

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

© **В. В. Востриков, К. Е. Зеленцов, О. В. Майорова,
М. В. Востриков, В. П. Павленко, П. Д. Шабанов**

Ленинградский областной наркологический диспансер, Новое Девяткино Ленинградской области;
Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Ключевые слова:

алкогольная зависимость, диагностика, клинические методы, биохимические методы, психологические методы, инструментальные методы

В обзоре рассмотрены методы объективной диагностики алкогольной зависимости и контроля ее течения. Методы подразделяются на клинические, биохимические, психологические и инструментальные. Только при комплексном использовании разных методов можно сделать объективное заключение о состоянии больного, прогнозе течения болезни, становлении и поддержании ремиссии. Библ. 239 назв. Поддержано грантом РГНФ 07-06-00346а.

ВВЕДЕНИЕ

Злоупотребление психоактивными веществами (ПАВ) становится все более острой проблемой не только медицинского, но и социально-экономического характера (Иванец Н. Н. и др., 1997). В частности массовое злоупотребление алкоголем и его суррогатами приводит к увеличению числа случаев отравления, травматизма, насильственных преступлений и т. п. (Фридман Л. С. и др., 1998; Кошкина Е. А., 2002). В последние годы отмечено, что злоупотребление алкоголем становится наиболее характерно для молодежи, в том числе подростков и детей. Так, за период с 1984 по 1997 год оно возросло в 13 раз (Кошкина Е. А., 2002). Согласно Седьмому специальному отчету Конгресса США по проблеме «Алкоголизм и здоровье» (1990), зависимостью от алкоголя страдают 10,5 млн. американцев, а 7,2 млн. злоупотребляют алкоголем, но еще не проявляют алкогольной зависимости (Шейдер Р., 1998). В связи с этим смертность от острой и хронической алкогольной интоксикации и связанных с ними расстройств здоровья составляет

все более значительную долю в общей смертности населения (Кошкина Е. А., 2002). Несомненно, что эти факторы значительно влияют на формирование личности, ее характерологических особенностей и интересов, на социальный статус человека (Козлов А. А., Рохлина М. Л., 2001).

Формирование алкогольной зависимости, абстинентного синдрома и толерантности обусловлено нарушением функционирования различных биохимических и физиологических процессов, многие из которых можно рассматривать как первичные патогенетические факторы развития заболевания (Koob G. F., 1998; Анохина И. П. и др., 2001; Le A. D. et al., 2001; Иванец Н. Н., 2002, Шабанов П. Д., 2002; Востриков В. В. и др., 2006). К таким факторам можно отнести усиленное образование в печени ацетальдегида из этанола при его избыточном поступлении в организм (Шабанов П. Д., Калишевич С. Ю., 1998), повреждающее воздействие алкоголя на мембраны клеток мозга и образование в ткани мозга алкалоидов с морфиноподобным действием (Буров Ю. В., Ведерникова Н. Н., 1985, Шабанов П. Д., 2002), торможение синтеза РНК и белков мозга (Векшина Н. А., 1992, Minami M., Satoh M., 1995, Cowen M. S. Lawrence A. J., 1999), изменение функциональной активности нейромедиаторных систем мозга (Калишевич С. Ю. и др., 1994; He X. P. et al., 1998; Васильева Г. Н., Овчинников И. В., 2000; Le A. D. et al., 2001; Анохина И. П. и др., 2002; Ван Ри Ж. М., 2002; Шабанов П. Д., 2002; Востриков В. В. и др., 2006) и т. д.

Нейробиологические исследования последних лет значительную роль в патогенезе зависимости от алкоголя отводят различным нарушениям именно нейрохимическим процессам (Koob G. F. et al., 1992; Koob G. F., 1998; He X. P. et al., 1998; Morrow A. L. et al., 2001; Анохина И. П. и др., 2000, 2001; Шабанов П. Д. и др., 2002; Беспалов А. Ю., 2003; Востриков В. В., 2004). Доказано, что даже небольшие дозы алкоголя изменяют специфическую активность

регуляторных белков мембран, участвующих в передаче нервного импульса в ряде нейромедиаторных систем, таких как моноаминоксидаза, ГАМК-, глицин-, глутаматергических, в последнем случае в их эффект вовлекаются NMDA-рецепторы (He X. P. et al., 1998; Kalluri H. S. G. et al., 1998; Беспалов Ф. Ю., Звартау Э. Э., 2000; Анохина И. П. и др., 2001; Le A. D. et al., 2001; Драволина О. А. и др., 2002; Иванец Н. Н. 2002). Вышеперечисленные нейромедиаторные системы так же активно задействованы в формировании и поддержании патологической зависимости и развитии толерантности. Учитывая, что изменения нейромедиации является основным звеном формирования алкогольной зависимости, можно предположить, что именно в этой системе и на этом уровне следует вести поиск нарушений нейрорхимической медиации (Шабанов П. Д., 2002; Востриков В. В., 2004).

Несмотря на интенсивные исследования в области поиска нейрорхимических и молекулярных коррелятов действия алкоголя, до сих пор нет достаточно простых, объективных и легко воспроизводимых тестов для диагностики алкогольной зависимости и оценки состояния пациента на той или иной стадии заболевания.

Наркология — научная дисциплина, изучающая биологические основы возникновения и механизмы формирования зависимости от ПАВ, их токсические эффекты, эпидемиологические и клинические закономерности, а также медико-социальные последствия заболеваний, вызванных ПАВ, с целью разработки современных методов диагностики, лечения и профилактики этих заболеваний.

Говоря об условиях возникновения наркологической патологии, 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 (Чернобровкина Т. В., Аркавый И. В., 1996; Шабанов П. Д., Калишевич С. Ю., 1998; Анохина И. П. и др., 2001). К настоящему времени уже установлены основные биологические механизмы развития болезней зависимости и сформулирована современная теория зависимости от психоактивных веществ (Шабанов П. Д., Калишевич С. Ю., 1998), которая указывает на ведущую роль катехоламинерной системы в ее патогенезе (Анохина И. П. и др., 2000; Васильева Г. Н., Овчинников И. В., 2000). Повышение уровня катехоламинов прямо связано с актуализацией патологического влечения к ПАВ. На основании этой теории ведется разработка адекватных дифференцированных комплексных программ диагностики, лечения и профилактики алкогольной зависимости.

Так же весьма важное значение в наркологии имеют эпидемиологические исследования, ставящие перед собой широкие, объемные задачи — в первую очередь социально-психологические и клинические (Плант М., 1991; ЕРБ ВОЗ, 1992). Социальный спектр факторов при проведении эпидемиологических исследований включает экономический и юридический аспекты, а также культуральные, этнические особенности исследуемой группы (Кошкина Е. А. и др., 1996).

Как уже говорилось выше, патогенез наркологических заболеваний, т. е. биологические механизмы формирования зависимости, к настоящему времени уже определены. В связи с этим существуют некоторые общие положения.

Во-первых, установлена общность биологических механизмов зависимости; при этом не имеет значения тип психоактивного вещества (алкоголь, опиаты, каннабиноиды, кокаин и т. д.).

Во-вторых, установлены стержневые механизмы зависимости от ПАВ. Достижения наркологии, как биологической науки, в значительной степени обусловлены возможностью экспериментального моделирования. Именно фундаментальные исследования на экспериментальных моделях позволили сформулировать теорию формирования зависимости.

В изучении клиники наркологической патологии основное внимание обращается на решение следующих вопросов:

- клинические варианты зависимости от алкоголя, наркотиков и летучих токсических веществ;
- новые подходы к классификации наркологических заболеваний;
- диагностические и прогностические критерии наркологических заболеваний;
- симптоматика, клиника, диагностика и лечение психозов, обусловленных употреблением ПАВ;
- симптоматика, клиника, диагностика и лечение сомато-неврологической патологии, обусловленной употреблением ПАВ;
- разработка и внедрение новых психотерапевтических и реабилитационных методов лечения зависимости от ПАВ;
- разработка новых форм организации наркологической помощи, профилактики и реабилитации больных с зависимостью от ПАВ.

В плане изучения биологических основ зависимости от ПАВ ставятся следующие первоочередные проблемы:

1. Изучение биологических механизмов формирования зависимости (нейрорхимических, нейрорфизиологических, генетических, биохимических и др.).

2. Поиск биологических маркеров наследственной предрасположенности к зависимости от алкоголя, наркотиков и летучих токсических веществ.
3. Изучение нейрофизиологических, патофизиологических, иммунологических и биохимических нарушений при зависимости от алкоголя, наркотиков и летучих токсических веществ.
4. Изучение генетических нарушений при алкогольной и наркотической зависимости.
5. Изучение токсического действия ПАВ на организм, в том числе на клеточном и субклеточном уровнях.
6. Разработка в условиях эксперимента новых фармакологических средств и методов для диагностики, профилактики и лечения зависимости от ПАВ, апробация и внедрение их в клиническую практику.

К настоящему времени накоплено огромное количество данных о клинических проявлениях зависимости от алкоголя, они разнообразно систематизированы и классифицированы. Корреляции клиники с биологическими исследованиями изучены по таким критериям как пол, возраст, типы личности, наследственность, расовая и внутрирасовая принадлежность, сопутствующие психические заболевания и пр.

Однако, определение и диагностика нарушений, связанных с употреблением ПАВ и в частности алкоголя, были и остаются на сегодняшний день проблематичными. Взаимосвязь толерантности, абстиненции, психосоциальной дисфункции и нейробиологических механизмов создает сложности в использовании патогномических диагностических критериев. В определенной степени диагностика затруднена и из-за меняющихся представлений об алкогольной зависимости (физиологические, биологические, иммунологические, эндокринологические факторы и др.).

Известно, что постановка диагноза алкогольной зависимости всегда представляет собой ответственное решение врача, однако в настоящее время такой диагноз основывается главным образом на сведениях, сообщенных о себе пациентом и/или его близкими родственниками. Вследствие известных причин (моральных, юридических, медицинских) эти сведения нередко искажаются (симуляция или аггравация заболевания). В таких случаях выявление систематического злоупотребления алкоголем с помощью биохимических тестов становится единственным объективным способом постановки диагноза болезни. Таким образом, поиск надежных биохимических критериев систематического употребления алкоголя представляет собой актуальную задачу современной наркологии.

Поиск надежных критериев диагностики систематического употребления алкоголя и клинико-биологических корреляций, которые достаточно универсальны и имеют значение для диагностики, представляет собой актуальную задачу современной наркологии. В связи с этим и сделана попытка проведения данного аналитического обзора, включающего краткое описание основных диагностических методов алкогольной зависимости. Следует сказать, что к настоящему времени, кроме ниже рассмотренных методов, существует достаточное количество и других методик и тестов, охватывающих многие области и разделы медицины — генетику, иммунологию, иммуногенетику, нейробиологию, и др. В данном обзоре будут кратко рассмотрены те разделы диагностики алкогольной зависимости, которые на сегодняшний день достаточно хорошо разработаны и имеют клинический опыт применения в практической наркологии:

1. Клинические методы диагностики.
2. Инструментальные методы диагностики.
3. Биохимические методы диагностики.
4. Иммуноферментные методы диагностики.
5. Психологические методы диагностики.

МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

Зависимость от алкоголя относится к числу заболеваний, имеющих высокую социальную значимость, являясь прогрессивным заболеванием, характеризующимся патологическим влечением к алкогольным напиткам, развитием абстинентного синдрома при резкой отмене алкоголя и, в дальнейшем, развитием стойких соматоневрологических расстройств и психической деградации. Многосистемность поражений дает возможность врачам всех специальностей ставить диагноз алкогольной зависимости. По данным европейских авторов (Шейдер Р., 1998), от 20 до 40 % всего коечного фонда занято больными с зависимостью от алкоголя (12–60 % — в терапевтических стационарах) и лицами, состояние которых ухудшилось вследствие злоупотребления спиртными напитками.

Постановка диагноза «зависимость от алкоголя» всегда представляет собой достаточно трудное и ответственное решение врача. В настоящее время данный наркологический диагноз основывается, главным образом, на сведениях, сообщенных о себе пациентом или, в лучшем случае, его родственниками. Выявленные данные, при этом, должны оцениваться комплексно, с учетом того, что патологическое состояние протекает с боль-

шими индивидуальными особенностями. При этом не только частые обращения больного к врачу общей практики (при алкогольной зависимости это до 10–12 обращений в год), но и особенности его личности и поведения должны помочь заподозрить злоупотребление алкоголем и направить больного на консультацию к наркологу.

Субъективизм в оценке отдельно взятого алкогольного симптома достаточно уменьшается, когда его рассматривают во взаимосвязи с другими клиническими признаками. Поэтому не следует постоянно отдавать предпочтение одному и тому же клиническому признаку при обследовании больных, каждый признак желательно оценивать исходя из особенностей личности, ее микро- и макросоциального окружения, формы употребления спиртного и т. д. Психологический анализ субъективистского отношения пьющего индивида к своему «Я», оценка его антисоциального поведения, определение снижения других нравственно-этических критериев его жизни помогают более правильно и объективно оценить его специфические болезненные симптомы (Шабанов П. Д., 2002).

Клиника выраженных форм алкогольной зависимости интенсивно изучалась в прошлом, и в настоящее время интерес к ней остается достаточно высоким. Диагностические критерии, используемые врачами при распознавании этого заболевания, в основном неплохо разработаны, но применительно только к этим формам (Jellinek E. M., 1960; Портнов А. А., Пятницкая И. Н., 1973; Морозов Г. В., 1988). Проявление клинических признаков алкогольной зависимости тесно связаны с этапом (стадией) заболевания, одни проявляются лишь на определенных стадиях болезни, другие присутствуют на всех этапах развития заболевания, меняясь в зависимости от степени проявления болезни. В связи с этим выделяются различные клинические варианты течения заболевания, зависящие от прогрессивности болезни, формы злоупотребления алкоголем, преморбидных черт личности больного, сопутствующих соматоневрологических и психических расстройств (Jellinek E. M., 1960; Портнов А. А., Пятницкая И. Н., 1973; Стрельчук И. В., 1973; Морозов Г. В., 1988; Иванец Н. Н., Нойман И., 1988; Иванец Н. Н., 2002).

Зависимость от алкоголя как динамическое заболевание с характерными проявлениями описали еще С. С. Корсаков и В. П. Сербский. В дальнейшем подробно описали клинические симптомы и варианты течения И. В. Стрельчук (1973), Г. В. Морозов (1988), Н. Н. Иванец, И. Нойман (1988). В России наиболее употребляемой до настоящего времени является классификация алкогольной зависимости, предложенная А. А. Портновым и И. Н. Пятницкой

(1973), в основу которой положена синдромология зависимости от алкоголя:

1. Синдром зависимости (болезненного влечения).
 - Обсессивное (психологическое) влечение.
 - Компульсивное (физическое) влечение.
2. Синдром измененной реактивности.
 - Беспорядочно частое употребление алкоголя.
 - Систематически частое употребление алкоголя.
 - Перемежающееся пьянство.
 - Запойное пьянство.
 - Систематически частое дробное употребление алкоголя.
3. Симптом утраты защитного рвотного рефлекса.
4. Симптом утраты количественного контроля.
5. Симптом утраты ситуационного контроля.
6. Симптом изменения толерантности.
7. Симптом изменения формы потребления алкоголя.
8. Изменение формы опьянения.
9. Астенические состояния.

В большинстве зарубежных классификаций зависимости от алкоголя в клинических проявлениях болезни используются исключительно клинические и поведенческие признаки для формирования групп по этим симптомам. Недостатком этих способов постановки диагноза считается то обстоятельство, что их надежность увеличивается лишь со временем, на более поздних этапах формирования болезни. Определение начала болезни, как и ранее, остается проблематичным. Из наиболее значимых классификаций алкогольной зависимости следует выделить систематику Е. Jellinek (1960), в основе которой лежат этиологический момент, характер алкогольного процесса, характер ущерба из-за алкоголизации. На сегодняшний день данная классификация придерживается следующих диагностических критериев алкогольной зависимости (Шейдер Р., 1998):

1. Развитие толерантности к алкоголю: постепенное нарастание дозы, вызывающей опьянение, заметное ослабление эффекта от привычных доз, сравнительно нормальное поведение при такой концентрации этанола в крови, которая вызывала бы значительные нарушения у непьющего или малопьющего человека.
2. Появление алкогольного абстинентного синдрома.
3. Необходимость приема алкоголя для облегчения абстинентного синдрома.
4. Неспособность регулировать дозу алкоголя и продолжительность его потребления (утрата самоконтроля).
5. В анамнезе — неоднократные безуспешные попытки бросить пить.

6. Постоянный поиск алкоголя, длительные периоды восстановления после его употребления.
7. Невозможность нормально выполнять домашние и служебные обязанности.
8. Неоднократное употребление алкоголя в рискованных ситуациях (например, за рулем или перед работой, требующей хорошей координации движений и быстрых реакций).
9. Полное или частичное прекращение профессиональной деятельности, сужение круга интересов.
10. Совершение незаконных действий в нетрезвом виде и осложнение отношений с окружающими.
11. Продолжающееся потребление алкоголя, несмотря на осознание неблагоприятных последствий этого.

В последние годы активно разрабатываются определения клинических форм зависимости от алкоголя, появились многочисленные новые данные об изменениях в центральной нервной системе (ЦНС) при злоупотреблении алкоголем, что дает основание для частичного пересмотра традиционных знаний и подходов к пониманию развития зависимости от алкоголя (Шабанов П. Д., Калишевич С. Ю., 1998; Иванец Н. Н., 2002; Шабанов П. Д., 2002; Востриков В. В. и др., 2007).

МЕТОДЫ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

Длительное злоупотребление алкоголем вызывает определенные структурно-функциональные изменения в мозге, зависящие от многих факторов (возраст, пол, длительность злоупотребления алкоголем, преморбидные черты характера и т. д.). Важное значение при этом имеют данные анамнеза, наличие черепно-мозговых травм (**ЧМТ**), плохого питания, заболеваний печени, почек, употребление других фармакологических агентов, неблагоприятная наследственность.

