процессуального психического заболевания обоснованно свидетельствуют следующие клинические факты. Манифестация психического расстройства в пубертатном возрасте была представлена переживаниями интерметаморфозы и аморфной параноидной настроенностью, - состоянием тремы по K. Conrad (1958). Глубина их не достигла психотического уровня, кристаллизации бреда не произошло, однако личностный сдвиг гипотимического регистра остался. Течение процесса имеет прогрессивный характер, с постепенным нарастанием негативной симптоматики: эмоционального оскудения, равнодушия к близким, снижения волевой активности, идеаторного обеднения. Позитивные симптомы в основном представлены рудиментами

ментарными кататимными расстройствами в виде идей виновности и ущербности. Необходимо отметить и своеобразную диссоциированность состояния, где нарастающая негативная симптоматика соседствует с сохранением профессионального уровня, умением приспосабливаться к изменяющимся жизненным условиям, достаточной практической сметкой и способностью добиваться материальных выгод. Течение эндогенного процесса представляет собой череду аутохтонных фаз с сокращением промежутков между ними на более поздних этапах. Особенности формирования зависимости характеризуются стремительным установлением постоянства приема алкоголя и высокой толерантности к нему. При этом субъективно влечение к алкоголю воспринимается как непреодолимо насильственное, с парциальной критической оценкой. Трехлетний период постоянного массивного потребления алкоголя в возрасте 22-25 лет заканчивается спонтанно. В период 12-летней ремиссии эпизоды приема алкоголя не провоцируют актуализации влечения. После длительной ремиссии возникает столь же необъяснимое изменение направленности влечения - от алкоголя к наркотику. Прием наркотика сразу же становится постоянным и массивным - с дозами, значительно превышающими средние для популяции больных наркоманиями. Следует отметить, что обрыв приема опиатов не сопровождается появлением сколько-нибудь значительных алгических и сомато-вегетативных расстройств. Необходимо указать, что, несмотря на массивность токсического воздействия алкоголя и наркотиков, у больного не возникало психотических вспышек - в отличие от свойственных больным шизофренией делириозных эпизодов с вербальным галлюцинозом и психическими автоматизмами. Дальнейшие рецидивы с чередованием алкогольных и наркотических эксцессов возникают с несколько укороченными интервалами, но более сглаженно, без массивной интоксикации и развития абстинентных явлений. В этот период участвовавших эксцессов (возраст 43-46 лет) на передний план выступает негативная симптоматика. Примечательно, что последняя в дальнейшем - с прекращением эксцессов на фоне длительного лечения антидепрессантами и налтрексоном - подверглась некоторому регрессу: возросла активность, несколько сгладился аутизм, появилась эмоциональная теплота. Таким образом, алкогольные и наркотические эксцессы у М. знаменовали собой аутохтонные фазы малопрогредиентной шизофрении, являясь своего рода эквивалентом позитивных (аффективных) синдромов. В межприступные периоды, укорачивающиеся на отдаленных этапах процесса, затухание позитивных симптомов проявлялось и прекращением влечения к психоактивным веществам. Вместе с тем, на отдаленных этапах шизофрении у М. несколько сгладились и негативные симптомы, что подтверждает известное положение: негативные симптомы не есть дефицитарные. Истинная глубина дефекта оказалась не такой значительной, как можно было ожидать, поскольку апатическая и адинамическая депрессия зачастую может давать внешнее впечатление апатического слабоумия, на что давно указывали Н.Варук(1958), Р.А.Наджаров (1983) и др. Судить об истинной роли анти-

депрессантов и антагониста опиатов налтрексона в редукции негативной шизофренической симптоматики и патологического влечения к алкоголю и наркотикам у данного больного с определенностью мы пока не можем. Но факты терапевтического регресса и тех, и других групп синдромов при использовании антагонистов опиатов в литературе накапливаются, что, несомненно, явится основой для выработки новых подходов к терапии этой сложной категории больных.

Таким образом, можно с достаточной уверенностью выделить некоторые особенности психопатологии эндогенных психозов, наиболее способствующие развитию пристрастия к психоактивным веществам. Следует сразу подчеркнуть, что острая, бурно развивающаяся психотическая симптоматика, как правило, исключает злоупотребление алкоголем и наркотиками. В активной стадии эндогенного процесса, вне зависимости от его нозологической принадлежности, обращение к психоактивным веществам обусловлено, в первую очередь, гаммой субдепрессивного аффекта, обязательным компонентом которой выступает тревога. Последняя тесно вплетается в структуру деперсонализационных, невротоподобных, ипохондрических, сенестопатических, обсессивно-фобических, инсомнических переживаний, аморфной бредовой настроенности, соматических "масок" или "эквивалентов" депрессии, развивающихся в рамках подострых приступов различной продолжительности.

Все эти феномены объединяет одно их общее качество – глубокий эмоциональный резонанс, субъективно крайне тягостное ощущение наступающей внутренней измененности и интимная личностная опосредованность их содержания. Они находят яркое отражение в самосознании больного, воспринимаются им как новое, совершенно особое состояние, изменяющее весь предшествующий строй своего "я" и оказывающее, тем самым, значительное влияние на все его дальнейшее существование. Стремление любой ценой сгладить эту длительную тревогу и служит подоплекой обращения к психоактивным веществам.

Вне активного состояния патологического процесса почвой для развития пристрастия к психоактивным веществам служат проявления психопатоподобного дефекта, чаще всего наблюдаемые при вялом, почти стационарном, течении шизофрении.

В ряду полиморфных клинических проявлений злоупотребления психоактивными веществами при эндогенных психозах можно выделить два полюса. К одному из них следует отнести паттерны, практически аналогичные "банальным" или "неосложненным" формам алкоголизма и наркотоманий. К другому – специфический паттерн, развивающийся лишь на измененной почве. Отличительными чертами этого специфического паттерна, в первую очередь, являются: а) ранний возраст систематического приема и отсутствие внешних ситуационных влияний, провоцирующих его; б) "полисубстантность" – отсутствие какого-либо "предпочтительного" агента, бессистемная и хаотическая смена психоактивных веществ самой различной химической природы и направлен-

ности действия; в) массивность, "безудержность" одурманивания, когда прием алкоголя, наркотиков и других психоактивных веществ осуществляется в дозах и частоте, далеко превосходящих обычно свойственные больным с данной формой зависимости; г) узкий, неуклонно сдвигающийся либо к «раушу», либо к гипоманиакальному возбуждению, спектр непосредственных психофизических эффектов, отсутствие индивидуальных эмоциональных нюансов и общее их огрубление, проявление в одурманивании латентной психопатологической продукции; д) большая продолжительность эксцесса; е) ограниченность эксцесса временными рамками аутохтонного приступа. Совокупность клинических проявлений этого специфического паттерна делает правомерным его обозначение как "эндоформного", в отличие от "экзоформного" - сохраняющего черты неосложненной зависимости.

У больных эндогенными психозами прослеживается ряд специфических структурных особенностей стержневого синдрома зависимости - патологического влечения. Феноменологическим содержанием синдрома является доминантная структура сверхценного регистра, близкая к паранойальному бреду, но базирующаяся на мощной аффективной подпитке. Формирование сверхценной структуры патологического влечения осуществляется по кататимным механизмам бреодообразования, в которых основная роль принадлежит также аффекту тревоги.

Патопластика абстинентного синдрома у больных эндогенными психозами выражается в изменениях соотношения симптомов в его структуре. Психопатологические расстройства: аффективные, поведенческие, дисфорические, инсомнические - полностью доминируют над алгическими и сомато-вегетативными. Тяжесть и продолжительность абстинентного синдрома имеют кардинальные различия в зависимости от паттерна приема психоактивных веществ.

При эндоформном паттерне симптоматика абстинентного синдрома стерта и представлена, в основном, непродолжительными астено-депрессивными расстройствами.

При экзоформном же паттерне состояние лишения протекает крайне тяжело. Типичной является психопатологическая симптоматика в виде витальных компонентов в тревожно-депрессивном аффекте манифестного периода лишения. Глубина тревожного аффекта зачастую приближается к состоянию раптуса. В развернутом периоде абстинентного синдрома наблюдаются транзиторные психотические эпизоды, протекающие по экзогенному типу, а также параноидные картины. Течение абстинентного синдрома отличается циклическим, волнообразным, с очерченными фазами обострения и затухания симптоматики, протрагированным характером. Резидуальный период абстинентного синдрома представлен астено-депрессивными, депрессивно-динамическими и диссомническими нарушениями.

Динамика актуализации и деактуализации синдрома патологического влечения, а отсюда - развитие или обрыв абзуса, - обнаруживают отчетливые корреляции с этапами течения психической болезни: ее при-

ступами, межприступными периодами, стационарными состояниями и синдромальным спектром этих периодов.

В рамках приступов пьянство провоцирует гебоидная и полиморфная субдепрессивная симптоматика. В межприступный период развитию абзуса способствует значительный регресс массивной галлюцинаторно-параноидной симптоматики. Благоприятствует его возникновению стационарное состояние шизофренического процесса с проявлениями неглубокого психопатоподобного дефекта. Во всех этих случаях сверхценная структура синдрома патологического влечения превалирует над психопатологическими синдромами менее глубоких регистров.

Абзус обрывается при: а) развитии массивной галлюцинаторно-параноидной симптоматики в рамках шубов (вследствие поглощения сверхценной структуры качественно новыми психопатологическими феноменами более глубокого регистра поражения); б) завершении протрагированного гебоидного приступа или субдепрессивной фазы; в) формировании глубокого апатического дефекта.

Содержание взаимосвязей всех указанных структурно-синдромальных и динамических составляющих определяет два основных типа развития и течения процесса зависимости от психоактивных веществ у больных эндогенными психозами: гомогенный и гетерогенный.

Гомогенный тип течения зависимости характеризуется тем, что последняя выступает в качестве отдельного изолированного синдрома в общей цепочке развития психической болезни (иногда даже маскируя собой патогномоничную эндогенную симптоматику), и собственную структурно-динамическую специфику во многом утрачивает. Гомогенный тип зависимости развивается на фоне периодически текущего процесса. Эксцессы возникают во время обострений, а в периоды ремиссий отсутствуют; при этом даже может наблюдаться "умеренное" или "контролируемое" потребление алкоголя. Эксцессы характеризуются гораздо большей продолжительностью, чем при "банальной" зависимости, более значительным количеством потребляемых психоактивных веществ, "безудержным" влечением, очень ранним возрастом подобных эксцессов. Удельный вес сомато-вегетативных компонентное в структуре абстинентного синдрома и общая его тяжесть - незначительны.

Гетерогенный тип течения зависимости от ПАВ характеризуется тем, что, возникнув на фоне психического заболевания, в последующем она как бы отрывается от симптоматики психоза и развивается в соответствии со своими внутренними закономерностями.

Зависимость формируется чаще всего на фоне относительно благоприятного непрерывного, почти стационарного течения шизофрении или на фоне неглубокого психопатоподобного дефекта. Синдромальный спектр психоза исчерпывается, в основном, неврозоподобными, астеническими, субдепрессивными, атипичными гипоманиакальными, обсессивно-фобическими, психопатоподобными, деперсонализационными, обсессивно-фобическими, сенестопатическими, ипохондрическими, рудиментарными галлюцинаторными и отрывочными бредовыми

переживаниями круги продуктивных психопатологических синдромов по А.В.Снежевскому).

Структурно-динамическая специфика стержневых синдромов зависимости в значительной мере сохраняется. Течение такого варианта болезни высокопрогредиентное; психоорганические проявления личностного регресса выступают на передний план, заслоняя собой симптомы психического заболевания.

Обобщенно указанные структурно-синдромальные и динамические взаимосвязи эндогенных психозов и зависимости от психоактивных веществ можно представить в виде нижеприведенной схемы (см. **таблицу**).

Влияние на зависимость	Этап течения и синдромальный спектр эндогенного процесса		
	Приступ	Межприступный период	Стационарное состояние
Провоцирует абюзус	Протрагированный гебоидный Аффективный (субдепрессивный)	Завершение приступа и значительный регресс продуктивной симптоматики	Неглубокий психопатоподобный дефект
Типология зависимости	Гомогенная	Гетерогенная	Гетерогенная
Обрывает абюзус	Развернутый галлюцинаторно-параноидный	Завершение А/ протрагирован гебоидного Б/ аффективного приступов	Глубокий апатический дефект

Влияние хронической алкогольной и наркотической интоксикации на трансформацию клинической картины эндогенных психозов наиболее выпукло выступает при шизофрении. При массивных "полисубстантных" эксцессах с использованием высокотоксичных психоделических средств быстро формируется дефект личности с необратимыми признаками процессуального и органического слабоумия, когда у больных страдает не только осмысленная сознательная деятельность, но и распадаются механизмы автоматизированной деятельности.

Менее злокачественное влияние оказывает изолированный прием опиатов и/или алкоголя.

Для построения оптимальной терапевтической тактики у больных с коморбидными нарушениями обязательно дифференцированное использование медикаментов, способствующих коррекции общих патогенетических звеньев болезни зависимости и эндогенных психозов - дисбаланса моноаминергического метаболизма. К числу таких базовых средств относятся ненаркотические антагонисты опиатов (налоксон, налтрексон и их аналоги), (3-адреноблокаторы, нейролептики и антидепрессанты новых поколений с серотонинергической направленностью действия.

Глава 19. Возрастные особенности наркологических заболеваний

А. В. Надездкин

В последние десятилетия наблюдается существенное увеличение числа несовершеннолетних наркологических больных. Отмечается тенденция к расширению возрастного диапазона приобщения к потреблению одурманивающих веществ. Неблагоприятные социально-политические и экономические процессы в нашей стране вызвали массовые миграционные явления, резкие изменения привычного жизненного стереотипа у многих социальных групп. Нарастающие нервно-психические перегрузки привели к неизбежной дезадаптации не только молодежи, но и лиц пожилого возраста, что привело к росту заболеваемости наркологической патологией у пожилых людей и стариков.

Возрастные особенности течения наркологических заболеваний у несовершеннолетних

Педиатрия выделилась в самостоятельную область медицины примерно 100 лет тому назад, когда стало ясно, что болезни, встречающиеся у детей, качественно отличаются от таковых у взрослых, а частота заболеваний и реакции на них могут существенным образом меняться по мере роста ребенка. Вместе с тем, медицинская помощь несовершеннолетним нарко- и токсикоманам в настоящее время базируется на несколько устаревших представлениях, заимствованных из подходов к наркологической помощи взрослому населению. Фактически наблюдается "перенос" уже известных клинико-динамических закономерностей из "взрослой наркологии" на принципы и подходы к организации лечебной деятельности в отношении потребителей алкоголя и наркотиков детского и подросткового возраста. При этом зачастую игнорируются отличия клиники, течения, последствий наркологических заболеваний у детей и подростков.

Потребление психоактивных веществ среди несовершеннолетних, как достаточно массовое явление, больше свойственно среднему и старшему подростковому возрасту (13-17 лет), нежели более младшим возрастным группам (чем меньше возраст приобщения к психоактивным веществам, тем, по нашему мнению, в большей степени определяющими факторами являются: неблагополучие преморбидного фона, наличие сопутствующей психической патологии, выраженные явления микросоциальной дезадаптации, а не влияние субкультурально-средовых факторов) (А.В.Надездкин с соавт., 1998).

Структура потребления психоактивных веществ среди несовершеннолетних в течение последних лет претерпевает быстрые изменения. По данным клинического отделения детской и подростковой наркологии НИИ наркологии Минздрава России, 91 % из числа несовершеннолетних, обратившихся за стационарной наркологической помощью,

представлены больными героиновой наркоманией; значительно меньше было лиц, страдающих хроническим алкоголизмом, и еще меньше - потребителей психостимуляторов, летучих органических соединений и галлюциногенов.

