

УДК 616.89–008.441.13–036.66

**НОВЫЙ СПОСОБ КВАНТИФИЦИРОВАННОЙ
ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА РЕМИССИИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ***И. М. Сквиря***Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
г. Гомель, Республика Беларусь**

Цель: разработать новый способ квантифицированной оценки качества ремиссии у пациентов с алкогольной зависимостью.

Материалы и методы. Проведено сравнительное исследование репрезентативной выборки пациентов с алкоголизмом (F 10.202) в ремиссии высокого (I группа, n = 88) и низкого (II группа, n = 44) качества.

Результаты. Установлено, что комплексное обследование пациентов с использованием стандартизованного клинического опросника с высокой степенью значимости (чувствительность — 80 %, специфичность — 77,17 %) позволяет диагностировать угрозу рецидива алкогольной зависимости.

Заключение. Предложенный новый способ измерения качества ремиссии у алкогользависимых лиц может быть использован для оценки эффективности лечения и профилактики рецидива.

Ключевые слова: *алкогольная зависимость, рецидив, измерение качества ремиссии, эффективность лечения алкоголизма.*

Objective: to develop a new method of quantified evaluation of the quality of remission in patients with alcohol dependence.

Material and methods. A comparative study of a representative sample of patients with alcoholism (F 10.202) in remission of high (I group, n = 88) and low (II group, n = 44) quality has been performed.

Results. It has been found that comprehensive examination of patients using the standardized clinical questionnaire with a high degree of significance (sensitivity 80 %, specificity 77.17 %) allows to diagnose a threat of relapse in alcohol dependence.

Conclusion. The proposed new method for measuring the quality of remission in alcohol-dependent persons with can be used to assess the effectiveness of treatment and to prevent relapses.

Key words: *alcohol dependence, relapse, measurement of remission quality, effectiveness of alcoholism treatment.*

Problemy zdorov'ya i ekologii. 2018 Oct-Dec; Vol 58 (4): 99-103**A New Method of Quantified Evaluation of the Quality of Remission from Alcohol Dependence****I.M. Skvira****Введение**

Среди психоактивных веществ алкоголь был и остается основным объектом злоупотребления, формируя зависимость, и представляет по масштабам распространения, величине экономических, экологических, демографических и нравственных потерь серьезную угрозу здоровью, благополучию, стабильности и развитию общества [1]. Поэтому проблема лечения этого хронического заболевания является чрезвычайно важной. Однако конечная эффективность терапии пациентов с алкогольной зависимостью (АЗ), оцениваемая длительностью ремиссии, за последние сорок лет не изменилась и продолжает оставаться недостаточной [2, 3, 4].

Медицинские результаты эффективности терапии хронических заболеваний в мире принято оценивать инструментально в аспекте ослабления симптоматики болезни и достижения ремиссии. При этом используется метрический подход, в основе которого лежат ясные и четкие критерии ремиссии при различных психических расстройствах [5].

С этих позиций использование для оценки эффективности лечения такого хронического, часто рецидивирующего заболевания, как алкоголизм только критерия длительности ремиссии недостаточно [6]. Ведь срыв ремиссии и рецидив АЗ, как нами установлено ранее, происходит не случайно, а является закономерным результатом плохого качества ремиссии [7].

Следовательно, чтобы повысить эффективность лечения АЗ по параметру длительности ремиссии, необходимо сначала статистически и клинически значимо повысить качество ремиссии. Но для этого необходимы объективные критерии определения качества ремиссии, которых в арсенале наркологии фактически нет. Имеющихся отечественных и зарубежных шкал измерения патологического влечения к алкоголю (ПВА) явно недостаточно, так как в ремиссии, как отмечает ряд авторов, ПВА является редким и слабо выраженным феноменом [7, 8].

