

## Обмен катехоламинами при героиновом синдроме отмены: клинико-биологические корреляции

КАРДАШЯН Р.А.

ДРОЗДОВ А.З.

КОГАН Б.М.

к.м.н., н.с. учебно-методического отдела Национального научного центра наркологии, Москва

д.м.н., вед.н.с. ГНЦ ССП им. В.П.Сербского, Москва

д.б.н., профессор, зав. каф. биологии Педагогического государственного университета, Москва

*В работе были обследованы 170 больных героиновой наркоманией в возрасте 15–36 лет (в среднем 19) с синдромом отмены (СО). У больных количественно оценивали выраженность психопатологических и соматовегетативных компонентов абстинентного синдрома (АС), а также уровень экскреции (в порционной моче) норадреналина (НА), адреналина (А), дофамина (ДА) и 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК). Больных обследовали трижды в динамике — на фоне выраженного СО, на 3-й и 14-й день специфической терапии. В зависимости от тяжести течения, длительности злоупотребления и употребляемых доз контингент обследованных больных был разделен на три группы: с более тяжелым (1-я группа), средним (2-я группа) и легким (3-я группа) течением СО. Было показано, что экскреция катехоламинов (КА) и ДОФУК при СО значительно превышает контрольные показатели во всех группах больных героиновой наркоманией, причем количественные изменения катехоламинового обмена коррелируют с выраженностью клинической симптоматики абстинентных проявлений. Обращают на себя внимание следующие особенности паттернов экскреции. Во-первых, уровень А у больных с наиболее тяжелым течением заболевания не нормализовался даже на 14-й день терапии СО. Уданный категории пациентов сохранялись умеренно выраженные соматовегетативные расстройства и патологическое влечение к героину. Во-вторых, у этих больных к моменту купирования АС не нормализовалось содержание ДОФУК. Эти факты свидетельствуют о сохранении высокого уровня патологического влечения к наркотическому веществу после выхода из абстинентного состояния у больных с тяжелой формой героиновой наркомании, что должно учитываться при подборе специфических схем терапии данных пациентов.*

### Введение

В последние годы в России отмечается значительный рост больных наркоманиями и токсикоманиями [6, 9]. При этом, среди лиц, злоупотребляющих психоактивными веществами (ПАВ), преобладают больные героиновой наркоманией (до 75%), что обуславливает актуальность целенаправленного изучения этой формы зависимости. К настоящему времени имеется достаточно исследований, подробно освещающих вопросы клиники, диагностики, терапии, а также касающихся изучения патогенеза героиновой наркомании.

Основным медиатором систем положительного подкрепления подкорковых образований является дофамин [19]. Нарушения функционального состояния самих дофаминергических образований и систем, модулирующих дофаминовую нейротрансдукцию, являются непременным условием формирования зависимости от ПАВ [2, 16, 18].

Известно, что в рамках каждой частной формы зависимости основные клинические симптомы заболевания проявляются в различных формах. Например, при героиновой наркомании СО у различных пациентов протекает с преобладанием либо алгического компонента, либо аффективных и сенестопатических расстройств и т.д. Очевидно, что одна из причин подобного полиморфизма клинических проявлений основных симптомокомплексов наркомании может заключаться в особенностях нарушений состояния нейромедиаторных систем, принимающих непосредственное участие в патогенезе синдрома зависимости.

Комплексное исследование экскреции КА и их метаболитов представляет один из путей оценки статуса центральных КА-систем организма человека [2, 5]. В связи с очевидной вовлеченностью КА-систем в патогенез алкогольной и наркотической зависимости исследования обмена катехоламинов в периферических жидкостях при

наркоманиях начались в 70-х годах XX века [17]. Однако к настоящему времени комплексных исследований статуса КА-систем при героиновой наркомании с использованием современных методических приемов не проводилось.

В клинике наркоманий СО является одним из наиболее важных клинических проявлений, требующих всестороннего объективного динамического анализа для оценки как самого текущего состояния, так и течения заболевания в целом. В связи с этим была поставлена задача изучить связь между показателями активности катехоламиновой системы и клиническими проявлениями СО в зависимости от степени тяжести его протекания.

### Материалы и методы

С учетом данных литературы о важной роли нарушения обмена КА при злоупотреблении ПАВ в настоящей работе нами было проведено динамическое исследование экскреции КА (НА, А, ДА) и некоторых метаболитов дофамина у больных героиновой наркоманией в состоянии абстиненции с различными клиническими проявлениями.

В клинической части исследования нами было обследовано 170 больных героиновой наркоманией в возрасте в среднем 19 лет (15–36), находящихся на стационарном лечении и на амбулаторном наблюдении. Диагностические критерии зависимости устанавливали в соответствии с МКБ-10. Всем больным был поставлен диагноз: героиновая наркомания, синдром отмены, неосложненный, 2-я стадия болезни.

В работе использовалась специально разработанная индивидуальная карта больного для изучения патологического влечения к героину [1, 4] и степени тяжести течения СО, состоящая из паспортной и клинической частей. Клиническая часть была представлена следующими рубриками: наркологический диагноз; сопутствующие заболевания;

возраст начала употребления героина; длительность употребления и заболевания; продолжительность экстаза, предшествующего настоящему лечению; средние дозы героина в последнем экстазе; количество дней от завершения последнего экстаза до начала лечения; наследственная отягощенность; особенности анамнеза; психический и соматовегетативный статус.

Психопатологические расстройства были представлены 9 параметрами: влечением к наркотику, нарушением сна, пониженным настроением, тревогой, страхом, эмоциональной лабильностью, дисфорией, психомоторным возбуждением, поведенческими расстройствами. Степень тяжести каждого из этих признаков мы изучали отдельно в динамике, а также для удобства интерпретации сгруппировав и рассматривая как психопатологические проявления СО. Отдельно исследовали патологическое влечение к наркотику, поскольку оно является стержневым расстройством при зависимости от ПАВ.

Количественная оценка тяжести состояния проводилась по 4-балльной шкале: 0 — отсутствие симптома; 1 — слабо выраженный; 2 — умеренно выраженный; 3 — резко выраженный, доминирующий симптом.

Контрольную группу составили 25 здоровых лиц мужского пола в возрасте 18—31 год.

В рамках абстинентного состояния выделяли собственно СО и состояние после СО (постабстинентное) или острый (1—4 суток) и подострый периоды (от 5 до 30 суток).

Для объективизации клинических данных использовались тестовые опросники — исследование личностной и реактивной тревожности по методике Спилбергера в русифицированной методике Ю.Л. Ханина [11] и шкала наличия или отсутствия депрессивного синдрома с применением "опросника депрессивного состояния", разработанного в психоневрологическом научно-исследовательском институте имени В.М. Бехтерева на основании депрессивной шкалы MMPI [10].

Клиническую оценку синдрома отмены, тестирование и исследование показателей обмена катехоламинов проводили троекратно: до начала, на 3-и и 14-е сутки после начала лечения.

*Биохимическая часть исследования* включала изучение экскреции с мочой А, НА, ДА и одного из основных метаболитов дофамина ДОФУК. Уровень свободных КА определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией [7, 8].

*Статистическую обработку* проводили, применяя критерий Duncan'a [14] с признанием справедливости нуль-гипотезы, а также t-критерий Стьюдента [2]. В тесте Duncan'a средние значения переменной прежде всего ранжируются по убыванию. Затем проверяется равенство средних путем соотнесения их разности к критическим табличным значениям. Этот критерий особенно удобен для небольших по объему выборок, у которых распределение наблюдений по значениям показателя можно назвать лишь приближенно нормальным. Он может быть применен и к порядковым переменным.

Для принятия или опровержения нуль-гипотезы (исходящей из предположения, что обследованные выборки не различаются по заданному параметру) обычно устанавливается порог вероятности справедливости этой гипотезы: если рассчитанное ее значение оказывается выше установленного порога, то нуль-гипотеза принимается, в противном же случае она отвергается. Такой порог вероятности называется *уровнем значимости нуль-гипотезы* и рассматривается как

вероятность ошибочного вывода, сделанного на основании проведенного расчета.