На основании данных, приведенных нами, а также мнения большинства исследователей, наиболее актуальным заболеванием для детско-подростковой популяции нашей страны в настоящий момент является злоупотребление различными дериватами опия и, в частности, героином. Только в последние два года (1999-2000) наметились изменения в этой тенденции: увеличивается количество подростков, стационарированных по поводу злоупотребления алкоголем.

В предшествующих работах, посвященных подростковой наркомании, основной упор делался на групповую динамику приобщения к потреблению психоактивных веществ. Выделяются этапы этого процесса, однако без анализа собственно клинических данных (В.С.Битенский и соавтор., 1989). И.Н.Пятницкая (1994) в соответствующем разделе своей монографии достаточно подробно касается указанной темы, но без привязки к конкретной наркологической нозологии и терапевтических выводов.

Общими отличиями синдромологии наркологических заболеваний у несовершеннолетних от взрослых являются: нечеткость основных проявлений состояния химической зависимости; более высокий удельный вес так называемых непсихотических нарушений поведения, часто выступающих в качестве эквивалента того или иного наркологического синдрома; наличие специфических возрастных синдромов; быстрые темпы десоциализации; своеобразие трансформации личности под влиянием хронической интоксикации.

Потребление токсических и наркотических веществ подростками имеет ряд существенных особенностей, которые проявляются уже начиная с момента начала приобщения к одурманиванию (А.В.Надеждин с соавт., 2000)

Дисфункция родительской семьи является одним из важнейших факторов в этиологии и патогенезе состояний химической зависимости у несовершеннолетних. Социально-профессиональный статус родителей пациентов наркологического стационара для несовершеннолетних характеризовался тем, что большинство из них были заняты в сфере обслуживания (39,2%); на рабочих специальностях трудились 28,5%; безработные и потерявшие работу в результате сокращения штатов составили 24,7%, служащие - 4,1%, предприниматели и бизнесмены - 3,5%. Наблюдался высокий процент семей с нарушенной структурой (76,4%), которые распределялись следующим образом: 46,1% подростков воспитывались одним родителем, как правило, матерью, в 30,3% семей один из родителей был неродным (чаще всего отчим). Представляет интерес небольшая разница в численности подростков из полных (52,3%) и неполных (46,1%) семей, которая указывает на то, что наличие формально сохранной структуры семьи, по нашему мнению, в со-

временных условиях не является протектирующим фактором по отношению к развитию отклоняющихся форм поведения и наркологической патологии у детей и подростков. При изучении наследственного фона у больных подросткового возраста обращает на себя внимание наибольший процент наследственной отягощенности наркологическими и психическими заболеваниями. Отягощенность алкоголизмом по линии отца отмечена у 72,8% подростков. Алкоголизм по линии матери, сформировавшийся до рождения ребенка, встречался в 16% случаев. Число диагностированных психических расстройств (шизофрения, эпилепсия, пограничные психические нарушения) у родителей больных достигало 23,8%, что существенно выше, чем в популяции и у родителей пациентов, начавших употреблять наркотики после достижения совершеннолетия. В целом семейное окружение взрослых больных наркологическими заболеваниями характеризовалось более высокими социальными показателями, существенно меньшим количеством безработных родителей.

До знакомства с психоактивными веществами практически все подростки учились в средней школы, типичным для них являлись удовлетворительная и средняя успеваемость до 5-7 классов, посещение спортивных секций, кружков. На момент обследования более половины (68,9%) подростков были не заняты, не учились и не работали, имели неполное среднее образование; 8% прервали образование в 6-7, а 6,2% - в 4-5 классе средней школы. Учащиеся составляли 24,5%; из них многие находились на так называемом "домашнем обучении" или учились в вечерней школе и 6,6% были временно трудоустроены. У подростков, находившихся на лечении, значительно ниже был уровень образования и занятости, чем у здоровых лиц той же возрастной группы.

В ряде клинко-психопатологических исследований на основании изучения больших когорт пациентов показана значительная, а зачастую и ведущая роль индивидуально-типологических характеристик и личностных особенностей в развитии и становлении девиантного и деликвентного поведения, а затем - в развитии наркологических заболеваний (А.Е.Личко, В.С.Битенский, 1991; Н.Н.Иванец, Л.М.Савченко, 1996; Н.Н.Иванец, М.А.Винникова, 2000). В этой связи, при обследовании больных обращалось внимание на характерологические особенности личности, преобладающий общий рисунок поведения и формы реагирования на те или иные события. Квалификация типов личности проводилась на основе принципов клинко-онтогенетического подхода - учитывалась доминирующая симптоматика, так как наблюдаемый полиморфизм свойств личности у подростков обусловлен присоединением факкультативных и, зачастую, транзиторных пубертатных характерологических проявлений и форм реакций, таких, как оппозиционность, эмоциональная неустойчивость, ипохондричность и т.д.

В наркологической клинике среди несовершеннолетних крайне редко были представлены четко очерченные "ядерные" психопатологические типы. Корректно можно говорить о наличии определенных акценту-

ированных черт характера, которые под влиянием систематического потребления наркотиков подвергались определенного рода трансформации, - как вследствие непосредственного токсического воздействия вещества на мозг, особенностей психоактивного действия токсиканта, так и под влиянием формирования патологического паттерна социальной активности, направленной на обеспечение себя необходимым количеством ПАВ. Крайне редко, по нашим наблюдениям, отмечались личностные девиации, достигающие степени психопатии. Фактор наркотизации у несовершеннолетних скорее придавал структуре личности определенные а- и антисоциальные черты, приводил к объективному углублению и утяжелению собственно личностной патологии. Декомпенсация характерологической патологии в рамках клинической картины наркоманий и токсикомании обусловлена тем, что проявления синдрома химической зависимости, такие, как синдром патологического влечения, психопатологическая составляющая абстинентного синдрома, находятся в достаточно жесткой зависимости от типа и степени патологии личности (Н.Н.Иванец, М.А.Винникова, 2000) и литически нивелируются по мере редукции или купирования вышеуказанных расстройств.

В среде несовершеннолетних наркологических больных выявлено преобладание лиц с неустойчивыми, демонстративными и астено-невротическими чертами характера.

Для больных с неустойчивыми чертами характера (43,5%) было свойственно: слабоволие и неспособность противопоставить себя влиянию референтного окружения, затруднения при планировании и предвидении будущих событий, неустойчивое настроение, "летучесть интересов", жажда новых впечатлений, развлечений и удовольствий.

У 14,1 % больных наблюдались свойства личности с демонстративным (истерическим) радикалом. У этого контингента пациентов основными чертами были желание постоянно находиться в центре внимания, демонстративность поведения, повышенная внушаемость, эмоциональная неуравновешенность, лживость.

Меньше были представлены личности с возбудимыми чертами характера (10,8%), для которых присущи неадекватная взрывоподобная раздражительность со склонностью к жестокости, нестабильное настроение.

Наблюдалось 13 человек (10,7%) у которых отмечались черты повышенной физической и психической утомляемости, раздражительности, неустойчивого настроения, робости, впечатлительности, вазовегетативной лабильности, усиливающейся при физических нагрузках, нарушения сна, аппетита, отсутствие интереса к учебе, ипохондрические проявления, которые укладывались в астеноневротический тип личности.

Лица с эпилептоидными чертами характера встречались в 6,2% случаях; для таких больных были свойственны расстройства настроения по типу дисфории, мелочность, злопамятность, лицемерие, упрямство, стремление к лидерству.

В равной степени были представлены лица с эмоционально-лабильными и гипертимными чертами характера. У эмоционально-лабильных

(эмотивно-лабильных) субъектов (5,1 %) эмоциональная неустойчивость, изменчивость настроения по незначительным поводам является облигатной чертой характера. Подростки с гипертимными чертами (5,1%) были общительны, стремились к лидерству, не выносили ограничений, часто нарушали дисциплину, были непоследовательны, склонны к асоциальному поведению.

Шизоидный тип личности встречался редко - в 2,1%; возможно, это связано с тем, что типичные черты - замкнутость, невыразительность эмоций, различная степень проявления сниженной потребности в контактах, пассивность, склонность к резонерству и сверхценным увлечениям - не являются предрасполагающими к аддиктивному поведению. По данным А.Е.Личко (1977) у подростков с шизоидными чертами характера редко встречаются реакции группирования и асоциальное поведение, что отодвигает у них сроки начала наркотизации.

Мы также наблюдали пациентов (2,4%) с апатическими чертами характера: вялых, пассивных, бездеятельных, которые довольствуются случайным времяпровождением, объясняя свое состояние "скукой", "ленью", отсутствием интереса к чему-либо, даже к коммуникативным формам досуга, характерным для подросткового возраста, - что, по нашему мнению, и отличает эту группу больных от лиц с неустойчивыми чертами характера. Наибольший удельный вес больных лиц с неустойчивым, демонстративным (истерическим), астеноневротическим модусом реагирования можно интерпретировать с учетом феномена психического инфантилизма, понимаемого нами как достаточно универсальное и интегральное свойство личности, особенно для лиц подросткового возраста, вне жесткой "привязки" к определенному личностному типу.

В рамках научной дискуссии о роли тех или иных личностных радикалов в возникновении состояний химической зависимости неоднократно поднимался вопрос о психическом инфантилизме как значимом предикторе для наркологических заболеваний, и в литературе встречается достаточно большое количество данных, указывающих на присущую психофизическому инфантизму гедонистическую установку, которая способствует формированию аддиктивного поведения. По данным Г.К.Ушакова (1978) та или иная степень психической незрелости наиболее часто представлена именно в структуре астенических, истероидных, неустойчивых типов личности. Наличие психического инфантилизма способствует закреплению черт неустойчивости и демонстративности (В.В.Ковалев, 1995). Различными исследователями, работавшими в области возрастной психиатрии, инфантилизм как свойство личности или отдельных этапов ее развития понимается довольно неоднозначно: если научные интересы автора сосредоточены на детском и препубертатном возрастном периодах, то понятие психического инфантилизма является либо основой, либо облигатной составляющей для объяснения тех или иных отклонений в рамках пограничной психиатрии (В.В.Ковалев, 1995; Г.Е.Сухарева, 1997; Г.К.Ушаков, 1978); если же область научных исследований лежит в пределах пубертатного периода, то феноменологически схожие с инфантиль-

ными черты личности подростка получают название неустойчивых (А.Е.Личко, 1985), которые также рассматриваются в качестве достаточно универсального радикала, "ответственного" за большинство случаев девиантного поведения, включая и аддитивные его варианты. Данное противоречие представляется нам кажущимся и носит, по сути, терминологический характер, обусловленный различными проявлениями ретардированного или асинхронного развития на различных этапах взросления: то, что в детском возрасте проявляется "своей" поведенческой феноменологией, с началом пубертата, ввиду имманентной необходимости социализации, формирования "взрослых" паттернов поведения, искажается, огрубляется, приобретает большое социальное и даже криминальное значение и объективно трудно воспринимается как незрелость, "детскость" личностной структуры индивида; при этом психопатологическая основа как в детском, так и в подростковом возрасте остается одинаковой - незрелость целого ряда психических функций, то есть психической инфантилизм.

Характеристики личности тесно связаны с мотивами поведения и с побуждениями (влечениями, стремлениями, потребностями) (В.Г.Асеев, 1976; Б.Ф.Ломов, 1984; Т.А.Немчин, С.В.Цыцарев, 1989). Изучая инициальные мотивы потребления наркотических веществ у подростков, мы наблюдали в основном так называемые "личностные мотивы" (по В.Ю.Завьялову, 1986), связанные с удовлетворением любопытства, получением удовольствия, стремлением выйти из состояния скуки, "быть как все". Этот тип мотивации наиболее часто встречается у лиц с неразвитыми коммуникативными навыками, со склонностью к отношениям по типу подчинения, некритичностью при общении, "неспособностью строить независимую индивидуальную программу поведения" (Т.А.Немчин, С.В.Цыцарев, 1989), - что находится в соответствии с характеристиками установленных нами доминирующих личностных типов (неустойчивые, демонстративные, астеноневротические) и является отражением свойств психической незрелости (инфантилизма), практически универсальным радикалом личности подростка-наркомана, а, с другой стороны, может быть выведено из имманентных, присущих пубертатному периоду психологических черт реакций имитации, группирования, оппозиции и т.д.

На этапе приобщения к потреблению психоактивных веществ в 99% случаях отмечалось полисубстантное аддитивное поведение (по В.С.Битенскому и соавтор., 1989). Для большинства исследованных больных аддитивное поведение носило практически однотипный характер, т.е. знакомство с психоактивными веществами, как правило, с табаком, начиналось в возрасте 11-12 лет; первый опыт употребления алкоголя был в 13-14 лет; затем в 14-16 лет происходила первая проба наркотического вещества, чаще всего, из группы каннабиноидов. Так называемое "поисковое поведение" у некоторых больных дополнялось психостимуляторами, галлюциногенами, опиатами, с быстрым формированием соответствующей мононаркомании. Отсутствие сформиро-

ванных компонентов синдрома химической зависимости в рамках полисубстантного аддиктивного поведения, по всей видимости, можно объяснить быстротой смены психоактивных агентов и неодинаковой скоростью формирования различных форм "мононаркоманий", а сам термин "аддиктивное поведение" как этап в формировании частной формы наркологической патологии нуждается в отдельном клинико-методологическом анализе.

Клинико-наркологические отличия у несовершеннолетних по сравнению со взрослыми были достаточно существенными. На этапе первых проб наркотических и токсических веществ значительно чаще отмечалось длительное существование аверсивных реакций (рвоты, тошноты, головной боли и т.д.). Например, обычно побочное действие героина проходило после 10-15 и более эпизодов введения. Рвотный рефлекс на прием алкоголя и выраженность постинтоксикационной симптоматики у несовершеннолетних в инициальном периоде злоупотребления алкоголем нивелировались несколько позже, чем у лиц с первыми пробами алкоголя после 18-20 лет.

Характерной особенностью являлось более часто встречающиеся по сравнению со взрослыми "экстремальные" способы потребления психоактивных субстанций. (Как правило, несовершеннолетние практикуют изначально парентеральный (внутривенный) путь потребления героина, чаще всего по экономическим соображениям.)

Феномен групповой зависимости, характерный для подростков, по мнению ряда авторов, наблюдается не для всех психоактивных веществ; в частности, при потреблении героина он выражен в значительной степени меньше, чем при потреблении других видов психоактивных веществ; практически не удается четко проследить этот этап у героино-вых наркоманов, так как темпы становления психической, а затем и физической зависимости от героина достаточно высоки. Даже прекратив потребление наркотика на этапе перехода эпизодического приема в систематический, например, после распада наркоманической группы, ареста поставщиков наркотиков либо смены места жительства, подростки сообщают о наличии у себя периода невыраженного физического и психического дискомфорта, что свидетельствует уже об индивидуально формирующемся состоянии химической зависимости, вне связи с групповой психической зависимостью. Наркоманическая группа в этом случае выполняет функции не обеспечения психологического комфорта потребления, а лишь утилитарные - по "добыче" самого наркотического вещества, средств для его приобретения, обеспечения условий потребления. С другой стороны, известен феномен "групповой зависимости" у взрослых потребителей алкоголя, что свидетельствует о его недостаточной возрастной специфичности.

Интересен факт несколько иного переживания состояния героиновой (опийной) интоксикации у несовершеннолетних. Субъективное восприятие наркотизации у подростков существенно менее дифференцировано, чем у взрослых; причем эта тенденция усиливается от старшего пу-

бертатного возраста к младшему. Пациенты затрудняются в описании этапов интоксикации, оперируют обычно предельно общими категориями, не могут вычлениить, какие именно феномены оказываются самыми притягательными. В клинических проявлениях обращает на себя внимание длительное время сохраняющийся седативный эффект от приема дериватов опия. Описанная И.Н.Пятницкой стимулирующая и энергизирующая эйфория в полной мере нехарактерна в большинстве случаев для несовершеннолетних героиновых наркоманов при употреблении этого вещества в комфортных для них дозах. Отмеченная закономерность свойственна и для других психоактивных субстанций - чем меньше возраст, тем менее дифференцировано субъективное восприятие наркотизации.