Имеющаяся модель конечных результатов, являющаяся базовой для подведения итогов

работы наркологической службы, не соответствует современным требованиям развития медицины. По накопленному в мире опыту считается, что на уровне учреждений здравоохранения улучшение показателей эффективности лечения хронических заболеваний происходит там, где внедряются новые методы диагностики и лечения. Необходима разработка новых способов оценки деятельности наркологической службы на основе методологически серьезно обоснованных критериев эффективности лечебно-диагностических и реабилитационных мероприятий [5].

Цель исследования

Разработать новый способ квантифицированной оценки качества ремиссии у пациентов с алкогольной зависимостью.

Материалы и методы

На базе учреждения «Гомельская областная клиническая психиатрическая больница» были обследованы 132 пациента в возрасте от 27 до 55 лет (средний возраст пациентов — $41,8 \pm 7,2$ года) с АЗ в полной ремиссии (шифр F 10.202 по МКБ-10). Из исследования исключались лица, злоупотребляющие алкоголем без признаков зависимости (F 10.1), с эндогенными психическими заболеваниями (F 20–39), а также лица в период острых и (или) обострения хронических соматических заболеваний.

Разделение на группы сравнения было произведено по признаку качества ремиссии: пациенты I группы ($n = 88$) находились в ремиссии высокого качества» (РВК) [9], II группы ($n = 44$) — в ремиссии низкого качества (РНК) [9], обратившиеся для противорецидивного лечения.

В ходе выполнения работы применены анамнестический, клинко-динамический, клинко-психопатологический, лабораторный и экспериментально-психологический методы.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программ «Microsoft Excel», 2010 и «Statistica», 6.0. Вычисляли среднее значение — М, медиану — Ме, доверительный интервал — ДИ. Прогностическую значимость различных показателей оценивали с помощью ROC-анализа (MedCalc v.9.6). Статистически значимой считалась 95 % вероятность различий ($\alpha = 0,05$).

Результаты и обсуждения

Для решения поставленных задач исследования вначале нами на основе многолетнего клинического опыта и научных исследований были идентифицированы и рубрифицированы наиболее часто встречающиеся клинические ситуации, определяющие качество ремиссии и лежащие в генезе срывов и рецидивов алкоголизации, названные нами рецидивоопасными клиническими ситуациями (состояниями) (РОКС).

Затем в результате комплексного, лонгитудинального исследования пациентов с АЗ нами были выделены наиболее часто встречаемые, актуальные для пациентов 15 биологических (клинических) рецидивоопасных ситуаций ремиссионного периода и был создан опросник «Шкала экспресс-диагностики рецидивоопасных клинических ситуаций (РОКС)» [10].

В опросник были включены 5 РОКС, непосредственно ассоциированных с патологическим влечением к алкоголю (ПВА): синдром индуцированного опьянения; алкогольные навязчивости; алкогольные сновидения; псевдоабстинентный синдром и тяга к алкоголю. В клинические РОКС входили еще 10 ситуаций ремиссионного периода, которые косвенно были связаны с ПВА: алгии; плохое самочувствие; раздражительность; астения; бессонница; плохое настроение; гипоманиакальное состояние; учащение курения; увеличение потребления кофе и/или чая; тревога. Частоту встречаемости этих жалоб отмечали («всегда», «часто», «иногда» и «никогда») в специальных графах, что оценивалось, соответственно, как 3, 2, 1 и 0 баллов [10].

Перед исследованием пациенту давалась инструкция следующего содержания: «Внимательно прочитайте каждое предложение и в соответствующей графе отметьте, как часто в период воздержания от употребления алкоголя ____ месяцев после лечения Вы испытывали состояния (ситуации), касающиеся Вашего самочувствия, здоровья». В процессе тестирования пациенту разрешается задавать уточняющие вопросы.

Результаты сравнения I (РВК) и II (РНК) групп по основным демографическим и клиническим параметрам представлено в таблице 1.

Далее с помощью теста Манна-Уитни было проведено межгрупповое сравнение показателей клинической шкалы (таблица 2).