В наших исследованиях при изучении изменения состояния основных показателей на 3-й и 14-й день лечения по сравнению с его исходным фоном, мы применяли критерий Duncan'a и признавали справедливость нуль-гипотезы в том случае, если рассчитанная вероятность ее справедливости оказывалась больше 0,05, т.е. допускалась возможность ошибочного вывода не более чем в 5% случаев. Для проведения же парных сравнений средних значений показателей, например при изучении различия двух типов больных по основным показателям, оказался удобным t-критерий Стьюдента.

## Результаты и их обсуждение

### *Динамика клинических проявлений АС и показателей КА-обмена*

В зависимости от степени тяжести психопатологических, соматовегетативных, астенических проявлений, а также патологического влечения к героину контингент обследованных больных был разделен на 3 группы: с тяжелым течением (1-я группа), средним (2-я группа) и более легким (3-я группа) течением СО или АС.

Закономерности формирования АС при героиновой наркомании для всех больных являются общими. Однако такие особенности пациентов, как личностный преморбид, индивидуальная реакция на наркотик, а также характер прогрессивности болезни, длительность ее, употребляемые дозы наркотика, оказывают существенное влияние на формирование, течение, лечение и прогноз как болезни в целом, так и такого существенного ее этапа, как АС.

*В первую группу* вошли 82 больных (48,2% от общего числа больных). Это были пациенты с преобладающими возбудимыми, истерическими (истеровозбудимыми) и эпилептоидными личностными проявлениями.

Из них у 34,2% (28 чел.) больных выявлялось девиантное поведение, причем у 19,7% оно проявлялось уже в возрасте 14—16 лет, а у 14,5% — в 17—18 лет. Наследственная отягощенность психическими и наркологическими заболеваниями была отмечена у 40 больных (48,8%).

Больные данной группы впервые употребили героин в возрасте 14—16 лет; в 66% случаев (54 больных) — сразу внутривенно. Длительность употребления героина ими составляла в среднем  $29 \pm 5$  (24—34) мес., а длительность заболевания —  $28 \pm 5$  (23—33) мес. Патологическое влечение к наркотику формировалось очень быстро — за 15—21 день, а АС — за 15—30 дней (в 72,4% случаев). Дозы наркотика в момент поступления составляли 0,8—1,5 г/сутки (в среднем 1,0 г/с).

Начальные проявления СО развивались уже через 2—4 ч после последнего приема наркотика и были представлены доминирующими вегетативными (мидриаз, слезотечение, ринорея, зевота, озноб, слабость, разбитость, субфебрильное повышение температуры) и аффективными расстройствами (напряженность, раздражительность, неудовлетворенность, дисфория, тревога, страхи, осознанное влечение к наркотику). Через 2 ч после появления вегетативных проявлений к ним присоединялись алгические нарушения, которые носили резко выраженный и преобладающий характер. Поведенческие расстройства были сильно выражены, а астенические — незначительно.

Показатели реактивной и личностной тревожности составили  $62 \pm 6$  балла, что соответствовало высокому уровню тревоги. На третий день показатели снижались ( $P < 0,05$ ) и составили  $42 \pm 3$  балла, что означало наличие

Таблица 1

**Сравнительная динамика основных психопатологических и астенических проявлений СО  
у больных героиновой наркоманией первой группы**

| Симптомы                                                                                                                       | Выраженность симптомов (баллы) |             |             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------|-------------|
|                                                                                                                                | До лечения                     | 3-й день    | 14-й день   |
| Влечение к героину                                                                                                             | A — 2,86                       | B — 2,33    | B — 1,71    |
| Нарушения сна                                                                                                                  | A — 2,82                       | B — 2,27    | C — 1,42    |
| Пониженное настроение                                                                                                          | A — 2,45                       | A, B — 1,86 | B — 1,51    |
| Тревога                                                                                                                        | A — 2,75                       | B — 2,17    | B — 1,75    |
| Страх                                                                                                                          | A — 2,63                       | B — 2,26    | B — 1,76    |
| Эмоциональная лабильность                                                                                                      | A — 2,50                       | B — 1,86    | B — 1,79    |
| Дисфория, раздражительность                                                                                                    | A — 2,90                       | B — 1,97    | B — 1,81    |
| Психомоторное возбуждение                                                                                                      | A — 2,58                       | B — 1,71    | B — 1,63    |
| Поведенческие расстройства                                                                                                     | A — 2,55                       | B — 1,69    | C — 1,32    |
| Психотические проявления                                                                                                       | A=2,69±0,14                    | B=2,01±0,14 | B=1,63±0,13 |
| Астения, слабость                                                                                                              | A — 1,42                       | A — 1,43    | A — 1,41    |
| Примечание. Здесь и далее A, B, C — метки различия значений показателя до лечения, на 3-й день и на 14-й день лечения (P<0,05) |                                |             |             |

Таблица 2

**Сравнительная динамика основных соматовегетативных проявлений СО  
у больных героиновой наркоманией первой группы**

| Симптомы                | Выраженность симптомов (баллы) |          |           |
|-------------------------|--------------------------------|----------|-----------|
|                         | До лечения                     | 3-й день | 14-й день |
| Вегетативные проявления | A — 2,52                       | B — 2,11 | B — 1,51  |
| Алгические проявления   | A — 2,83                       | B — 2,26 | B — 1,62  |

среднего уровня тревоги. На 14-й день вышеуказанные параметры статистически достоверно не изменялись, равнялись  $36 \pm 4$  балла, что соответствовало среднему уровню тревоги и были ниже по отношению к исходному показателю ( $P < 0,05$ ).

Оценка наличия или отсутствия депрессивного синдрома позволила получить сумму  $69 \pm 6$ , что означало наличие депрессии. На 3-й день по шкале оценки на наличие или отсутствие депрессивного синдрома получили сумму  $43 \pm 3$ . Данный параметр позволил судить о наличии депрессии. Он не отличался ( $P < 0,05$ ) от исходного значения. На 14-й день была получена сумма  $24 \pm 4$ , что было меньше ( $P < 0,05$ ) относительно исходного фона и 3-го дня, и означало наличие зоны риска.

Динамику основных клинических проявлений СО можно видеть в табл. 1 и 2.

Все психопатологические проявления, за исключением пониженного настроения, до начала лечения носили доминирующий характер и составляли  $2,69 \pm 0,14$  балла. На третий день лечения происходило их снижение ( $P < 0,05$ ) и они равнялись  $2,01 \pm 0,14$  баллам, что соответствовало умеренно выраженным расстройствам. На 14-й день психопатологические проявления оставались умеренной интенсивности и были ниже ( $P < 0,05$ ) относительно исходного данного и не отличались ( $P < 0,05$ ) от 3-го дня лечения, и составляли —  $1,63 \pm 0,13$  балла.

Патологическое влечение к наркотику было резко выражено и составляло  $2,86 \pm 0,08$  балла. Оно сопровождалось

раздражительностью, дисфорией, озлобленностью, тревогой, страхом перед "ломкой", поведенческими расстройствами, что дало основание говорить о тревожно-дисфорическом варианте патологического влечения к героину. В ходе проводимой терапии, на 3-й день, оно уменьшалось ( $P < 0,05$ ) и проявлялось умеренно ( $2,33 \pm 0,21$  балла). На 14-й день данный показатель составлял  $1,71 \pm 0,18$  балла, оставался умеренно выраженным и был меньше ( $P < 0,05$ ) относительно фонового значения.

Астенические нарушения проявлялись незначительно —  $1,42 \pm 0,09$  балла. В динамике они не претерпевали изменений и составляли соответственно  $1,43 \pm 0,12$  (3-й день) и  $1,41 \pm 0,08$  (14-й день) балла.