Уровень толерантности к одурманивающим веществам у несовершеннолетних несколько ниже, чем у взрослых. Так, суточные дозы у подростков, страдающих героиновой наркоманией, в среднем оказываются ниже, чем у взрослых.

Важной особенностью является, как мы уже отмечали выше, незавершенность и "незрелость" синдромальных образований не только в интоксикации, но и в абстиненции. Для опийного (героинового) абстинентного синдрома у несовершеннолетних были характерны несколько редуцированные алгические феномены, а период острых сомато-вегетативных проявлений был короче. В поведении подростков при развитии сформированного героинового абстинентного синдрома в большей степени были представлены реакции астенического полюса, а эксплозивные реакции, если и возникали в этот период, то носили менее выраженный характер, чем у взрослых. Доминировали скорее импрессивные формы поведения: стремление вызвать жалость к себе путем демонстрации интенсивности абстинентных переживаний (больной со страдальческим выражением лица садился на корточки, раскачивался, потирая голени и бедра). Следует обратить внимание на специфику вегетативного реагирования в острый период абстинентного синдрома: крайне редко наблюдались выраженные реакции симпат-адреналового полюса в виде артериальной гипертензии, выраженного озноба и т.д.; скорее, наоборот, отмечалась тенденция к гипотоническим реакциям, что требует определенных корректив в традиционно применяемой терапии (Е.Ю.Тетенова, 2001). В частности, при лечении героинового синдрома отмены нецелесообразно применение клофелина - ввиду большей, чем у взрослых, частоты синкопальных реакций. Выявленные закономерности являются достаточно универсальными и характерными для синдрома отмены, вызванного различными психоактивными веществами; так, П.И.Сидоров, А.В.Митюхляев (1999) указывают на существенно более редуцированные проявления абстиненции у несовершеннолетних, страдающих алкоголизмом.

Этап постабстинентных расстройств у несовершеннолетних наркоманов знаменуется, как и у взрослых, экстацербацией патологического влечения в сочетании с разнообразными аффективными расстройствами,

которые характеризуются рядом особенностей в зависимости от возраста и преморбидных черт личности.

У подростков с неустойчивым типом личности в основном наблюдались поведенческие расстройства, которые были полностью комплементарны окружающей обстановке. В целом покладистые, они в условиях стационарного отделения достаточно легко подчинялись больничному режиму. Аффективные расстройства имели характер неглубоких колебаний настроения депрессивного полюса, ассоциированных с патологическим влечением к наркотику. После окончательной редукции сомато-вегетативных проявлений абстинентного синдрома эти больные навязчиво и стереотипно жаловались на скуку и невозможность найти себе занятие. Попытки вовлечь их в психотерапевтический процесс, как правило, наталкивались на предельную формальность в усвоении психотерапевтических установок.

Реже, по сравнению с взрослыми, в нашем клиническом материале встречались несовершеннолетние с ярко выраженными демонстративно-возбудимыми чертами и возбудимыми чертами. Возможно, это отражение общей тенденции в патоморфозе наркоманий: уменьшение в популяции наркоманов с возбудимыми и демонстративно-возбудимыми чертами (М.В. Демина, 1999). Причин такого положения вещей на наш взгляд несколько: на современном этапе развития общества в нашей стране потребление наркотиков уже не рассматривается как осознанный социальный протест, а скорее как конформное следование некоторым направлениям молодежной массовой культуры, в которые чаще рекрутируются лица с неустойчивыми и конформными чертами; этим личностям труднее противостоять неблагоприятным социальным условиям, чем личностям пусть с патологическими, но стеническими чертами характера; неустойчивые и конформные личности, как правило, оказываются более податливыми по отношению к информационной агрессии и манипулированию со стороны некоторых средств массовой информации.

Клиническое течение синдрома отмены и следующих за ним этапов воздержания у личностей с возбудимыми и демонстративно-возбудимыми чертами характера отличалось более бурным, но несколько более коротким течением абстиненции; дисфороподобные колебания аффекта были менее глубокими, чем у взрослых; в поведении доминировали негативистические и оппозиционные по отношению к персоналу тенденции: подростки активно проявляли недовольство режимом, часто провоцировали конфликты, но их агрессивность редко превышала вербальный уровень (А.В. Надеждин, 2001; А.В. Надеждин, Е.Ю. Тетенова, 2001). Давление на родителей и близких родственников у таких пациентов было более интенсивным и сопровождалось зачастую активным "шантажом" и угрозами. В качестве примера можно привести следующие их виды: угроза возобновить наркотизацию или потребления при выписке; угроза и, что существенно реже, имитация суицидальной активности; обещание близким родственникам физической расправы и

др. Этап постабстинентных расстройств проявляется выраженными аффективными нарушениями, основной составляющей которых является дисфороподобный фон настроения с тенденцией к преобладанию поведенческих расстройств над аффективными, - что сближает эти состояния с так называемыми "девиантными депрессивными эквивалентами", описанными в психиатрической литературе и характерными для подросткового возраста, когда под маской девиантного, а зачастую, делинквентного поведения кроется атипично протекающая депрессия. Влечение этими больными скрывается несколько реже; в ряде случаев для них характерно так называемое "идеологизированное" потребление наркотиков, которое представляется ими как система ценностей и взглядов, альтернативная антинаркотическим установкам. При наличии выраженного истерического компонента для таких больных свойственны более яркие протестные реакции, тенденция учитывать окружающую обстановку и играть какую-нибудь значимую роль, чаще всего - представителя криминального сообщества. Вместе с тем, подобные черты характера наиболее часто встречались у подростков, в прошлом уже находившихся в местах лишения свободы. В отличие от взрослых, подростки с преимущественно эксплозивными и истеро-эксплозивными чертами характера были все же более податливы влиянию режима отделения, с ними было легче установить конструктивное взаимодействие.

Больные с астено-невротическим типом реагирования предъявляли жалобы на слабость, разбитость, высказывали разнообразные ипохондрические опасения, просили "повторить анализы", "полечить печень" и т.д. Характерен был депрессивный вектор переживания патологического влечения к наркотикам, в сочетании с эмоциональной лабильностью вплоть до слабодушия.

Эпилептоидные личности представляли один из самых трудно курабельных контингентов наркологических больных - по причине устойчивой антисоциальности и склонности к лидерству среди несовершеннолетних пациентов наркологического отделения. От возбудимых личностей их отличали большая скрытность, лживость, способность к продуманному деструктивному по отношению к режиму стационара поведению.

Гипертимный тип среди потребителей наркотиков встречался редко, особенно в чистом виде. Как правило, это были представители тех групп, которые А.Е.Личко определил как гипертимно-неустойчивый и гипертимно-органический типы. Абстинентные расстройства у них протекали, как правило, существенно легче и короче; в большей степени были представлены демонстративные реакции. По минованию абстинентного синдрома у этого типа больных обращало на себя внимание наличие смешанного гипертимно-дисфорически-тревожного состояния, представлявшего собой, в определенной степени, проблему при курации этого контингента. Больные были активны, досаждали жалобами персоналу отделения и врачам. Легко раздражались; характерна была смена установок буквально в течение нескольких десятков минут - от горя-

чего желания избавиться от наркотиков до стремления немедленно покинуть отделение и наоборот. Режим отделения, замкнутое пространство становились для них главным испытанием. Охотно шли на сотрудничество с психологами, но, как правило, особенной последовательности при этом не проявляли. В целом при адекватной терапии и психокоррекции эта когорта больных была способна давать хорошие по качеству и длительности ремиссии.

Для эмотивно-лабильных пациентов были характерны слезливость, "регресс" психики, "детские реакции", импрессивные формы поведения. Как правило, они редко конфликтовали с персоналом отделения и с другими больными.

Шизоидные подростки отличались парадоксальностью поведения и установок, прогнозировать их поведение в условиях наркологического стационара достаточно затруднительно. Отмечается склонность к импульсивным поступкам без достаточной мотивации.

Апатические личности, как мы уже писали выше, характеризовались определенной "безликостью" и безынициативностью. Несмотря на "нормальное" поведение в отделении и достаточно слабую выраженность тех или иных проявлений синдрома отмены, качественных ремиссий у них не отмечалось.

В целом, анализируя динамику изменений личности у больных с началом наркотизации в подростковом возрасте, можно с уверенностью сказать, что неустойчивый радикал в понимании А.Е.Личко (гедонистические установки личности, тенденция к праздности, слабоволие и т.д.) в той или иной степени присутствует в клинической картине независимо от типологического содержания ядра личности. Причем неустойчивые черты зачастую наслаиваются на другие конституциональные особенности, затушевывают их и не дают проявиться иному типу личности, т.е. мы имеем дело с патохарактерологическим развитием личности по "типу амальгамирования". С другой стороны, известно, что в подростковом возрасте говорить об окончательном формировании психопатий считается преждевременным, так как биологическое созревание личности еще не закончено. Только в отдельных случаях: когда патология личности пациента тождественна таковой у одного из близких родственников; если, несмотря на одинаковое отношение родителей к детям, отмечается выраженное отличие поведения больного от других детей в семье; если поведение ребенка резко не соответствует "возрастной норме", и это несоответствие нельзя вывести из социальных условий его жизни, - можно предполагать наличие у подростка расстройства личности психопатического регистра (Weber, 1955, - цит. по Г.К.Ушакову, 1978).

Отдельно следует охарактеризовать синдром патологического влечения у несовершеннолетних, который, в отличие от взрослых, имеет тенденцию к определенной феноменологической незавершенности, меньшей степени осознаваемости и проявляется в основном поведенческим компонентом (стремление бывать в компании друзей, с которы-

ми потребляли героин; прогулки рядом с местами "добычи" наркотика ("ноги сами принесли"); согласие помочь купить героин при, казалось бы, чистосердечном намерении самому не потреблять; тенденция охотно поддерживать разговоры о потреблении наркотика), а выраженность его аффективного и идеаторного компонента в значительной степени меньше, чем у взрослых. Патологическое влечение в стационаре проявляется в виде "детского", зачастую нелепого поведения с инфантильными протестными реакциями типа "желания срочно выписаться, так как надо дома помогать по хозяйству матери, отдать долги, некому гулять с собакой" и т.д. (А.В.Надеждин, Е.Ю.Тетенова, С.Н.Авдеев, 2000).

При этом соблюдается известный принцип возрастной психиатрии: чем меньше возраст возникновения психических расстройств (в нашем случае - начала наркотизации), тем менее синдромально оформлены и дифференцированы основные проявления заболевания.

Начало потребления психоактивных веществ в пубертате (с 13 до 17 лет) совпадает с периодом интенсивных процессов социализации индивидуума, для которого характерно освоение профессиональных навыков, формирование коллективного мировоззрения, основ позитивной коммуникации. Пропущенный этап социализации - этап становления продуктивных групповых взаимоотношений - у больных героиновой наркоманией подростков формирует своеобразный личностный дефект, делая их, в отличие от взрослых, еще в меньшей степени способными к продуктивному взаимодействию даже в рамках анти- и асоциальных тенденций. По нашим наблюдениям, несовершеннолетние в редких случаях способны организовать действенные группы, оппозиционные больничному режиму отделения, предпочитают действовать по-одиночке и преимущественно непланово, друг друга индуцируя. Зависимость несовершеннолетних от близких родственников, естественно, существенно выше, как и степень подчиняемости им (Ж.Н.Стрельцова с соавт., 2000). Взрослые больные, даже если находятся в финансовой зависимости от членов своей семьи, оказываются более изощренными в плане манипулирования, убеждения и обмана их. Причем скорректировать порочные внутрисемейные отношения у взрослых существенно сложнее, чем у несовершеннолетних (за исключением случаев а- и антисоциальных семей).

Характер последствий длительной наркотизации также не одинаков при начале наркотизации в подростковом и взрослом возрасте. В первую очередь обращает на себя внимание отставание в росте и весе по сравнению со здоровыми сверстниками (А.В.Надеждин с соавт., 2000); кроме того, вступает в силу известный из клиники детской психиатрии закон Клерамбо: чем раньше (по возрасту) и массивнее оказывается токсическое воздействие, тем тяжелее его последствия (цит. по В.М.Блейхеру, 1984). Длительно текущая и начавшаяся в детском и раннем подростковом периоде химическая зависимость приводит к быстрому формированию апато-абулического синдрома. Его динамику достаточно просто проследить при длительном наблюдении за течением

наркомании у несовершеннолетних. Подросток постепенно, от госпитализации к госпитализации, становится все более и более безынициативным, меньше стремится к контакту с персоналом отделения, большую часть дня проводит в кровати. Свойственные ранее аффективные и поведенческие реакции теряют свою яркость и энергетику. Его роль в групповых психотерапевтических занятиях становится все менее заметной. При этом следует сказать, что инструментальные функции интеллекта при героиневой наркомании у подростков страдают в существенной степени больше, чем у взрослых, нарушается способность к абстрактному мышлению, снижаются показатели кратковременной памяти и т.д. По редукции острых абстинентных и постабстинентных расстройств фон настроения может приобретать даже эйфорический оттенок. Вопрос об обратимости указанных расстройств до настоящего времени остается дискуссионным. Ряд авторов, ссылаясь на пластичность детского организма, высказывают мнение о высокой степени вероятности регресса симптоматики в случае прекращения потребления ПАВ.

Особенности течения наркологических заболеваний у несовершеннолетних, высокая степень их социальной зависимости, большая представленность в статусе неустойчивых черт, предполагают следующие лечебно-организационные мероприятия:

1. Необходимость большей представленности в психотерапевтических программах для несовершеннолетних семейной терапии.
2. Целесообразность длительных, до 45-60 дней, курсов стационарного лечения.
3. Более широкое использование реабилитационных систем как "закрытого", так и "частично закрытого" типа.
4. Целесообразность привлечения к работе с несовершеннолетними традиционных религиозных конфессий.
5. Необходимость длительных курсов психофармакологического и психотерапевтического лечения на амбулаторном и стационарных этапах оказания помощи (А.В.Надеждин с соавт., 1998).
6. Введение в структуру реабилитационных программ элементов среднего и профессионального образования.
7. Рациональное трудоустройство подростков после проведения всего комплекса лечебных и реабилитационных мероприятий.

Возрастные особенности течения наркологических заболеваний лиц пожилого возраста и стариков

В современной литературе проблема наркологической патологии у лиц пожилого возраста освещена недостаточно. В нашем клиническом материале наркомании с началом заболевания у пожилых людей и стариков встречались редко; несколько больше было таких больных хроническим алкоголизмом, но в этом случае следует сказать о трудности разграничения перехода злоупотребления алкоголем в хронический алкоголизм от резкого усиления прогрессивности ранее малопродвинутой формы зависимости от алкоголя. Наблюдавшиеся нами единич-

ные клинические случаи развития героиновой наркомании после 60 лет следует рассматривать как экзотичные. В связи с незначительностью наблюдений данный материал не является репрезентативным и позволяет сделать только общие выводы о клинических особенностях течения наркологических заболеваний у пожилых людей.

Возраст обратного развития характеризуется достаточно интенсивными изменениями соматической и психической сферы. В литературе имеются многочисленные указания на специфичность проявлений тех или иных заболеваний у пожилых людей и стариков. Основными тенденциями изменений психики во второй половине жизни человека являются: нарастающая изоляция от окружающего мира; сужение поля социальной активности; нарастающие консервативно-охранительные тенденции в мировоззрении и поведении, обусловленные сужением адаптационных возможностей организма и все большей отягощенностью соматическими и неврологическими заболеваниями. Подобные изменения психики оказываются благоприятной почвой, особенно в условиях радикальных общественно-политических процессов, для развития различной социогенно обусловленной психической и наркологической патологии.