Таблица 1 — Общая характеристика пациентов в I и II группах

Показатели (М, 95 % ДИ)	I группа (n = 88)	II группа (n = 44)	p
Пол (м/ж)	70/18	36/8	0,64
Возраст, лет, М	42,7 (37,6–47,76)	40,2 (36,1–44,3)	0,62
Стаж алкоголизма, лет	8,2 (6,1–10,3)	8,35 (6,2–10,5)	0,84
Кратность лечения, М	2,2 (1,4–2,8)	2,19 (1,5–2,88)	0,95
Длительность ремиссии, месяцев	9,45 (5,2–13,65)	8,94 (6,3–10,54)	0,28

Таблица 2 — Значения клинических показателей у пациентов в I и II группах

Показатели (М, 95% ДИ)	I группа (n = 88)	II группа (n = 44)	p
1. Алгии	0,52 (0,40–0,65)	0,91 (0,65–1,17)	0,023
2. Плохое самочувствие	0,32 (0,21–0,42)	0,78 (0,53–1,02)	0,002
3. Раздражительность	0,48 (0,35–0,61)	1,20 (0,93–1,46)	< 0,001
4. Астения	0,40 (0,27–0,51)	0,91 (0,66–1,16)	< 0,001
5. Бессонница	0,22 (0,12–0,32)	0,76 (0,47–1,04)	0,005
6. Плохое настроение	0,51 (0,39–0,63)	0,98 (0,72–1,24)	0,005
7. Гипоманиакальный синдром	0,20 (0,08–0,31)	0,29 (0,12–0,45)	0,352
8. Индуцированное опьянение	0,07 (0,01–0,12)	0,33 (0,14–0,53)	0,053
9. Алкогольные навязчивости	0,16 (0,09–0,24)	0,60 (0,39–0,81)	0,001
10. Алкогольные сновидения	0,35 (0,23–0,47)	0,71 (0,47–0,95)	0,014
11. Псевдоабстинентный синдром	0,07 (0,0–0,12)	0,38 (0,18–0,57)	0,018
12. Учащение курения	0,55 (0,40–0,65)	0,49 (0,24–0,73)	0,998
13. Увеличение потребления кофе	0,66 (0,45–0,87)	0,84 (0,51–1,18)	0,472
14. Тревога	0,17 (0,09–0,25)	0,71 (0,50–0,92)	< 0,001
15. Тяга к алкоголю	0,16 (0,07–0,25)	0,58 (0,37–0,79)	0,002
Сумма баллов	4,84 (4,14–5,54)	7,36 (6,52–8,20)	< 0,001

* статистически значимые отличия выделены жирным шрифтом

Как следует из данных таблицы 2, во II группе пациентов большинство РОКС были выражены больше, чем в I группе, что подтверждает возможность их использования для диагностики качества ремиссии у лиц с АЗ ($p < 0,05$).

Анализ прогностической значимости показателей, для которых получены наибольшие межгрупповые различия, оценивали на основе сравнения площадей под характеристической кривой (ППК). Оценивались площадь под кривой, 95 % доверительный интервал (ДИ) оценки площади, находилась точка разделения, оценивалась чувствительность (Чв) и специфичность (Сп) данного параметра при использовании найденной точки разделения [11]. Полученные показатели представлены в таблице 3.

Сумма 10 показателей «Клинической шкалы» нашего стандартизованного опросника (индуцированное опьянение, алкогольные навяз-

чивости, алкогольные сновидения, тяга к алкоголю, псевдоабстинентный синдром, раздражительность, бессонница, астения, плохое настроение, тревога) прогностически значима при 3 и более баллах (чувствительность — 80 % и специфичность — 77,17 %), что хорошо иллюстрируется рисунком 1.

Таким образом, впервые использование комплексного исследования пациентов с алкогольной зависимостью в период воздержания от употребления алкоголя позволило объективизировать качество ремиссии, выявить прогностически значимые показатели для стандартизованной идентификации рецидивоопасных клинических ситуаций (угрозы рецидива алкогольной зависимости). В практике для их выявления можно использовать данные анамнеза, клинические признаки (выявляемые при осмотре пациентов, а также с использованием стандартизованных опросников).