Вегетативные нарушения исходно проявлялись сильно —  $2,52 \pm 0,15$  балла. На 3-й день они снижались ( $P < 0,05$ ), были умеренной интенсивности и равнялись  $2,11 \pm 0,18$  балла. На 14-й день ( $1,51 \pm 0,13$  балла) вегетативные нарушения оставались умеренно выраженными, хотя показатели этих расстройств были ниже ( $P < 0,05$ ) предыдущих этапов.

Алгические расстройства (соматические) до начала лечения носили доминирующий характер —  $2,83 \pm 0,17$  балла. На 3-й день они равнялись  $2,26 \pm 0,17$  балла, что было ниже ( $P < 0,05$ ) исходного значения и соответствовало умеренным алгическим нарушениям. На 14-й день алгические расстройства составляли  $1,62 \pm 0,11$  балла и были ниже ( $P < 0,05$ ) относительно исходного фона, не отличались ( $P < 0,05$ ) относительно 3-го дня, оставаясь при этом умеренно выраженными.

Таблица 3

Сравнительная динамика показателей экскреции КА и ДОФУК (в абсолютных цифрах и % соответственно) у больных героиновой наркоманией первой группы

| Показатель | До лечения        | 3-й день           | 14-й день        | Контроль           |
|------------|-------------------|--------------------|------------------|--------------------|
| ДА         | А — 366,5 (260%)  | А — 271,3 (192%)   | В — 187,1 (130%) | В — 141 (100%)     |
| НА         | А — 42,3 (189%)   | А, С — 34,1 (153%) | В — 20,8 (93%)   | В, С — 22,3 (100%) |
| А          | А — 8,2 (373%)    | А — 7,3 (332%)     | А — 4,8 (218%)   | В — 2,2 (100%)     |
| ДОФУК      | А — 1980,8 (435%) | В — 1150,3 (252%)  | В — 767,5 (169%) | С — 455 (100%)     |

Таблица 4

Сравнительная динамика изменений уровня различных КА и ДОФУК (в абсолютных цифрах и % соответственно) у больных героиновой наркоманией первой группы

| Форма    | До лечения        | 3-й день          | 14-й день         | Контроль        |
|----------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------|
| ДА/НА    | А, В — 8,7 (140%) | А, В — 7,6 (122%) | А — 9,0 (145%)    | В — 6,2 (100%)  |
| НА/А     | А — 5,2 (51%)     | А — 4,9 (48%)     | А — 4,3 (42%)     | В — 10,1 (100%) |
| ДА/ДОФУК | А — 0,18 (58%)    | А, В — 0,23 (74%) | А, В — 0,25 (80%) | В — 0,31 (100%) |

Таким образом, можно зафиксировать, что тяжесть психопатологических проявлений, а также патологического влечения к героину до начала терапии была сильно выражена и в ходе проводимого лечения уменьшалась ( $P < 0,05$ ) на 3-й день, оставаясь умеренно выраженной на последнем этапе наблюдения. Алгические и вегетативные расстройства также исходно были сильно выражены, их снижение ( $P < 0,05$ ) происходило на 14-й день терапии, и оставались они при этом умеренно выраженными. Астенические проявления на момент поступления были выражены незначительно и не изменялись ( $P < 0,05$ ) в ходе проводимого лечения. Следовательно, проявления АС у больных 1-й группы отличаются сильно выраженными расстройствами и носят затяжной характер.

Все исследуемые исходные биохимические показатели (табл. 3) были выше ( $P < 0,05$ ) контрольных значений: ДА — до 260%, НА — до 189%, А — до 373%, ДОФУК — до 435%.

На 3-й день значения НА (153%) возвращались ( $P < 0,05$ ) к контрольному, хотя статистически достоверно не отличались от фонового показателя. Уровень ДОФУК (252%) был выше ( $P < 0,05$ ) физиологического значения и ниже ( $P < 0,05$ ) исходного. Все остальные исследуемые параметры, несмотря на проводимую терапию, превышали ( $P < 0,05$ ) физиологические значения, не отличались ( $P < 0,05$ ) от фоновых и составляли относительно нормы: ДА — 192%, А — 332%. На 14-й день показатели КА претерпевали следующие изменения: ДА (130%) был ниже ( $P < 0,05$ ) относительно как исходного, так и 3-го дня терапии и не отличался ( $P < 0,05$ ) от контрольного значения. Уровни НА (93%) были ниже ( $P < 0,05$ ) исходного показателя, 3-го дня наблюдения и не отличались ( $P < 0,05$ ) от физиологического параметра. Уровень А (218%) оставался выше ( $P < 0,05$ ) контрольного показателя и не отличался ( $P < 0,05$ ) от предыдущих этапов. ДОФУК (169%) оставался выше ( $P < 0,05$ ) контрольного значения, ниже ( $P < 0,05$ ) относительно фонового значения и статистически достоверно не отличался от 3-го дня терапии.

Мы можем заметить, что возвращение уровня ДА к физиологическому параметру, увеличенного до начала лечения, происходила на 14-й день, а показатели А и ДОФУК, несмотря на проводимую терапию, оставались повышен-

ными относительно контрольных значений. Значения НА в результате проводимого лечения, на 3-й день не отличались ( $P < 0,05$ ) от нормального уровня. Мы можем отметить, что у больных данной группы имеются значительные расстройства показателей КА.

Из табл. 4 мы можем видеть динамику интенсивности основных ферментативных процессов, регулирующих метаболизм КА. Имелась тенденция к снижению скорости реакции -гидроксирования ДА на первых двух этапах наблюдения, однако статистически значимых от нормы изменений не было. На 14-й день скорость данного процесса статистически достоверно была ниже контрольного показателя и не отличалась от предыдущих этапов. Наблюдалось достоверное ( $P < 0,05$ ) повышение скорости синтеза адреналина из норадреналина, которая не восстанавливалась ( $P < 0,05$ ) даже на 14-й день. Скорость дезаминирования ДА до ДОФУК, изначально повышенная ( $P < 0,05$ ), возвращалась ( $P < 0,05$ ) к нормальным значениям на 3-й день. Таким образом, у больных 1-й группы мы наблюдаем существенные изменения интенсивности основных ферментативных процессов, регулирующих метаболизм КА.

Злоупотребление героином у больных с истеро-возбудимыми и эпилептоидными чертами личности способствует более выраженным устойчивым психическим нарушениям — таким как депрессия, страх, раздражительность, психомоторное возбуждение, а также усилениядвигающего фактора болезни, каким является патологическое влечение к наркотику, одновременно вызывает значительные изменения показателей КА и серотонинового обмена в сторону их повышения, что возможно, является одной из причин быстрого формирования АС и нарастания употребляемых доз у этих лиц.

Вторая группа была представлена 54 больными (31,8% от общего их числа). В нее входили лица с доминированием в структуре личности психастенических и шизоидных свойств.

Девиантное поведение наблюдалось у 13 больных этой группы, причем у восьми — в возрасте 14–16 лет, а у пяти — в 17–18 лет. Наследственная отягощенность психическими и наркологическими заболеваниями отмечалась в 33% случаев (18 чел.).