По мнению специалистов, для психической патологии возраста обратного развития характерны сходные с наблюдающимися у детей и подростков особенности развития психических заболеваний: рудиментарность, фрагментарность, относительная возрастная специфичность основных проявлений болезни. Существенным отличием клиники алкоголизма и наркоманий у геронтов является органическое "окрашивание" симптоматики. У исследованных нами больных героиновой наркоманией с возрастом начала заболевания после 60 лет в клинической картине синдрома отмены доминировали ундулирующая спутанность, эпизоды делириозного помрачения сознания, назойливость, некоторая "гротескность" в поведении в сочетании с неярко выраженными идеями преследования малого масштаба, "брюзжащая дисфория". Алгические феномены были существенным образом редуцированы, но протрагированы по сравнению с течением абстинентного синдрома у лиц зрелого возраста. Характерна была ипохондрическая фиксация на проявлениях абстинентного синдрома. Патологическое влечение в позднем возрасте редко проявляется выраженными психопатическими чертами и имеет "сенильную" окраску. Больные крайне назойливы, тревожны, хлопотливы, докучают персоналу и врачам многочисленными жалобами на свое соматическое состояние. Выраженная ипохондрическая фиксация свойственна больным пожилого возраста с ятрогенной наркоманией - с акцентом на то заболевание, по поводу которого были назначены наркотические анальгетики. Суточные дозы, как правило, были невысокими; особенно это касалось больных ятрогенной наркоманией. Длительное время после купирования острого периода абстиненции наблюдались выраженная истощаемость, дисмнестические расстройства, а в вечернее время - и амнестические эпизоды со спутанностью и единичными

конфабуляциями. Высокая отягощенность сердечно-сосудистой патологией делает этот контингент больных группой очень высокого риска развития соматических осложнений и требует обязательного контроля за ходом лечебного процесса со стороны врачей-интернистов, существенного ограничения применения нейролептических средств и антидепрессантов (особенно трициклических и обратимых ингибиторов моноаминоксидазы) и обязательной коррекции в процессе терапии имеющихся соматических заболеваний. Лечение опийной наркомании у лиц пожилого возраста лучше осуществлять в отделениях неотложной наркологической помощи или психосоматических отделениях.

Алкоголизму пожилых людей, по мнению В.Б.Альтшулера (1999), имеет тенденцию к относительно благоприятному течению, что несколько расходится с имеющимися у нас клиническими данными. Высокая степень отягощенности сомато-неврологической патологией, наличие атеросклеротического поражения сосудов головного мозга приводят к достаточно быстрой алкогольной деградации личности, что обуславливает утрату критичности и высокую степень анозогнозии. В последние время к этим неблагоприятным факторам присоединилась и алиментарная недостаточность, которая приводит к более выраженному токсическому поражению ЦНС при алкоголизме. Наряду с клиническими наблюдениями, в которых алкоголизм у пожилых людей действительно обладал митигированным течением (нарастающее соматическое неблагополучие выступало в качестве фактора, препятствующего алкоголизации, в случае относительно сохраненной критической способности индивида), в нашем материале были представлены случаи "галопирующего" течения алкоголизма у стариков. Нарастающая цереброваскулярная недостаточность в сочетании с токсическим действием алкоголя и алиментарной недостаточностью приводили к быстрому формированию корсаковского синдрома разной степени выраженности и, по сути, - к исходу хронического алкоголизма.

Особенности клиники и течения наркологических заболеваний у лиц пожилого возраста и стариков диктуют следующие лечебно-организационные мероприятия:

1. Необходимость постоянного контроля за соматическим и неврологическим состоянием больного, что достигается организацией адекватного сопровождения наркологического лечения врачами-интернистами.
2. Лечение неотложных наркологических состояний целесообразно проводить в отделениях психосоматического или реанимационного профиля.
3. Крайне осторожное использование нейролептических препаратов и некоторых антидепрессантов.
4. Необходимость привлечения к работе с пожилыми аддиктами специалистов социальной сферы и организации на амбулаторном этапе лечения не только медицинского, но и социального патронажа.

Литература

Список литературы к главе 2

1. Кошкина Е.А., Шамота А.З., Корчагина Г.А. и др. Методы изучения распространенности потребления психоактивных веществ среди различных групп населения (пособие для врачей психиатров-наркологов) - М. - 1997. - 82 с.
2. Кошкина Е.А., Вышинский К.В. Наркомания: Москва на фоне Европы //М.: "Симптом". - 2000.- № 13 (104). - 32 с.
3. Кошкина Е.А. Эпидемиология алкоголизма в России на современном этапе. // Психотерапия и психофармакотерапия. - 2001. - С. 3, 89-91.
4. Личко А.Е., Битенский В.С. Подростковая наркология. - Л.: Медицина. - 1991.-304 с.
5. Пятницкая И.Н. Наркомании. - М.: Медицина. - 1994. - 544 с.
6. Ураков И Г., Мирошниченко Л.Д. Современные тенденции в распространенности наркоманий в мире. - Медицина и здравоохранение. Серия "Формирование здорового образа жизни". - Вып. 1. - М - 1989 - 125 с.

Список литературы к главе 3

1. Альтшулер В.Б. Патологическое влечение к алкоголю. - М. - 1994
2. Анохина И.П.// Сб Проблемы алкоголизма. Вып 4. - М. - 1974 , - С. 90-100.
3. Анохина И.П , Коган Б М //Токсикология - 1984.-Т.13.-С. 151-178.
4. Анохина И.П.// Вестник АМН. - 1988. - С. 21-28.
5. Анохина И П , Векшина Н.Л., Веретинская А.Г.//Ж. невроп. и психиатрии им. С.С.Корсакова.-1997.-Т. 97-№ 12-С 83-88.
6. Анохина И.П., Векшина Н Л , Веретинская А.Г., Васильева Г.Н.// Ж. нейрохимии - 1999.-Т.16-№4.-С 294-297.
7. Анохина И.П.// Лекции по наркологии. - М. - 2001. - С. 13-32.
8. Иванец Н Н //Лекции по наркологии. - М - 2001. - С. 6-12.
9. Козлов А.А. Дисс. канд мед наук - М. - 1999.
10. Dispelling the Myths About Addictions. - NAP- Wash., 1997.
11. Heinz, Schmidt K. et al.//European Neuropsychopharmacology.- 1995.-V. 5, № 3. - P 395.
12. Schildkraunt J.// Am. J. Psychiatry. - 1965.- V. 122. - P. 509-522.
13. Schildkraunt J.// Am. J Psychiatry. - 1973.-V. 130. - P. 595-698.
14. Van Praag H // Prog Brain Res.- 1986 -V. 65. - P. 59-71.
15. Van Praag H. et al.// Br. Psychiatry.- 1990.-V. 157.- P. 723-734.

Список литературы к главе 4

1. Головки А.И., Коноплин Д.А., Некрасов Ю.А. и соавт.// Нейрохимия - 2000. - Т. 17. -№ 1.-С. 3-12.
2. Зайцев СВ., Ярыгин К.Н., Варфоломеев С.Д. Наркомания. Нейропептид-морфиновые рецепторы - М : Изд-во МГУ, 1993. - 256 с.
3. Морозов С Г., Гнеденко Б.Б., Панченко Л.Ф. и др.// Нейрохимия. -1996. -Т. 13. - №. 2.-С. 98-102.
4. Панченко Л.Ф. , Лурье Е.Ю., Соловьева А.Г. и др.// Вопросы наркологии. -1994. - № 4. -С. 60-65.

- 5 Панченко Л.Ф., Морозов С.Г., Сокур М.И. // Вопросы наркологии. - 1995. - № 4. - С. 45-48
- 6 Панченко Л.Ф., Морозов С.Г., Гнеденко Б.Б. // Вопросы наркологии. - 1996. - № 1. - С. 60-65
- 7 Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. // Рецепторы. - Москва-Волгоград: Семь ветров, 1999. - С. 446-478
- 8 Шимановский Н.Л., Гуревич К.Г. // Нейрохимия. - 2000. - Т. 17. - № 4. - С. 259-266.
- 9 Bonn L.M., Galnetdinov R.R., Lin F.T. et al. // Nature. - 2000. - V. 408. - N. 6813. - P. 720-723
- 10 Chen X., Marrero H.G., Murphy R. et al. // Prot. Natl. Acad. Sci. USA. - 2000. - V. 97. - N. 26. - P. 14692-14696.
- 11 Fukunaga Y., Kishioka S. // J. J. Pharmacol. - 2000. - V. 82. - N. 3. - P. 175-180.
- 12 Herak-Kramberger C.M., Sabolic I. // Toxicology. - 2001. - V. 156. - N. 1-2. - P. 139-147.
- 13 LaForge K.S., Yferov V., Kreek M.J. // Eur. J. Pharmacol. - 2000. - V. 410. - N. 2-3. - P. 249-268
- 14 Liu J.G., Liao X.P., Gong Z.H., Qin B.Y. // Eur. J. Pharmacol. - 1999. - V. 373. - N. 2-3. - P. 233-239.
- 15 Schmidt P., Schmolke C., Musshoff F. et al. // Forensic Sci. - 2001. - V. 115. - N. 3. - P. 219-229
- 16 Town T., Schinka J., Tan J., Mullan M. // Eur. J. Pharmacol. - 2000. - V. 410. - N. 2-3. - P. 243-248
- 17 Williams J.T., Chistie M.J., Manzoni O. // Physiol. Rev. - 2001. - V. 81. - N. 1. - P. 299-343.
- 18 Zhu H., Jang C.G., Ma T. et al. // Eur. J. Pharmacol. - 1999. - V. 365. - N. 1. - P. 47-54

Список литературы к главе 5

1. Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э. // Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов. - Санкт-Петербург: Невский диалект. - 2000. - 295 с
2. Головкин А.И., Конопкин Д.А., Некрасов А.Н. и др. // Нейрохимия. - 2000. - Т. 17. - № 1. - С. 3-12.
3. Долматова Л.С., Иванец Т.А. // Вопр. наркол. - 1993. - № 3. - С. 38-41
4. Егоров В.Ф., Кошкина Е.А., Гречаная Т.Б. // Вопр. наркол. - 1996. - № 2. - С. 67-73
5. Еремин С.К., Изотов Б.Н., Веселовская Н.В. // Анализ наркотических средств. - М. Мысль. - 1993. - 259 с.
6. Катюхин В.Н., Кондакова Е.В. // Клин. мед. - 1999. - Т. 77. - № 7. - С. 36-39
7. Козловский А.В., Лелевич В.В., Виницкая А.Г. и др. // Вопр. наркол. - 1999. - № 1. - С. 79-84.
8. Крылов Б.В., Дербенев А.В., Подзорова С.А. и др. // Росс. физиол. ж. - 1999. - Т. 85. - № 2. - С. 225-236.
9. Кудрин А.Н. // Фармакология. - М.: Медицина. - 1991. - 495 с.
10. Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. // Клиническая фармакология. - М.: Медицина. - 1993. - Т. 2. - 669 с.
11. Оленко Е.С., Скворцов Ю.И., Панченко Л.Ф. // Вопр. наркол. - 2001. - № 2. - С. 65-75.
12. Панченко Л.Ф., Пирожков С.В., Немоловский Т.Н. и др. // Вопр. наркол. - 1998. - № 1. - С. 50-53.

литература

- 13 Соловьева А.Г. Изменение обмена липидов и перекисное окисление липидов при острой и хронической интоксикации морфином и промедолом: Автореф. дисс. - канд.биол.наук. - М. - 1995. - 20 с.
- 14 Akil H., Owens G., Gutstein H. et al. // Drug Alcohol Depend. - 1998. - V. 51. - P. 127-140
- 15 Brodsky M., Elliott K., Hyansky A., Inturrisi C.E. // Brain Res. Bull. - 1995. - V. 38 - P. 135-141.
- 16 Donaldson L.F., Hanley M.R., Villablanca A.C. // Trends Pharmacol. Sci. - 1997. - V. 18. - P. 171-181.
- 17 Henfelder A.E., Bahn R.S. // Clin exp. Immunol. - 1993. - V. 92. - P. 296-299.
- 18 Lee A.Y.-S. // Int J. Cardiology - 1990. - V. 27 - P. 145-151.
- 19 Martin S., Manzanares J., Corchero J. et al. // Brain Res - 1999. - V. 821. - P. 350-355
- 20 Marshall F.H., Barnes J., Hughes G.N. et al. // J Neurochem. - 1991. - V. 56. - P. 917-926
21. Nahas G., Frick H.C. // Neurotoxicology. - 1986. - V. 7 - P. 381-396.
22. Nie X., Zongyao W., Lixin H. et al. // Biorheology. - 1999. - V. 36. - P. 37*10.
23. Oster A.G. // Med. J. Aust. - 1977. - V. 1 - P. 497-499.
24. Ramkumar V., El-Fakahang E.E. // Eur J Pharmacol - 1988 - V. 146. - P. 73-83.
25. Recommended methods for testing opium \ crude morphine - New York, United Nations. - 1987 - 23 p.
- 26 Self D.W., Terwilliger R.L., Nestler E.J., Stein L. // J. Neurosci - 1994. - V. 14 - P. 6239-6247
- 27 Singh V.K., Bajpai K., Biswas S. et al. // Neuroimmunomodulation - 1997. - V. 4 - P. 285-297
- 28 Terwilliger R.L., Beitner - Johnson D., Sevarino K.A. et al. // Brain Res. - 1991 - V. 548 - P. 100-110
- 29 Zetterman R.K., Sorvell M.F. // Gastroenterology - 1981. - V. 81. - P. 616-624.
- 30 Wilson J., Little H.J. // Pharmacol Biochem. Behav. - 1998 - V. 59. - P. 967-973.
31. Wong C.S., Cherng C.H., Zuk H. et al. // Eur. J. Pharmacol - 1996. - V. 297. - P. 27-33.

Список литературы к главе 6

- 1 Билибин Д.П., Дворников В.Е. Патофизиология алкогольной болезни и наркоманий. Москва, Университет дружбы народов. 1990. 104 с.
- 2 Косенко Е. А., Каминский Ю.Г. Углеводный обмен, печень и алкоголь. - Пущине - 1988. - 148 с.
3. Ливанов Г.А., Бонитенко Е.Ю., Калмансон М.Л., Бучко В.М. // Злоупотребление алкоголем в России и здоровье населения. Острые отравления этиловым алкоголем и его суррогатами. Соматическая патология при хронической алкогольной интоксикации. - М. - РАОЗ. 2000. - С. 62-106.
- 4 Лужников Е.А. // Злоупотребление алкоголем в России и здоровье населения. Острые отравления этиловым алкоголем и его суррогатами. Соматическая патология при хронической алкогольной интоксикации. - М. - РАОЗ. 2000. - С. 53-61
5. Нужный В.П. // Вопр. наркологии. - 1995. - № 3. - С. 65-74.
6. Нужный В.П., Тезиков Е.Б., Успенский А.Е. // Вопр. наркологии. - 1995. - № 2. - С. 51-59.