Исследования головного мозга при алкогольной зависимости методом рентгенокомпьютерной томографии (**КТ**) и ядерно-магнитным резонансом (**ЯМР**) показали наличие атрофии мозга. Хотя эти данные различаются в деталях, хроническое злоупотребление алкоголем приводит к потере массы головного мозга, в частности к дефициту массы маммиллярных тел (Charniss M. E. et al., 1988) при энцефалопатии Вернике (синдром Корсакова-Вернике), дегенерации коры головного мозга, увеличению пространств между бороздами мозговой поверхности, расширению мозговых желудочков

(Wilkinson D., 1982). Интересно отметить, что степень изменений головного мозга коррелировала с количеством алкогольных напитков, потребляемых пациентом за всю свою жизнь (Pfefferbaum A. et al., 1988).

Значительная часть исследований посвящена использованию позитронно-эмиссионной томографии (**ПЭТ**) и оценки мозгового кровотока у больных с зависимостью от алкоголя. Оценка мозгового кровотока также выявила его специфическое уменьшение в некоторых областях мозга, коррелировавшее со степенью и продолжительностью злоупотребления алкоголем (Risberg G., Berglund M., 1987; Szalay P. et al., 2006). Данные реоэнцефалографии (**РЕГ**) при алкогольной зависимости показали удлинение анакротического времени, коррелирующее с числом дней употребления алкоголя и отражала степень патологического злоупотребления алкоголем (Szalay P. et al., 2006).

Важным аспектом изучения алкогольной зависимости является применение современных неинвазивных методов исследования мозга человека, таких как эхо- и электроэнцефалограмма (**ЭЭГ**). ЭЭГ-исследованиями показано, что дети больных с зависимостью от алкоголя имеют большую чувствительность к разовым дозам алкоголя, чем их сверстники, выросшие в нормальных семьях. Эти изменения рассматриваются как биологические маркеры предрасположенности к зависимости от алкоголя. Сходным образом к последним могут быть отнесены и отклонения в характеристиках вызванных потенциалов, в частности, волны Р300, по-видимому, связанной с когнитивными процессами в мозге (Przybyta M. et al., 2005).

Таким образом, эти данные могут быть использованы для комплексной оценки нарушений функций мозга у больных с алкогольной зависимостью и прогнозирования исхода заболевания.

Для диагностики нарушения функций внутренних органов, связанных с зависимостью от алкоголя, применяют **рентгенологическое** и/или **эндоскопическое** исследование желудочно-кишечного тракта, абдоминальное **ультразвуковое** исследование или КТ-сканирование печени и селезенки, **биопсия** печени, КТ-сканирование черепа, исследование нервной проводимости.

В последнее время в практике диагностической медицины активно используется **электропунктурная** диагностика по методу Фолля. Данный диагностический экспресс-метод позволяет проводить этиологическую диагностику заболевания, получить развернутую картину функционального состояния организма с выявлением заболеваний органов и тканей, в том числе на ранних доклинических стадиях.

Однако изменения внутренних органов, выявленные при вышеперечисленных исследованиях, являются вторичными показателями сформированного заболевания и могут наблюдаться и при других заболеваниях различной этиологии. В связи с этим инструментальные методы диагностики алкогольной зависимости будут являться вспомогательными.

МЕТОДЫ БИОХИМИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

Биологические (лабораторные) методики, направленные на обнаружение изменений в организме, вызванных употреблением спиртных напитков, принято считать биологическими маркерами алкоголизации. За последние годы выявлены и, возможно, будут внедрены в практику новые биохимические маркеры, на основе которых предложены алгоритмы для экспертизы однократного и хронического употребления этанола.

Обзор проблем диагностики зависимости от алкоголя за последние десять лет показывает, что биохимическая диагностика **наличия алкоголя в организме** достаточно хорошо разработана и, в принципе, не составляет больших затруднений (Бокий И. В. и др., 1985; Усатенко М. С. и др., 1996; Шабанов П. Д., 2002; Сидельников А. А. и др., 2005; Voas R. B. et al., 2006). Например, при отсутствии в крови диагностически значимых количеств этанола (т. е. не выше уровня эндогенного этанола) можно считать, что пациент не употреблял алкоголь за последние 6–8 часов. Однако обнаружение в крови этиловых эфиров жирных кислот даже при отсутствии этанола свидетельствует о приеме спиртных напитков в течение предшествующих 24 часов. В противоположность этому диагностика собственно алкогольной зависимости до настоящего времени несовершенна.

Поиск биохимических маркеров хронического употребления алкоголя, проведенный за последние десять лет, позволяет сделать весьма неутешительный вывод о том, что ни один биохимический тест, взятый в отдельности, не является достаточно надежным для диагностики алкогольной зависимости (Успенский А. Е., 1986; Lieber C. S., 1994; Beauseigneur L. et al., 2006). Вместе с тем одновременное использование нескольких биохимических показателей может служить достаточно хорошим вспомогательным критерием для объективной диагностики данной патологии. Однако эти методы диагностики не способны дать объективной картины о ходе лечения пациента и не позволяют определить предрасположенность некоторых лиц

к употреблению алкоголем. Поэтому понятна необходимость поиска новых объективных биохимических критериев для оценки состояния организма пациентов, злоупотребляющих алкоголем. В связи с чем совершенно естественно, что в этом случае необходимым условием для правильного и быстрого установления диагноза, требуется знание патогенеза развития алкогольной патологии.

Формирование зависимости от алкоголя обусловлено нарушением функционирования различных биохимических и физиологических процессов, многие из которых можно рассматривать в качестве первичных патогенетических факторов заболевания. В таких случаях выявление систематического злоупотребления алкоголем с помощью клинико-биохимических тестов становится единственным объективным способом диагностики заболевания.

С позиций общеметаболической концепции — возникновение зависимости от алкоголя и развитие обусловленной этим патологии связано со способностью организма адаптироваться к присутствию этанола и продуктам его метаболизма (ацетальдегиду и др.) и, при этом, «нормально» функционировать (Горюшкин И. И., 2001; Горюшкин И. И. и др., 2002). Для правильной оценки роли тех или иных факторов в патогенезе заболевания, проблему следует рассматривать «системно», т. е. метаболические процессы в организме следует представить не как нечто, состоящее из набора ферментов, субстратов, мембран, геномов, а как систему элементов, каждый из которых встроен в определенный процесс (Горюшкин И. И., 1993; Koob G. F., 2006). При таком рассмотрении биохимических процессов, главным становятся проблемы управления и регуляции. А согласно законам управления (регуляции в системах), эффективность функционирования системы в целом определяется только лимитирующими ее звеньями, которые и являются диагностически ценными показателями алкогольной патологии.

На сегодняшний день при диагностике алкогольной зависимости, используются достаточно большой объем биохимических показателей:

- гамма-глутамилтрансфераза (**ГГТ**);
- алкоголь- и альдегиддегидрогеназы (**АДГ, АлДГ**);
- аланин- и аспартатаминотрансферазы (**АЛТ, АСТ**);
- липиды (триглицериды — **ТГ**, липопротеиды высокой плотности — **ХЛВП**);
- общий холестерин;
- креатинкиназа (**КК**);
- моноаминоксидаза (**МАО**);
- гамма-аминомасляная кислота (**ГАМК**);
- средний корпускулярный объем эритроцитов (**СКОЭ**);
- глутамил- и глутаматдегидрогеназа (**ГДГ**);

- ферритин;
- щелочная фосфатаза (**ЩФ**);
- мочевая кислота (**МК**);
- субстанция П;
- тетрагидроизохинолины (**ТГИХ**);
- дофамин;
- углеводдефицитный трансферрин;
- церрулоплазмин (**ЦП**).

А. Е. Успенский (1986) следующим образом группирует известные биологические маркеры употребления этанола:

- **маркеры, зависящие от физико-химических свойств этанола и ацетальдегида** — увеличение СКОЭ и ухудшение показателей их фильтруемости; тромбоцитопения, обнаружение алкоголя в крови, повышение активности АДГ и микросомальной этанолюкисляющей системы, снижение активности АлДГ и определение ацетальдегида в крови и др.;
- **маркеры, зависящие от метаболических нарушений, вызываемых этанолом** — гиперлипидемия, общая гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия (повышение уровня холестерина в составе ХЛВП), развитие кетоацидоза и гиперурикемии, увеличение величины соотношения JgA/трансферрин, повышение соотношения L-амино-N-масляная кислота/лейцин, снижение уровня азота мочевины при нормальном содержании креатина и повышенном гаптоглобине и др.;
- **маркеры энзимодиагностики** — повышение в крови активности ГГТ, АЛТ и АСТ, ЩФ.

Биохимическая диагностика алкогольной зависимости основана, главным образом, на измерении активности ферментов в сыворотке крови. Следует отметить, что в плазме крови отсутствует собственная система синтеза белков, т. е. ферменты поступают в плазму крови из различных органов, тканей или эритроцитов. Для диагностических целей в сыворотке крови обычно измеряют активность гепатоспецифических ферментов, возрастающих под влиянием этанола, главным источником которых является печень: ГГТ, АЛТ и АСТ, АДГ, АлДГ и других. В печени не только синтезируется подавляющее их большинство, но и обеспечивается их динамическое постоянство, а также регулируется их распад. Ферменты печени, в зависимости от их функциональной и диагностической специфичности, подразделяют на три группы:

1. Секреторные.
2. Индикаторные (маркеры цитолиза гепатоцитов).
3. Экскреторные (маркеры холестаза).

Секреторные ферменты синтезируются в печени, затем выделяются в плазму крови и там осуществляют свое действие. К этой группе относятся факторы свертывания крови, холинэстеразы, церу-

лоплазмин. Индикаторные (цитолитические) ферменты (АсАТ, АлАТ, ГДГ, лактат- и малатдегидрогеназы и др.) позволяют оценить степень деструкции гепатоцитов. К мембрано-связанным экскреторным ферментам, количество которых повышается в крови при холестазе, относятся: ГГТ, ЩФ, лейцинаминопептидаза-ЛАП и 5-нуклеотидаза.

Полиморфность ферментов позволяет каждую биохимическую реакцию проводить с такой специфичностью и скоростью, которые оптимальным образом обеспечивают ответную реакцию организма на действие разнообразных раздражителей, определяя, в свою очередь, оптимальную специфичность и скорость реакций дезинтоксикации токсикантов, попавших в организм или образующихся в нем при действии физических, химических, биологических или психических раздражителей. Причем, чем функционально важнее фермент, тем шире его изоэнзимный (структурный) спектр. В частности пероксидазы содержат 12 изоформ, алкогольдегидрогеназы — 7, фосфофруктокиназы — 6, альдегиддегидрогеназы — 9, гексокиназы — 4, лактатдегидрогеназы, химотрипсина и глутаматдегидрогеназы — по 5 изоформ.

Изменения активности **ГГТ** и **АСТ** при алкогольной зависимости отражают происходящие изменения и в общеметаболических процессах организма (Чернобровкина Т. В., 1989; Горюшкин И. И., 1993, 2002; Reid M. C. et al., 2005; Букин А. В. и др., 2006). И, как следствие, за явлением гиперферментемии этих трансфераз скрываются общеметаболические патогенетические механизмы алкогольного заболевания. Основываясь на этих выводах, а также на сформулированном базовом представлении о патогенезе алкогольной зависимости, как процессе постепенной адаптации организма к нарастающему вмешательству этанола в ход общеметаболических процессов (Горюшкин И. И., 1991), сегодня можно с определенной уверенностью утверждать (предполагать) — увеличение в сыворотке крови больных с зависимостью от алкоголя активности трансфераз (**ГГТ, АСТ**) есть ни что иное, как обнаруживающие себя лимитирующие звенья алкогольного патогенеза (Чернобровкина Т. В., 1996; Sharpe P. C., 2001; Горюшкин И. И., 2002). Следовательно, подтверждением факта хронической алкогольной интоксикации будет:

- высокая и колеблющаяся при 2–3-кратном в течение 10–14 дней активность комплекса ферментов ГГТ, АСТ, АЛТ (наиболее часто и значительно повышается активность ГГТ в сочетании с АСТ);
- колебания активности комплекса ферментов (**ГГТ, АСТ, АЛТ**) свидетельствуют в пользу интоксикационной природы отклонений и позволяют отличить их от ферментопатий, как соматической патологии.

A. S. Rosmon и C. S. Lieber (1990) приводят данные чувствительности определения активности ГГТ в сыворотке крови для диагностики зависимости от алкоголя, составляющей 62 % у больных с алкогольной зависимостью, находящихся на стационарном лечении и около 43 % у больных с алкогольной зависимостью, наблюдавшихся амбулаторно.

Согласно литературным данным (Steindl P. E., Ferenci P., 1998), АСТ обладает большей специфичностью и чувствительностью, чем АЛТ (56 % против 40 % и 70 % против 65 %, соответственно). Следует отметить, что большее диагностическое значение имеют не абсолютные величины аминотрансфераз, а их соотношение, т. е. коэффициент Де Ритиса (АСТ/АЛТ), имеющего значение больше 2 у 60–70 % злоупотребляющих алкоголем.

При воздержании, в периоде бытового пьянства или продрома, активность ферментов возвращается к норме, а при сформированном заболевании высокая активность ГГТ, АЛТ и АСТ удерживается до полугода (Чернобровкина Т. В., 1992, 1997). В далеко зашедших случаях алкогольной зависимости ферментные показатели нередко остаются в пределах нормы (истощение функциональных ответов), но на этом этапе болезни диагноз затруднений не вызывает.

Известно, что этанол в организме млекопитающих разлагается до ацетальдегида и, далее, до уксусной кислоты, которая в дальнейшем, посредством включения в биохимические реакции в различных циклах, разлагается до воды и углекислого газа. Именно на этапах перехода этанола в ацетальдегид, 95 % которого вырабатывается и окисляется в печени (Буров Ю. В., Ведерникова Н. Н., 1985; Шабанов П. Д., 2002) и являющегося основой клинического проявления синдрома отмены алкоголя, и ацетальдегида в уксусную кислоту, включаются ферменты **АДГ** и **АлДГ** (Jornvall H. et al., 1988; Островский Ю. М. и др., 1988; Усатенко М. С., 1991). Поэтому именно эти ферменты, участвующие в метаболизме данных высокоактивных химических веществ (этанол, ацетальдегид), являются наиболее показательными при диагностике алкогольной зависимости (Усатенко М. С. и др., 1996; Шабанов П. Д., 2002). Однако сведения о влиянии хронической алкогольной интоксикации на активность АДГ печени млекопитающих достаточно противоречивы. Многие авторы указывают на отсутствие или незначительные изменения активности АДГ в процессе алкоголизации (Cascales M. et al., 1979; Тутельян В. А. и др., 1982; Мансурова И. Д., Олимова С. О., 1985; Rachamin G. et al., 1985; Lieber C. S., 1994). Такие взаимоисключающие результаты, по-видимому, связаны с методическим своеобразием каждой работы: различными сроками алкоголиза-

ции, дозами вводимого этанола, используемыми линиями животных и т. д. Однако среди исследователей биохимии алкогольной зависимости доминирующим все же является мнение, что хроническое потребление этанола животными приводит к снижению активности АДГ в печени (Усатенко М. С., 1991; Шабанов П. Д., 2002). В исследованиях показана прямо пропорциональная зависимость между активностью АДГ и длительностью злоупотребления алкоголем. В то же время оставалось неясным, каким образом и по каким закономерностям изменяется активность АДГ в период ремиссии, особенно продолжительной. Невозможность сравнения повышенного уровня АДГ сыворотки крови с нормальным явилась, по-видимому, препятствием для широкого внедрения метода определения активности АДГ в практику клинических лабораторий (Шабанов П. Д., 2002).

Схожая картина использования биохимического показателя для диагностики алкогольной зависимости представляется и в отношении АлДГ. Вопрос о том, как хроническая алкогольная интоксикация влияет на активность АлДГ печени, до сих пор остается открытым и противоречивым (Greenfield N. J. et al., 1976; Horton A. A., Barrett M. C., 1976; Amir S., 1978; Сатановская В. И., 1981; Singh S. M., 1986).

Многочисленными исследованиями (Бокий И. В. и др., 1985; Stone N. J., 1994; Усатенко М. С. и др., 1996; Bunout D., 1999; Шабанов П. Д., 2002) на сегодня показано, что судьба алкоголя в организме в наибольшей степени связана с синтезом **жирных кислот** и **липидов**, опосредованным через ацетил-КоА — синтетазные реакции (Мойсеенок А. Г. и др., 1982). В период длительного алкогольного абзуса этанол чрезмерно «нагружает» липидный обмен (Bunout D., 1999) и, в первую очередь, те его звенья, которые непосредственно участвуют в превращении и «депонировании» образующихся из алкоголя жирных кислот. Окисление этанола и жирных кислот сопровождается образованием в клетках организма восстановленной формы НАД (НАД · Н₂), приводящим к преобладанию синтеза жирных кислот над их распадом, в результате чего злоупотребление этанолом приводит к повышению содержания ТГ в плазме крови (Бокий И. В. и др., 1985). Умеренная гипертриглицеридемия — один из наиболее постоянных признаков алкогольной зависимости (Stone N. J., 1994).

Факты усиления обмена липидов при алкогольной зависимости, жировая инфильтрация печени и другое, привели сегодня к представлению, — что механизм возникновения алкогольной патологии обусловлен, с одной стороны, «депонированием» жировых соединений в печени (Горюшкин И. И., 2001), а с другой, — химической агрессивностью

ацетальдегида (Нужный В. П., 2002), проявляющейся в усилении свободнорадикальных путей окисления липидов (Lukivskaya, O. Ya., Buko V. U., 1993).