Таблица 5

**Сравнительная динамика основных психопатологических и астенических проявлений СО  
у больных героиновой наркоманией второй группы**

| Симптомы                    | Выраженность симптомов (баллы) |             |             |
|-----------------------------|--------------------------------|-------------|-------------|
|                             | До лечения                     | 3-й день    | 14-й день   |
| Влечение к героину          | A — 2,56                       | B — 1,71    | B — 1,52    |
| Нарушения сна               | A — 2,57                       | B — 1,52    | C — 1,03    |
| Пониженное настроение       | A — 2,61                       | B — 1,71    | B — 1,94    |
| Тревога                     | A — 2,59                       | B — 2,01    | C — 1,49    |
| Страх                       | A — 2,67                       | B — 1,97    | C — 1,48    |
| Эмоциональная лабильность   | A — 2,50                       | B — 1,47    | C — 0,76    |
| Дисфория, раздражительность | A — 2,42                       | B — 1,39    | C — 0,64    |
| Психомоторное возбуждение   | A — 2,43                       | B — 1,25    | C — 0,47    |
| Поведенческие расстройства  | A — 2,38                       | B — 1,31    | C — 0,51    |
| Психотические проявления    | A=2,54±0,24                    | B=1,59±0,23 | C=1,09±0,10 |
| Астения, слабость           | A — 1,32                       | A — 1,44    | A — 1,28    |

Таблица 6

**Сравнительная динамика основных соматовегетативных проявлений СО  
у больных героиновой наркоманией второй группы**

| Симптомы                | Выраженность симптомов (баллы) |          |           |
|-------------------------|--------------------------------|----------|-----------|
|                         | До лечения                     | 3-й день | 14-й день |
| Вегетативные проявления | A — 2,03                       | B — 1,39 | B — 0,96  |
| Алгические проявления   | A — 1,91                       | A — 1,67 | B — 0,90  |

Для больных данной группы было характерно начало употребления героина в возрасте 17–18 лет, причем в большинстве случаев (76%) — интраназально. Сроки употребления героина в среднем составляли 25±4 (21–29) мес., а длительность заболевания — 23±3,6 (20–27) мес. Патологическое влечение к героину окончательно формировалось через 1,5±0,4 мес. Появление АС в 87% случаев происходило в интервале 1,5–3 мес. от начала приема. Средние дозы наркотика на дату поступления составляли 0,4–0,6 г/сутки.

Первые признаки развития СО появлялись через 6–8 ч и были представлены вегетативными нарушениями умеренной степени в виде слезотечения, ринореи, чихания, познабливания, гипергидроза, колебаний показателей АД, бледности кожных покровов.

Через 10–12 ч после последнего приема героина происходило нарастание клинических проявлений СО. Появлялся алгический компонент в виде тянущих и ноющих болей в суставах рук и ног, мышцах спины, живота, который был выражен умеренно. Патологическое влечение к героину было высокой степени интенсивности и представлено аффективной симптоматикой, которая проявлялась тревогой, страхом перед "ломкой", пониженным фоном настроения, эмоциональной неустойчивостью, осознанным влечением к наркотику. Астенические нарушения были незначительно выражены. Показатели реактивной и личностной тревожности составили 58±4 балла, что свидетельствовало о высоком уровне тревоги. Оценка наличия или отсутствия депрессивного синдрома позволила получить сумму 56±6, что означало наличие депрессии.

В динамике показатели реактивной и личностной тревожности претерпевали изменения. На 3-й день они были ниже ( $P<0,05$ ) по отношению к фоновому значению и равнялись 38±4 балла, что свидетельствовало о среднем уровне тревоги. На 14-й день мы получили 34±3 балла, это было ниже относительно исходного значения ( $P<0,05$ ) и не отличалось от 3-го дня ( $P<0,05$ ), и соответствовало среднему уровню тревоги.

Оценка наличия или отсутствия депрессивного синдрома в ходе проводимой терапии дала следующие результаты: на 3-й день показатель статистически достоверно не изменился и составил 43±3 (депрессия), а на 14-й — сумма равнялась 8±5, что означало наличие зоны риска.

Балльная оценка основных клинических проявлений СО в динамике представлена в табл. 5 и 6.

Психопатологические проявления до начала лечения были выражены сильно и составляли 2,54±0,24 балла. В их структуре преобладали нарушения сна, пониженное настроение, тревога, страх, эмоциональная лабильность. На 3-й день терапии тяжесть психопатологических проявлений снижалась ( $P<0,05$ ) и проявлялась умеренно — 1,59±0,23 балла. На 14-й день вышеуказанные нарушения были выражены незначительно и составили 1,09±0,10 балла, что было ниже предыдущих этапов ( $P<0,05$ ).

Патологическое влечение к героину на 1-м этапе (исходный фон) было сильно выраженным и составляло 2,56±0,15 балла. На 2-м этапе, 3-й день терапии, оно статистически достоверно уменьшалось, проявлялось умеренно и равнялось 1,71±0,12 балла. На последнем этапе (14-й день) патологическое влечение к героину было ниже фонового значе-

Таблица 7

Сравнительная динамика показателей экскреции КА и ДОФУК (в абсолютных цифрах и % соответственно) у больных героиновой наркоманией второй группы

| Показатель | До лечения        | 3-й день            | 14-й день           | Контроль        |
|------------|-------------------|---------------------|---------------------|-----------------|
| ДА         | А — 278,3 (197%)  | А, В — 221,1 (156%) | В — 185,0 (131%)    | В — 141 (100%)  |
| НА         | А — 38,0 (170%)   | А, В — 29,8 (133%)  | В — 21,3 (95%)      | В — 22,3 (100%) |
| А          | А — 6,5 (295%)    | А — 5,7 (259%)      | А, В — 4,3 (195%)   | В — 2,2 (100%)  |
| ДОФУК      | А — 1140,8 (251%) | А — 846,7 (186%)    | А, В — 689,3 (151%) | В — 455 (100%)  |

Таблица 8

Сравнительная динамика изменений форм КА и ДОФУК (в абсолютных цифрах и % соответственно) у больных героиновой наркоманией второй группы

| Форма    | До лечения     | 3-й день       | 14-й день      | Контроль        |
|----------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| ДА/НА    | А — 7,3 (117%) | А — 7,4 (119%) | А — 8,7 (140%) | А — 6,2 (100%)  |
| НА/А     | А — 5,6 (55%)  | А — 5,3 (52%)  | А — 5,0 (49%)  | В — 10,1 (100%) |
| ДА/ДОФУК | А — 0,24 (77%) | А — 0,26 (84%) | А — 0,27 (87%) | А — 0,31 (100%) |

ния ( $P<0,05$ ), не отличалось ( $P<0,05$ ) от второго этапа наблюдения и составляло  $1,52\pm 0,13$  балла.

Астенические расстройства до начала терапии были выражены незначительно —  $1,32\pm 0,10$  балла. На 3-й и 14-й день они статистически достоверно не изменялись и составили соответственно  $1,44\pm 0,09$  и  $1,28\pm 0,08$  балла.

Вегетативные нарушения исходно также были выражены умеренно ( $2,03\pm 0,16$  балла). На 3-й день они снижались ( $P>0,05$ ), проявлялись незначительно и были равны  $1,39\pm 0,19$  балла. На 14-й день тяжесть вегетативных расстройств оставалась статистически неизменной относительно 3-го дня и ниже ( $P<0,05$ ) исходного фона, и составляло  $0,96\pm 0,07$  балла, что соответствовало незначительно выраженным нарушениям.

Алгический (соматический) компонент до начала лечения проявлялся умеренно и в ходе лечения снижался ( $P<0,05$ ) только на 14-й день, когда он был выражен незначительно. Фоновое значение составляло —  $1,91\pm 0,12$  балла, на 3-й день —  $1,67\pm 0,15$ , а на 14-й —  $0,90\pm 0,11$  балла.

Уменьшение тяжести ( $P<0,05$ ) психопатологических проявлений и патологического влечения к наркотику наблюдалось на 3-й день. Однако, несмотря на проводимую терапию, на 14-й день патологическое влечение к героину оставалось умеренно выраженным, а психопатологические проявления были незначительной интенсивности. Снижение уровня ( $P<0,05$ ) вегетативных нарушений отмечалось на третий день и они не претерпевали в дальнейшем изменений, оставаясь незначительными. Алгические расстройства, которые изначально были выражены умеренно, уменьшались ( $P<0,05$ ) на 14-й день. Астенические нарушения на всем протяжении наблюдения проявлялись незначительно. Следует отметить, что ни одна из исследуемых расстройств не редуцировалась на 14-й день лечения. Таким образом, выраженность патологического влечения к героину, а также психопатологических, соматовегетативных расстройств у больных данной группы были умеренной интенсивности.