7. Островский Ю.М., Сатановская В.И., Садовник М.Н. Биологический компонент в генезисе алкоголизма - Минск. Наука и техника. 1986. - 95 с.
8. Угрюмов А.И., Беляева Н.Ю., Тихонова Г.Н. и соавт. // Архив патологии - 1986 - т. 68, вып. 10 - С. 14-21
9. Успенский А.Е. Токсикологическая характеристика этанола. - Итоги науки и техники. Сер. Токсикол. - ВИНТИ. - М., 1984. - Т. 13. - С. 6-56

Список литературы к главе 7

1. Гамалея Н.Б. Особенности гуморального иммунитета у больных наркоманиями // Вопросы наркологии - 1990 - № 2 - С. 15-19
2. Гамалея Н.Б. Иммунологическая диагностика опийной наркомании и ее осложнений // Вопросы наркологии - 1995. - № 2 - С. 36-44.
3. Гамалея Н.Б., Даренский И.Д., Горшкова Е.П., Мондрус К.А. Иммунологический и нейротропный эффекты тактивина при лечении больных алкоголизмом // Вопросы наркологии - 1994. - № 1. - С. 54-59
4. Гамалея Н.Б., Кузьмина Т.И., Небаракова Т.П., Шимановская Л.С. Влияние временных параметров на уровень антител к ацетальдегидному аддукту сывороточного альбумина человека у больных алкоголизмом // Вопросы наркологии. - 2000 - № 2 - С. 45-53.
5. Гамалея Н.Б., Кузьмина Т.И., Шимановская Л.С. и др. Диагностика хронической алкогольной интоксикации с помощью иммуноферментного анализа // Вопросы наркологии - 1997 - № 4 - С. 53-63.
6. Гамалея Н.Б., Кузьмина Т.И., Шимановская Л.С. и др. Влияние различных методов учета результатов иммуноферментного анализа на эффективность иммунодиагностики алкогольной интоксикации. // Вопросы наркологии - 1999 - № 4 - С. 38-42
7. Гамалея Н.Б., Ульянова Л.И., Даренский И.Д. и др. Нарушения в системе клеточного иммунитета у больных алкоголизмом и перспективы их коррекции с помощью иммуномодулятора тактивина // Вопросы наркологии - 2000 - № 4 - С. 54-60.
8. Гамалея Н.Б., Ульянова Л.И., Климова С.Н., Даренский И.Д. и др. Особенности клеточного и гуморального иммунитета у больных алкоголизмом в абстинентном состоянии и в ремиссии. // Вопросы наркологии. - 1994. - № 3. - С. 45-48
9. Гамалея Н.Б., Чичкан Е.А., Климова С.Н. Плазмаферез в комплексном лечении опийной абстиненции: иммунологические маркеры целесообразности его использования // Вопросы наркологии - 1995 - № 3 - С. 23-27.
10. Головкин А.И., Конопкин Д.А., Некрасов Ю.А. и соавт. Нейрохимия опийной наркомании // Нейрохимия. - 2000 - том. - 17 - С. 3-12.
11. Земсков В.М., Земсков А.М. Принципы дифференцированной иммунокоррекции // Иммунология - 1996. - № 3 - С. 4-6.
12. Зозуля А.А., Пшеничкин С.Ф. Опиоиды и иммунитет // Итоги науки и техники Иммунология, том 25 - М., 1990. - С. 48-121.
13. Иванец Н.Н., Панченко Л.Ф., Наумова Т.А., Надеждин А.В., Степаненко Р.Н., Детенев Е.Ю. Средство для лечения наркомании. - Патент на изобретение РФ № 2162330, 2001
14. Ковалев И.Е., Полевая О.Ю. Биохимические основы иммунитета к низкомолекулярным соединениям. - М., Наука. - 1985 - 303 с.

- 15 Ковалев И.Е., Томилин В.А. Ферментативный синтез и иммунохимическая характеристика конъюгированных антигенов морфин-белок // Фармакол и токсикол. - 1989 - №3 - С. 62-66.
- 16 Панченко Л.Ф., Морозов С.Г., Сокур М.И., Дородных Т.Ю. Уровень аутоантител к антигенам нервной ткани при опийной наркомании. // Вопросы наркологии. - 1995. - № 4 - С. 45-47.
- 17 Панченко Л.Ф., Надеждин А.В., Наумова Т.А., Тетенева Е.Ю. Роль неопиоидных тетрагидроизохинолиновых опиоидов в патогенезе болезней зависимости. // Тезисы докл. XIII Всероссийского съезда психиатров. - М., 2000 - С. 259.
- 18 Панченко Л.Ф., Надеждин А.В., Пирожков С.В. и др. Клинико-биохимическое исследование антиоксидантной эффективности препарата эйковит у несовершеннолетних больных героиновой наркоманией. // Вопросы наркологии. - 2000. - №2. - С. 27-32.
- 19 Панченко Л.Ф., Пирожков С.В., Соловьева А.Г. Антиоксидантные системы и перекисное окисление липидов при наркотической интоксикации // Вопросы наркологии. - 1995. - № 2 - С. 32-36
- 20 Плсцитый К.Д., Давыдова Т.В. Влияние алкоголя, наркотиков и табакокурения на иммунную систему. // Итоги науки и техники: Серия Иммунология. - М.: ВИНТИ. - 1989. - 133 с
- 21 Полевая О.Ю., Самсонов В.А., Мягкова М.А. и др. Иммуноглобулины, связывающие опиоидные пептиды, у больных атопическим дерматитом и опийной наркоманией. // Иммунология. - 1991. - № 2. - С. 42-44.
- 22 Bhargava HN. Opioid peptides, receptors, and immune function. // NIDA Res. Monogr. - 1990 - Vol. 96 - P. 220-233
- 23 Clot P., Albano E., Eliasson E. et al.: Cytochrome P4502E1 hydroxyethyl radical adducts as the major antigen in antibody formation among alcoholics. // Gastroenterology - 1996 - Vol. 110 - P. 206-216.
- 24 Cook R.T. Alcohol abuse, alcoholism, and damage to the immune system-A review // Alcohol. Clin. Exp. Res. - 1998 - Vol. 22 - P. 1927-1942.
- 25 Dettmeyer R., Stojanovski G., Madea B. Pathogenesis of heroin - associated glomerulonephritis. Correlation between the inflammatory activity and renal deposits of immunoglobulin and complement? // Forensic Sci. Int. - 2000 - Vol. 113 - P. 227-231
- 26 Gamalcy N., Tronnikov S., Ulyanova L., Klimova S., Dmitrieva I. // Addiction Biology - 1996 - Vol. 1 - P. 437-445.
- 27 Harcombe A.A., Ramsay L., Kenna J.G. et al. Circulating antibodies to cardiac protein-acetaldehyde adducts in alcoholic heart muscle disease // Clinical Science. - 1995. - Vol. 88 - P. 263-268.
- 28 Madden J.J., Whaley W.L., Ketelsen D. Opiate binding site in the cellular immune system: expression and regulation. // J. Neuroimmunology - 1998 - Vol. 83 - P. 57-62.
- 29 Peterson J.D., Vasquez K., Waltenbaugh C. Interleukin-12 therapy restores cell-mediated immunity in ethanol-consuming mice // Alcohol Clin. Exp. Res. - 1998 - Vol. 22. (1) - P. 245-251
- 30 Tennant F. Hepatitis C, B, D, and A - contrasting features and liver function abnormalities in heroin addicts. // J. Addict. Dis. - 2001 - Vol. 20. - P. 9-17.
- 31 Waltenbaugh C., Vasquez K., Peterson J.D. Alcohol consumption alters antigen-specific Th1 responses: mechanisms of deficit and repair. // Alcohol Clin. Exp. Res. - 1998. - Vol. 22(5 Suppl) - P. 220S-223S

32. Worrall S, Jersey J., Shanley B C , Wilce P.A. Antibodies against acetaldehyde-modified epitopes: presence in alcoholic, non-alcoholic liver disease and control subjects // Alcohol and Alcoholism. - 1990 - Vol. 25. - P. 509-517.
33. Yokoyama H., Ishii H., Nagata Sh et al Experimental hepatitis induced by ethanol after immunization with acetaldehyde adducts // Hepatology - 1993. - Vol 17 - P. 14-19.

Список литературы к главе 8

1. Анохин П.К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса - М : Медицина - 1968.-547 с.
2. Анохина И П , Коган Б.М // Ж. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 1975.- В.12. -С.1874-1883.
3. Арзуманов Ю.Л. // Вопросы наркологии. - 1996 - №2. - С.59.
4. Арзуманов Ю.Л., Абакумова А А , Шостакович Г.С. и др. // Юбилейный сборник ГНЦ судебной психиатрии, история и современность. - 1996. - С 248-250.
5. Бадалян Л.С , Соловов А В , Авакян ГА и др // Вопросы наркологии - 1990. - №1. -С.26-30.
6. Костандов Э.А. Функциональная асимметрия полушарий и неосознаваемое восприятие. - М.: Наука. - 1983 - 170 с
7. Никель Б , Зайдель Г., Хаас Д. // Сб Биологические и медицинские аспекты алкоголизма (материалы симп.) /Под ред Морозова Г.В. -1984. - С.89-92.
8. Судаков С К Вестник РАМН 1997. -№2. -С 52-56
9. Aalto J , Kiinmaa K., // In: Advances in biomedical alcohol research (Ed . K. Lindros, R. Jikahri) - Oxford: Pergamon Press - 1987. - P.313-318.
10. Arzumanov J. // Alcohol and alcoholism. V Congress biomedical sciences of alcoholism -German, 1996.
11. Begleiter H , Porjesz B, Tenner M.//Wicn Z Suchtforschung. - 1981 -V2 -P3-6
12. Begleiter H., Porjesz B., Chou C L.//Science -1981.-V.211 -N4486 -PI064-I067
13. Davis H. // Science - 1964 - V.145.- P.182-183
14. Jewett D L. Williston J.S //Brain. - 1971-V 94. - P 681-696.
15. Pfefferbaum A., Horvath T, Roth W. // EEC - 1983 - V.47 - P.637-647.
16. Sutton S. et al//Science - 1965. - V. 150. - P 187-1188

Список литературы к главе 9

1. Анохин К.В., Шамакина И.Ю., Крылова О.Ю.//Вопр наркол. - 1993. - №2 - С. 48-51.
2. Анохина И.П., Векшина Н.Л , Дроздов А З и др.//Вопр. наркол.-1993. - №2 - С. 29-36.
3. Ванюков М.М , Москаленко В.Д., Коган Б М.//Молекулярная генетика, микробиол. и вирусол. - 1987. - № 4. - С. 3-8
4. Москаленко В.Д./ЛЭопр. наркол. - 1993. - № 3. - С 82-88
5. Москаленко В.Д., Ванюков М.М. Алкоголизм и генетика-Обз. инф. ВНИИМИ Медицина и здравоохр. Серия: Мед. генетика и иммунология. - М. - 1988. - 73 с.
6. Москаленко В Д., Ванюков М.М., Соловьева З.В. и др. // Тр. II Всесоюз. Съезда медиц. генетиков. Алма-Ата, 4-6 декабря 1990 г. - М., 1990. - С.305.

- 7 Полтавец В. И. Наследственные и средовые факторы в возникновении алкоголизма: Автореф. дисс. докт. мед наук. - Днепропетровск, 1987 - 33 с.
- 8 Серейский М.Я.//Труды психиатрической клиники 1 Московского государственного университета - М. - 1925 - Вып. I. - С 22-53.
9. Сорокина Т.Т.//Алкоголизм и наследственность. Матер. Междунар симп., Ленинград, 1986. - Л, 1987.- С. 138-144.
10. Agarwal D. P., Goedde H.W. Genetic des Alkoholismus.//In: Psychiatry der Gegenwart, Band 3 Abhängigkeit und Sucht. Herausgegeben von K.P.Kisker, H. Lauter, G.-E. Meyer, C.Muller, T. Stromgren - Springer-Verlag Berlin Heidelberg.- 1987 - S. 129-142
- 11 Anokhina I., Ovchinnikova L., Druzina E et al//J. Addiction Biology. - 1999 - V. 4 - N 4 - P. 399-404.
12. Ball D M., Murray R.M.//Brit Med. Bull. - 1994. - Vol.50, N 1 - P. 18-35
- 13 Begleiter H. and COGA collab.//Abstr. 5th World Congr. Psychiat. Gene!.-Santa Fe, N.M.-Oct. 19-23,1997.-P.573
- 14 Blum K., Noble E.P., Sheridan P.J. et al //JAMA - 1990.-Vol.263, N 15.- P 2055-2060
- 15 Cadoret R., Cane C., Crove W.//Arch. Gen. Psychiatry - 1981 - Vol 38. - P. 861-868
- 16 Cadoret R.J., Gath A. Inheritance of alcoholism in adoptees//Brit J Psychiatry-1978,- Vol.132 -P 252-258.
17. Cotton NS. 111 Stud. Alcohol - 1979 - Vol 40, N 1. - P89-116
18. Crabbe J.C.//Alcoholism: Clin. Exp. Res. -1989. -Vol. 13, N 1 -P 120 - 127.
19. Gelertner J., Goldman D., Risch N //JAMA - 1993 -Vol 269.-P 1673-1677
20. Goodwin D.W. Is alcoholism hereditary? 2nd ed - New York: Ballantine Books - 1988 - 260 p
21. Hesselbrock V., Stabenau J., Hesselbrock M. et al //Progr. Neuro-psychopharm. Biol. Psychiat. - 1983. - Vol. 6. - P 607-614.
22. Hopper J.L.//Drug and Alcohol Review-1994.-Vol 13. - P. 375-384
23. Korler M., Cohen H., Segman R.//Mol. Psychiatry - 1997. - N 2. - P 251-254.
24. Hrubec Z., Omen G. S. //Alcohol Clin. Exp. Res.-1981 - Vol 5 -P 207-215
25. Heath A.C., Meyer J.M., Martin N.//In.. Genetics and Biology of Alcoholism.- Ed by C.R.Cloninger, H. Begleiter - Gold Spring. Harbor Laboratory Press. - 1990 -P 3-14
26. Kaij L. Alcoholism in twins. Stockholm: Almqvist and Wikell. - 1960 - 144 p.
27. Kendler K.S., Prescott C.A.//Am. J. Psychiatry - 1999 - Vol 156, N 2.-P 223-228.
28. Maddux J.F., Desmond D.P. // Am J. Drug Alcohol Abuse - 1989 - Vol 15, N 2 - P. 117-134.
29. Maes H.H., Woodard C.E., Murelle L. et al. //J. Stud. Alcohol - 1999-Vol 60, N May - P. 293-305.
30. Miller N., Szuzucki D., Gibbson R., Kakuma T.//Alcohol Treat. Quart. - 1993 - Vol 10.- N 1-2. - P. 77-93.
31. Maier W.//Z. Klin. Psychol.- 1995 - Vol.24, N 2. - S. 147-158.
32. Persico A.M.//Alcoholism.-1996 -Vol 8 - N3 -P 177-184.
33. Pickens R.W., Preston K.I., Jonson E.OV/Probl. Drug Depend.- 1996. - Pap 58th Annu. Sci. Meet. Coll. Probl. Drug Depend. Rockville (Md) - 1997. - P 274
34. Pickens R.W., Svikiel D.S., et al. //Arch. Gen. Psychiat. - 1991. - Vol. 48 -P 19-28

- 35 Van den Bree M, Johnson E, LaBuda M et al. // Probl. Drug Depend. - 1996. - Pap. 58th Annu. Sci. Meet. Coll. Probl. Drug Depend. - Rockville (Md). - 1997. - P. 270.