Несомненный интерес для диагностики алкогольной зависимости имеет определение отношения концентраций холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и общего холестерина (ХС). Этот коэффициент более точно отражает нарушение обмена липопротеидов, чем показатели общего ХС и ХС-ЛПВП в отдельности (Бокий И. В. и др., 1985; Усатенко М. С. и др., 1996). При этом ТГ и ХС существенно не изменяются в период синдрома отмены алкоголя (СОА), а умеренно возрастает ХС-ЛПВП, что меняет показатель отношения ХС-ЛПВП/ХС в сторону увеличения. Данные изменения, однако, сохраняются только в течение первых 10 дней периода ремиссии. Механизм нарушений обмена липопротеидов и холестерина при алкогольной зависимости расшифрован неполностью, однако наличие корреляционных отношений между содержанием липидов и уровнем АДГ не вызывает сомнения (Гриненко А. Я. и др., 1993).

В исследованиях Г. Х. Божко и др. (2005) было выявлено, что динамика изменений двух фракций — ЛВП2а и ЛПП1 противоположна при состояниях алкогольной интоксикации и синдрома отмены алкоголя. При увеличении продолжительности запоя наблюдается возрастание содержания ЛВП2а, чему соответствует понижение уровня ЛПП. В период синдрома отмены алкоголя соотношение ЛВП2а и ЛПП1 характеризовалось зеркально отраженной картиной. Было высказано предположение, что даже в период длительной ремиссии больным с алкогольной зависимостью свойственна отчетливая дислипидопроteinемия атерогенного типа. Так же на основании сопоставления липидного профиля в начальный период запоя и в период ремиссии предполагается возможное участие ЛП в метаболических механизмах развития зависимости от алкоголя.

Креатинкиназа является цитоплазматическим ферментом, обеспечивающим ряд энергетических процессов. Осуществляя обратимую внутриклеточную реакцию дефосфорилирования АТФ с образованием АДФ и креатинфосфата, КК играет особо важную роль при мышечном сокращении (Wassif W. S. et al., 1994; Osborn L. A. et al., 1995). Определение активности изоферментов КК во внеклеточной жидкости может служить показателем целостности тех или иных тканевых структур.

Известно, что КК играет особо важную роль в развитии полинейропатий и миопатий при алкогольной зависимости, обнаруживаемые у 60 % больных с алкогольной зависимостью (Шабанов П. Д., 2002). В экспериментах на животных выявлено,

что при денервации мышц в них могут появляться не характерные для мышечной ткани МВ- и ВВ-изоферменты (Tsung J., Tsung S., 1986), позволяющее предположить, что хроническое употребление этанола приводит к изменению изоферментного профиля КК у больных с алкогольной зависимостью (Чуваев И. В., 1993). В связи с этим определение активности КК и изменение ее изоферментного профиля носит достаточно ценный диагностический характер.

Моноаминоксидаза играет центральную роль в метаболизме биогенных аминов, многие из которых (в частности катехоламины) выполняют нейромедиаторные функции в живых организмах. Значительное число исследований последнего времени в изучении принципов функционирования MAO позволило выявить важное значение этого фермента в развитии ряда нейropsychических расстройств и наркологических заболеваний (Горошинская И. А., 1994; Krupitsky E. M. et al., 1998; Gorwood P., 2001; Востриков В. В., 2006; Шабанов П. Д. и др., 2008). Предложенная И. П. Анохиной и др. (2000) теория дофаминового порочного круга при формировании алкогольной зависимости, выдвинула MAO в ряд одних из наиболее показательных биохимических маркеров нейромедиаторных нарушений (Tabakoff B. et al., 1985; Крупицкий Е. М. и др., 1999; Востриков В. В. и др., 2007) при данной патологии.

Индивидуальное постоянство уровня MAO, особенности ингибирования этанолом ее активности, независимость от изменения состояния (абстиненция, психоз, депрессия) и лечения подтверждают гипотезу о наследственной детерминации уровня MAO (Hallman J. et al., 2001; Анохина И. П. и др., 2002; Comings D. E., Blum K., 2002) и дают возможность использовать данный признак в качестве генетического маркера с точностью диагностирования алкогольной зависимости до 73 % (Tabakoff B. et al., 1988; Orelan L. et al., 1998; Gorwood P., 2001; Анохина И. П. и др., 2002).

Многочисленные исследования позволяют сделать заключение о наличии прямой корреляции между выраженностью симптоматики синдрома отмены алкоголя и активностью MAO, снижающейся в первый день СОА более чем в 2 раза и повышающейся к 4–5 дню до уровня нормальных значений исходно значительно сниженной активности фермента (Alling C., 1999; Крупицкий Е. М. и др., 1999; Востриков В. В., 2004). Следует отметить, что при алкогольной зависимости MAO характеризуется не просто снижением активности, но и возникновением новой, патологической системы, носящей дезадаптационный характер и играющей роль патогенного фактора для организма, выходя из-под контроля физиологических регуляторных систем

(Овчинникова Л. Н. и др., 1989; Васильева Г. Н., Овчинников И. В., 2000). Отмеченное при многих состояниях снижение активности МАО в плазме крови, различных тканях и, в частности, в тромбоцитах, в значительной мере отражает соответствующие изменения в ЦНС (Meszaros Z. et al., 1998; Krupitskii E. M. et al., 1999; Shih J. C. et al., 1999), поскольку имеются сообщения о правомерности рассмотрения тромбоцитов в качестве периферической метаболической модели моноаминсодержащих нейронов ЦНС (Dreux C., Launay J. M., 1985).

Возобновление чрезмерного употребления алкоголя после периода трезвости часто запускается пережитым стрессом (Мельникова Н. В., 2001), а ранее проведенные исследования (Hazenohrl R. U. et al., 1998; Судаков С. К., 2002; Шабанов П. Д., 2005) свидетельствовали о том, что при этом выделяющаяся из синаптических окончаний **субстанция Р** специфически связывается с нейрокининовыми (NK1) рецепторами. Несмотря на интенсивное изучение данного нейропептида, функции субстанции Р до сих пор окончательно не ясны. Считается, что субстанция Р принимает участие в механизмах формирования боли (McLeod A. L. et al., 2000), тревожности (Hazenohrl R. U. et al., 1998) и эмоционального стресса (Юматов Е. А., Салиева Р. М., 1993; Voix F. et al., 1994). Освобождаясь в спинном мозге при стимуляции ноцицепторных С-волокон, субстанция Р активизирует центральные ноцицептивные пути. Механизмы этих процессов в огромной мере обеспечиваются эндогенными опиоидными системами, что говорит о тесном взаимодействии системы субстанции Р и эндогенных опиоидов (Шабанов П. Д. и др., 2005).

Показано, что выделение субстанции Р из пресинаптических окончаний находится под контролем пресинаптических опиоидных рецепторов и, наоборот, функционирование опиоидных рецепторов находится под влиянием субстанции Р (Kream R. M. et al., 1993). Исходя из этого, в настоящее время проводится достаточно серьезное изучение роли субстанции Р в механизмах формирования зависимости. Существует ряд исследований, в которых показано, что введение субстанции Р приводит к активации системы подкрепления (Voix F. et al., 1994), где одну из основных ролей играет дофамин (Николаев С. В. и др., 2002). Однако, это влияние, по-видимому, не прямое и осуществляется при участии промежуточных систем и структур, возможно, связанных с эндогенными опиоидами. Считается, что при злоупотреблении алкоголем уровень субстанции Р повышен (Николаев С. В. и др., 2004).

Интенсивное окисление этанола ведет к накоплению НАД⁺ · Н, НАДФ⁺ · Н, которые могут изменять

обмен катехоламинов с образованием **тетрагидроизохинолинов** (Шабанов П. Д., 2002), накапливающихся в нейронах мозга и действующих по типу «ложных медиаторов», заменяющих катехоламины. Так же показано, что и ацетальдегид способен конденсироваться с некоторыми катехоламинами, в частности с дофамином, с образованием ТГИХ (Blum K., Trachtenberg M. C., 1988). Этанол, ацетальдегид и ТГИХ связываются преимущественно с одним или несколькими опиоидными рецепторами, участвующих в эффектах этанола (Ашмарин И. П. и др., 1996). При этом ТГИХ способствуют высвобождению эндорфинов и сами могут активировать опиоидные рецепторы.

Изохинолины формируются в тканях млекопитающих в процессе метаболизма этанола. Более того, предшественник изохинолина превращается в морфин и, следовательно, возможно, что часть эффектов этанола опосредуется ТГИХ или морфином (Blum K., Trachtenberg M. C., 1988; Шабанов П. Д., 2002). Эта гипотеза находит немало возражений, однако существуют доказательства, что ТГИХ вызывают усиленное потребление этанола у грызунов, изначально отвергающих алкоголь. Было сформировано предположение, что стимулированное ТГИХ потребление этанола является компенсаторным механизмом между продукцией ТГИХ и дефицитом эндорфинов. Следовательно, наличие в организме высоких концентраций ТГИХ или каких-либо их форм, может служить своеобразным индикатором злоупотребления алкоголем.

В последние годы значительное внимание в механизмах действия этанола на ЦНС уделяют **ГАМК-ергической системе** и самой ГАМК, являющейся главным тормозным медиатором в мозгу. Активность ГАМК-ергической системы исследована во многих структурах мозга, чувствительных к действию этанола, в частности в коре, полосатом теле, гиппокампе, мозжечке (Ашмарин И. П., Стукалов П. В., 1996; Бурн Г. Р., Робертс Дж. М., 1998; Smith T. A., 2001). Предполагают, что некоторые биохимические и поведенческие эффекты этанола обусловлены повышением активности тормозящей системы ГАМК и влияющие на способность ГАМК связываться со специфическими рецепторами и изменяют метаболизм медиатора, повышая синаптическую передачу нервного импульса в ГАМК-ергических нейронах (Koob G. F., Bloom F. E., 1988; Дамбинова С. А., Каменская М. А., 1996; Olney J. W. et al., 2002).

Многие биохимические, поведенческие и генетические исследования доказывают взаимодействие между этанолом и рецептором ГАМК. Так, действие этанола в низких концентрациях, по-видимому, обусловлено потенцированием эффектов

связанного с ГАМК входа хлора, а в высоких — прямой активацией хлорного канала (Dahchour A., De Witte P., 2000; Nie Z. et al., 2000; Davis K. M., Wu J. Y., 2001). Полагают, что эффекты этанола связаны с изменением липидно-белковой окружающей среды комплекса рецептор ГАМК/хлорный канал.

Анализ современных данных показывает, что система ГАМК не играет роли в контроле за потреблением этанола, но имеет значение при проявлении некоторых фармакологических эффектов этанола, в частности, депримирующих, а функциональное ослабление этой системы в период отмены этанола, способствует формированию абстинентного состояния и возникновение психических и неврологических расстройств у больных с алкогольной зависимостью (Шабанов П. Д. Калишевич С. Ю., 1998; June H. L. et al., 1998; Nille U., 2000; Шабанов П. Д., 2002). В других исследованиях показано участие ГАМК-ергической нейромедиаторной системы в механизмах развития толерантности к этанолу (Nille U., 2000).

Различия в результатах экспериментов по влиянию алкоголя на опосредованное ГАМК перемещение иона хлора могут быть объяснены недостаточностью изученности молекулярных механизмов, лежащих в основе активации, модуляции и регуляции ионных каналов. Тем не менее, в этой области за последние 20–25 лет отмечается значительный прогресс, позволяющий объяснять эффекты этанола не механистически, а используя современные данные биохимии и молекулярной генетики.

Множественные и разнообразные эффекты этанола на ЦНС не оставляют сомнений об их влиянии на функцию основных нейромедиаторных систем. Один из основных эффектов этанола связан с нарушением метаболизма биогенных аминов, особенно **дофамина** (Гриненко А. Я. и др., 1993; Tsydik V. F. et al., 1997; Berggren U. et al., 2000; Шабанов П. Д., 2002; Шабанов П. Д. и др., 2003). Дофаминергическая система мозга играет заметную роль в генезе различных психических и двигательных расстройств и участвует в контроле подкрепляющих механизмов мозга, в частности гипоталамических механизмов самостимуляции (Лебедев А. А., Шабанов П. Д., 1992; Berggren U. et al., 2000; Шабанов П. Д. и др., 2004). Определено, что наиболее уязвимы к действию алкоголя те дофаминергические нейроны в определенных областях мозга, преимущественно которые они иннервируют, в частности, лимбической и префронтальной коре. Установлено, что однократное введение этанола вызывает реакцию моноаминергических нейромедиаторных систем — увеличение высвобождения катехоламинов, в частности, дофамина и его метаболитов (Tsydik V. F. et al., 1997; Алиев З. Н., 2000; Soyka M. et al., 2000) в

главной морфологической структуре приложения действия данных психотропных веществ — лимбической области головного мозга (Коган Б. М., Анохина И. П., 1990; Zimatkin S. M. et al., 1997). В электрофизиологических исследованиях было продемонстрировано активация этанолом нейронной активности клеток мозга, содержащих дофамин. Выявлено, что острая интоксикация алкоголем ускоряла обмен дофамина в мозге, причем в большей степени у крыс, предпочитающих этанол (Шабанов П. Д., 2002; Шабанов П. Д. и др., 2003). На основании полученных данных предположили, что в основе генетических различий предпочтения этанола животными могут лежать изменения в дофаминергической передаче нервного импульса.

В результате биотрансформации, поступивший в организм этанол, теряет свои токсические свойства. Однако превращение этанола происходит по типу «летального синтеза», то есть с образованием более токсичных продуктов, оказывая неблагоприятные воздействия на все клетки крови, в частности выражено влияя на продукцию эритроцитов, что клинически проявляется уже после нескольких дней или недель употребления алкоголя в больших количествах. Чаще всего это выражается в увеличении размеров эритроцитов (их **среднего корпускулярного объема**) и появлении умеренно выраженной анемии (Успенский А. Е., 1986; Биназаров Н. Д., 2000). М. В. Кручининой и др. (2005) установлено, что жесткость, вязкость и электрическая проводимость мембраны эритроцитов увеличиваются при алкогольном поражении сердца, при этом выявлена корреляция между электрическими и вязкоупругими характеристиками эритроцитов и показателями биоэлектрической активности миокарда (по данным ЭКГ) с традиционными биохимическими параметрами.

Известен способ диагностики алкогольной зависимости путем определения СКОЭ и активности в крови ГГТ (Латенков В. П. и др., 1987). Метод отличается тем, что с целью повышения точности диагностики на ранних стадиях заболевания кровь для исследования забирают в определенные временные промежутки, дополнительно определяя в сыворотке крови общую активность лактатдегидрогеназы. При одновременном увеличении СКОЭ, ГГТ и лактатдегидрогеназы диагностируют алкогольную зависимость. В представленном способе диагностики обращается внимание на биоритмические циркадные изменения биохимических показателей крови, но не учитывается влияние на них соматических нарушений.

При токсическом поражении гепатоцитов различной этиологии в крови в первую очередь повышается уровень хорошо растворимых цитоплазм-

матических ферментов (аминотрансфераз), а при более тяжелом поражении с явлениями некроза паренхимы печени, увеличивается активность ферментов, связанных с внутриклеточными структурами (митохондриями), в частности — **глутаматдегидрогеназы**.

ГДГ относится к классу оксидоредуктаз (к цитолитическим ферментам), синтезируется в печени и катализирует взаимопревращение L-глутаминовой и 2-оксоглутаровой кислоты. ГДГ имеет 4–6 субъединиц и представлена в организме несколькими изоферментами. Участвует в биосинтеза многих аминокислот и содержит в активном центре остатки лизина, тирозина и цистеина. Различают ГДГ специфичные к НАД, НАДН и НАДФ или только к НАДФ.

Учитывая, что индикаторные (цитолитические) ферменты позволяют оценить степень деструкции гепатоцитов (Марри Р. и др., 1993), при зависимости от алкоголя сывороточная ГДГ является достаточно информативным показателем алкогольного поражения печени, обозначая биохимические признаки гепатита и некроза гепатоцитов (Тертычная Л. Г., 1998) и имея повышенную активность.

Щелочная фосфатаза широко распространена в тканях человека, располагаясь на клеточной мембране слизистой оболочки кишечника, стенках желчных протоков печени, плаценте и лактирующей молочной железе, в остеобластах, катализируя отщепление фосфорной кислоты от ее органических соединений и участвуя в транспорте фосфора. Для диагностических целей чаще всего проводят определение активности костной и печеночной форм фосфатазы. В норме уровень активности общей ЩФ составляет для взрослых до 31 года — 39–92 МЕ/л, старше 31 года — 39–117 МЕ/л.

Значительное увеличение активности ЩФ наблюдается при холестазах (в противоположность аминотрансферазам ЩФ остается нормальной или незначительно увеличивается при вирусном гепатите), циррозе печени, первичном раке печени (у 20 % больных) и метастазах в печени, при терапии препаратами с гепатотоксическим эффектом (тетрациклин, парацетамол, фенацетин, 6-меркаптопурин, салицилаты и др.). Резко возрастает активность ЩФ при отравлениях алкоголем на фоне хронического злоупотребления алкоголем.

Мочевая кислота является продуктом обмена пуриновых оснований, входящих в состав сложных белков — нуклеопroteидов и выделяется почками. МК во внеклеточной жидкости, в том числе и плазме, присутствует в виде солей натрия (ураты) в концентрации, близкой к насыщению, поэтому существует возможность кристаллизации урата натрия, если концентрация мочевой кислоты превысит максимум нормальных значений. МК, выводимая с мочой,

отражает поступление пуринов с пищей и распад эндогенных пуриновых нуклеотидов (Ткачук В. А., 2004). Около 70 % общего количества МК организма выводится с мочой, клиренс МК составляет около 10 % профильтрованного количества. Почечная экскреция МК является производной профильтрованного количества, которое почти полностью реабсорбируется в проксимальном канальце, а также секреции и реабсорбции в дистальном канальце. Уровни мочевой кислоты в норме (данные значения могут варьировать в зависимости от используемых тест-систем и оборудования): женщины — 137–363 мкмоль/л, мужчины — 214–488 мкмоль/л.