Таблица 3 — Прогностическое значение основных показателей «Клинической шкалы» для определения качества ремиссии у лиц с алкогольной зависимостью

Показатель	ППК	95 % ДИ	Точка разделения	Чв, %	Сп, %
Раздражительность	0,73	0,65–0,80	>0	81,82	56,99
Астения	0,67	0,58–0,74	>0	65,91	64,52
Бессонница	0,64	0,56–0,73	>0	66,28	52,24
Плохое настроение	0,65	0,56–0,73	>0	68,89	53,26
Алкогольные навязчивости	0,67	0,59–0,75	>0	48,89	83,70
Алкогольные сновидения	0,63	0,54–0,71	>0	53,33	70,65
ПАС	0,62	0,54–0,71	>0	31,11	93,48
Тревога	0,71	0,63–0,79	>0	57,78	82,61
Тяга к алкоголю	0,665	0,58–0,74	>0	46,67	85,87
Сумма всех 15 признаков	0,78	0,70–0,85	>5	84,44	61,96
10 показателей шкалы*	0,84	0,76–0,89	>3	80,00	77,17

* перечень 10 показателей представлен в комментарии к рисунку 1.

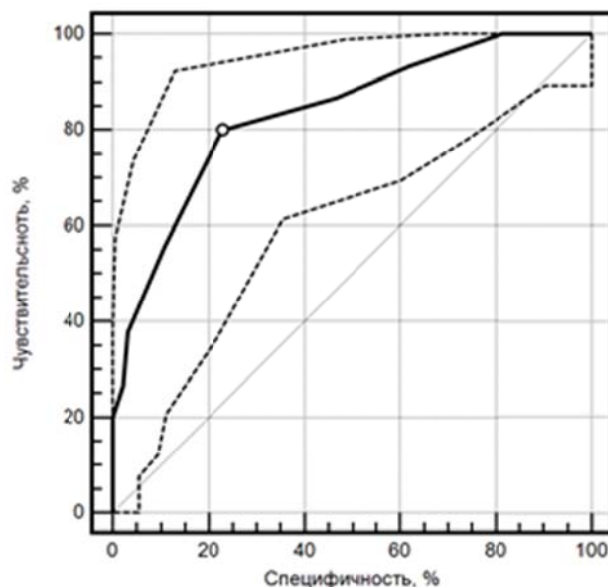


Рисунок 1 — ROC-кривая по сумме 10 показателей «Клинической шкалы»
 Примечание. Сплошной линией показана характеристическая кривая, пунктиром — 95 % ДИ оценки площади под кривой

Пациентам с алкогольной зависимостью, у которых в период воздержания от употребления алкоголя были выявлены рецидивоопасные клинические ситуации, проводилась комплексная (социотерапевтическая, психологическая, таргетная терапевтическая, в зависимости от структуры выявленного расстройства) помощь и укреплялась установка на абсолютную трезвость с продолжением участия в долгосрочных программах психотерапии и реабилитации.

Заключение

Для диагностики угрозы рецидива алкогольной зависимости в период воздержания от употребления алкоголя можно использовать разработанный нами опросник [10]. Он имеет высокую прогностическую значимость при 5 и более баллах по всем 15 вопросам (чувствительность — 84,44 %, специфичность — 61,96 %) и наибольшую прогностическую значимость при наборе более 3 баллов по 10 вопросам (индуцированное опьянение, алкогольные навязчивости, алкогольные сновидения, ПВА, псевдоабстинентный синдром, раздражительность, бессонница, астения, плохое настроение, тревога) (чувствительность — 80 %, специфичность — 77,17 %).