Количественные изменения показателей катехоламинового и серотонинового обмена в динамике представлены в табл. 7.

До начала лечения все исследуемые обменные параметры превышали ( $P<0,05$ ) нормальные значения и увеличивались: ДА — до 197%, НА и А — до 170% и 295% соответственно, ДОФУК — до 251%.

На третий день исследуемые показатели относительно контрольных значений составляли: ДА — 156%; НА — 133%; А — 259%; ДОФУК — 186%. Значения ДА, А, ДОФУК хотя и снижались относительно фоновых значений, но эти изменения были статистически недостоверными. На данном этапе уровень ДА и НА статистически достоверно не отличался от контрольного значения, а данные А и ДОФУК оставались выше ( $P<0,05$ ) нормальных значений.

На 14-й день уровни биохимических параметров по отношению к физиологическим были равны: ДА — 131%, НА — 95%, А — 195%, ДОФУК — 151%.

Уровни ДА и НА не отличались ( $P<0,05$ ) от контрольного значения и 3-го дня терапии и были выше ( $P<0,05$ ) исходного значения. Параметры А и ДОФУК не отличались ( $P<0,05$ ) как от нормальных значений, так и предыдущих этапов.

Мы видим, что возвращение увеличенных до начала лечения уровня ДА происходила на 3-й день, а показателей А, ДОФУК и серотонина — на 14-й. Параметры НА хотя имели тенденцию к повышению на всех этапах, но оставались статистически неизменными относительно контрольного значения. Следовательно, у больных данной группы имеются умеренные нарушения нейромедиаторов.

Интенсивность основных ферментативных процессов, регулирующих метаболизм КА, отражена в табл. 8. В исходе у больных наблюдалась тенденция к снижению скорости процесса дофамин- -гидроксирования и повышению дезаминирования ДА до ДОФУК. Но следует отметить, что эти снижения на всех этапах наблюдения статистически достоверно не отличались от контрольных значений. Скорость синтеза А из НА была высокой ( $P<0,05$ ) на всех этапах наблюдения и, несмотря на проводимую терапию, она не восстанавливалась даже на 14-й день. Таким образом, мы можем говорить об умеренных нарушениях основных ферментативных процессов, регулирующих метаболизм КА.

Таблица 9

**Сравнительная динамика основных психопатологических и астенических проявлений СО  
у больных героиновой наркоманией третьей группы**

| Симптомы                    | Выраженность симптомов (баллы) |             |             |
|-----------------------------|--------------------------------|-------------|-------------|
|                             | До лечения                     | 3-й день    | 14-й день   |
| Влечение к героину          | A — 1,59                       | A — 1,51    | B — 0,50    |
| Нарушения сна               | A — 1,57                       | B — 1,07    | C — 0,69    |
| Пониженное настроение       | A — 2,60                       | B — 1,91    | C — 1,08    |
| Тревога                     | A — 1,51                       | A — 1,74    | B — 0,71    |
| Страх                       | A — 1,54                       | A — 1,22    | B — 0,51    |
| Эмоциональная лабильность   | A — 2,51                       | B — 1,11    | C — 0,42    |
| Дисфория, раздражительность | A — 1,00                       | A — 1,11    | B — 0,53    |
| Психомоторное возбуждение   | A — 0,66                       | A — 0,72    | B — 0,41    |
| Поведенческие расстройства  | A — 0,61                       | A, B — 0,61 | B — 0,47    |
| Психотические проявления    | A=1,51±0,16                    | B=1,22±0,10 | C=0,50±0,06 |
| Астения, слабость           | A — 1,69                       | A, B — 1,71 | C — 1,12    |

Таблица 10

**Сравнительная динамика основных соматовегетативных проявлений СО  
у больных героиновой наркоманией третьей группы**

| Симптомы                | Выраженность симптомов (баллы) |          |           |
|-------------------------|--------------------------------|----------|-----------|
|                         | До лечения                     | 3-й день | 14-й день |
| Вегетативные проявления | A — 1,93                       | B — 1,22 | C — 0,50  |
| Алгические проявления   | A — 1,39                       | A — 1,36 | A — 0,92  |

У данной группы пациентов злоупотребление героином характеризовалось тем, что при его отмене выраженность психопатологических расстройств и алгических расстройств была ниже ( $P>0,05$  и  $P<0,05$  соответственно), а нарушения КА и серотониновой систем проявлялись умеренно относительно пациентов с истероэмоциональными чертами. Скорее всего, именно этим обстоятельством можно объяснить у них сравнительно более медленное формирование АС и увеличение потребляемых доз наркотика.

Третью группу составили 34 пациента (20% от общего количества). У них выявлялись стеничные черты характера.

Больные этой группы впервые употребили героин в возрасте 18–20 лет, в 95% случаев — интраназально; в последующем они переходили на внутривенный путь введения. Первый прием наркотика у двух больных наблюдался в 27 лет, у одного в 30. У двух больных девиантное поведение отмечалось в возрасте 14–16 лет, а у одного — в 17–18 лет. Наследственная отягощенность психическими и наркологическими заболеваниями обнаруживалась у 15% этих больных (5 чел.).

Средняя длительность употребления героина составляла  $26\pm3$  (23–29) мес., а давность заболевания  $23\pm2,6$  (20–26) мес. Патологическое влечение к героину формировалось плавно, в среднем в течение  $3\pm0,4$  мес. Дозы наркотика на день поступления 0,1–0,3 г/сутки. АС у 35% больных формировался в течение 1,5–3 мес., у 50% через 3,5–6, в 15% случаев в интервале 6–12 мес.

Синдром отмены развивался примерно через 12–14 ч после последнего приема наркотика и проявлялся вегетативными знаками, которые проявлялись умеренно: мидриаз, зевота, слезотечение, насморк с чиханием, легкий озноб, временами "гусиная кожа", приступы потливости и слабости, ощущения неудобства в мышцах спины, ног

шей и рук. Показатели АД имели тенденцию к небольшому повышению, до 135–140/95–100 мм рт. ст. Присутствовали также тревога и беспокойство за свое здоровье в связи с надвигающейся "ломкой".

Через 12 ч с момента появления первых клинических признаков АС появлялась умеренно выраженная психопатологическая симптоматика, в структуре которой преобладали эмоциональная лабильность, пониженное настроение. Они достигали апогея к началу вторых суток. Поведенческие расстройства и алгический компонент, напротив, были выражены незначительно. Астенические расстройства проявлялись умеренно и были представлены апатией, нерешительностью, затруднением концентрации внимания и длительного сосредоточения, снижением способности поддерживать разговор.

Показатели реактивной и личностной тревожности составили  $40\pm5$  балла, что говорило о наличии среднего уровня тревоги. По шкале ММРП была получена сумма  $44\pm4$ , что означало присутствие депрессивных расстройств.

Показатели реактивной и личностной тревожности в ходе проводимой терапии претерпевали следующие изменения: на 3-й день они снижались ( $P<0,05$ ) и составили  $27\pm4$  балла, что свидетельствовало о низком уровне тревоги, а на 14-й —  $23\pm3$ , т.е. сохранялся низкий уровень тревоги.

Шкала оценки на наличие или отсутствие депрессивного синдрома в ходе проводимой терапии выглядела следующим образом: на 3-й и 14-й день мы получили сумму соответственно  $12\pm2$  и  $16\pm3$ , что означало присутствие зоны риска.

Количественная оценка клинических проявлений СО в динамике представлена в табл. 9 и 10.