Значительное повышение уровня МК в сыворотке (гиперурикемия) — важный симптом подагры и начальных стадий поражения почек. Повышение концентрации МК в сыворотке наблюдается вследствие повышенного распада ДНК клеток — после воздействия цитотоксических лекарственных препаратов, при распространенном поражении тканей, опухолевом процессе, злоупотреблении алкоголем. В частности интерес представляет вторичная подагра, наблюдающаяся при острой алкогольной интоксикации (вторичная «подагра алкоголика»). Определенный интерес при алкогольной зависимости (длительный абзус) представляет рассмотрение повышения уровня МК и развившегося кетоацидоза (Андрушкевич В. В., 2006).

Ферритин — железопroteид, синтезирующийся в клетках органов ретикуло-эндотелиальной системы, содержащий до 23 % железа и представляющий собой белок сферической формы — апоферритин, в ядре которого находится комплекс гидроокиси и фосфата железа. В норме ферритин обладает дисульфидной группой (неактивной (окисленной) формой ферритина — SS-ферритин). При недостаточности кислорода происходит восстановление ферритина в активную форму — SH-ферритин, который обладает вазопаралитическими и гипотензивными свойствами. В зависимости от происхождения различают анаболический и катаболический ферритин. Анаболический ферритин образуется из железа, всасывающегося в кишечнике, катаболический — из железа гемолизированных эритроцитов. Ферритин (апоферритин) обладает антигенными свойствами и может быть идентифицирован с помощью специфической антисыворотки при иммунофлюоресцентном исследовании. Большое количество ферритина содержится в печени (депо ферритина), селезенке, костном мозге и лимфатических узлах, где обмен его связан с синтезом гемосидерина, гемоглобина и цитохромов.

Показания к назначению иммуноферментного анализа ферритина в сыворотке крови: подозрение на гемохроматоз, дифференциальная диагности-

ка анемии, опухоли, хронические инфекционные и воспалительные заболевания. Референсные значения: женщины старше 15 лет — 10–120 мкг/л, мужчины старше 15 лет — 20–250 мкг/л.

В условиях острого воспаления повышенный уровень сывороточного ферритина может не только отражать количество железа в организме, но явиться проявлением острофазного ответа, так как ферритин является одним из острофазных белков. Тем не менее, если у пациента действительно имеется дефицит железа, острофазное повышение трансферрина не бывает значительным. При состояниях с избытком железа и некоторых хронических заболеваниях ферритин сыворотки не позволяет правильно оценить запасы доступного для обмена железа (Струков А. И., Серов В. В., 2008).

Повышение уровня ферритина наблюдается при избытке железа при гемохроматозе, патологии печени (в т. ч. алкогольный гепатит), ряде онкологических заболеваний (лейкоз, рак молочной железы), острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях, лимфогранулематозе, голодании, приеме оральных контрацептивов. Понижение — при дефиците железа (железодефицитная анемия), целиакии.

При исследовании содержания ферритина в тканях больных с алкогольной зависимостью, установлено, что абсолютное и относительное содержание тканевого ферритина у этой группы больных достоверно выше, чем в контрольной группе (Петрова О. В. и др., 2007). Предполагается, что причиной изменения концентрации ферритина в тканях при зависимости от алкоголя является активация свободнорадикального механизма повреждения тканей.

Согласно критериям Национального Американского Совета по алкоголизму, с недавнего времени обсуждаются проблемы применения нового маркера злоупотребления спиртным — определение бедного углеводами трансферрина СДТ (Carbohydrate-Deficient Transferrin) или углеводного трансферрина (Stibler M., 1991). Трансферрин относится к гликопротеинам, количество углеводных остатков у которого уменьшается при злоупотреблении алкоголем. Такая молекула трансферрина носит название СДТ. Механизмы его образования изучены недостаточно (Stibler H., Kjellin K. G., 1976). Однако диагностическая специфичность СДТ-теста, согласно литературным данным, составляет 90–95 %, а изменение содержания СДТ прямо связано с количеством, продолжительностью и частотой приема спиртного. Критерием установления факта злоупотребления алкоголем принято считать уровень СДТ до 20 Ед/л для мужчин и 2 Ед/л для женщин (Anton R. et al., 1994). Использование СДТ-теста рекомендуется так же для контроля воздержания

от алкоголя в процессе лечения алкогольной зависимости. СДТ-тест может использоваться также в качестве прогностического маркера вероятности развития синдрома отмены и развития алкоголь-индуцированных осложнений в постоперационном периоде (Versin B. et al., 1995). В США, Европе и Австралии используется несколько разных методов определения изоформ трансферрина, основанных на их разделении при ионообменной или жидкостной хроматографии, изоэлектрическом фокусировании с последующим иммуноанализом фракций. Установлено, что при наличии алкогольной зависимости на фоне систематического употребления алкоголя курение еще более повышает уровень сывороточного углеводдефицитного трансферрина и, следовательно, так же нарушает функции печени.

Несмотря на диагностическую эффективность, использование СДТ-теста ограничивается трудностями методического характера (подготовка образца с применением анионно-обменной хроматографии или изометрического образца с применением анионно-обменной хроматографии или изоэлектрического фокусирования с последующим анализом радиоиммунным методом) и относительно высокой стоимостью. Поэтому предполагать широкое внедрение СДТ-теста для диагностики злоупотребления алкоголем вряд ли возможно.

При алкогольной зависимости происходят серьезные изменения метаболизма, которые в том числе влекут за собой дисбаланс макро- и микроэлементов (Zn, Cu, Li и др.). В частности при зависимости от алкоголя значительно нарушается метаболизм и концентрация меди, показателем которой в организме человека является **церрулоплазмин** (Скворцов Ю. И. и др., 2006; Скальный А. В. и др., 2008). ЦП — медь-содержащий гликопротеид, выполняющий в организме роль «утилизатора» свободных радикалов. Описаны четыре группы церрулоплазмينا — СрА, СрАВ, СрВ, СрВС, содержащихся в организме в разных концентрациях в зависимости от национальных особенностей: у европейцев СрВ встречается в 99 %, у представителей негроидной расы — в 94 %. СрА у негроидов наблюдается в 5,3 %, а у европейцев — в 0,006 % случаев.

Полученные результаты исследований (Скворцов Ю. И. и др., 2006) активности ЦП у больных с алкогольной зависимостью в период длительной ремиссии (7–11 лет) показывают, что в целом концентрация ЦП была достоверно угнетена. Отмечено, что при длительности заболевания менее 12 лет и в период ремиссии концентрация фермента повышается, хотя и не достигает уровня контроля, а после 12 лет злоупотребления алкоголем, отмечается тенденция к дальнейшему угнетению активности ЦП.

Критериями диагностики алкогольной зависимости также, в частности, служат: легкая анемия с макроцитозом, тромбоцитопения, гранулоцитопения, дефицит фолата, гиперуринемия. Характерным признаком при диагностике зависимости от алкоголя является снижение содержания в сыворотке крови таких микроэлементов, как К, Mg, Zn и Р.

Известно, что в плазме крови отсутствует собственная система синтеза белков, т. е. ферменты поступают в плазму крови из различных органов, тканей или эритроцитов. Поэтому достаточно информативным может быть исследование в крови больных с алкогольной зависимостью активности ферментов других тканей (мозг, скелетные и сердечная мышцы, почки, легкие, сетчатка, поджелудочная железа).

Все биохимические тесты, взятые в отдельности, не являются достаточно надежными и информативными для диагностики. Вместе с тем одновременное использование нескольких биохимических показателей может служить вспомогательным критерием для объективной диагностики злоупотребления алкоголем. На сегодняшний день наиболее специфичными при диагностике алкогольной зависимости являются биохимические показатели активности АДГ и АлДГ и их соотношение, изоферментов КК, МАО, ГАМК. К этим показателям разработаны высокоспецифические тест-системы, позволяющие диагностировать алкогольную зависимость не только в острый период, но и при длительной ремиссии.

МЕТОДЫ ИММУНОФЕРМЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЗАВИСИМОСТИ ОТ АЛКОГОЛЯ

В последние годы наряду с теоретическими исследованиями структурно-функциональной организации разных видов нейрорецепторов головного мозга, изучением их регулирующих роли в механизмах нормальных и патологических состояний, приспособительного поведения и высших психических функций животных и человека, получило развитие и еще одно направление иммунохимии — разработка способов диагностики заболеваний нервной системы по показателю титра аутоантител к мозгоспецифическим антигенам, определяемому в крови и спинномозговой жидкости.

Установлено, что в основе нейродегенеративных поражений ЦНС лежат аутоиммунные реакции, причиной которых является повышенная иммунологическая реактивность организма, в частности, в отношении мозгоспецифических антигенов, связанная с предварительной сенсibilизацией орга-

низма ко всему их набору или части из них (Ройт А., 1991; Ганнушкина И. В., 1996; Морозов С. Г. и др., 1996; Тотолян А., Лучакова О. С., 2002). Как показывает анализ литературы, одним из информативных показателей степени деструкции нервной ткани являются специфические рецепторы клеток головного мозга, которые вовлекаются в аутоиммунные механизмы больного организма (Дамбинова С. А. и др., 1990, 1992; Rogers S. W. et al., 1996; Морозов С. Г. и др., 1996). В частности, изменение титра аутоантител было обнаружено при шизофрении (Ветлугина Т. П., Семке В. Я., 2001), паркинсонизме, хорее Геттингтона, эпилепсии (He X. P. et al., 1998; Гранстрем О. К. и др., 1997) и других хронических заболеваниях нервной системы (Илюхина А. Ю., 1997; Глоба О. В. и др., 2000; Востриков В. В. и др., 2001).

Следует отметить, что в отношении зависимости от алкоголя исследователи наблюдали схожую картину изменения иммунного статуса, как и при любом заболевании, где отмечается деструкция нервной ткани (Изыкенова Г. А. и др., 1995; Гамалея Н. Б. и др., 1998; Webster N. R., 1998; Ключкин Т. П., Глушко А. А., 2002). С. А. Дамбиновой и др. (1990) и Г. А. Изыкеновой (1996) было высказано предположение о том, что более перспективным в плане диагностики является выделение индивидуальных (или группы) антигенов, имеющих непосредственное отношение к патогенетическим механизмам деструктивных или метаболических нарушений в ткани головного мозга.

Иммуноферментная диагностика алкогольной зависимости на основании уровня аутоантител к глутаматным рецепторам

В последнее время пристальное внимание привлекает нейромедиаторная система, использующая в качестве посредников возбуждающие аминокислоты, такие как глутамат и аспартат. Наиболее хорошо изучен подтип глутаматных N-метил-D-аспартат-рецепторов (NMDA) (Дамбинова С. А., Каменская М. А., 1996; Ottersen O. P., 1998; Dunah A. W. et al., 1999; Зефилов А. Л., Ситдикова Г. Ф., 2002; Беспалов А. Ю., 2003). При алкогольной зависимости отмечается гиперпродукция NMDA-рецепторов и связанное с этим увеличение их чувствительности к глутамату. Увеличение активности NMDA-рецепторов можно объяснить блокирующим действием алкоголя на модуляторный глициновый сайт и последующим компенсаторным увеличением активности рецептора (Grover C. A. et al., 1998; Mao J., 1999; Чернобровкина Т. В., 1999). Тогда при резкой отмене алкоголя развивается глутаматэргическое гипервозбуждение, которым можно объяснить развитие судорог, делирия и Корсаковского

синдрома (Tsai G., Coyle J. T., 1998; Беспалов А. Ю., Звартау Э. Э., 2000; Yang Li et al., 2001).

На сегодняшний день установлено, что развитие аутоиммунной реакции организма (образование аутоантител) при воздействии токсических веществ, происходит также и на уровне нейромедиаторной системы, когда аутоантитела образуются к соответствующим рецепторам, задействованных в эффектах токсического вещества (Rogers S. W. et al., 1996; Илюхина А. Ю., 1997; Тотолян А., Лучакова О. С., 2002). В соответствии с этим была разработана специфическая тест-система определения аутоантител к глутаматным (NMDA) рецепторам, позволяющая диагностировать зависимость от алкоголя и в период длительной ремиссии (Изыкенова Г. А., 1996).

Анализ литературы показал, что только в последнее время стали появляться работы о состоянии иммунной системы и уровня аутоантител при алкогольной патологии к различным нейромедиаторам (Девойно Л. В., Ильюченко Р. Ю., 1993; He X. P. et al., 1998; Гамалея Н. Б. и др., 2001; Востриков В. В., 2004) и ферментам (Гамалея Н. Б. и др., 1998, 2002; Гамалея Н. Б. и др., 1992, 1994, 2001, 2002; Гамалея Н. Б., Наумова Т. А., 2002; Востриков В. В. и др., 2006, 2008).

Единичные данные об уровне титра аутоантител к глутаматным рецепторам у больных с зависимостью от алкоголя в период ремиссии приводят А. Ю. Илюхина (1997), Н. Б. Гамалея и др. (2001, 2002), В. В. Востриков (2004). В своих исследованиях они отмечают, что у данной категории больных уровень аутоантител к NMDA-рецепторам в крови в фазу ремиссии был выше средних значений этого показателя и имел тенденцию к дальнейшему повышению. Изменения иммунного статуса при алкогольной зависимости показала О. А. Васильева и соавторы (1997), отмечая у больных снижение общего количества Т- и В-лимфоцитов, что было наиболее выражено при абстинентном состоянии. Однако единичные работы не дают полной картины специфичности метода при данном заболевании.

Иммуноферментная диагностика алкогольной зависимости на основании уровня аутоантител к опиоидным рецепторам

Исходя из представлений о ведущих механизмах алкогольной зависимости, можно сказать, что опиоидная система играет одну из основных ролей в патогенезе развития данной патологии (Vetulani J., 1999; Mazumdar S. K., 2000; Soyka M., Schutz Ch. G., 2001; Ван Ри Ж. М., 2002; Драволина О. А. и др., 2002; Шабанов П. Д., 2002). Изучение зависимости степени повреждения структуры и функций опиоидных рецепторов ЦНС при воз-

действии этанола и характера проявления симптомов алкогольной зависимости имеет одно из приоритетных значений. К настоящему времени опубликовано большое количество исследований, посвященных взаимодействию опиоидной системы и этанола по их поведенческим эффектам и фармакологическому действию (Ашмарин И. П. и др., 1996; Бурн Г. Р., Робертс Дж. М., 1998; Харченко Н. К., 2000; Mazumdar S. K., 2000).

Отмечено, что этанол, связываясь преимущественно с одним или несколькими опиоидными рецепторами, модулирует их эффекты, что предполагает их полиморфизм и участие в эффектах этанола (Шабанов П. Д., Калишевич С. Ю., 1998; Сергеев П. В., 1999; Soyka M., Schutz Ch. G., 2001; Шабанов П. Д., 2002). Результаты исследований подтверждают более или менее значительное участие опиоидных рецепторов в механизмах развития алкогольной зависимости. На основании полученных к настоящему времени данных можно считать, что основной причиной нарушения в обмене катехоламинов является дисбаланс в системе эндогенных опиоидных нейропептидов (Анохина И. П. и др., 2000; Radel M., Goldman D., 2001). Это предположение было подтверждено в экспериментах И. П. Анохиной (1989, 2001) и Н. К. Харченко (2000), когда при однократном введении алкоголя на фоне премедикации налоксоном отсутствовало характерное влияние алкоголя на обмен катехоламинов.

В литературе достаточно сведений об изменении опиоидных систем, в частности, уровня β -эндорфина и рецепторного комплекса, при приеме алкоголя и алкогольной зависимости (Koob G. F., Nestler E. J., 1997; Булаев В. М., 1999; Mazumdar S. K., 2000; Харченко Н. К., 2000; Шабанов П. Д., 2002). Однако собственно работ о состоянии уровня аутоантител к опиоидным рецепторам при алкогольной патологии крайне мало. В частности, было выявлено, что у большинства больных с зависимостью от алкоголя с разной степенью выраженности заболевания возрастает уровень антител к морфиноподобным соединениям (Ашмарин И. П. и др., 1996; Востриков В. В., 2004), также обнаружено повышение уровня антител к тканям мозга и печени (Морозов С. Г. и др., 1996; Гамалея Н. Б., Наумова Т. А., 2002), показана связь между процессами аутоиммунизации организма, нарушением функции опиоидных рецепторов и употреблением этанола (Ашмарин И. П., Стукалов П. В., 1996; Гамалея Н. Б. и др., 2002).

В связи с малоизученностью данной темы вопрос о наличии и состоянии титра аутоантител к опиоидным рецепторам при алкогольной зависимости остается открытым.

МЕТОДЫ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

Оценка нейропсихологических особенностей больных с алкогольной зависимостью важна для дифференциального диагноза заболевания, мониторинга его когнитивных функций в состоянии абстиненции и вне ее и, наконец, включения пациента в те или иные программы лечения и реабилитации (Гриненко А. Я. и др., 1993). Кроме того, нейропсихологическая оценка статуса человека важна для его социальной реабилитации и дальнейшего трудоустройства. Важно отметить, что к настоящему времени не решен также вопрос о дифференциации злоупотребляющих этанолом (социальных пьяниц) и больных с алкогольной зависимостью. В этом отношении специально-психологические исследования могут облегчить решение данного вопроса и служить дополнительным критерием разграничения функционально близких состояний предболезни и болезни, поскольку имеются данные, показывающие дозозависимую корреляцию между потреблением алкоголя и степенью нарушения высших функций мозга.

Больные с зависимостью от алкоголя без выраженных неврологических нарушений проявляют характерный профиль снижения когнитивных функций. Для таких больных свойственны дефицит абстрактного мышления, трудности разрешения зрительно-пространственных задач при относительно сохраненных формах памяти (Шабанов П. Д. и др., 1988; Шабанов П. Д., 2002). Эти признаки следует учитывать при постановке диагноза алкогольной зависимости как одни из первых их проявлений. Нарушения памяти в обычных клинических исследованиях выявляются реже, хотя при правильно выбранных тестах на память определить их относительно нетрудно (Лосев С. С., Шабанов П. Д., 1985; Шабанов П. Д., 1991, 2002).