Вследствие того, что предлагаемый опросник позволяет количественно измерять качество ремиссии алкогольной зависимости, он может быть использован специалистами в области психиатрии и в целом наркологическими учреждениями в модели конечного результата оценки их работы для сравнительной оценки эффективности лечения пациентов с алкогольной зависимостью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сосін ІК, Чуєв ЮФ, Артемчук АП, Бурмака НП, Гончарова ОЮ, Дворяк СВ, Друзь ОВ, Лінський ІВ, Мисько ГМ, Мінко ОІ, Мішиєв ВД, Овчаренко МО, Сквіра ІМ, Слабунов ОС, Чайка СВ, Шаповалова ВО, Шаповалов ВВ, Шаповалов В.В. (мол). Наркологія: Національний підручник. Харків, Україна: Колегіум; 2014. 1428 с.
2. Кирпиченко АА. Ремиссии у женщин с алкогольной зависимостью. *Медицина*. 2003;43(4):37-39.
3. Иванов ВВ. Ремиссия при зависимости. *Психиатрия Психотерапия и Клин Психология*. 2012;10(4):149-152.
4. Fahlke C, Berggren U, Berglund KJ. Neuroendocrine assessment of serotonergic, dopaminergic, and noradrenergic functions in alcohol-dependent individuals. *Alcohol Clin Exp. Res*. 2012;36(1):97-103.
5. Обьедков ВГ, Скугаревский ОА. Об эффективности работы в психиатрии и наркологии, итогах работы психиатрической и наркологической служб РБ за 2010 год и задачах на 2011 год. *Психиатрия Психотерапия и Клин Психология*. 2011;4(2):142-150.
6. Дубинина ЛА, Бакман ИЮ. Особенности реадaptации больных алкогольной зависимостью на этапе становления ремиссии. Материалы науч.-практ. конф. К 110-ю кафедры психиатрии и наркологии СПб-го ГМУ им. акад. И.П. Павлова, СПб., 10 дек. 2010 г. Санкт Петербург, РФ: НИПНИ им ВМ Бехтерева; 2010. 110 с.
7. Сквіра ІМ. Комплексний підхід к определению качества ремиссии у лиц с алкогольной зависимостью. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2016;3:35-39.
8. Крупицкий ЕМ. Феноменология патологического влечения к алкоголю у больных алкоголизмом в ремиссии: связь с рецидивом заболевания. *Вопр Наркологии*. 2003;6:15-20.
9. Алкоголизм: Руководство для врачей. Москва, РФ: Мед. информационное агентство; 2011. 856 с.
10. Сквіра ІМ. Количественная оценка структуры рецидивоопасных клинических ситуаций ремиссионного периода при алкоголизме. *Актуальные проблемы медицины*. ГомГМУ; 2008;3:190-193.
11. Пэтри А, Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 168 с.

REFERENCES

1. Sosin IK, Chuev YuF, Artemchuk AP, Burmaka NP, Goncharova OYu, Dvoryak SV, Druz' OV, Linskij IV, Mis'ko GM, Minko OI, Mishiev VD, Ovcharenko MO, Skvira IM, Slabunov OS, Chajka SV, Shapovalova VO, Shapovalov VV, Shapovalov VV.

(mol). Narkologiya: Nacional'nij pidruchnik. Harkiv, Ukraïna: Kolegium; 2014. 1428 p.

2. Kirpichenko AnA. Remissii u zhenshchin s alkogol'noj zavisimost'yu. *Medicina*. 2003;43(4):37-39. (in Russ.)

3. Ivanov VV. Remissiya pri zavisimostyah. *Psihiatriya Psihoterapiya i Klin Psihologiya*. 2012;10(4):149-152. (in Russ.)

4. Fahlke C, Berggren U, Berglund KJ. Neuroendocrine assessment of serotonergic, dopaminergic, and noradrenergic functions in alcohol-dependent individuals. *Alcohol Clin Exp Res*. 2012;36(1):97-103.