Список литературы к главе 10

1. Еникеева Д. Д. Преморбидные особенности личности больных с малопрогредиентным вариантом течения алкоголизма // Пятый Всероссийский съезд невропатологов и психиатров - М., 1985 т. 2. -- С. 51-53
2. Ибатов А. Н., Бажин А. А. Особенности хронического алкоголизма у больных с сензитивным преморбидом // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова - 1991. №2 С 61-64
3. Иванец Н. Н. и соавт. **ИЖ** невропатол и психиатр им. С.С.Корсакова - 1977 №2 С 237.
4. Иванец Н. Н. О роли личностного фактора при хроническом алкоголизме // Вопросы психопатологии. - 1980 вып. 8. С. 54 - 56
5. Иванец Н. Н. Значение конституционально-биологических факторов для формирования различных клинических вариантов алкоголизма // Алкоголизм и наследственность. - М., 1987. С. 72-76
6. Иванец Н. Н. Актуальные проблемы алкоголизма // Вопросы наркологии 1988 №1 С 3-7
7. Иванец Н. Н., Винникова М. А. Героиновая наркомания (постабстинентное состояние, клиника и лечение) М. издательство Медпрактика, 2000
8. Кокорина Н. П. и др. Влияние преморбидных черт личности на формирование систематического пьянства и раннюю реабилитацию лиц, страдающих хроническим алкоголизмом // Клинические и социальные вопросы реабилитации психически больных. - Ижевск, 1981 С. 210-213
9. Котлубай В. П. Клиника и течение хронического алкоголизма у лиц с неустойчивыми чертами характера в преморбиде // Вопросы патогенеза, клиники и лечения алкогольных заболеваний - М., 1984 С. 33-36
10. Личко А. Е. Наркотизм (употребление наркотиков) и подростковая наркомания. Психопатия и акцентуации характера у подростков - Л., 1977
11. Небаракова Т. П. Клиника и лечение хронического алкоголизма у лиц с преморбидными чертами характера астенического круга: Дис. м. н. - М., 1977
12. Небогатов Г. А. Особенности течения и профилактики люцидного алкоголизма у лиц с синтонной акцентуацией характера // Проблемы наркологии - М., 1989 С. 106-107.
13. Новиков Е. М. Клиника и лечение хронического алкоголизма у лиц с преморбидными характерологическими чертами истерического круга: Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. - М., 1978
14. Овсепян С. А. Формы злоупотребления спиртными напитками при алкоголизме (клинические, терапевтические аспекты): Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук - М., 1985
15. Рукосуев А. И., Бобров А. Е. О дифференциации типов зависимости от алкоголя, (личностный аспект) // Клинико-эпидемиологические вопросы психиатрии. - М., 1982 С. 98-101.
16. Таривердиева К. Т. Изучение корреляций между структурой личностной предрасположенности и вариантами течения // Вопросы психоневрологии. - Баку, 1982. вып. 9 С. 280-282.

- 17 Трубочанинова О. Н. Хронический алкоголизм у больных с преморбидными чертами характера стенического круга (клиника и терапия): Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. - М., 1983

Список литературы к главе 11

1. Москаленко В.Д., Ванюков М.М. Алкоголизм и генетика //Обз. инф. ВНИИМИ Медицина и здравоохранение Серия: Мед. генетика и иммунология. - М., 1988 - 73 с
2. Москаленко В.Д. Предсказуем ли алкоголизм? Способы распознавания и устранения факторов риска //Обз. инф. Медицина и здравоохранение НПО «Союзмедицинформ.» - М., 1991 - 67 с
3. Сорокина Т.Т. Генетические биохимические маркеры в оценке редрасположенности к алкоголизму // Алкоголизм и наследственность: Материалы междунар. симп. - Л., 1986 - М., 1987. - С. 138-144
4. Reich T., Cloninger C.R., Van Eerdewegh P. et al. Secular trends in the familial transmission of alcoholism //Alcoholism- Clin. exp. Res. - 1988. - Vol.12 - P 458-464.

Список литературы к главе 12

1. Дмитриева Т.Б., Игонин А.Л., Клименко Т.В. и др. Злоупотребление психоактивными веществами (общая и судебно-психиатрическая практика) - Москва: ГНЦ СиСП им. В.П. Сербского. - 2000. - 300 с
2. Клиническая психиатрия (под редакцией Т.Б. Дмитриевой) - М.: Изд. "ГЭОТАР МЕДИЦИНА" - 1998 - 477 с
3. Каплан Г.И., Сэдок Б.Дж. Клиническая психиатрия. - М.: Медицина - Т. I - С. 147-231
4. Лекции по наркологии под редакцией Н.Н. Иванца. - М.: Изд. "Нолидж". - 2000. - 448 с
5. Алкоголизм: Руководство для врачей (под редакцией Г.В. Морозова и др.) - М.: Медицина. - 1983. - С. 64-75
6. МКБ-10: Классификация психических и поведенческих расстройств (клинические описания и указания по диагностике). - ВОЗ - С-Пб.: Оверлайн - 1994 - 300 с
7. Пятницкая И.Н. Наркомании - М.: Медицина. - 1994 - 541 с
8. Шабанов П.Д. Руководство по наркологии. - С-Пб.: Изд. "Лань" - 1999. - 349 с

Список литературы к главе 13

1. Альтшулер В.Б. с соавт. //Фармацевтический вестник. - 2001 - С. 18-19.
2. Григорьев В.И. //Рязанский мед. институт: Научные труды - 1979 - Т. 66. - С. 4-10
3. Никкель Е.В. //Pharmedicum - 1996 - № 1. - С. 8-10
4. Платц В.Е. //Pharmedicum - 1996. - № 1. - С. 11-13
5. Dole V. et al. //Alcoholism- Clin. Exp. Res. - 1982 - V. 6 - P 275-279.

Список литературы к главе 14

1. Банщиков В.М., Короленко Ц.П. Проблема алкоголизма (медицинский и психологический анализ) - М., 1973 - 12 с
2. Демидов А.Н. Стадийность и прогрессивность алкоголизма у женщин (по данным клиники, нейромиеографии и кардио-васкулярных тестов): Автореф. дисс. канд. мед. наук. - М., 1991

3. Жислин С.Г. Об алкогольных расстройствах - Воронеж, 1935 - 199 с.
4. Жислин С.Г. Очерки клинической психиатрии - MV Медицина - 1965. - С. 319
5. Иванец Н.Н. Вопросы наркологии. - 1988 - №1 - С 3-7.
6. Иванец Н.Н. Лекции по клинической наркологии (под ред. Н.Н.Иванца). - М .
Российский благотворительный фонд «НАН». - 1995. - С.53-67
7. Иванец Н.Н., Савченко Л.М. Типология алкоголизма - М. Российский благотвори-
тельный фонд «НАН». - 1996. - 46 с.
8. Лисицын Ю.П., Сидоров П.К. Алкоголизм (медико-социальные аспекты). М :
Медицина - 1990 - 528 с
9. Нужный В.П. с соавт./ЛЗопросы наркологии. - 1995 - №2 - С.51-59
10. Павлова О.О. //Вопросы наркологии - 1992 - №3-4. - С 164-166
11. Плетнев В.А. //Вопросы наркологии. - 1992, - № 3-4 - С 22-25
12. Плетнев В.А.//Вопросы наркологии. -- 1993, № 3 - С. 17-22
13. Портнов А.А., Пятницкая И.Н. Клиника алкоголизма-Л : Медицина - 1973.-368 с
14. Шизофрения Клиника и патогенез ЛПод ред. А.В.Снежневского. - М, 1969 -С.5-28
15. Субханбердина А.С. Психопатологические особенности влечения к алкоголю в
клинике алкоголизма у женщин: Автореф. дисс. канд. мед наук - М ,1990.
16. Стрельчук И.В. Клиника и лечение наркоманий. - М : Медицина. - 1956 - 346 с
17. Стрельчук И.В. Острая и хроническая интоксикация алкоголем. Изд. 2-е допол-
ненное - М : Медицина - 1973. - 384 с.
18. Ураков И.Г., Куликов В.В. Хронический алкоголизм - М . Медицина - 1977 - 167 с
19. Allan C, Cooke D //J Stud Alcohol. 1985 V.46 -P 147-152
20. Barthauer L. et al //Alcoholism. Clin Exp. Res - 1992 - №5. - P 982-985
21. Cibin M //Alcoholologia. - 1993 - № 3. - P 257-260
22. Gerra G et al. //Curr Ther Res - 1992. - V.52 - P. 291-295
23. Gitlow S//Alcoholism A practical treatment guide, 2-nd edition-Ed bySGitlow, H.
Peyser - 1988. -P 1-18.
24. Goodwin D Alcoholism In: Comprehensive Tcxbook of Psychiatry 5-th edition,
Baltimore, 1989 - Vol 1 -P 686-689
25. Hesselbrock M N et al //Arch. Gen Psychiatry. - 1985. - Vol. 42. - P.1050-1055
26. Hunter T.A., Salomone P.R. // J. of applied rehabilitation counselling. - 1987. - Vol
18, № 1 -P.37.
27. Jacobson R. //British J Addict. - 1986. - V.81 - P. 661-669
28. Jellinek EM //Quart. J. Stud. Alcohol. - 1943. - Vol 4 - P. 85-92.
29. Jellinek E.M. Concept of AlcoholismV/Hilihouse Press Yale Center of Alcohol Studies.
New Haven, Connecticut. - 1960.
30. Jellinek **EM** Quart. J. Stud Alcohol. - 1946 - V.7. - P71-88.
31. Jellinek **EM** Quart. J. Stud. Alcohol. - 1952 - V.13 - P 673-684
32. Linnoila M. et al.// Psychopharmacol. Bull. - 1987 - Vol.23. - P.452-457.
33. Ludwig A.M.// In: U.S. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Evaluations
of the alcoholic: implication for research, theory and treatment. (Research Monograf N
5) Washington, D C U S . Govt Print Off. - 1981. - P.201-206

34. Mann K., Batra A., Gunther A., Schroth G. // Alcoholism: Clin. Exp. Res. - V.16. - P. 1052-1056.
35. Marlatt G., Gordon J. Relapse prevention: Maintenance strategies in the treatment of addictive behaviors - NY: Guilford Press - 1985 - P. 3-70
36. Marlatt W. // Psychology of Addictive Behaviors - 1993. - V.7 - P. 129-136
37. Miller W.R. // Behav. Ther. - 1982. - № 5 - P. 15-18
38. Modell J. et al. // Alcoholism: Clin. Exp. Res. - 1992. - V.16 - P. 266-271
39. Modell J. et al. // Alcoholism: Clin. Exp. Res. - 1993. - Vol. 17, № 2. - P. 234-240.
40. Modell J., Mountz J. // J. Neuropsychiat. - 1995 - V.7. - P. 15-22
41. Parsons O., Stevens L. // Alcohol. Alcohol. - 1986 - №21 - P. 137-157.
42. Rankin H. et al. // Behav. Res. a Therapy - 1979. - Vol 17 - P. 189-196.
43. Sayette M. et al. // Addiction - 2000 - V95 (suppl. 2). - P. 189-210.
44. Tarter R.E. et al. // Alcoholism: Clin. Exp. Res. - 1988 - № 5 - P. 619-621.
45. Wilsnack S., Wilsnack R., Klassen A. // Amer. Jour. Public Health - 1984 - V.74 - P. 1231-1238
46. Wilsnack R., Klassen A., Wilsnack S. // Adv. Alcohol Substance Abuse. - 1986 - V.5. - P. 9-28

Список литературы к главе 15

1. Алкоголизм (руководство для врачей) /под редакцией Г.В. Морозова, В.Е. Рожнова, Э.А. Бабаяна. - М.: Медицина - 1983 - 432 с.
2. Анохина И.П. О единстве патогенетических механизмов алкоголизма и наркоманий // VII Всесоюз. съезд невропат., психиатров и наркологов. - М., 1988 - Т. I - С. 307-310
3. Бабаян Э.А., Булаев В.М. Фармакологические аспекты лечения наркоманий, вызываемых морфиноподобными средствами // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 1989 - Т. 88. - № I. - С. 134-139
4. Банщиков В.М., Короленко Ц.П. Алкоголизм и алкогольные психозы. - М.: Медицина. - 196 с.
5. Блейхер В.М. Эпонимический словарь психиатрических терминов - Киев "Высшая школа". - 1980 - 237 с.
6. Воронцова Г.С. Об атипичных алкогольных психозах. // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 1959. - № 6. - С. 657-667.
7. Гасанов Х.А. Острые алкогольные психозы - Баку: "Маариф" - 1973 - 287 с.
8. Гасанов Х.А. К клинике острых алкогольных параноидов // Сб. тр. Азербайджанского мед. инст-та. - Т. 2. - Баку - 1956. - С. 82-86
9. Гофман А.Г. Клинические варианты хронического алкогольного галлюциноза. // В кн.: Алкоголизм и токсикомания. - М.: МЗ РСФСР. - 1968 - С. 41-49
10. Гофман А.Г. О классификации алкогольных психозов. // 3-й всероссийский съезд невропатологов и психиатров - М.: МЗ РСФСР. - 1974. - Т. 3. - С. 141-145
11. Жислин С.Г. Об алкогольных расстройствах. - Воронеж, 1935. - 139 с.
12. Жислин С.Г. Об острых параноидах - М., 1940. - 112 с.
13. Жислин С.Г. Очерки клинической психиатрии. Клинико-патогенетические зависимости - М.: "Медицина" - 1965 - 320 с.

- 14 Заболоцкий Р.М. Эпилептический синдром и клиника хронического алкоголизма. //В кн. • Вопросы терапии и реабилитации психических больных (Мат. республик. конф.). - Львов, 1975 - С. 263-264
15. Качаев Л.К. О трудностях судебно-психиатрической оценки сложных форм алкогольного опьянения. //В кн.: Практика судебно-психиатрической экспертизы. - №8. - М., 1963. - С. 56-64
- 16 Иванец Н.Н. Алкогольные психозы (систематика, клиника, дифференциальный диагноз, прогноз, судебно-психиатрическое значение): Авторефер. дисс. ... д.м.н. - М., 1975. - 26 с.
17. Иванец Н.Н. Некоторые вопросы рецидивирования и трансформации алкогольных психозов //В кн.: Проблемы алкоголизма -М.:МЗСССР. - 1973 -Вып. 3. — С. 61—71.
18. Иванец Н.Н. Антидепрессанты в терапии патологического влечения к психоактивным веществам. - М., 1997. - С. 3-72
- 19 Иванец Н.Н., Анохина И.П., Стрелец Н.В. Современное состояние проблемы наркоманий в России //Вопросы наркологии. - 1997 - №3 - С. 3-12.
20. Крепелин Э. Руководство по психиатрии. - С-Пб., 1891.
- 21 Капитаненко Т.А. Эпилептиформный синдром в клинике хронического алкоголизма: Дисс. к.м.н. - Ташкент, 1987. - 150 с.
- 22 ЛичкоА-Е, Битенский В.С. Подростковая наркология.-М.: Медицина. - 1991.-300 с.
- 23 Лекции по наркологии под редакцией проф. Н.Н. Иванца. - М. Изд. "Нолидж". - 2000. - 435 с.
- 24 Лукомский И.И. Алкогольные параноиды и их отграничение от шизофрении. //Тезисы докл. Всесоюзн. конференции по вопросу борьбы с алкоголизмом - М., 1959. - С. 77-79.
- 25 Морозов Г.В., Иванец Н.Н. О некоторых клинических закономерностях течения алкогольных психозов //Ж. неврол. и психиатр. - 1975. - Вып. 11 - С. 1705-1710
- 26 Осипов В.П. Частное учение о душевных болезнях - М., 1926. - С. 80-129
- 27 Позднякова С.П. Клиника, дифференциальная диагностика и судебно-психиатрическое значение алкогольных параноидов. - М.: Медицина. - 1978. - 191 с.
28. Рыбальский М.И. Бред (систематика, семиотика, нозологическая принадлежность бредовых, навязчивых, сверхценных идей) - М.: Медицина. - 1993. - 365 с.
29. Серейский М.Я., Гуревич М.О. Учебник психиатрии. - М., 1946. - 440 с.
- 30 Стрельчук И.В. Клиника и лечение наркоманий - М.: Медгиз. - 1949. - 223 с.
- 31 Снежневский А.В. Руководство по психиатрии. - М.: Медицина. - 1983. - Т. 2 - С. 250-342
32. Удальцова М.С. Повторные алкогольные психозы. Клинические проблемы алкоголизма. - Л.: Медицина - 1974. - С. 74-112.
- 33 Шумский Н.Г. Алкоголизм //Спр. по психиатрии под редакцией А.В. Снежневского. - М.: Медицина, 1974
- 34 Шабанов П.Д. Руководство по наркологии. - С-Пб: Изд. "Лань", 1999.
- 35 Энтин Г.М., Крылов Е.Н. Клиника и терапия алкогольных заболеваний. - М., 1994.-Т. 1 - 168 с.