У 45–70 % больных с алкогольной зависимостью, требующих активного лечения, определяют специфические нарушения проблем решения задач, абстрактного мышления, концептуальных оценок, психомоторных проявлений и расстройств памяти (Tabakoff B., Petersen, 1988; Посохина В. В. и др., 2008). У большинства больных тяжелыми формами алкогольной зависимости встречаются выраженные психоорганические нарушения, составляющие около 10 % от общего числа больных. Наиболее часто они проявляются в форме амнестических расстройств (синдром Корсакова) и алкогольной деменции. Амнестические расстройства характеризуются, как правило, нарушением оперативной и кратковременной памяти и рядом специфических

изменений поведения без нарушения сознания и общего снижения интеллекта (Калишевич С. Ю. и др., 1998). Алкогольная деменция приводит к резкому снижению интеллектуальных способностей и нарушениям функции памяти, абстрактного мышления, суждения, других высших функций мозга без изменения сознания. Предполагают, что синдром Корсакова обусловлен изменениями в подкорковых структурах мозга, тогда как алкогольная деменция связана с кортикальными нарушениями (Gordis E., 1997).

Нейропсихологические нарушения могут проявляться уже на ранних стадиях зависимости от алкоголя в форме снижения отдельных видов памяти, изменений характера речи и функции активного внимания, хотя прямой корреляции между этими явлениями и количеством потребляемого алкоголя не установлено. В этом отношении представляют интерес исследования обратимости отмечаемых нарушений при алкогольной болезни. Так, продемонстрировано спонтанное восстановление нарушенных высших функций мозга в период ремиссии, которое может быть обусловлено как отменой этанола, так и улучшением условий питания и социального проживания пациентов (Goldman M. S., 1987). Кроме того, отмечено, что специальная тренировка когнитивных функций облегчает их восстановление в период воздержания от алкоголя.

Несмотря на кажущуюся простоту клинической диагностики алкогольной зависимости, актуальным остается вопрос скрининга расстройств, связанных с потреблением алкоголя, выявления лиц повышенного риска развития алкогольной зависимости и собственно больных с зависимостью от алкоголя. При этом под скринингом понимается выявление нераспознанной патологии или состояний предболезни с помощью тестов, исследований и других процедур, которые обеспечивают максимально быстрый ответ. Скрининговые тесты позволяют выявить лиц с вероятным наличием того или иного заболевания среди тех, кто такой вероятностью не отличается (Бобров А. Е., Шурьгин А. Н., 1985; Иванец Н. Н., Лукомская М. И., 1986; Лисицын Ю. П., Сидоров П. И., 1990). Изучению возникновения самой потребности в алкоголе придавалось исключительное значение (Братусь Б. В., Сидоров П. И., 1984; Довгий А. В. и др., 1990).

Большинство предложенных экспериментально-психологических методов, однако, предусматривали или выявление уже имеющейся алкогольной зависимости, или определение риска его злокачественного течения и прогноза в отношении личностных нарушений вследствие злоупотребления алкоголем. Особенно распространены

методы выявления алкогольных проблем на основе популярного Миннесотского многопрофильного опросника (MMPI). Так, Э. Е. Бехтелем (1986) были систематизированы исследования по идентификации злостного пьянства с помощью MMPI. В 50-х годах на его основе были разработаны шкалы «алкогольная дифференциация» — 68 пунктов и «алкоголизм» — 80 пунктов. Однако позже было выявлено, что эти шкалы выявляют социально дезадаптированных личностей, а не больных с зависимостью от алкоголя (Amiel-Lebigre F., 1988; MacAndrew C., 1986). С. MacAndrew (1986) также, используя MMPI, создал новую шкалу для определения тяжести алкогольной зависимости. Многократная проверка показала, что шкала выявляла только 60–80 % больных с зависимостью от алкоголя. В дальнейшем были предложены новые шкалы, в том числе и сокращенные, но их результативность не превышала 80 %. Что касается собственно шкал MMPI, у больных с алкогольной зависимостью повышены параметры по шкалам 2 (депрессия), 3 (истерия), 6 (паранойя), 7 (психастения), 8 (шизофрения) (Amiel-Lebigre F., 1988; MacAndrew C., 1986). Два равно высоких пика 2 (депрессия) и 4 (психопатия) выявляют невротический паттерн дезадаптации, который в сочетании с неблагоприятными социальными условиями может служить почвой для злоупотребления алкоголем (Собчик Л. Н., 2006).

Диагноз злоупотребления у пациентов как психиатрического, так и соматического стационара обычно устанавливается специальным анкетированием при помощи тест-опросников. «Золотым» стандартом для выявления злоупотребления алкоголем является система критериев КД-10, установленная ВОЗ (W. H. O., 1992) или DSM-IV, принятая американской ассоциацией психиатров, основанные на тщательном сборе анамнеза у пациентов и их родственников.

Согласно международной классификации болезней 10-й редакции (МКБ-10), злоупотребление алкоголем определяется как прием спиртных напитков, приводящих к нарушению психического и физического здоровья. Злоупотребление спиртным, согласно DSM-IV, определяется как связанный с приемом алкоголя дезадаптационный паттерн, ведущий к развитию одного или более нижеперечисленных клинических симптомов, наблюдающихся в течение последних 12-ти месяцев (Fuller L. K. et al., 1998). Он включает в себя:

1. Периодический прием алкогольных напитков, осложняющий выполнение повседневных обязанностей на работе и дома.
2. Периодический прием алкогольных напитков для снятия физического или психического стресса.

3. Периодический прием алкогольных напитков, приводящий к конфронтации с законом.
4. Продолжение приема алкоголя, несмотря на имеющиеся или периодически возникающие в связи с этим социальные и межличностные проблемы.

Следует подчеркнуть, что данные критерии не приемлемы для выявления алкогольной зависимости. Для практического использования разработаны краткие тест-опросники, позволяющие врачу быстро оценить количество и частоту употребления спиртных напитков. Среди них MAST (Michigan Alcoholism Screening Test), SMAST (Short MAST), CAGE (Cut, Annayed, Guilty, Eye), Audit (Alcohol Use Disorders Identification Test). Тест CAGE является наиболее употребительным, однако и он не лишен определенных недостатков (Baibor T. E. et al., 1992).

На сегодняшний день R. Melon (1998) предложена психологическая диагностика алкогольной зависимости, основанная на системе стандартизованного опроса. Больному предлагают ответить на четыре вопроса:

1. Вам никогда не кажется, что пора бросить пить?
2. Вам не надоедают окружающие своей критикой по поводу пьянства?
3. Вы не испытываете чувство вины из-за своего пьянства?
4. Вам никогда не хотелось опохмелиться?

Вероятность алкогольной зависимости при утвердительном ответе на два или три вопроса достигает 90 %.

Так же широко используется Мичиганский тест на определение алкогольной зависимости, состоящий из 25 вопросов, направленных на выявление психосоциальных последствий зависимости от алкоголя (имеются также сокращенные варианты из 13 или 10 вопросов). Шкала Мак-Эндрю, которая содержит 49 вопросов из Миннесотского многофакторного личностного опросника (MMPI), тоже широко принята в качестве метода предварительной диагностики (Шейдер Р., 1998).

Злоупотребление спиртными напитками, как известно, приводит к различным медико-социальным последствиям. Поэтому были шкалы, выявляющие «симптомы наркомании», «симптоматическое пьянство», шкалы «зависимости», «озабоченность алкоголем» (Richter G., 1993; Slawinska J. B. et al., 1993; Moret V. et al., 1993).

Среди представленных диагностических шкал наиболее убедительную проверку временем выдержала шкала MAC, созданная С. MacAndrew (1986). На основе MMPI. Шкала MAC измеряет устойчивые черты личности и позволяет прогнозировать зависимость от алкоголя у 72 % начавших злоупотреблять спиртными напитками. По мнению одних

специалистов, шкала MAC одинаково эффективна для диагностики алкогольной зависимости среди и мужчин, и женщин, и подростков, и стариков (Preng K., Clopton J. R., 1986). Другими авторами показано, что чувствительность метода выражено зависит от возраста и пола обследуемых. Так, правильная диагностика достигала 90 % случаев у больных с алкогольной зависимостью мужчин в возрастной группе 18–24 года и только 41 % у женщин (Cernovsky Z. Z., 1994; Davis L. J. et al., 1987).

Выявлению имеющейся алкогольной зависимости служили методы, предложенные D. M. Kagan (1987), техника репертуарных решеток (Трусова А. В., 2005), методика MAST — Мичиганский алкогольный скрининг-тест (Nyström M. et al., 1993; Seppa K. et al., 1995), методика для выявления алкогольной зависимости (CMA), сконструированная В. И. Полтавцом (1985, 1991) на базе Мичиганского алкогольного скрининг-теста, Миннесотского многопрофильного личностного опросника, теста для непрямого скрининга алкогольной зависимости, опросника для изучения тяжести зависимости от алкоголя, Alcadd-теста. Существует еще одна анкета на основе Мичиганского теста (CAGE), нацеленная на выявление скрытой алкогольной зависимости. Двух положительных ответов достаточно для установления вероятного диагноза зависимости от алкоголя. В процессе обследования больных, поступивших в психиатрическую клинику, с помощью CAGE было идентифицировано 95 % больных с зависимостью от алкоголя (Steinweg D. L., Worth H., 1993). Некоторые исследователи оценивают диагностическую ценность теста CAGE даже при одном положительном ответе на 62 % и считают его простым, чувствительным и специфичным скрининг-тестом для выявления злоупотребления алкоголем (Moret V. et al., 1993; Bush B. et al., 1987).

Для изучения и выявления групп риска злоупотребления алкоголем у подростков в современной литературе применяют комплекс методик: цветовой тест Люшера и цветовой тест отношений с включением понятия «спиртные напитки», тематический апперцептивный тест, MMPI и пр. (Якубовский Л. М., 1995). Кроме того, отечественным психологом А. Е. Личко в рамках Подросткового Диагностического опросника (ПДО), исследующего акцентуации личности, разработана шкала «склонность к злоупотреблению алкоголем» (Личко А. Е., 1993).

Отечественный опросник, включающий 35 вопросов и позволяющий выявить группу лиц, которых можно отнести к систематически пьющим и отличить их от больных, был разработан К. К. Яхтиным и В. Д. Менделевичем (1987) для показаний к истинной, то есть первичной профилактике алкогольной зависимости. Авторы рекомендуют его использо-

вание в экспертной работе, однако, как признают сами, распределение вопросов, характерных для здоровых и больных по относительному преимуществу, не дают возможности диагностическую ценность признаков. Изучение литературы дает основание для вывода, что опросник не получил признания.

Ведутся также поиски дальнейших экспериментально-психологических опросников для выявления наличия злоупотребления алкоголем, например, Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) (1995). Существенным для определения показанности и содержания психопрофилактических программ является прогнозирование степени риска алкогольной зависимости. Для определения последнего используют различные способы, в частности такие методы психологического исследования, как MALT, ARQ (Bush B. et al., 1987; Steinveg D., Worth H., 1993). Практически все они, включая MAST, CAGE, MAS, или выявляют имеющуюся алкогольную зависимость, или дают отдельную характеристику, за исключением, возможно, лишь шкалы 9 дополнительных шкал MMPI, но и она дает характеристику уже имеющегося влечения к алкоголю, тяжело скорректированного извне (Собчик Л. Н., Лукьянова Н. И., 1978). Интересным тестом для первичного скринингового выявления лиц, злоупотребляющих алкоголем, и сберегающим время при первичном обследовании пациентов, явилась разработка Р. Р. Seale et al. (2006), основанная на одном единственном вопросе — «Когда в последний раз, когда Вы выпили больше чем X порций алкогольных напитков в день?» (где X — 4 порции этанола для женщин и 5 для мужчин). Среди интервьюируемых лиц оказалось 25,6 % в зоне риска, 21,7 % — злоупотребляющие алкоголем. Для выявления лиц, злоупотребляющих алкоголем в течение прошедших 3-х месяцев, тест оказался чувствительным в 80 % и точным в 74 %.

На основе кооперативного проекта ВОЗ с участием 6 стран разработан тест The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) (Saunders J. B. et al., 1993; Bohn M. J. et al., 1995), как инструмент для выявления лиц, употребляющих вредное для здоровья количество алкоголя. Он представляет собой опросник из 10 вопросов, касающихся употребления алкоголя, поведения, связанного с употреблением, а также связанных с этим проблем. В то же время, есть отрицательные оценки скринирующих тестов. Так, например, L. W. Glaze, P. O. Corgan (1987), E. Neck (1995) сделали вывод о том, что использование CAGE в качестве одной из составляющих развернутого опросника о здоровье нецелесообразно, поскольку составляющие его вопросы не позволяют идентифицировать

значительное число больных, злоупотребляющих алкоголем. Простые же вопросы, касающиеся количества и частоты употребления алкоголя, оказались более эффективными и позволили идентифицировать среди больных 4 % лиц, злоупотребляющих алкоголем. По данным американских ученых (Willenbring M., et al., 1991), шкалу зависимости от алкоголя (ADS) нельзя считать достоверным методом диагностики зависимости от алкоголя. Мотивационное отношение к алкоголю исследовалось при изучении влечения к алкоголю у больных с алкогольной зависимостью и в намного меньшей степени для исследования интереса к алкоголю здоровых лиц.

В. Ю. Завьяловым (1988) разработана методика для диагностики мотивации употребления алкоголя, включающая 45 вопросов, объединенных в 9 мотивационных шкал, позволяющая косвенно судить о формировании у личности влечения к алкоголю.

В исследованиях В. В. Посохиной и др. (2008) выявлено, что больные с зависимостью от алкоголя мужчины имеют достоверно более высокий уровень тревожности, невротизации, психопатизации и агрессии, чем здоровые. Было отмечено сочетание отклонений психологических показателей у мужчин с алкогольной зависимостью с отклонениями физиологических показателей (достоверно более высокие показатели времени зрительно-моторной реакции и преобладание упреждающих реакций). Авторы делают вывод об объективности данных критериев для формирования групп риска по данному заболеванию и выявления целевых групп для профилактической работы.

Надежность проективных тестов при выявлении алкогольной зависимости, как правило, признается проблематичной. Но проективные тесты рядом с измерительными компонентами, которые можно оценить с учетом погрешности измерения, несут содержательные репрезентации, которые могут иметь информационную надежность и сравнительные совпадения. Как раз, поэтому вошли в мировую практику исследования зависимости от алкоголя и являются, безусловно, объективными способами диагностики, методы Роршаха и Розенцвейга. Кроме того, учитывают также возможность эталонного сравнения аналогичных, уже внедренных методов (Морозов С. М., 1979).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, подводя итог аналитическому рассмотрению имеющихся на сегодняшний день различных и широко используемых в практической наркологии методов диагностики алкогольной зависимости, можно заключить, что:

- клиническая диагностика алкогольной зависимости при обращении больного в наркологический стационар или амбулаторную службу, не представляет собой какой-либо сложности, нуждаясь лишь в уточнении специфических моментов формирования и течения заболевания. Однако постановка диагноза с использованием клинических данных становится крайне затруднительной при проведении какой-либо экспертизы (военной, судебно-медицинской и т. д.);
- среди рассмотренных биохимических показателей наибольшую ценность для объективной лабораторной диагностики алкогольной зависимости имеет определение активности АДГ и изоферментного состава КК сыворотки крови, обладающих высокой чувствительностью к хроническому воздействию этанола. Остальные биохимические показатели, изменяясь в период синдрома отмены алкоголя, нормализуются к концу первого месяца воздержания. Активность АДГ сыворотки крови прямо пропорциональна длительности злоупотребления алкоголем, а в период ремиссии повышенная АДГ сохраняется до 2 лет с максимумом в первые 10 дней после алкогольного эксцесса и дальнейшим пологим снижением. При этом лабораторная диагностика алкогольной зависимости не может быть основана на определении какого-либо одного биохимического показателя. Высокую степень объективности диагностики заболевания обеспечивает определение нескольких биохимических параметров, в частности активности АДГ, ГГТ и изоферментного спектра КК сыворотки крови;
- определение уровня титра аутоантител к опиоидным и NMDA-рецепторам в крови у больных с зависимостью от алкоголя, в период формирования ремиссии и в фазу ремиссии, имеет перспективное направление, отмечая высокие и достоверные средние значения этих показателей с тенденцией к дальнейшему повышению. При этом следует отметить, что при окончательной разработке данных тест-систем и внедрении их в практическую деятельность, подтверждение алкогольной зависимости при минимальных клинических данных формирования и течения заболевания будет наиболее простым и достоверным даже при длительном периоде ремиссии;
- психологическая диагностика алкогольной зависимости так же, как и биохимические методы, нуждается в применении только в контексте как вспомогательный и/или дополнительный метод, подтверждающий клинические данные и используемый только в комплексе с другими методами диагностики данной патологии. Следует отметить, что достаточно перспективным, но только

в сочетании с каким-либо другим психологическим тестом для диагностики именно злоупотребления алкоголем (тест мотивации потребления алкоголя В. Ю. Завьялова) можно считать Миннесотский многофакторный личностный опросник и его специализированные шкалы, дающие достаточно высокую (до 80 %) вероятность установления диагноза алкогольной зависимости.