Таблица 11

Сравнительная динамика показателей экскреции КА и ДОФУК (в абсолютных цифрах и соответственно)  
у больных героиновой наркоманией третьей группы

| Показатель | До лечения       | 3-й день            | 14-й день         | Контроль        |
|------------|------------------|---------------------|-------------------|-----------------|
| ДА         | А — 230,3 (163%) | А, В — 195,2 (138%) | В — 160,2 (114%)  | В — 141 (100%)  |
| НА         | А — 29,2 (131%)  | А — 24,0 (107%)     | А — 24,8 (111%)   | А — 22,3 (100%) |
| А          | А — 5,2 (236%)   | А — 4,5 (204%)      | А, В — 3,9 (177%) | В — 2,2 (100%)  |
| ДОФУК      | А — 860,5 (189%) | А, В — 645,3 (142%) | В — 482,3 (106%)  | В — 455 (100%)  |

Таблица 12

Сравнительная динамика изменений форм КА и ДОФУК (в абсолютных цифрах и % соответственно)  
у больных героиновой наркоманией третьей группы

| Форма    | До лечения     | 3-й день       | 14-й день        | Контроль        |
|----------|----------------|----------------|------------------|-----------------|
| ДА/НА    | А — 7,8 (125%) | А — 7,8 (123%) | А — 6,4 (103%)   | А — 6,2 (100%)  |
| НА/А     | А — 5,6 (55%)  | А — 5,3 (52%)  | А, В — 6,4 (63%) | В — 10,1 (100%) |
| ДА/ДОФУК | А — 0,26 (83%) | А — 0,30 (96%) | А — 0,33 (106%)  | А — 0,31 (100%) |

Психопатологические проявления до начала лечения были выражены умеренно и составляли  $1,51 \pm 0,16$  балла. В их структуре преобладали пониженное настроение и эмоциональная лабильность. На 3-й день лечения психопатологические проявления снижались ( $P < 0,05$ ) относительно фоновых значений, равнялись  $1,22 \pm 0,10$  баллам, и проявлялись незначительно. На 14-й день они редуцировались ( $0,50 \pm 0,06$  балла) и были ниже ( $P < 0,05$ ) предыдущих этапов.

Патологическое влечение к наркотику до начала лечения было выражено умеренно, равнялось  $1,59 \pm 0,12$  балла и сопровождалось аффективными расстройствами в виде слезливости, резкого ухудшения настроения, тревоги, страха. На 3-й день наблюдения патологическое влечение уменьшалось и составило  $1,51 \pm 0,11$  балла. Но эти изменения были статистически недостоверными. На последнем этапе (14-й день) патологическое влечение редуцировалось ( $0,50 \pm 0,08$  балла) и было меньше ( $P < 0,05$ ) относительно исходного фона и 3-го дня терапии.

Астенические расстройства до начала терапии носили умеренно выраженный характер и составляли  $1,69 \pm 0,10$  балла. На 3-й день их выраженность статистически достоверно не снижалась —  $1,71 \pm 0,08$  балла. На 14-й день мы наблюдали их уменьшение ( $P < 0,05$ ) по отношению к предыдущим этапам ( $1,12 \pm 0,11$  балла) и проявлялись они незначительно.

Вегетативные нарушения до начала лечения были умеренными и равны  $1,93 \pm 0,12$  балла. На 3-й день они уменьшались ( $P < 0,05$ ) относительно исходного значения, проявлялись незначительно и составляли  $1,22 \pm 0,11$  балла. А на 14-й день они редуцировались и равнялись  $0,50 \pm 0,09$  балла, что было ниже ( $P < 0,05$ ) предыдущих этапов.

Алгические проявления (соматические) при поступлении были незначительно выражены. Фоновое значение составляло  $1,39 \pm 0,09$  балла. На всех последующих этапах их изменения были статистически недостоверными, оставались они незначительно выраженными и равнялись соответственно  $1,36 \pm 0,08$  на 3-й и  $0,92 \pm 0,06$  балла на 14-й дни.

Как видно из приведенных табл. 9 и 10, на 14-й день наступала редукция психопатологических проявлений, а также патологического влечения к героину, которые в исходе были выражены умеренно. Вегетативные проявления, изначально

выраженные в умеренной степени, уменьшались ( $P < 0,05$ ) на 3-й день, а их редукция наступала на 14-й день. Алгические нарушения до начала лечения проявлялись незначительно, и в динамике они не претерпевали ( $P < 0,05$ ) изменений. Астенические расстройства в исходе носили умеренно выраженный характер. Их уменьшение происходило только на 14-й день. Мы видим, что проявления АС у данной группы больных отличаются незначительными изменениями.

Количественные изменения показателей КА обмена в динамике при СО у больных 3-й группы отображены в табл. 3.

На основании данных, приведенных в табл. 3, можно сказать, что экскреция ДА, А и ДОФУК до начала терапии была выше ( $P < 0,05$ ) нормальных значений. Уровень ДА был увеличен до 163%, НА до 131%, однако последний статистически достоверно не отличался от физиологических границ. Значение А поднималось до 236%, ДОФУК до 189%. На 3-й день лечения показатели А составляли 204% от нормы, оставаясь при этом выше ( $P < 0,05$ ) контрольных значений и не отличаясь ( $P < 0,05$ ) от исходного данного. Значения ДА и ДОФУК не отличались ( $P < 0,05$ ) от фоновых значений и контрольных показателей и были равны 138 и 142% соответственно от нормы. Изменения уровня НА (107%) по отношению к контрольному показателю и фоновому значению были статистически незначимыми. На 14-й день параметры ДА (114%) и ДОФУК (106%) были ниже ( $P < 0,05$ ) относительно исходных значений и не отличались ( $P < 0,05$ ) как от физиологических границ, так и 3-го дня лечения. Значения А составляли 177% относительно контрольного уровня и статистически достоверно не отличались от него и показателей предыдущих этапов наблюдения. Уровень НА статистически достоверно не отличался как от контрольного, так и от значений исходного и 3-го дня.

Таким образом, нормализация изначально увеличенных показателей ДА и ДОФУК происходила на 3-й день, а А — на 14-й. Параметры НА оставались статистически неизменными на всех этапах и не отличались ( $P < 0,05$ ) от контрольного значения, хотя наблюдалась тенденция к его повышению. У больных данной группы мы можем говорить о незначительных изменениях показателей КА и серотонинового обмена.



Соотношение различных форм КА и ДОФУК показано в табл. 4. Интенсивность основных ферментативных процессов, регулирующих метаболизм КА, мы оценивали, используя коэффициенты отношения концентрации субстрата к концентрации продукта реакции. До лечения у пациентов обнаруживалась тенденция к снижению скорости процесса дофамин-гидроксилирования (превращение ДА в НА), хотя на всех этапах она не отличалась ( $P < 0,05$ ) от контрольных значений. Можно заметить, что исходно повышенная ( $P < 0,05$ ) активность фенилэтанол-*N*-метилтрансферазы (синтез А из НА) восстанавливалась на 14-й день. Активность моноаминоксидазы (дезаминирование дофамина до ДОФУК) статистически достоверно на всех этапах не отличалась от физиологического показателя, хотя до начала лечения наблюдалась тенденция к ее повышению. В результате проведенной терапии уровни активности всех энзимов восстанавливались ( $P < 0,05$ ). Следовательно, нарушения интенсивности основных ферментативных процессов, регулирующих метаболизм КА, были небольшими.

У пациентов со стеничными чертами личности героин при дальнейшем приеме вызывает развитие умеренных психопатологических расстройств и незначительных изменений показателей КА и серотонинового обмена. Очевидно, что эти факторы способствуют медленному увеличению как его суточных доз, так и "отставленному" формированию АС в динамике болезни.

#### **Корреляция клинических проявлений синдрома отмены с показателями обмена катехоламинов**

Клинико-биохимический анализ показал, что между группами имеются различия не только в степени психопатологических, соматических, вегетативных, астенических расстройств, но также в функционировании КА (ДА, НА, А, ДОФУК) системы.