Список литературы к главе 16

1. Абрамова Г.И. Клиника, лечение и профилактика хронического алкоголизма, осложненного барбитуровой интоксикацией. Автореф. дисс... канд. мед. наук - М., 1974. - 21 с.
2. Бабаян Э.А. Наркомании и токсикомании. // Руководство по психиатрии - М.: Медицина - 1988. - Т. 2. - С. 169-218
3. Бабаян Э.А., Гонопольский М.Х. Наркология. - М.: Медицина - 1987
4. Битенский В.С., Херсонский Б.Г., Дворяк С.В., Глушков В.А. Наркомании у подростков. - Киев: "Здоровья". - 1989 - 215 с.
5. Благоев Л.Н. Аффективные расстройства при опийной наркомании. Дисс... канд. мед. наук. - М., 1994. - 198 с.
6. Бориневич В.В. Наркомании (клиника, патогенез и лечение морфинизма, кодеинизма, опиомании и других опийных наркоманий). - М., 1963.
7. Винникова М.А. Постабстинентные состояния при героиновой наркомании (клиника и лечение). Автореф. дисс. ... канд. мед. наук - М., 1999 - 19 с.
8. Воловик В.М. Клиника и течение злокачественных форм алкоголизма: Автореф. ... дисс. канд. мед. наук. - Л., 1965 - 21 с.
9. Врублевский А.Г., Рохлина М.Л., Власова И.Б., Петракова Л.Б., Чуркина Н.Е. Медико-социальный прогноз некоторых форм наркоманий. // Вопросы наркологии - 1988 - № 3. - С. 38-42
10. Гиляровский В.А. Психиатрия. - М., 1931.
11. Горовой-Шалтан В.А. О патогенезе морфинной абстиненции (клиническое исследование): Автореф. дисс. ... доктора мед. наук. - Л., 1942.
12. Дмитриева Т.Б., Игонин А.Л., Клименко Т.В., Пищикова Л.Е., Кулагина Н.Е. Злоупотребление психоактивными веществами - М., 2000. - 300 с.
13. Жислин С.Г. Группа шизофрении и наркоманий. К учению Бумке о шизофренических реакциях. // Вопросы наркологии - 1926 - № 1. - С. 39-44.
14. Иванец Н.Н., Винникова М.А. Героиновая наркомания. - М.: Медпрактика. - 2000 - 121 с.
15. Каплан Г.И., Сэдок Б.Дж. Клиническая психиатрия из синописа по психиатрии. - М.: Медицина. - 1994. - Т. I - С. 147-231
16. Колосов А.А. Гашишная наркомания в подростково-юношеском возрасте: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук - М., 1986. - 19 с.
17. Кулагина Н.Е. Варианты течения и клинических проявлений эфедроновой и первитиновой наркоманий: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук - М., 1992 - 24 с.
18. Кутаний М.П. Вопросы теории и практики морфинизма. // ЛЗСесоюзный съезд невропатологов и психиатров Труды - Л., 1929. - Т. 1 - С. 40-48.
19. Личко А.Е., Битенский В.С. Подростковая наркология. - Л.: Медицина. - 1991. - 302 с.
20. Мирошниченко Л.Д., Туманов С.В. Некоторые итоги исследования отношения к наркотикам и их потребления в объединенной выборке из населения 8 стран СНГ // Вопросы наркологии - 1994 - №3 - С. 69-72
21. Морозов Г.В., Боголепов Н.К. Морфинизм - М.: Медицина - 1984 - 175 с.

22. Надеждин А В , Тетенова Е.Ю., Хохлов С Т., Авдеев С.Н. Злоупотребление амфетаминоподобными веществами кустарного приготовления на основе фенилпропаноламина. //Вопросы наркологии - 2000. - № 1 - С. 45-49
23. Найденова Н.Г, Найденова И И , Власова И.Б Фенилпропаноламиновая токсикомания. // Вопросы наркологии - 2000 - № 4 С. 16-22.
24. Осипов В П Руководство по психиатрии - М -Л Госиздат. - 1931 - 596 с
25. Погосов А.В., Мустафетова П К. Опиийные наркомании. - М., 1998.- 192 с.
26. Пятницкая И Н. Наркомании - М Медицина. - 1994. - С.542.
27. Рохлина М Л Аффективные расстройства у больных героиновой наркоманией. // В сб Материалы международной конференции психиатров - М., 1998. - С. 341.
28. Рохлина М Л., Ураков И.Г Клиника и лечение абстиненции при полинаркоманиях и осложненных опиийных наркоманиях Методические рекомендации.-М., 1985.- 16 с
29. Рохлина М Л , Благов Л Н., Новак В В Аффективные расстройства при современных формах наркоманий //Синапс -1993 -№3 - С 56-62.
30. Серейский М.Я , Гуревич М.О. Учебник психиатрии - М : Мсдгиз. - 1946. - 439с.
31. Стрелец Н.В. Клинико-психопатологические закономерности формирования полинаркомании с преимущественным употреблением опиатов и психостимуляторов Автореф дисс канд мед наук - М , 1994 - 23 с
32. Стрельчук И.В Клиника и лечение наркоманий - М , 1949 -229 с.
33. Стрельчук И В Клиника и терапия наркоманий - М . Медгиз. - 1956 - 346 с
34. Тузикова Ю.Б Случай зависимости от нового самодельного психостимулятора на основе фенилпропаноламина //Вопросы наркологии 2000 - № 1 - С. 49-55
35. Adams E H ,Gafrocrer J.C., Rouse B A.Kozel NJ //Adv Alcohol Subst Abuse.- 1986, - Vol 80 №2 P 163-171
36. Arif A Употребление кокаина и его отрицательные последствия для здоровья - Женева, 1989 - 55 с
37. Bailey DN //Clin Toxicol 1987 - Vol 25 - № 1-2 -P 71-79.
38. CohenS //Psychiat Clin N. Amer -1984 - Vol 7 - P. 681.
39. Denis-Zeppereur J // Sci et Vie - 1989 - № 856 - P 30-43
40. Feline A., Ze Goc 1. // Sem Hop. - 1985. - Vol. 61 -№ 45. - P. 3171-3176.
41. Freyberger H // Thcrapiewoche. - 1989. - Vol 39 - № 16. - P 1071-1072.
42. Graham N., Wish E D //J of Drug Issues. - 1994 -Vol 24 - № 2 -P 315-329.
43. Green A R , Cros A J , Goodwin G M // Psychopharmacology. - 1995. - Vol. 119.- № 3 - P 247-260.
44. Hollister L.E , Motzenbecker F P, Degan R.O. // Psychopharmacologia (Berl.). - 1961. - Bd. 2. - P 63-66.
45. IsbellH //Brit J Add. - 1961 - Vol 57.- № 1 -P 17-29
46. Jaffe J H. Drug Dependence: opioids, nonnarcotics, nicotine (tabaco), and caffeine In: Compreheusive Textbook of Psychiatry, Volume one, Fifth Eddition. /Ed. H I Kaplan, B.J. Sadock. - Baltimor, 1989. - P 642-686.
47. LaderM //J Clin Psychiatr - 1983. - Vol. 44. - P. 121-127.
48. Margolin A., Avants S.K , Kosten T.R. // Am. J Drug Alcohol Abuse. - 1996 - Vol 22 - № 3. - P 377-388

49. Poklis A., Maginn D., Barr J.Z. // Drug and Alcohol Depend - 1987.-Vol. 20 - P. 57-62.
50. Pallanti S., Mazzi D. // Biol. Psychiatry. - 1992. - Vol. 32 - P 91-95.
51. Pelissolo A., Gourion D., Notides C. et. al. Familial factors influencing the consumption of anxiolytics and hypnotics by children and adolescents. // Eur Psychiatry (France), Feb. 2001.-Vol. 16 - № 1 -P. 11-7.
52. Rochester C.J.A., Kirchner J. T. // J. Am. Board. Fam Pract. - 1999. - Vol. 12. - № 2. -P. 137-142.
53. Schuckit M. A Drug and Alcohol Abuse. A Clinical Guide to Diagnostic and Treatment. - 1989 - 307 p.
54. Series H., Boeles S., Darkins E , Ravaler R. // Psychopharmacol. - 1994. - Vol. 8. - № 1. - P. 60-61.

Список литературы к главе 17

1. "Россия в цифрах": Краткий статистический сборник - М: Гос.Ком.Стат., 1999. - С. 145-148.
2. Брюн Е.А., Гехт А.Б., Полунина А.Г. и др. Нейропсихологический дефицит при хронической наркотизации героином // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.-2001 - Т 101 - № 3. - С. 10-19
3. Бузина Т.С. Психологические факторы риска ВИЧ-инфицированных больных опийной наркоманией: Автореф. дисс. . . канд. мед. наук. - М, 1998.
4. Бушев И.И., Карпова М.Н. Диагностика токсических поражений головного мозга методом компьютерной томографии. // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова - 1990. - Т. 90 - № 2. - С. 107-109.
5. Власова И.Б. Особенности формирования наркоманий у женщин. // Сб. Медико-биологические и социальные аспекты наркологии. - М. - 1997. - С. 17-21.
6. Выготский Л.С. Избранные психологические исследования. - М : Изд-во АПН РСФСР. - 1958.
7. Выготский Л.С. Развитие высших психических функций. - М : Изд-во АПН РСФСР. - 1960.
8. Горовой-Шалтан В.А. О патогенезе морфинной абстиненции: Дисс. докт. мед. наук. - 1942.- 159 с.
9. Должанская Н.А., Бузина Т.С., Андреев С.А., Харьковская Н.В. Факторы риска и профилактика ВИЧ-инфекции у женщин, употребляющих психоактивные вещества. // Вопросы наркологии. - 2000. - № 2 - С. 60-67.
10. Егоров В.Ф. Смертность больных наркоманиями.: Автореф. Дисс... канд.мед.наук. - М , 1995
11. Зурабашвили А.Д., Габияни А.А., Лсжава Г.Г., Нанейшвили Б.Р. От вредной привычки к тяжелому заболеванию - Тбилиси, 1986. - 99 с.
12. Иванец Н.Н., Анохина И.П., Стрелец Н.В. Современное состояние проблемы наркоманий в России. // Ж. Неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 1999. - Т. 97. - № 9. - С. 4-10.
13. Козлов А.А., Бузина Т.С. Психологические особенности больных наркоманиями // Ж. Неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 1999. - № 10. - С. 14-19.

14. Ларин Н.С. К вопросу о клинической характеристике и криминальности больных наркоманией. // Актуальные вопросы алкоголизма и наркомании. - Вильнюс, 1983 - С. 50-52
15. Лукачер Г.Я., Врублевский А.Г., Ласкова Н.Б. Неврологические аспекты опийной наркомании. // Ж. невропатологии и психиатрии им С.С.Корсакова. - 1987. - Т. 87. - Выпуск II. - С. 1653-1657.
16. Лукачер Г.Я., Посохов В.В. Неврологические изменения у больных наркоманиями (опиомания, гашишизм, барбитуромания). // Тезисы докладов научно-практической конференции невропатологов и психиатров Киргизии. Часть 1: Вопросы наркологии. - Фрунзе, 1980. - С. 41-43.
17. Матузок Э.Г. Некоторые социально-психологические и неврологические аспекты опийной наркомании у женщин, пребывающих в местах лишения свободы: Автореф. дисс... канд. мед. наук. - Харьков, 1993 - 25 с
18. Миртовская В.Н., Полтавец В.И., Майкова Т.Н. Состояние вегетативной нервной системы в фазе ремиссии у больных опийной наркоманией. // Проблемы современной наркологии: Респ. сборник научных трудов - М., 1991 - С. 72-74
19. Морозов Г.В., Боголепов Н.Н. Морфинизм - М., 1984 - 174 с.
20. Москаленко В.Д. Синдром лишения наркотиков у новорожденных: Методические рекомендации. - М., 1990. - 11 с
21. Мохначев С.О. Героиновая наркомания у женщин: Автореф. дисс. канд. мед. наук. - М., 2001. - 26 с
22. Онищенко Г.Г., Шахгильдян И.В., Михайлов М.И. Гепатиты В и С - актуальная медицинская и социальная проблема России. // Гепатит В, С и D - проблемы диагностики, лечения и профилактики: Тез. докл. IV Российской научно-практической конференции. - М., 2001. - С. 263-267.
23. Осташевская Н.Г., Надточий А.А. К вопросу о висцеральной патологии при наркомании кустарными препаратами опия. // Алкоголизм и неалкогольные токсикомании. Наркомании и токсикомании: Респ. сборник научных трудов. Под ред. И.Н. Пятницкой. - М.: 2-й МОЛГМИ им. Н.П. Пирогова - 1987. - С. 94-97
24. Пелипас В.Е., Мирошниченко А.Д. Состояние проблемы наркотиков и наркоманий в Российской Федерации // Вопросы наркологии - 1992 - № 3-4 - С. 91-95
25. Пивень Б.Н. Экзогенно-органические заболевания головного мозга. - М.: Медицина. - 1998. - 144 с.
26. Попов Ю.В., Вид В.Д. Психические и поведенческие расстройства вследствие употребления психоактивных веществ. // Русский медицинский журнал. - 1998 - Январь. - Т. 6. - № 2. - С. 88-101.
27. Попов Ю.В., Вид В.Д. Современная клиническая психиатрия. М.: "Экспертное бюро-М" - 1997 - 496 с.
28. Пятницкая И.Н. Клиническая наркология. - Л.: Медицина - 1975. - 333 с.
29. Пятницкая И.Н. Наркомании. - М.: Медицина. - 1994. - 542 с
30. Рохлина М.Л. Аффективные расстройства у больных с осложненными формами опийных наркоманий. // Вопросы социальной и судебной психиатрии: Материалы совместной научно-практической конференции 28-30 января 1981 г. // Вологда, 1981. - С. 22-25
31. Рохлина М.Л., Благов Л.Н., Новак В.В. Аффективные расстройства при современных формах наркоманий. // Синапс. - 1993. - №3. - С. 56-62

- 32 Рохлина М.Л., Козлов А.А. Наркомании Медицинские и социальные последствия Лечение. - М.: Изд-во "Анахарсис" - 2001. - 208 с.
33. Рохлина М.Л., Козлов А.А., Каплан И.Я. //Вопросы наркологии. - 1998. - № 1 - С 11-20.
34. Селедцов А.М. Психоорганические расстройства при злоупотреблении различными психоактивными веществами Автореф. дисс. - докт. мед. наук. - М., 1994 - 39 с
- 35 Трайнина Е.Г. Особенности аутоагрессивных проявлений и расстройств при некоторых формах полинаркоманий Автореферат дисс. канд. мед. наук. - М., 1984 - 24 с
- 36 Чирко В.В. Закономерности течения и исходов наркоманий и токсикоманий, начавшихся в молодом возрасте (в свете отдаленного анамнеза) Автореф. дисс. докт. мед. наук - Москва, 2001. - 33 с.
37. Шамота А.З. Динамика наркотизма в Москве в 1999 г. XIII съезд психиатров России (материалы Съезда). - Москва, 2000 - С 277
- 38 Шостакович Б.В. К клинике и систематике галлюцинаций // Сов. психоневрол - 1935. - № 4. - С. 160-165.
- 39 Эрленмейер А., Солье П. Морфинизм и его лечение - СПб, 1899 - 474 с
- 40 Яхно Н.Н., Штульман Д.Р., Мельничук П.В. Болезни нервной системы: Руководство для врачей. - М.: Медицина - 1995
41. Belatti U., Noia G., Come M., Mazzei R., Tempesta E. Amenorrhea in Drug Dependence // Minerva Med. - 1983 - № 74(16). - P 865-868
- 42 Bleuler E. Руководство по психиатрии. Берлин, 1920 - 542 с
- 43 Bode H., Fabian T., Rudin C., Nars P.W., Heinzl S. Children of Drug-Dependent Mothers - Personal Experiences and Review of the Literature. //Klin. Psychiatr. - 1992 - №204(2) - P 92-97
44. Bonhoeffer K. Die symptomatischen Psychosen im Gefolge von akuten Infektionen und inneren Erkrankungen. Leipzig, Wien, 1910. - 139 S.
- 45 Bretteville-Jensen A.L. Sex Differences Concerning the Habit Patterns and Health among Intravenous Heroin Addicts in Oslo. //Tidsskr. Nor. Lægeforen - 2000 - № 20 - P. 120-122
46. Buss T.F., Abdu R., Walker J.R. Alcohol, drugs, and urban violence in a small city trauma center. // J. Subst. Abuse. Treat. - 1995, Mar-Apr. - V 12 - № 2. - P. 75-83
- 47 Cappendijk S.L., Hurd Y.L., Nylander I., van Ree J.M., Terenius L. A heroin-, but not a cocaine-expecting, self-administration state preferentially alters endogenous brain peptides. // Eur. J. Pharmacol. - 1999, Jan. 22. - Vol. 365 (2-3) P 175-182
- 48 Chakko S., Myerburg R.J. Cardiac complications of cocaine abuse. // Clin-Cardiol - 1995, Feb. - V 18. - № 2 - P 67-72.
49. Cotton-Oldenburg N.U., Jordan B.K., Martin S.L. Women Inmates' Risky Sex and Drug Behaviours: Are They Related? // Am. J. Drug Alcohol Abuse - 1999 - № 25(1). - P. 129-149
- 50 Cregler L.L. Medical complications of cocaine abuse. // N. Engl. J. Med. - 1986 - №315 - P 1495-1500.
- 51 Das G. Cardiovascular effects of cocaine abuse //Int J Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol - 1993, Nov. - V 31, № 11 - P.521-528.
52. Druid H., Holmger P. Fatal injection of heroin: Interpretation of toxicological findings in multiple specimens //Int. J. Legal. Med. - 1999. - Vol. 112(1) - P. 62-66.
- 53 Dwyer R., Richardson D., Ross M.W. et al. A Comparison of HIV Risk between Women and Men Who Inject Drugs. // AIDS Educ. Prev. - 1994 - № 6(5). - P.379-389.