Литература

1. Алиев З. Н. Содержание нейромедиаторных аминокислот в крови больных с алкогольным делирием // Ж. невропатол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. — 2000. — Т. 100, № 6. — С. 62 — 63.
2. Андрушкевич В. В. Биохимические показатели крови, их референсные значения, причины изменения уровня в сыворотке крови. — Новосибирск — 2006. — 21 с.
3. Анохина И. П. Роль опиатной системы в механизмах формирования алкогольной зависимости // Вопр. наркологии. — 1989. — № 3. — С. 3 — 11.
4. Анохина И. П. Наследственная предрасположенность к злоупотреблению психоактивными веществами // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2001. — Т. 3, № 3. — С. 8–17.
5. Анохина И. П., Арзуманов Ю. Л., Веретинская А. Г. и др. Диагностика генетической предрасположенности к зависимости от психоактивных веществ // Проблемы диагностики и лечения алкоголизма и наркоманий / Под ред. Н. Н. Иванца. — М.: Анахарсис, 2001. — С. 6–31.
6. Анохина И. П., Веретинская А. Г., Васильева Г. Н., Овчинников И. В. О единстве биологических механизмов индивидуальной предрасположенности к злоупотреблению различными психоактивными веществами // Физиол. человека. — 2000. — Т. 26, № 6. — С. 74–81.
7. Ашмарин И. П., Каразеева Е. П., Стукалов П. В. Биохимические пути в исследовании механизмов психических и нервных болезней // Нейрохимия / Под ред. И. П. Ашмарина, П. В. Стукалова. — М.: Медицина. — 1996. — С. 415–435.
8. Ашмарин И. П., Стукалов П. В. Нейрохимия. — М.: Медицина. — 1996. — 469 с.
9. Беспалов А. Ю. Роль NMDA-рецепторов в лекарственной зависимости: фокус на условнорефлекторных механизмах // Фармакотерапия наркоманий: фундаментальные и клинические исследования. Тез. Междунар. рабоч. совещания. — СПб., 2003. — С. 5.
10. Беспалов А. Ю., Звартау Э. Э. Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов. — СПб.: Невский Диалект. — 2000. — 297 с.
11. Бехтель Э. Е. Донозологические формы злоупотребления алкоголем. — М.: Медицина, 1986. — 272 с.
12. Биназаров Н. Д. Адсорбционно-транспортная функция эритроцитов при алкогольных отравлениях // Клин. мед. (Новгород). — 2000. — № 6. — С. 294–299.
13. Бобров А. Е., Шурыгин А. Н. Алкогольный скрининг-тест: его валидность и структура // Психологическая диагностика при нервно-психических и психосоматических заболеваниях. — Л., 1985. — С. 33–36.
14. Божко Г. Х., Соколик В. В., Чурсина В. С. и др. Перераспределение фракций липопротеинов крови у больных алкоголизмом в динамике интоксикации, отмены алкоголя и в ремиссии // Наркология. — 2005. — № 8. — С. 56–60.
15. Бокий И. В., Усатенко М. С., Трюфанов В. Ф. Использование анализа активности алкогольдегидрогеназы и липидного состава крови в качестве дополнительных критериев для диагностики острой и хронической интоксикации алкоголем. Метод. рекомендации. — Л., 1985. — С. 1–21.
16. Братусь Б. В., Сидоров П. И. Психология, клиника и профилактика раннего алкоголизма. — М.: Медицина, 1984. — 144 с.
17. Букин А. В., Сорочинская Н. В., Короленко Т. А. Неинвазивные маркеры синдрома алкогольной зависимости // 13 Международный конгресс по приполярной медицине, Новосибирск, 13–16 июня, 2006. Материалы конгресса. — Новосибирск — 2006. — С. 53–54.
18. Булаев В. М. Опиоидные рецепторы, их лиганды и алкоголизм // Новости науки и техн. Сер. мед.: Алкогол. болезнь / ВИНТИ. — 1999. — № 2. — С. 1–5.
19. Бурн Г. Р., Робертс Дж. М. Лекарственные рецепторы и фармакодинамика // Базисная и клиническая фармакология / Под ред. Б. Г. Катцунга. Перевод с англ. под ред. Э. Э. Звартау. — М., СПб.: Бинном-Невский Диалект. — 1998. — Т. 1. — С. 22–52.
20. Буров Ю. В., Ведерникова Н. Н. Нейрохимия и фармакология алкоголизма. — М., 1985. — 240 с.
21. Ван Ри Ж. М. Роль эндогенных опиоидов в динамике аддиктивного поведения // Современные проблемы наркологии. Междунар. научно-прак. конф. — М., 2002. — С. 3–4.
22. Васильева Г. Н., Овчинников И. В. О единстве биологических механизмов индивидуальной предрасположенности к злоупотреблению различными психоактивными веществами // Физиология человека. — 2000. — Т. 26, № 6. — С. 74–81.
23. Васильева О. А., Черенько В. Б., Бохан Н. А., Семке В. Я. Иммунологические аспекты алкоголизма // Мед. биол. и соц. аспекты наркол. — М.: Рос. гос. мед. ун-т, 1997. — С. 15–17.
24. Векшина Н. А. Свойства дофаминовых и ГАМК-рецепторов мозга у крыс с хронической алкогольной интоксикацией при различных сроках лишения этанола // Эксперим. и клинич. фармакол. — 1992. — Т. 55, № 3. — С. 65–67.
25. Ветлугина Т. П., Семке В. Я. Клиническая психонейроиммунология на современном этапе // Сиб. вестн. психиатрии и наркол. — 2001. — № 3. — С. 34–36.
26. Востриков В. В. Активность MAO-B, уровни ГАМК и аутоантител к глутаматным и опиатным рецепторам в крови при медикаментозном лечении больных алкоголизмом: Дис. ... канд. мед. наук. — 2004. — 153 с.
27. Востриков В. В., Бычков Е. Р., Крупицкий Е. М. и др. Уровень аутоантител к фрагменту опиатного рецептора как маркер опийной наркомании // Нейроиммунология. Десятая научно-практическая конференция неврологов, май 2001 г. — СПб. 2001. — С. 48–49.
28. Востриков В. В., Востриков М. В., Шабанов П. Д. Иммуноферментная диагностика алкоголизма на основании уровня аутоантител к глутаматным рецепторам // Сб. науч. тр. — Томск. — 2008. — Т. 3, № 4. — С. 70.
29. Востриков В. В., Востриков М. В., Шишляников Г. З., Шабанов П. Д. Эмоционально-мотивационные характеристики больных алкогольной зависимостью в постабстинентном периоде // Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении. Тез. VIII Всерос. конф. СПб.,

2007. / Вестник Рос. воен.-мед. академии. — 2007. — № 1 (17), прил., ч. 1. — С. 475–476.
30. Востриков В. В., Павленко В. П., Шабанов П. Д. Клинико-биохимические показатели крови больных алкоголизмом в период абстиненции и формирования ремиссии // Наркология. — 2006. — № 8. — С. 50–54.
31. Гамалея Н. Б., Ульянова Л. И., Климова С. Н. и др. Особенности клеточного и гуморального иммунитета у больных алкоголизмом в абстинентном состоянии и в ремиссии // Вопр. наркологии. — 1994. — № 3. — С. 45–48.
32. Гамалея Н. Б., Дронова В. М., Небаракова Т. П. Исследование влияния морфина на Е-розеткообразование лимфоцитами периферической крови больных алкоголизмом // Вопр. наркологии. — 1992. — № 1. — С. 53–58.
33. Гамалея Н. Б., Кузьмина Т. И., Шимановская Л. С., Мартеньянова Е. В. Иммунодиагностические критерии хронической алкогольной интоксикации у людей // Матер. Междунар. конф. психиатров. — М., 1998. — С. 305–306.
34. Гамалея Н. Б., Кузьмина Т. И., Небаракова Т. П., Исаевич Л. В. Экспресс-диагностика алкогольной интоксикации с помощью иммуноферментного анализа // Проблемы диагностики и лечения алкоголизма и наркоманий / Под ред. Н. Н. Иванца. — М.: Анахарсис, 2001. — С. 95–108.
35. Гамалея Н. Б., Кузьмина Т. И., Шостак О. А. и др. Разработка гистохимического метода выявления рецепторов к дофамину и морфину на лимфоцитах периферической крови и оценка состояния этих рецепторов у трезвых, малоопьяющих людей и лиц в алкогольном опьянении // Современные проблемы наркологии. Междунар. научно-практ. конф. — М. — 2002. — С. 5–6.
36. Гамалея Н. Б., Наумова Т. А. Состояние иммунитета у больных алкоголизмом и наркоманией // Руководство по наркологии: Т. 1 / Под ред. Н. Н. Иванца. — М.: Медпрактика-М. — 2002. — С. 94–123.
37. Ганнушкина И. В. Патологические механизмы нарушений мозгового кровообращения и новые направления в их профилактике и лечении // Ж. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. — 1996. — Т. 96, № 1. — С. 14–18.
38. Глоба О. В., Сорокина Е. Г., Арсеньева Е. И. и др. Аутоантитела к глутаматным рецепторам у детей с эпилепсией // Нейроиммунология. 9-я научно-практ. конф. неврологов. — СПб., 2000. — С. 26–27.
39. Горошинская И. А. Роль изменения каталитических свойств моноаминоксидазы мозга в ответной реакции организма на экстремальные воздействия (обзор) // Вопр. мед. хим. — 1994. — Т. 35, № 2. — С. 2–10.
40. Горюшкин И. И. Трансферазы сыворотки крови как диагностические показатели при алкоголизме. Дис. ... канд. биол. наук. — 1993. — 104 стр.
41. Горюшкин И. И. Алкоголизм: механизмы изменения активности гамма-глутамилтрансферазы и аспаратаминотрансферазы и возможность предотвращения жировой инфильтрации печени // Вопр. наркологии. — 2001. — № 1. — С. 60–66.
42. Горюшкин И. И. Возможные механизмы увеличения активности некоторых ферментов при алкоголизме // Ж. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. — 2002. — № 7. — С. 66–69.
43. Гранстрем О. К., Ван Рин Т., Войскис Р. А., Дамбинова С. А. Аутоантитела к фрагменту AMPA/квисквалатного типа глутаматного рецептора при модельной эпилепсии у крыс // Нейрохимия. — 1997. — Т. 14, № 2. — С. 34–41.
44. Гриненко А. Я., Крупицкий Е. М., Шабанов П. Д. и др. Нетрадиционные методы лечения алкоголизма. — СПб.: Гиппократ, 1993. — 192 с.
45. Дамбинова С. А., Савинов А. Ю., Городинский А. И. Создание иммунодиагностикума для раннего выявления эпилепсии // Соврем. направления создания медиц. диагностикумов. — М. — 1990. — С. 19.
46. Дамбинова С. А., Изыкенова Г. А., Сиренко В. В. и др. Фармакологическая характеристика, иммунохимическая идентификация и исследование локализации квисквалатных рецепторов головного мозга крысы и человека // Ж. эволюц. биохим. и физиол. — 1992. — Т. 28, № 2. — С. 201–210.
47. Дамбинова С. А., Каменская М. А. Молекулярные механизмы передачи импульса в мембранах нейронов. Ионные каналы, рецепторы // Нейрохимия / Под ред. И. П. Ашмарина, П. В. Стукалова. — М.: Медицина. — 1996. — С. 245–295.
48. Девойно Л. В., Ильющенок Р. Ю. Нейромедиаторные системы в психонейроиммунотерапии: дофамин, серотонин, ГАМК, нейропептиды. — Новосибирск: ЦЭРИС. — 1993. — 129 с.
49. Довгий А. В., Петров В. Н., Водяницкая М. Я. Анкетный метод выявления лиц, относящихся к группе риска заболевания алкоголизмом и вероятных больных в условиях промышленного предприятия // Вопр. наркологии. — 1990. — № 1. — С. 44–48.
50. Драволина О. А., Беспалов А. Ю., Звартау Э. Э. Подкрепляющие свойства опиатов: нейробиология и нейрофармакология // Героиновая наркомания: актуальные проблемы. Сб. науч. трудов / Под ред. Э. Э. Звартау. — СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2002. — С. 5–33.
51. Европейский план действий по борьбе с потреблением алкоголя. ЕРБ ВОЗ. — 1992. — № 5. — 32 с.
52. Завьялов В. Ю. Психологические аспекты формирования алкогольной зависимости. — Новосибирск, 1988. — С. 164–183.
53. Зефирова А. Л., Ситдикова Г. Ф. Ионные каналы нервного окончания // Успехи физиол. наук. — 2002. — Т. 32, № 4. — С. 3–33.
54. Иванец Н. Н. Руководство по наркологии. — М.: Медпрактика-М. — 2002. — Т. 1. — С. 8–32.
55. Иванец Н. Н., Анохина И. П., Стрелец Н. В. Современное состояние проблемы наркоманий в России // Вопр. наркологии. — 1997. — № 3. — С. 4–8.
56. Иванец Н. Н., Лукомская М. И. Диагностика ранних форм хронического алкоголизма // Актуальные вопросы наркологии. — Кишинев, 1986. — С. 65–66.
57. Иванец Н. Н., Нойман И. Алкоголизм // Руководство по психиатрии / Под ред. Г. В. Морозова. В 2-х т. Т. 2. — М., 1988. — С. 113–143.
58. Изыкенова Г. А. Новая тест-система для диагностики опиатной наркомании // Нейрохимия и фармакология наркомании и алкоголизма. — СПб. — 1996. — С. 28.
59. Изыкенова Г. А., Сиренко В. В., Дамбинова С. А. Выявление аутоантител к далаггин-связывающим белкам в крови больных наркоманией // Вопр. наркологии. — 1995. — № 1. — С. 45–49.
60. Илюхина А. Ю. Динамика накопления аутоантител к глутаматным рецепторам NMDA-типа в крови больных в остром периоде церебрального инсульта: Дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1997. — 139 с.
61. Калишевич С. Ю. Патогенетические механизмы, биохимическая диагностика и фармакологическая реабилитация при алкоголизме. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — СПб.: СПбМАПО, 1998. — 40 с.

62. Калишевич С. Ю., Гончаров О. В., Рыльский Ю. Н. и др. Коррекция нарушений памяти у больных алкоголизмом, черепно-мозговую травму // *Вопр. наркологии*. — 1998. — № 3. — С. 38–41.
63. Клиническая биохимия. / Под ред. В. А. Ткачука. — 2-е изд. — М.: «Гэотар-Мед». — 2004. — 512 с.
64. Ключкин Т. П., Глушко А. А. Аутоантитела к фактору роста нервов — биомаркер нейротоксичности психоактивных веществ // *Современные проблемы наркологии. Междунар. научно-практ. конф.* — М., 2002. — С. 9 — 10.
65. Коган Б. М., Анохина И. П. Диагностическое и прогностическое значение исследования механизмов катехоламиновой нейромедиации при алкоголизме // *Вопр. наркологии*. — 1990. — № 4. — С. 3–5.
66. Козлов А. А., Рохлина М. Л. Зависимость формирования наркоманической личности от predisponирующих факторов // *Ж. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова*. — 2001. — № 5. — С. 16–20.
67. Кошкина Е. А. Распространенность алкоголизма и наркомании среди населения России // *Психиатр. и психофармакотерапия*. — 2002. — Т. 4, № 3. — С. 87–89.
68. Кошкина Е. А. Эпидемиология наркологических заболеваний // В кн.: *Руководство по наркологии* / Под ред. Н. Н. Иванца. — М.: Медпрактика-М, 2002. — Т. 1. — С. 8–32.
69. Кошкина Е. А., Паронян И. Д., Павловская Н. И. Оценка алкогольной ситуации в России // *РМЖ*. — 1996. — Т. 3, № 7. — С. 11–17.
70. Крупицкий Е. М., Карандашова Г. Ф., Востриков В. В. и др. Ингибирующее действие этанола на активность моноаминоксидазы типа Б тромбоцитов у больных алкоголизмом // *Вопр. мед. химии*. — 1999. — Т. 45, Вып. 6. — С. 489–493.
71. Кручинина М. В., Курилович С. А., Паруликова М. В. и др. Изменение электрических и вязкоупругих характеристик эритроцитов пациентов с алкогольным поражением сердца // *Вестн. Новосиб. гос. ун-та*. — 2005. — Т. 3, № 1. — С. 12–20.
72. Латенков В. П., Дорофеева Л. И., Семке В. Я. и др. Способ диагностики алкоголизма. Авт. св. №1337055 кл. А61 СССР. — 1987.
73. Лебедев А. А., Лосева И. В., Шабанов П. Д. Эффекты дофаминергических средств на самостимуляцию латерального гипоталамуса и обмен дофамина в мозге крыс-изолянтов с разрушением вентральной области покрышки // *Ж. высш. нервн. деят.* — 1995. — Т. 45, Вып. 2. — С. 395–401.
74. Лисицын Ю. П., Сидоров П. И. Алкоголизм. Медико-социальные аспекты: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1990. — 528 с.
75. Личко А. Е. Акцентуации характера, как концепция в психиатрии и медицинской психологии // *Обозр. психиатр. мед. психол. им. В. М. Бехтерева*. — 1993. — № 1. — С. 5–17.
76. Лосев С. С., Шабанов П. Д. Интеллектуально-мнестические процессы после однократного приема этанола // *Физиол. человека*. — 1985. — Т. 11, № 1. — С. 155–156.
77. Мансурова И. Д., Олимова С. О. Активность ферментов, метаболизирующих этанол, и содержание малонового диальдегида при хронической алкогольной интоксикации // *Докл. АН Тадж. ССР*. — 1985. — Т. 28, № 9. — С. 535–537.
78. Марри Р., Греннер Д., Мейес П. Биохимия человека (Том 2). — М., 1993. — 415 с.
79. Мельникова Н. В. Определяемые ролью нейрокину-ренинов задачи клинического и кликолабораторного исследования тревоги и стресса у неврологиче-ских больных // 6-я междисциплин. конф. по биол. психиатрии. — Москва, 2001. — С. 107.
80. Мойсеев А. Г., Пронько П. С., Рыбалко М. А., Цвербаум Е. А. Система ацетилирования у животных и человека при алкогольной интоксикации / В кн.: *Этанол и обмен веществ*. — Минск: Наука и техника. — 1982. — С. 118–142.
81. Морозов Г. В. Руководство по психиатрии. В 2-х т. Т. 2. — М., 1988. — 640 с.
82. Морозов С. М. Засоби контролю діагностичних якостей психологічних тестів. — Київ, 1979. — 374 с.
83. Морозов С. Г., Гнедко Б. Б., Панченко Л. Ф. и др. Аутоантитела к белкам ткани мозга при патологии нервной системы // *Нейрохимия*. — 1996. — Т. 13, № 2. — С. 98–102.
84. Николаев С. В., Лебедев А. А., Бычков Е. Р. и др. Выявление дофаминергического компонента в действии субстанции Р при центральном введении с помощью микродиализа (тезисы) // *Психофармакол. и биол. наркол.* — 2002. — Т. 2, № 3–4. — С. 430–431.
85. Николаев С. В., Лебедев А. А., Бычков Е. Р., Шабанов П. Д. Особенности действия нейропептида субстанции Р и антагонистов дофамина на потребление этанола у крыс // *Врач-провизор-пациент. 2-я СПб мед. ассамблея-2004* / Под ред. Е. И. Ткаченко и С. И. Ситкина. — СПб.: Фарминдекс, 2004. — С. 61.
86. Нужный В. П. Механизмы развития, клинические формы и терапия соматической патологии при хронической алкогольной интоксикации // *Руководство по наркологии* / Под ред. Н. Н. Иванца. — М., Медпрактика-М, 2002. — Т. 1. — С. 74–93.
87. Овчинникова Л. Н., Горкин В. З., Анохина И. П. Особенности изменения каталитических свойств мембраносвязанных моноаминоксидаз при алкогольной интоксикации // *Вопр. мед. хим.* — 1989. — Т. 43, № 2. — С. 124–128.
88. Островский Ю. М., Сатановская В. И., Островский С. Ю. и др. Метаболические предпосылки и последствия потребления алкоголя. — Минск: Наука и техника, 1988. — 264 с.
89. Петрова О. В., Коханов А. В., Лапин А. А., Казимирова Е. И. Уровни ферритина в тканях больных с алкогольной болезнью / *Наркология*. — 2007. — № 5. — С. 23–26.
90. Плант М. Проблемы, связанные с потреблением алкоголя в группах высокого риска. ЕРБ ВОЗ. — Копенгаген, 1991. — 21 с.
91. Полтавец В. И. Анкетные методы скрининга алкоголизма. — Киев, 1985. — 21 с.
92. Полтавец В. И. Новейшие достижения в области наркологии // *Вопр. наркологии*. — 1991. — № 2. — С. 45.
93. Портнов А. А., Пятницкая И. Н. Клиника алкоголизма. — Л.: Медицина. — 1973. — 368 с.
94. Посохина В. В. Психофизиологический статус и функциональные особенности центральной нервной системы больных с алкогольной зависимостью // *Психофармакол. и биол. наркология*. — 2008. — Т. 8, № 1. — С. 2235–2348.
95. Ройт А. Основы иммунологии. — М.: Мир, 1991. — 316 с.
96. Сатановская В. И. Состояние альдегиддегидрогеназ печени и мозга крыс при предпочтении этанола и алкогольной интоксикации: Автореф. дис. . . канд. биол. наук. — Минск, 1981. — 22 с.
97. Сергеев П. В., Шимановский Н. Л., Петров В. И. Рецепторы физиологически активных веществ. — Волгоград: Семь ветров, 1999. — 640 с.