У больных всех групп существует повышение секреторной активности КА систем. В связи с этим нам представляется целесообразным охарактеризовать данный тип расстройств как гиперергический. Но степень выраженности секреторной активности КА системы в каждой группе разная. Следовательно, было бы интересно разделить гиперергический тип расстройств на три варианта:

- с незначительным повышением общесекреторной активности КА;
- с умеренным их увеличением;
- с выраженным повышением.

Первый вариант изменений мы наблюдали у больных первой группы. Незначительно проявляющиеся алгические расстройства, сочетающиеся с умеренно выраженными психопатологическими проявлениями, патологическим влечением к героину, вегетативными и астеническими нарушениями, сопровождались незначительным повышением секреции КА. В структуре психопатологических расстройств преобладали эмоциональная лабильность, пониженное настроение. Астенические расстройства были представлены снижением общего жизненного тонуса, апатией, вялостью, слабостью, трудностью концентрации внимания. Показатели ДА увеличивались до 163%, а НА и А — до 131% и 236% соответственно по отношению к контрольным значениям; значения ДОФУК повышались до 189%. Данный вариант аффективных нарушений мы обозначили как *астеническую депрессию*.

У больных 2-й группы сильно выраженные психопатологические проявления и патологическое влечение к ге-

роину сочетались с умеренно обнаруженными алгическими, вегетативными и незначительно проявляющимися астеническими расстройствами. Данные нарушения сопутствовали умеренно выраженному повышению уровня исследуемых нейромедиаторов. Характерной особенностью психопатологической структуры депрессии у больных 2-й группы являлся значительный удельный вес тревоги и страха, составляющие аффективный компонент синдрома. Ощущение тревоги эти больные описывали как "сильное внутреннее напряжение", беспокойство, ощущение грозящей опасности, надвигающейся беды. В двигательной сфере у этих больных чаще имело место умеренное двигательное беспокойство: моторика была оживлена, движения порывисты, слабо координированы. Показатели КА умеренно повышались: ДА — до 197%, НА — до 170%, А — до 295%, ДОФУК — до 251%. Такую депрессию мы рассматривали как *тревожную*.

При наличии в структуре СО незначительно проявляющихся астенических расстройств и резко выраженных психопатологических, вегетативных, алгических нарушений и патологического влечения к наркотику, что наблюдали у больных 3-й группы, мы выявляли резкое повышение уровня КА. Психопатологические расстройства были представлены резко выраженной раздражительностью, дисфорией, угрюмой озлобленностью, склонностью к разрушению, агрессивностью в сочетании с тревогой, страхом. Уровни КА резко увеличивались: ДА — до 260%, НА и А соответственно — до 189% и 373%; ДОФУК — до 435%. Показатели реактивной и личностной тревожности соответствовали высокому уровню тревоги. Оценка наличия или отсутствия депрессивного синдрома свидетельствовала о наличии депрессии. Данный вариант психопатологических нарушений мы отнесли к *тревожно-дисфорической депрессии*.

Варианты аффективных нарушений, выявленные нами при собственном СО, наблюдались и в период отставленных проявлений в виде астенического, тревожного и тревожно-дисфорического.

Мы полагаем, что повышение концентрации ДОФУК в большой степени обусловлено резким ослаблением постсинаптического действия ДА с актуализацией мотивации к потреблению ПАВ. На этом фоне активизируются компенсаторные системы и увеличивают выброс ДА в синаптическую щель, что ведет к нарастанию его внутриклеточной утилизации моноаминоксидазным путем с синтезом ДОФУК, большая часть которого и экскретируется в неизменном виде.

Как видно из полученных результатов, уровень концентрации ДОФУК в порционной моче значительно увеличен у больных 2-й (251%) и 3-й (435%) групп при сравнении с контролем и 1-й группой (189%). Аналогично коэффициент ДА/ДОФУК, который может служить оценочным показателем процессов окислительного дезаминирования ДА, наиболее низок у больных 3-й группы до начала лечения (58%) и на 3-й день (74%), и у больных 2-й группы до начала терапии (77%). Мы полагаем, что увеличение уровня ДОФУК в моче и снижение коэффициента ДА/ДОФУК свидетельствуют о выраженном дефиците в дофаминергических системах, развивающемся на фоне отмены приема наркотика, и свидетельствует о поддержании на высоком уровне патологического влечения к психотропному веществу. Выявляется отчетливая прямая корреляционная зависимость выраженности ключевого симптома зависимости

— патологического влечения к потреблению наркотического вещества и уровня выделения дофамина и ДОФУК. Средний коэффициент ДА/ДОФУК также наиболее низок в 3-й группе больных на всех стадиях обследования. В этом смысле нормализация коэффициента ДА/ДОФУК у больных первой группы может быть обусловлена нормализацией обмена ДА-медиаторов, что может быть связано с дезактуализацией первичного влечения.

Как видно из полученных данных, наиболее значительное увеличение экскреции ДА и его главного метаболита ДОФУК при течении СО сопровождается наиболее тяжелыми алгическими расстройствами, что мы наблюдали у больных 2-й и особенно 3-й групп. В данном случае можно предположить, что повышение концентрации ДОФУК является отражением нарушений медиаторных систем, имеющих патогенетический характер для проявления клинической картины СО при злоупотреблении ПАВ, в частности героина. Таким образом, более тяжелая клиническая картина АС сопровождается усилением экскреции ДОФУК и снижением коэффициента ДА/ДОФУК, что имело место во 2-й, и особенно в 3-й, группах больных.

Выраженная активность симпатoadреналовой системы у больных 2-й и 3-й групп с повышенным выбросом в кровь А (295 и 373% соответственно) и НА (170 и 189% соответственно) по сравнению с больными 1-й группы (131 и 236% соответственно), возможно, обусловлено нарастанием тяжести психосоматовегетативных расстройств. Уровень адреналина не нормализовался даже на 14-й день терапии СО, когда основные психопатологические проявления купировались. Во всех трех группах сохранялся высокий уровень экскреции данного гормона (177, 195, 218% соответственно). В отношении всех групп типичной является нормализация экскреции НА к моменту выхода из абстиненции.

Восстановление значений коэффициента ДА/НА по данным 1-й и 2-й групп связано с уменьшением вегетативных и алгических расстройств при абстинентном и постабстинентном периоде. Но следует отметить, что данное соотношение у пациентов 3-й группы на 14-й день превышает ( $P < 0,05$ ) контрольное значение, что может быть связано с сохраняющимися алгическими (1,62 балла) и вегетативными (1,51 балла) нарушениями. Значения данных расстройств у больных 2-й (0,90 и 0,96 балла соответственно) и 1-й (0,50 и 0,92 соответственно) групп были ниже ( $P < 0,05$ ). На основе наших данных мы можем отметить: чем выше соотношение ДА/НА, тем сильнее проявляются алгические и вегетативные расстройства.

При резком возрастании уровня А усиливаются алгические нарушения. Изменение коэффициента НА/А в сторону снижения свидетельствует об усилении алгических расстройств и отражает более высокую реактивность мозгового слоя надпочечников с более выраженным усилением секреции А на фоне выброса и быстрого разрушения в синапсах НА.

### Заключение

Представленные выше данные по экскреции КА на фоне героинового СО позволяют как оценить общие тенденции перестроек периферических КА-систем при развитии АС, так и говорить об индивидуальных особенностях реагирования катехоламиновых механизмов при различных вариантах течения СО. Различия паттернов экскреции

КА у больных трех обследованных групп указывают на возможно различные этиопатогенетические механизмы абстинентных проявлений.

На основе полученных нами данных мы можем предположить следующую корреляцию клинических проявлений СО с показателями обмена КА и серотонина.

При доминировании алгических проявлений значения ДА и ДОФУК составляют более 240 и 330% соответственно, а уровень НА и А повышается — более 190 и 330% соответственно относительно физиологических значений.

Если алгические нарушения носят умеренно выраженный характер, показатели ДА и ДОФУК увеличиваются в диапазоне 180—220% и 210—270% соответственно, НА и А — 170—190% и 270—330% соответственно.