54. Albu E. et al Abdominal Complications of Drug Abuse. // Corp. Surg. 17(3), 1998.
55. Freidland G H , Salzman B , Vileño J. Survival Differences in Patients with AIDS // J. Acquir Immune Defic Syndr. - 1991 - № 4 - P. 144-153
56. Fugel A , Annel A , Rajs J , Agren G Mortality and causes and manner of death among drug addicts in Stockholm during the period 1981 - 1992. // Acta Psychiatr Scand - 1997, Sep - Vol 96(3) -P 169-175
57. Fulroth R , Phillips B , Durand D.J Perinatal Outcome of Infants Exposed to Cocaine and/or Heroin in Utero // Am. J. Dis Child - 1989. - № 143(8). - P 905-910
58. Gorelick Philip B Stroke from alcohol and drug abuse // Postgraduate medicine - 1990 - Vol. 88. -№ 2 (August) -P 171-178
59. Gossop M , Powis B , Griffiths P, Strang J Sexual Behaviour and Its Relationship to Drug-Taking among Prostitutes in South London // Addiction. - 1994 - № 89(8) - P. 961-970.
60. Gossop M , Griffiths P, Powis B , Strang J Severity of heroin dependence and HIV risk. I. Sexual behaviour // AIDS Care - 1993 - V. 5 - № 2. - P. 149-157.
61. Graham N., Wish E D Drug use among female arrests: onset, patterns, and retinships to prostitution. // The J of drug issue - 1994. - V. 24. - № 2. - P 315-329.
62. Grant I., Adams KM , Carlin AS et al // Arch Gen Psych - 1978 - V 35. - P 1063-1074
63. Grela C.E., Anglin M.D., Wugalter S E Patterns and predictor of cocaine and crack use by clients in standard and enhanced methadone maintenance treatment. // Am. J Drug Alcohol Abuse - 1997, Feb V 23 - № 1 - P. 15-22
64. Grella C.H., Joshi V Gender Differences in Drug Treatment Careers Among Clients in the National Drug Abuse Treatment Outcome Study // Am. J Drug Alcohol Abuse - 1999 -V 25 - № 3 - P385-406
65. Hammersley R , Forsyth A., Morrison V., Davies J B. The relationship between crime and opioid use // Br. J. Addict. - 1989, Sep - V. 84 - № 9 - P. 1029-1043.
66. Hasin D.S , Trautman K.D., Miele G.M Psychiatric research interview for substance and mental disorders (PRISM): reliability for substance abusers. //Am J Psychiatry - 1996, Sep - V. 153 - № 9 - P 1195-1200
67. Hedberg J.C , Gaub J. Hepatitis epidemic among drug addicts in Esbjerg from July 1993 to May 1994.// Ugeskr Læger - 1995, Oct. - V 157. - №41. - P. 5701-5703.
68. Joel E , Frenkel F Der Cocainismus - Berlin, 1924 - 111 s .
69. Junge B , Vlahov D , Riley E., Huettner S , Brown M., Beilenson P. Pharmacy access ,to sterile syringes for injection drug users: attitudes of participants in syringe program // J. of Amer. Pharmacology Association (Wash) - 1999 - V 39. - № 1. - P. 17-22.
70. Kaplan I.Y., Kozlov A. A. Somatic and Neurological Complications in Drug Addicts.// J. European Psychiatry. - 2000, Oct. - Vol 15 - Suppl. 2 - P.436 s
71. King J.C. Substance Abuse in Pregnancy A Bigger Problem than You Think. // Postgrad. Med. - 1997. - № 102(3). - P 140-145
72. Kraepelin E., Lange I. Psychiatrie - Leipzig, 1927, Bd 2 - 346 S.
73. Lankisch P.G , Niederstadt,H., Redlin-Kress E., Mahlke R., Brand A. Acute pancreatitis: induced by heroin intoxication? // Pancreas. - 1993, Jan - V. 8 - № 1. - P. 123-126.
74. Lex B.W Male Heroin Addicts and Their Female Mates Impact on Disorder and Recovery. // J. Subst. Abuse. - 1990. -№ 2(2). - P. 147-175.

75. Ling W et al Neuropsychiatry of alcohol and drug abuse. In: Neuropsychiatry Fogel B.S., Schiffer R.B., Stephen M.R. (eds.). - Williams & Wilkins - 1996. - P. 679-721.
76. Ling W., Wesson D.R. Drugs of abuse-opiates. In: Addiction Medicine and the Primary Care Physician // West. J. Med. - 1990. - № 152. - P. 565-572.
77. Majer H.W. Der Kokainismus - Leipzig, 1926. - 269 s.
78. McElrath K., Chitwood D.D., Comerford M. Crime Victimization among Injection Drug Users. // J. Drug Issues. - 1997. - № 27(4) - P. 771-783
79. Mello N.K. Drug Abuse and Reproduction in Women // NIDA NIH Publication. - 1998. - № 98-4289 - P. 29-32.
80. Morentin B., Callado L.F., Meana J.J. Differences in criminal activity between heroin abusers and subjects without psychiatric disorders-analysis of 578 detainees in Bilbao, Spain. // J. Forensic Sci. - 1998, Sep. - V. 43. - № 5 - P. 993-999.
81. Murphy S., Rosenbaum M. Women and Substance Abuse. // J. Psychoactive Drugs. - 1987. - № 19(2) - P. 125-128
82. Nyswander M. The drug addict as a patient - N. J. - London, 1956.
83. Osick L.A., Lee T.P., Pedemonte M.B., Jacob L., Chauhan P., Navarro C., Comer G.M. Hepatic amyloidosis in intravenous drug abusers and AIDS patients. // J. Hepatol. - 1993, Aug. - 19(1). - P. 79-84.
84. Paone D., Clark J., Shi Q., Purchase D., Des Jarlais D., Synnge exchange in the United States, 1996: National Profile // Amer. J. of Public Health. - 1999. - V. 89. - N 1 - P. 43-46
85. Protass L. Delayed Postanoxic Encephalopathy after Heroin Use. // Annals Internal Medicine. - 1971. - № 74. - P. 738-739
86. Robles R.R. Social and Behavioral Consequences. // NIDA NIH Publication - 1998. - № 98 - 4289. - P. 90-92.
87. Rosenbaum M. When Drugs Come into the Picture, Love Flies Out the Window: Women Addicts' Love Relationship // Int. J. Addict. - 1981. - № 16(7). - P. 1197-1206.
88. Sanchez Ramos J.R. Psychostimulants // Neurol. Clin. - 1993, Aug. - V. 11. - № 3. - P. 535-553
89. Santen F.J., Sofsky J., Bilic N., Lippert R. Mechanism of Action of Narcotics in the Production of Menstrual Dysfunction in Women // Fertil. Steril. - 1975. - № 26(6) - P. 538-548
90. Smith D.E., Moser C., Wesson D.R. et al. A Clinical Guide to the Diagnosis and Treatment of Heroin-Related Sexual Dysfunction // J. Psychoactive Drugs - 1982. - № 14(1-2). - P. 91-99
91. Tan A.U. (Jr.), Cohen A.H., Levine B.S. Renal amyloidosis in a drug abuser. // J. Am. Soc. Nephrol. - 1995, Mar. - V. 5. - № 9 - P. 1653-1658.
92. Tennant F.S. The clinical syndrome of marijuana dependence. // Psychiatric Annals, 1986. - № 16. - P. 225-234.
93. Wahlstrom J.T., Tang A., Cofrancesco J., Shan N., Dobs A.S. Gonadal Hormone Levels in Injection Drug Users. // Drug Alcohol Depend. - 2000. - № 60(3). - P. 311-313.
94. Yakel D.L. (Jr.), Eisenberg M.J. Pulmonary artery hypertension in chronic intravenous cocaine users // Am. Heart J. - 1995, Aug. - V. 130. - № 2. - P. 398-399

Список литературы к главе 18

1. Демина М.В. Патоморфоз опийной наркомании: Дисс. канд. мед. наук. - М. - 1999. - 137 с.
2. Жислин С.Г. Очерки клинической психиатрии. - М. Медицина - 1965. - 326 с.

- 3 Кондратьев Ф В , Расулов А Р. // Вопросы наркологии. - 1992. - № 3-4. - С. 39-43
- 4 Чирко В В Сочетание хронического алкоголизма и наркомании с различными формами психических расстройств //Лекции по клинической наркологии под ред. Н Н Иванца. - М «Витязь» -1995 - С 97-105.
- 5 Чирко В.В. Закономерности течения и исходов наркомании и токсикомании, начавшихся в молодом возрасте (в свете отдаленного анамнеза): Дисс. . докт. мед. наук. - М , 2001 -249с
- 6 Шкубулиани Б. С Особенности клиники алкоголизма у больных психопатоподобным вариантом вялотекущей шизофрении. Дисс . канд мед наук. - М., 1987. - 168 с.
7. Шумский Н.Г. Симптоматический алкоголизм. //В кн • Алкоголизм Руководство для врачей под ред Г.В Морозова, В Е Рожнова, Э А Бабаяна. - М.: "Медицина" - 1983. - С. 149-162
8. Bumam M A., Morton S C , McGlynn E.A , Peterson L.P //J Addictive Diseases. - 1995 -№ 14.-P. 111-134.
9. Drake R E., McFadden C , Mueser K T //Schizophrenia Bulletin.-1998 - V. 24 -№ 4 - P 589-608.

Список литературы к главе 19

- 1 Альтшулер В Б // Руководство по психиатрии /Под ред А С Тиганова - М.: "Медицина", 1999 - Т. 2. - 283 с
2. Асеев В Г Мотивация поведения формирования личности. - М , 1976
3. Битенский В С , Херсонский Б Г, Дворяк С В., Глушков В А. Наркомании у подростков -Киев "Здоровья", 1989 - 216с
4. Блэйхср В М Эпонимическис термины в психиатрии, психотерапии и медицинской психологии Словарь. - Киев Вища школа, 1984 -448 с.
5. Демина М.В Патоморфоз опийной наркомании (клинико-терапевтический аспект) Дисс. канд мед. наук. - М , 1999 - 150 с.
6. Завьялов В Ю Мотивация потребления алкоголя у больных алкоголизмом и здоровых // Психологический журнал. -1986 - Т7. - №5.
- 7 Иванец Н Н., Винникова М А Героиновая наркомания (постабстинентное состояние: клиника и лечение). - М.. Изд Медпрактика - 2000. - 122 с
- 8 Иванец Н Н , Савченко Л.М Типология алкоголизма. - М., 1996 - 47 с.
- 9 Ковалев В В Психиатрия детского возраста' Рук для врачей - М.:Медицина, 1995-560 с
- 10 Личко А Е. Подростковая психиатрия. Руководство для врачей. - Л.: "Медицина", 1985.-416 с.
11. Ломов Б.Ф. Методические и теоретические проблемы психологии. - М., 1984.
12. Надеждин А В, Иванов А И, Авдеев С.Н. и др Социальные и психопатологические предпосылки формирования нарко- и токсикомании у несовершеннолетних в современных условиях: Пособие для врачей психиатров-наркологов.-М.: 1998.- 11 с.
13. Надеждин А.В., Тетенова Е.Ю , Авдеев С Н. и др Особенности клиники и течения героиновой наркомании у несовершеннолетних: Пособие для врачей психиатров-наркологов. - М , 2000 - 15 с.
- 14 Надеждин А.В., Тетенова Е.Ю., Авдеев С.Н. // Материалы конгресса по детской психиатрии. - Москва, 2001. - С.249

- 15 Надеждин А.В., Тетенова Е.Ю., // Материалы конгресса по детской психиатрии. - Москва, 2001 - С. 250.
- 16 Надеждин А.В. Агрессивное поведение несовершеннолетних больных героин-ной наркоманией и его коррекция // Тезисы докладов VIII Российский национальный конгресс "Человек и лекарство" - Москва, 2001 - С. 106.
17. Надеждин А.В., Иванов А.И., Чухров А.Д. и др. // Материалы IV конгресса педиатров России "Охрана психического здоровья детей и подростков". - М., 1998. - С. 161
- 18 Немчин Т.А., Цыцарев С.В. Личность и алкоголизм - Л.: Изд. Ленинградского университета, 1989. - 192 с.
- 19 Пятницкая И.Н. Наркомания. - М.: "Медицина", 1994. - 544 с.
- 20 Сидоров П.И., Митюхляев А.В. Ранний алкоголизм. - Архангельск: Изд-во "АГМА" 1999 - 306 с.
21. Стрельцова Ж.Н., Надеждин А.В., Слоневская С.Ю. // Материалы XIII съезда психиатров России. - Москва, 2000. - С.269.
- 22 Сухарева Г.Е. Лекции по психиатрии детского возраста. Избранные главы. - М.: Медицина, 1997. - 320 с.
23. Тетенова Е.Ю.//Материалы конгресса по детской психиатрии - Москва, 2001. - С. 69-70
24. Ушаков Г.К. Детская психиатрия - М. "Медицина", - 1973. - 248 с.
25. Ушаков Г.К. Пограничные нервно-психические расстройства - М.: "Медицина", 1978 - 312 с.

Лицензия ИД № 03959 от 07.02.2001
Подписано в печать 08.02.2002. Формат 60х88/16. Гарнитура Pragnatica. С. Печать офсетная.
Бумага офсетная № 1. Усл. печ. л. 27,75.
Тираж 3000 экз. Заказ 457.
Издательский дом «МЕДПРАКТИКА-М»,
Москва, Волоколамское ш. 4, ул. Полярная 31а, стр. 1
Тел. 158-4702, E-mail: id@medpraktika.ru, www.medpraktika.ru
Отпечатано с готовых диапозитивов в Производственно-издательском комбинате ВИНТИП
140010, г. Люберцы Московской обл., Октябрьский пр-т, 403
Тел. 554-21-86

РУКОВОДСТВО ПО НАРКОЛОГИИ

том I

Под редакцией члена-корреспондента РАМН,
профессора Н.Н.Иванца

OCR
SH
GROUP