98. Сидельников А. А., Алябьев Ф. В., Воронков С. В., Фомина Е. Б. Изменение концентрации глюкозы и гликогена в некоторых внутренних органах при токсическом алкогольном опьянении // Проблемы теории и практики судеб. медицины. — Томск, 2005. — Вып. 3. — С. 133–134.
99. Скальный А. В., Курчашова С. Ю., Вятчина Е. С. Изучение влияния дисбаланса цинка и других микроэлементов в патогенезе алкоголизма и алкогольной эмбриофетопатии в России // Наркология. — 2008. — №5. — С. 28–31.
100. Скворцов, Ю. И., Панченко Л. Ф., Оленко Е. С. Концентрация металлогликопротеина церулоплазмينا при болезнях зависимости различной этиологии // Наркология. — 2006. — № 7. — С. 55–57.
101. Собчик Л. Н. Стандартизированный многофакторный метод исследования личности СМЛ. — М., Речь, 2006. — 219 с.
102. Собчик Л. Н., Лукьянова Н. И. Изучение психологических особенностей летного состава стандартизированным методом исследования личности. — М., 1978. — С. 65–70.
103. Стрельчук И. В. Острая и хроническая интоксикация алкоголем. — М., Медицина. — 1973. — 384 с.
104. Струков А. И., Серов В. В. Нарушения обмена гемоглобиногенных пигментов (ферритин) // MedicHelp.ru — 2008.
105. Судаков С. К. Роль субстанции П в формировании опийной зависимости // Наркология. — 2002. — № 1. — С. 14–18.
106. Тертычная Л. Г., Андриенко Ю. А. Активность глутаматдегидрогеназы печени при хроническом алкоголизме / В кн.: Проблемы алкогол. и нарком. (клинико-организационные аспекты). — Хабаровск, 1998. — С. 144–145.
107. Тотолян А., Лучакова О. С. Антитела к галактоцереброзидам мозга в сыворотке и церебральной жидкости больных рассеянным склерозом // Успехи физиол. наук. — 2002. — № 4. — С. 38–44.
108. Трусова А. В. Применение техники репертуарных решеток в психодиагностике больных с алкогольной зависимостью // Обзорение психиатрии и мед. психол. — 2005. — № 2. — С. 12–16.
109. Тутельян В. А., Сорокова Г. К., Савина Л. В. и др. Ферментная характеристика печени крыс в онтогенезе при хронической алкогольной интоксикации // Вопр. мед. химии. — 1982. — Т. 28, № 4. — С. 96–101.
110. Усатенко М. С. Функциональные взаимоотношения дегидрогеназ при нейрогенных и гормональных нарушениях обмена и алкоголизме: Автореф. дис. . . д-ра мед. наук. — СПб., 1991. — 48 с.
111. Усатенко М. С., Петрова М. А., Матвеева И. М. и др. Динамика активности ферментов — маркеров систематического употребления алкоголя в крови больных алкоголизмом // Вопр. наркологии. — 1991. — № 4. — С. 9–13.
112. Усатенко М. С., Шабанов П. Д., Ерышев О. Ф. Биохимические корреляты выраженности алкогольной интоксикации и предикторы рецидивов // Динамика ремиссий при алкоголизме и противорецидивное лечение / Под ред. О. Ф. Ерышева и Т. Г. Рыбаковой. — СПб: ПНИИ им. В. М. Бехтерева, 1996. — С. 91–102.
113. Успенский А. Е. Биохимические маркеры употребления алкоголя // Клин. мед. — 1986. — Т. 64, № 6. — С. 128–135.
114. Фридман Л. С., Флеминг Н. Ф., Робертс Д. Х. и др. Наркология. — М.: Бином-Невский диалект, 1998. — 318 с.
115. Харченко Н. К. Роль опиоидной системы в механизмах формирования алкогольной зависимости // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 2000. — Т. 46, № 5. — С. 9–13.
116. Чернобровкина Т. В. Биология аддиктивного поведения. Современные концепции формирования влечения к потреблению психоактивных веществ (ПАВ) // Проблемы современной наркологии и психиатрии в России и за рубежом. Теория и практика, обмен опытом. Респ. сб. науч. трудов / Под ред. Т. В. Чернобровкиной. — М.: РОО РГМУ, 1999. — С. 241–250.
117. Чернобровкина Т. В. Гамма-глутамилтрансфераза. Роль в патогенезе алкоголизма, наркоманий, токсикоманий // Итоги науки и техники. ВИНТИ. Наркология. — 1989. — Т. 3. — 189 с.
118. Чернобровкина Т. В. Энзимопатии при алкоголизме. — Киев.: Здоровье, 1992. — 312 с.
119. Чернобровкина Т. В., Аркавий И. В. К вопросу о биологической эволюции у потомков употреблявших алкоголь родителей // Матер. 2-й междунар. НПК «Алкоголизм и наркомания в Евро-Арктическом и Баренц-регионе». — Архангельск, 1996. — С. 49–51.
120. Чернобровкина Т. В. Ферментемии и физиолого-биохимическая адаптация при заболеваниях с химической зависимостью: Автореф. дисс...докт. мед. наук. — М., 1996. — 77 с.
121. Чернобровкина Т. В. Лабораторные методы исследования как инструмент в решении задач практической наркологии (энзимодиагностика заболеваний с химической зависимостью). Пособие для врачей. — М., 1997. — 36 с.
122. Чуваев И. В. Креатинкиназа и ее изоферменты при различных поражениях головного мозга и поиски путей их фармакологической коррекции: Автореф. дис. . . канд. биол. наук. — СПб., 1993. — 26 с.
123. Шабанов П. Д. Основы наркологии. — СПб.: Лань, 2002. — 560 с.
124. Шабанов П. Д., Гриненко А. Я., Калишевич С. Ю. Использование препаратов группы ноотропов для лечения нарушений памяти при хроническом алкоголизме // Клин. мед. — 1988. — Т. 66, № 9. — С. 114–116.
125. Шабанов П. Д., Востриков М. В., Шишляников Г. З., Востриков В. В. Психологическое состояние больных с алкогольной зависимостью в постабстинентном периоде, перенесших в анамнезе психотическое и судорожное состояния // Сб. науч. тр. — Томск. — 2008. — Т. 3, № 4. — С. 22–23.
126. Шабанов П. Д., Елисеева А. П., Павленко В. П., Стрельцов В. Ф. Моноамины и подкрепление: становление и созревание системы в онтогенезе // Обзоры по клин. фармакологии и лекарственной терапии. — 2004. — Т. 3, № 2. — С. 12–51.
127. Шабанов П. Д., Калишевич С. Ю. Биология алкоголизма. — СПб.: Лань, 1998. — 272 с.
128. Шабанов П. Д., Лебедев А. А., Мещеров Ш. К. и др. Роль дофамина в формировании эмоционального поведения // Обзоры по клин. фармакологии и лекарственной терапии. — 2003. — Т. 2, № 1. — С. 23–45.
129. Шабанов П. Д., Лебедев А. А., Воеводин Е. Е. и др. Действие CRF, HSP-70, субстанции Р, лей-энкефалина и алапидина на подкрепляющие системы мозга крыс-изолянтов при введении веществ в центральное ядро миндалины // Нейроиммунология. — 2005. — Т. 3 (2), № 2. — С. 170.
130. Шабанов П. Д., Штакельберг О. Ю. Наркомании: патопсихология, клиника, реабилитация / Под ред. А. Я. Гриненко. — СПб.: Лань, 2000. — 368 с.
131. Шейдер Р. Психиатрия. Перевод с английского. — Москва, «Практика». — 1998. — 321 с.
132. Юматов Е. А., Салиева Р. М. Физиологические свойства эндогенных олигопептидов, повышающих устойчивость к эмоциональному стрессу //

- Журн. высшей нервной деят. — 1993. — №43 (2). — С. 318–325.
133. Якубовский Л. М. К психологическому анализу личности подростков группы риска, обследуемых в наркологическом диспансере // Матер. XII съезда Рос-сии. — М., 1995. — С. 859–861.
134. Яхтин К. К., Менделевич В. Д. Клинический опрос-ник для выявления ранних признаков алкоголизма // Казанский медицинский журнал. — 1987. — Т. 68, № 1. — С. 38 — 42.
135. Alling C. The biological mechanisms underlying alco-
hol dependence // Ugeskr Laeger. — 1999. — Vol. 13,
N 161(50). — P. 6912–6917.
136. Amiel-Lebigre F. Echelles de depistage et de diagnos-
tic de l'alcoolisme // Rev. alcool. — 1988. — 33, N 1. —
P. 24–33.
137. Amir S. Brain aldehyde dehydrogenase: adaptive in-
crease following prolonged ethanol administration in
rats // Neuropharmacol. — 1978. — Vol. 17, N 7. —
P. 463–467.
138. Anton R., Adinoff B., Moak D. A Longitudinal evalution
of carbohydrate-deficient transferrin (CDT) and gam-
ma-glutamyl transferase (GGT) in recently abstinent al-
coholics // Alcohol Clin. Exp. Res. — 1994. — Vol. 18,
N 2. — Abstract 3.
139. Baibor T. E., de la Fuente J. K., Saunders J. et al. Audit:
The Alcohol Use Disorders Identification Test: Guidelines
for use in primary health care. — Ceneva, Switzerland,
WHO, 1992.
140. Beauseigneur L., Verger G., Delage A. Actualite des
marqueurs biologiques dans l'alcoolisme // Journee
d'alcoologie de la Societe de psychiatrie du centre Au-
vergne et Limousin, Limoges, 7 avr., 2005 / Rev. fr.
psychiat. et psychol. med. — 2006. — Vol. 10, N 95. —
P. 17–25.
141. Berggren U., Fahlke C., Balldin J. Alcohol-dependent
patients with neuroendocrine evidence for reduced do-
pamine d(2) receptor function have decreased platelet
monoamine oxidase-B activity // Alcohol Alcohol. —
2000. — Vol. 35, N 2. — P. 210–211.
142. Berggren U., Fahlke C., Balldin J. Transient increase in
platelet monoamine oxidase B activity during early abstin-
ence in alcoholics: implications for research // Alcohol
Alcohol. — 2000. — Vol. 35, N 4. — P. 377–380.
143. Blum K., Trachtenberg M. C. Alcoholism: Scientific ba-
sis of a neuropsychogenic disease // Int. J. Addict. —
1988. — Vol. 23, N 8. — P. 781–796.
144. Blum K., Trachtenberg M. C. Neurogenic deficits caused
by alcoholism: Restoration by SAAVE, a neuronutrient in-
tervention adjunct // J. Psychoactive Drugs. — 1988. —
Vol. 20, N 3. — P. 297–313.
145. Bohn M. J., Babor T. F., Kraurler H. R. The alcohol
use disorders identification test (AUDIT): validation of
a screening instrument for use in medical settings //
J. Stud. Alcohol. — 1995. — N 4. — P. 423–432.
146. Boix F., Pfister M., Huston J. P., Schwarting R. K. Sub-
stance P decreases extracellular concentration of ace-
tylcholine in the neostriatum and nucleus accumbence
in vivo: possibl relevance for the central processing of
reward and aversion // Behav. Brain Res. — 1994. —
N 63 (2). — P. 213–219.
147. Boix F., Mattioli R., Adams F. et. al. Peripherally ad-
ministered substance P effects extracellular dopamine
concentration in the neostriatum, but not in nucleus
accumbence under anesthesia // Behav. Brain Res. —
1994. — N 31 (6). — P. 655–660.
148. Bush B., Shaw S., Cleary P. et. al. Screening for alcohol
abuse using the CAGE questionnaire // Amer. J. Med. —
1987. — Vol. 82, N 2. — P. 231–235.
149. Bunout D. Nutritional and metabolic effects of alcohol-
ism: their relationship with alcoholic liver disease // Nu-
trition. — 1999. — N 15 (7–8). — P. 583–589.
150. Cascales M., Santos-Ruiz M. R., Feijoo B. et al. Alcohol
and aldehyde dehydrogenase on chronic ethanol intoxi-
cation. Effect of acetaldehyde and fat diet // Arch. Toxi-
col. — 1979. — Suppl. N 2. — P. 497.
151. Cernovsky Z. Z. MacAndrew alcoholism scale and re-
pressio: detection of false // Psychol. Repts. — 1985. —
Vol. 57, N 1. — P. 191–194.
152. Charness M. E., Querimit L. A., Henteleff M. Ethanol dif-
ferentially regulates G proteins in neural cells // Biochem.
Biophys. Res. Commun. — 1988. — Vol. 155, N 1. —
P. 138–143.
153. Comings D. E., Blum K. Reward deficiency syndrome:
genetic aspects of behavioral disorders // Prog. Brain
Res. — 2000. — Vol. 126. — P. 325–341.
154. Cowen M. S., Lawrence A. J. The role of opioid-dopamine
interactions in the induction and maintenance of ethanol
consumption // Progr. Neuro-Psychopharmacol. and
Biol. Psychiat. — 1999. — Vol. 23, N 7. — P. 1171–1212.
155. Dahchour A., De Witte P. Taurine blocks the glutamate
increase in the nucleus accumbens microdialysate of
ethanol-dependent rats // Pharmacol. Biochem. Be-
hav. — 2000. — Vol. 65, N 2. — P. 345–350.
156. Davis L. J., Colligan R. C., Morse M., Offord K. P. Valid-
ity of the MacAndrew Scale in a general medical popu-
lation // J. Stud. Alcohol. — 1987. — Vol. 48, N 3. —
P. 202–206.
157. Davis K. M., Wu J. Y. Role of glutamatergic and GABAer-
gic systems in alcoholism // J. Biomed. Sci. — 2001. —
Vol. 8, N 1. — P. 7–19.
158. Dunah A. W., Yasuda R. P., Luo J. et al. Biochemical stud-
ies of the structure and function of the N-methyl-D-as-
partate subtype of glutamate receptors // Mol. Neuro-
biol. — 1999. — Vol. 19. — P. 151–179.
159. Fuller L. K., Allen J. P., Litten R. Z. Diagnosis and man-
agement of alcohol problems // Clinics in Liver Dis-
ease. — 1998. — Vol. 2, N 4. — P. 660–669.
160. Glaze L. W., Coggan P. G. Efficacy of an alcoholism
self-report questionnaire in a residency clinic // J. Fam.
Pract. — 1987. — Vol. 25, N 1. — P. 60–64.
161. Goldman M. S. The role of time and practice in recovery
of function of alcoholics // Neuropsychology of alcohol-
ism: Implications for diagnosis and treatment / Ed. by
O. A. Parsons, N. Butters and P. E. Nathan. — New York:
Guilford, 1987. — P. 291–321.
162. Gordis E. Alcohol metabolism // Alcohol Alert. — 1997. —
N 35, PH371. — P. 1–4.
163. Greenfield N. J., Pietruszko R., Lin G., Lester D. The ef-
fect of ethanol ingestion on the aldehyde dehydrogenase
of rat liver // Biochim. biophys. acta. 1976. Gorwood P.
Biological markers for suicidal behavior in alcohol de-
pendence // Eur. Psychiatry. — 2001. — Vol. 16, N 7. —
P. 410–417.
164. Grover C. A., Wallace K. A., Lindberg S. A. et al. Etha-
nol inhibition of NMDA currents acutely dissociated
medial septum/diagonal band neurons from ethanol
dependent rats // Brain Res. — 1998. — Vol. 782, N 1–2. —
P. 43–52.
165. Hallman J., Persson M., Klinteberg B. Female alcohol-
ism: differences between female alcoholics with and
without a history of additional substance misuse // Alco-
hol Alcohol. — 2001. — Vol. 36, N 6. — P. 564–571.
166. Hazenohrl R. U., Jentjens O., De Souza Silva M. A. et al.
Anxiolytic-like action of neurokinin substance P admin-
istered systemically or into the nucleus basalis magno-
cellularis region // Eur. J. Pharmacol. — 1998. — N 354
(2–3). — P. 123–133.