В случае, когда алгические изменения проявляются незначительно, значения ДА и ДОФУК увеличиваются до 180 и 200% соответственно, а уровень НА и А — до 170 и 270% соответственно.

Корреляция уровня экскреции КА, особенно А, с выраженностью клинических проявлений СО может объясняться гиперфункционированием адаптационных систем организма, усиливающих работу при любых неспецифических стрессорных воздействиях. Симпатoadреналовая система с А в качестве основного гормона играет одну из определяющих ролей при адаптации к неблагоприятным воздействиям на организм. Вместе с тем, увеличение уровня ДОФУК и ДА в моче не может объясняться только неспецифическим усилением деятельности симпатoadреналовой системы. Ряд исследований продемонстрировал, что эти показатели могут отражать состояние центральных ДА нейрональных систем [12], которые в значительной степени организуют деятельность систем положительного подкрепления подкорковых образований головного мозга [19].

Таким образом, в постабстинентном периоде у больных 3-й группы быстрее нормализуется экскреция с мочой КА и ДОФУК по сравнению с представителями 1-й группы. Больные 2-й группы занимают промежуточное положение. Важно подчеркнуть, что данная закономерность совпадает с более тяжелым течением отставленных проявлений СО при героинной наркомании. Следовательно, полученные результаты свидетельствуют о прямой корреляционной связи клинических данных с показателями обменов ДА, НА, А и ДОФУК.

Полученные данные указывают на то, что при подборе терапевтических программ для лечения больных с героинной наркоманией необходимо учитывать характерологические и нейрхимические особенности у пациентов, различия в употребляемых дозах и длительности течения заболевания.

### Список литературы

1. Альтшулер В.Б. Патологическое влечение к алкоголю: вопросы клиники и терапии. — М., 1994 — 216 с.
2. Анохина И.П., Коган Б.М., Маньковская И.В., Решикова Е.В., Станишевская А.В. Общность патогенетических механизмов алкоголизма и наркоманий и путей поиска средств для лечения этих заболеваний // Фармакология и токсикология. — 1990. — Т. 53 — С. 4—9.
3. Бюль А., Цефель П. SPSS: искусство обработки информации. — М., СПб: DiaSoft, 2002. — 112 с.
4. Винникова М.А. Клинико-диагностические критерии патологического влечения к наркотику // Вопр. наркологии. — 2001. — №2. — С. 20—27.

5. Дмитриева Т.Б., Дроздов А.З., Коган Б.М. Клиническая нейробиология в психиатрии. — М., 1998. — 298 с.
6. Иванец Н.Н., Анохина И.П., Стрелец Н.В. Современное состояние проблемы наркоманий в России // Вопр. наркологии. — 1997. — №3. — С. 3—12.
7. Коган Б.М., Дроздов А.З., Маньковская И.В., Филатова Т.С. Определение свободных и конъюгированных форм катехоламинов, 3,4-диоксифенилаланина, 3,4-диоксифенилуксусной кислоты в моче и плазме крови с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии // Клиническая лабораторная диагностика. — 1995. — №3. — С. 25—28.
8. Коган Б.М., Кекелидзе З.И., Дроздов А.З., Юсупова И.У. Экскреция свободных, связанных форм катехоламинов их метоксипроизводных и 3,4-диоксифенилуксусной кислоты при алкогольном делирии // Российский психиатрический журнал. — 1998. — №4. — С. 30—34.
9. Кошкина Е.А., Тарасова Г.В., Гаврилова А.П. Многофакторный анализ заболеваемости наркоманиями и токсикоманиями в России // Вопр. наркологии. — 1997. — №3. — С. 84—94.
10. Методика определения депрессивного синдрома с применением "Опросника депрессивного состояния": Методическое пособие / Под ред. И.Г.Беспалько. — Л.: ПНИИ им. В.М. Бехтерева, 1980. — 32 с.
11. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч. Спилберга. — Л., 1976. — 18 с.
12. Чехонин В.П., Баклаушев В.П., Коган Б.М., Савченко Е.А., Лебедев С.В., Маньковская И.В., Филатова Т.С., Юсупова И.У., Дмитриева Т.Б. Катехоламины и их метаболиты в мозге и моче у крыс с экспериментальным паркинсонизмом // Бюлл. эксп. биол. и мед. — 2000. — № 8. — С. 223 — 227.
13. Bowers M.B. Jr., Swigar M.E. Acute psychosis and plasma catecholamine metabolites // Arch. Gen. Psychiatry. — 1987. — № 44. — 190 p.
14. Duncan D.B. Multiple Range and Multiple Range Test // Biometrics. — 1955. — №11. — P. 1—42.
15. Herz A. Opioid reward mechanisms: a key role in drug abuse? // Can. J. Physiol. Pharmacol. — 1998. — Vol. 76, №3. — P. 252—8.
16. Major L.F., Hawley R.J., Linnoila M. The role of the central noradrenergic nervous system in the mediation of the ethanol intoxication and ethanol withdrawal syndrome // Psychopharmacol. Bull. — 1984. — Vol. 20, №3. — P. 487—493.
17. Meyer R.E., Schildkraut J.J., Mirin S.M., Orsulak P.J., Randall M., McDougall M., Platz P.A., Grab E., Babor T. Opiates, catecholamines, behavior, and mood // Psychopharmacology (Berl). — 1978. — Vol. 56, №3. — P. 327—33.
18. Piepponen T.P., Honkanen A., Kivastik T., Zharkovsky A., Turtia A., Mikkola J.A., Ahtee L. Involvement of opioid mu1-receptors in opioid-induced acceleration of striatal and limbic dopaminergic transmission // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1999. — Jun. — Vol. 63, №2. — P. 245—52.
19. Salamone J.D., Correa M. Motivational views of reinforcement: implications for understanding the behavioral functions of nucleus accumbens dopamine // Behav. Brain Res. — 2002. — Dec 2. — Vol. 137, №12. — P. 3—25.

#### **METABOLISME OF CATECHOLAMINES IN HEROIN WITHDRAWAL: CORRELATION OF CLINICAL SYMPTOMS WITH BIOCHEMICAL ACTIVITIES**

KARDASHYAN R.A. Cand.med.sci., researcher of National research centre on addiction, Moscow  
 DROZDOV A.Z. Dr.med.sci., head of biochemical deptm. of Serbsky National Research Center for Social and Forensic Psychiatry, Moscow  
 KOGAN B.M. Dr.biol.sci., professor, head of biology department, State pedagogic university, Moscow

*The aim of this study was to investigate correlation between factors of catecholamine system activity and clinical symptoms of withdrawal in bindings depending on the degree of its gravity. There were 170 heroin-dependent patients aged between 15—36 years (19 in average). The domination of psycho-patagonical and somato-vegetative components of withdrawal and also the excretion level (a la carte urine) of the NA, adrenaline, DA, DOPAA was quantitatively evaluated among the patients. Patients were examined thrice: before treatment, on the 3rd and 14th day of the specific therapy. Depending on gravity of the current, duration of the abuse and used doses the contingent of the examined patients was divided into three groups: with more heavy current (the 1st group), average (the 2nd group) and light current (the 3rd group) of the withdrawal. It was shown there that the excretion of catecholamines and DOPAA at withdrawal vastly exceeds the checking points in all groups, moreover change level of the catecholamines correlates with the domination of the clinical symptomatics of withdrawal at heroinical drug addiction. The following particularities of excretion turn attention on themselves. Firstly, the level of adrenaline of the patients in the 1-th group was not normalized even during the 14-day withdrawal therapy. Sparingly expressed somato-vegetative frustrations and pathological inclination to heroin stayed the same in this group. Secondly, by the liquidation moment of withdrawal the DOPAA level was not normalized in the 1-th group of patients. These facts are indicative of conservation high level pathological inclination to narcotic material after leaving from withdrawal among the patients of these groups. That must be taken into account when selecting the specific schemes of therapy with patient data.*