167. He X. P., Patel M., Whitney K. D. et al. Glutamate receptor GluR3 antibodies and death of cortical cells // *Neuron*. — 1998. — Vol. 20, N 1. — P. 153–163.
168. Heck E. J., Williams M. D. Using CAGE to screen for drinking-related problems in college students // *J. Stud. Alcohol*. — 1995. — Vol. 56, N 3. — P. 282–286.
169. Horton A. A., Barrett M. C. Rates of induction of mitochondrial aldehyde dehydrogenase in rat liver // *Biochem. J.* — 1976. — Vol. 156, N 8. — P. 177–181.
170. Jellinek E. M. *The Disease Concept of Alcoholism*. — New Haven: College and University Press, 1960. — 248 p.
171. Jornvall H., Hoog J., Bahr-Lindstrom H. et al. Alcohol dehydrogenases and aldehyde dehydrogenases // *Biochem. Soc. Trans.* — 1988. — Vol. 16, N 3. — P. 223–227.
172. June H. L., Cason Ch. R., Cheatham G. et al. GABA (A)-benzodiazepine receptors in the striatum are involved in the sedation produced by a moderate, but not an intoxicating ethanol dose in outbred Wistar rats // *Brain Res.* — 1998. — Vol. 794, N 1. — P. 103–118.
173. Kagan D. M. Addictive personality factors // *J. Psychol.* — 1987. — Vol. 121, N 6. — P. 533–538.
174. Kalluri H. S. G., Mehta A. K., Ticku M. K. Up-regulation of NMDA receptor subunits in rat brain following chronic ethanol treatment // *Mol. Brain Res.* — 1998. — Vol. 58, N 1–2. — P. 221–224.
175. Koob G. F., Bloom F. E. Cellular and molecular mechanisms of drug dependence // *Science*. — 1988. — N 242. — P. 715–723.
176. Koob G. F. Drug abuse and alcoholism. Overview // *Adv. Pharmacol.* — 1998. — N 42. — P. 969–977.
177. Koob G. F. The neurobiology of addiction: A neuroadaptational view relevant for diagnosis // *Addiction*. — 2006. — N 101, Suppl. 1. — P. 23–30.
178. Koob G. F., Maldonado R., Stinus L. Neuronal substrates of opiate withdrawal // *Trends Neurosci.* — 1992. — N 15. — P. 186–191.
179. Koob G. F., Nestler E. J. Neurobiology of drug addiction // *J. Neuropsych. and Clin. Neurosci.* — 1997. — Vol. 9, N 3. — P. 482–429.
180. Kream R. M., Kato T., Shimonaka H. et al. Substance P markedly potentiates the antinociceptive effects of morphine sulfate administered at the spinal level // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1993. — N 90 (8). — P. 3564–3568.
181. Krupitsky E. M., Karandashova G. V., Vostrikov V. V. et al. Autoantibodies to GluReceptor-1 fragment and monoamine oxidase activity of blood platelets in abstinent alcoholic patients // *J. Neurochem.* — 1998. — Vol. 71, Suppl. 1. — P. 85 (S85D).
182. Le A. D., Kiianmaa K., Cunningham C. L. et al. Neurobiological processes in alcohol addiction // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 2001. — N 25, Suppl. 5. (ISBRA) — P. 144S–151S.
183. Lieber C. S. Hepatic and metabolic effects of ethanol: pathogenesis and prevention // *Ann. Med.* — 1994. — Vol. 26, N 4. — P. 325–330.
184. Lukivskaya O. Ya., Buko V. U. Utilization of ketone bodies by the rat liver, brain and heart in chronic alcohol intoxication // *Alcohol Alcohol.* — 1993. — N 28. — P. 431–436.
185. MacAndrew C. Toward the psychometric detection of substance misuse in young men: the SAP scale // *J. Stud. Alcohol*. — 1986. — Vol. 47, N 2. — P. 161–166.
186. Mao J. NMDA and opioid receptors: Their interactions in antinociception, tolerance and neuroplasticity // *Brain Res. Rev.* — 1999. — Vol. 30, N 3. — P. 289–304.
187. Mazumdar S. K. Science of addiction // *Everyman's Sci.* — 2000. — Vol. 34, N 4. — P. 173–177.
188. McLeod A. L., Ritchie J., Guello A. C. et al. Upregulation of an opioid-mediated antinociceptive mechanism in transgenic mice over-expressing substance P in the spinal cord // *Neuroscience*. — 2000. — N 96 (4). — P. 785–789.
189. Melon R. Étude comparative des différents moyens de diagnostic précoce de l'alcoolisme test C. A. G. E., grille de le Gôet gamma GT // *Rev. alcool.* — 1998. — Vol. 32, N 4. — P. 248–260.
190. Minami M., Satoh M. Molecular biology of the opioid receptors: structures, functions and distributions // *Neurosci. Res.* — 1995. — Vol. 23, N 2. — P. 121–145.
191. Moret V., Pécond A., Versin B. Dépistage d'un alcoolisme parmi les patients d'une polyclinique médicale de Suisse romande // *Schweiz. med. Wochenshr.* — 1993. — Vol. 123, N 38. — P. 1790–1795.
192. Morrow A. L., VanDoren M. J., Penland S. N., Matthews D. B. The role of GABA-ergic neuroactive steroids in ethanol action, tolerance and dependence // *Brain Res. Rev.* — 2001. — Vol. 37, N 1–3. — P. 98–109.
193. Nie Z., Madamba S. G., Siggins G. R. Ethanol enhances g-aminobutyric acid responses in a subpopulation of nucleus accumbens neurons: Role of metabotropic glutamate receptors // *J. Pharmacol. and Exp. Ther.* — 2000. — Vol. 293, N 2. — P. 654–661.
194. Nille U. Zur Neurobiologie des Alkoholismus // *Abhängigkeiten*. — 2000. — Vol. 6, N 3. — P. 27–31.
195. Nyström M., Parásalo J., Salaspuro M. Trauma Score questionnaires. Screening for heavy drinking and alcohol-related problems in young university students: The Cage, the Mm-Mast and the Trauma Score Questionnaires // *J. Stud. Alcohol*. — 1993. — Vol. 54, N 5. — P. 528–533.
196. Olney J. W., Wozniak D. F., Farber N. B. et al. The enigma of fetal alcohol neurotoxicity // *Ann. Med.* — 2002. — Vol. 34, N 2. — P. 109–119.
197. Oreland L., Ekblom J., Garpenstrand H., Hallman J. Biological markers, with special regard to platelet monoamine oxidase (trbc-MAO), for personality and personality disorders // *Adv. Pharmacol.* — 1998. — N 42. — P. 301–304.
198. Osborn L. A., Rossum A., Standerfer J. et al. Evaluation of CK and CK-MB in alcohol abuse subjects with recent heavy consumption // *Cardiology*. — 1995. — Vol. 86, N 2. — P. 130–134.
199. Ottersen O. P. Organization of glutamate receptors at the synapse // *J. Neurochem.* — 1998. — N 71, suppl. 2. — P. 2.
200. Pfefferbaum A., Rosenbloom M., Crusan K., Jernigan T. L. Brain CT changes in alcoholics: Effects of age and alcohol consumption // *Alcoholism (NY)*. — 1988. — Vol. 428, N 6. — P. 627–632.
201. Przybryta M., Chudzik W., Kaczorowska B. et al. Alcohol a potencjal P300 // 19 Ogólnopolski zjazd Polskiego towarzystwa neurologicznego, Lodz, 31 sier. 3 wrzes., 2005 / *Neurol. i neurochir. pol.* — 2005. — Vol. 39, N 4, Suppl. 2. — P. 452.
202. Rachamin G., Okuno F., Israel Y. Inhibitory effect of propylthiouracil on the development of metabolic tolerance of ethanol // *Biochem. Pharmacol.* — 1985. — Vol. 34, N 13. — P. 2377–2383.
203. Radel M., Goldman D. Pharmacogenetics of alcohol response and alcoholism: The interplay of genes and environmental factors in thresholds for alcoholism // *Drug Metab. and Dispos.* — 2001. — Vol. 29, N 4(2). — P. 489–494.
204. Reid M. C., Guo Z., Van Ness P. H. et al. Are commonly ordered lab tests useful screens for alcohol disorders

- ini older male veterans receiving primary care? // Subst. Abuse. — 2005. — Vol. 26, N 2. — P. 25–32.
205. Richter G. Ein 9-Item-Screening-test für unterscheidung von normalkonsumenten, Alcoholmi Bbrauchern and abhängigen Trinkern (Abstract) // Sucht. — 1993. — Vol. 39, N 3. — P. 187.
206. Risberg J., Berglund M. Cerebral blood flow and metabolism in alcoholics // Neuropsychology of alcoholism: Implications for diagnosis and treatment / Ed. by O. A. Parsons, N. Butters and P. E. Nathan. — New York: Guilford Press, 1987. — 41 p.
207. Rogers S. W., Twyman R. E., Gahring L. C. The role of autoimmunity to glutamate receptors in neurological disease // Mol. Med. Today. — 1996. — Vol. 2, N 2. — P. 76–81.
208. Rosman A. S., Lieber C. S. Biochemical markers of alcohol consumption // Alcohol Health Res. Word. — 1990. — N 14. — P. 210–218.
209. Saunders J. B., Aasland O. G., Babor T. E. et al. Development of the Alcohol use disorders identification test (AUDIT): who collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption II // Addiction. — 1993. — Vol. 88, N 6. — P. 791–804.
210. Seale P. P., Boltri J. M., Shellenberger S. et al. Primary care validation of a single screening question for drinkers // J. Stud. Alcohol. — 2006. — Vol. 67, N 5. — P. 778–784.
211. Seppa K., Pitkääjärvi T., Sillanavkee P. Alcohol consumption profile by time in middle-aged men // Abstr. ESBRA, 1995: 5th Congr. Eur. Soc. Biomed. Red. Alcohol., Stuttgart, 6–9 Sept, 1995 / Alcohol and Alcohol. — 1995. — Vol. 30, N 4. — P. 545.
212. Sharpe P. C. Biochemical detection and monitoring of alcohol abuse and abstinence // Ann. Clin. Biochem. — 2001. — Vol. 38, N 6. — P. 652–664.
213. Singh S. M. Variability in the effect of alcohol metabolizing enzymes may determine relative sensitivity to alcohols: a new hypothesis // Can. J. Genetics and Cytol. — 1986. — Vol. 28, N 5. — P. 789–795.
214. Slawinska J. B., Gaul M., Matkowski M. Diagnostycznosc skal alkoholizmu MMPI w ocenie ryzyka uzalez nienia od alkoholu ws ró studentów // Psychiat. Pol. — 1993. — Vol. 23, N 3. — P. 194–199.
215. Smith T. A. Type A gamma-aminobutyric acid (GABA (A)) receptor subunits and benzodiazepine binding: significance to clinical syndromes and their treatment // Brit. J. Biomed. Sci. — 2001. — Vol. 58, N 2. — P. 111–121.
216. Soyka M., Bondy B., Benda E. et al. Platelet monoamine oxidase activity in alcoholics with and without a family history of alcoholism // Eur. Addict. Res. — 2000. — Vol. 6, N 2. — P. 57–63.
217. Soyka M., Schutz Ch. G. Neurobiology of alcoholism. Recent findings and possible implications for treatment // Alcohol in Health and Disease. — New York, Basel, 2001. — P. 207–224.
218. Steindl P. E., Ferenci P. Clinical issues in the management of alcohol liver disease // Clinics in Liver Disease. — 1998. — Vol. 2, N 4. — P. 763–779.
219. Steinweg D. L., Worth H. Alcoholism: The keys to the CAGE // Med. — 1993. — Vol. 94, N 5. — P. 520–523.
220. Stibler M. Carbohydrate-Dedicient Transferrin in serum: a New marker of potentially harmful alcohol consumption reviewed // Clin. Chem. — 1991. — Vol. 37, N 12. — P. 2029–2037.
221. Stibler H., Kjellin K. G. Isoelectric focusing and electrophoresis of the CSF proteins in tremor of different origins // J. Neurol. Sci. — 1976. — №. 30. — P. 269–285.
222. Stone N. J. Secondary causes of hyperlipidemia // Med. Clin. North. Amer. — 1994. — Vol. 78., N 1. — P. 117–141.
223. Szalay P., Sipos K., Szucs A. et al. REG can be used to detect cerebrovascular alteration caused by alcoholism // Acta physiol. hung. — 2006. — Vol. 93, N 2–3. — P. 117–130.
224. Tabakoff B., Hoffman P. L., Lee J. M. et al. Differences in platelet enzyme activity between alcoholics and nonalcoholics // N. Engl. J. Med. — 1988. — N 318. — P. 134–139.
225. Tabakoff B., Lee J. M., De Leon-Jones F. et al. Ethanol inhibits the activity of the B form of monoamine oxidase in human platelet and brain tissue // Psychopharm. — 1985. — Vol. 87, N 2. — P. 152–156.
226. Tabakoff B., Petersen R. C. Brain damage and alcoholism // Counselor. — 1988. — Vol. 6, N 5. — P. 13–16.
227. Tsai G. E., Coyle J. T. The role of glutamatergic neurotransmission in the pathophysiology of alcoholism. // Annu. Rev. Med. Selec. Top. Clin. Sci. — 1998. — N 49. — P. 173–184.
228. Tsung J., Tsung S. CK isoenzymes in extract of various human skeletal muscles // Clin. Chem. — 1986. — Vol. 32, N 8. — P. 1568–1570.
229. Tsydik V. F., Lelevich V. V., Zimatkin S. M. State of monoamine oxidase: The izoenzyme composition reflects the neurotransmitter catabolism of rat brain // Alcohol and Alcohol. — 1997. — Vol. 32, N 3. — P. 360.
230. Versin B., Nicolet J. F., Dercy H. et al. Screening for excessive alcohol drinking: Comparative value of carbohydrate deficient transferrin, gamma glutamyl transferase and mean corpuscular volume // Arch. Inf. Med. — 1995. — N 155. — P. 1907–1011.
231. Vetulani J. Biology of drug addiction // Pol. J. Pharmacol. — 1999. — Vol. 51, N 3. — P. 271–272.
232. Voas R. B., Romano E., Peck R. Validity of the passive alcohol sensor for estimating BACs in DWI-enforcement operations // J. Stud. Alcohol. — 2006. — Vol. 67, N 5. — P. 714–721.
233. Wassif W. S., Sherman D., Salisbury J. R., Peters T. J. Use of dynamic tests of muscle function and histomorphometry of quadriceps muscle biopsies in the investigation of patients with chronic alcohol misuse and chronic fatigue syndrome // Ann. Clin. Biochem. — 1994. — Vol. 31, Pt. 5. — P. 462–468.
234. Webster N. R. Opioidis and the immune system // Brit. J. Anaesth. — 1998. — Vol. 81, N 6. — P. 835–836.
235. Willenbring M., Sonnier E., Lynch J., Bielinski J. Diagnosis of alcohol dependence in medically ill heavy drinkers: (Abstr.) 22-nd Annual Med. -Scient. Conf. Amer. Society of Addiction Med. — 1991, April 18–21, Boston, MASS // Alcoholism. Clin. And Exp. Res. — 1991. — Vol. 15, N 1. — P. 153.
236. Wilkinson D. Examination of alcoholics by computed tomographic (CT) scans: A critical review // Alcoholism (NY). — 1982. — N 6. — P. 31–45.
237. Word Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders clinical descriptions and diagnostic guidelines. — Geneva, 1992. — 141 p.
238. Yang L., Long C., Faingold C. L. Neurons in the deep layers of superior colliculus are a requisite component of the neuronal network for seizures during ethanol withdrawal // Brain Res. — 2001. — Vol. 920, N 1–2. — P. 134–141.
239. Zimatkin S. M., Tsydik V. F., Lelevich V. V. Alcohol consumption alters monoamine oxidase activities in brain structures: relation to ethanol craving // Cas Lek. Cesk. — 1997. — Vol. 136, N 21. — P. 666–669.

METHODS OF DIAGNOSTICS OF ALCOHOLISM

**V.V.Vostrikov, K.E.Zelentsov, O.V.Maierova,
M.V.Vostrikov, V.P.Pavlenko, P.D.Shabanov**

*Leningrad Regional Narcology Dispensary, Novoye
Devyatkino, Leningrad Region
Military Medical Academy, St.Petersburg*

■ **Summary.** The methods of objective diagnostics of alcohol dependence and control of its duration are reviewed. All methods are divided in clinical, biochemical, psychological and instrumental ones. The objective conclusion about the patient state, duration prognosis, statement of remission and its support can do only on the base of complex use of different methods of diagnostics. Ref. — 239.

■ **Key words:** alcohol dependence; diagnostics; clinical methods; biochemical methods; psychological methods; instrumental methods.