5. Ob"edkov VG, Skugarevskij OA. Ob effektivnosti raboty v psihiatrii i narkologii, itogah raboty psihiatricheskoj i narkologicheskoy sluzhby RB za 2010 god i zadachah na 2011 god. *Psihiatriya Psihoterapiya i Klin Psihologiya*. 2011;4(2):142-150. (in Russ.)

6. Dubinina LA, Bakman IJu. Osobennosti readaptacii bol'nyh alkogol'noj zavisimost'ju na jetape stanovleniya remissii. Materialy nauch.-prakt. konf. K 110-ju kafedry psihiatrii i narkologii SPb-go

GMU im. Akademika I.P. Pavlova, SPb., 10 dek. 2010 g. Sankt Peterburg, RF: NIPNI im VM Behtereva; 2010. 110 p. (in Russ.)

7. Skvira IM. Kompleksnyj podhod k opredeleniyu kachestva remissii u lic s alkogol'noj zavisimost'yu. *Problemy Zdorov'ya i Ekologii*. 2016(3):35-39. (in Russ.)

8. Krupickij EM. Fenomenologiya patologicheskogo vlecheniya k alkogolyu u bol'nyh alkogolizmom v remissii: svyaz' s recidivom zabolevaniya. *Vopr Narkologii*. 2003;6:15-20. (in Russ.)

9. Alkogolizm: Rukovodstvo dlya vrachej / pod red. N.N. Ivanca, M.A. Vinnikovej. Moskva, RF: Med informacionnoe agentstvo; 2011. 856 p. (in Russ.)

10. Skvira IM. Kolichestvennaya ocenka struktury recidivopasnyh klinicheskikh situacij remissionnogo perioda pri alkogolizme. Aktual'nye problemy mediciny. Gomel', Belarus': GomGMU; 2008;3:190-193. (in Russ.)

11. Petri A, Sebin K. Naglyadnaya medicinskaya statistika. Moskva, RF: GEOTAR-Media; 2009. 168 p. (in Russ.)

Поступила 26.04.2018

УДК 618.19-006:616.65-006-071:575.174.2

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТИЛИРОВАНИЯ ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ОНКОПАТОЛОГИЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДА НА ЕГО ОСНОВЕ

В. Н. Мартинков

Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека»
г. Гомель, Республика Беларусь

Цель: сопоставить частоты метилирования девяти генов при раке предстательной железы (РПЖ) и раке молочной железы (РМЖ) и выделить единую панель генов, перспективную для использования в качестве дополнительного маркера при диагностике данных форм рака.

Материалы и методы. Анализ метилирования промоторных областей девяти генов (*RARβ*, *HIN1*, *DAPK*, *RASSF1A*, *GSTP1*, *CCND2*, *p16*, *APC* и *hMLH1*) выполнен посредством метилспецифической полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией.

Результаты. Определены и сопоставлены частоты метилирования девяти генов в биопсийном материале 68 пациентов с РПЖ, 39 пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы/простатической интраэпителиальной неоплазией (ДГПЖ/ПИН), операционном материале 104 пациенток с РМЖ и 38 пациенток с доброкачественными узловыми образованиями молочной железы (ДУОМЖ) (фиброаденома, узловатая мастопатия).

Заключение. Установлено, что в образцах злокачественной опухолевой ткани по сравнению с таковой в образцах с доброкачественной патологией как среди пациентов с заболеваниями предстательной железы, так и среди пациенток с патологией молочной железы статистически значимо чаще выявляется метилирование пяти генов (*RARβ*, *HIN1*, *CCND2*, *APC* и *GSTP1*) из девяти проанализированных. В опухолевой ткани пациентов с РПЖ частота метилирования каждого из указанных пяти генов значительно больше в сравнении с пациентками с РМЖ. Метилирование двух или более генов из пяти при РПЖ определялось в 89,7 % случаев, при ДГПЖ/ПИН — в 23,1 %, что в 3,9 раза меньше, ОШ — 29,1 (95 % ДИ [9,9–85,6]), $p < 0,001$. Диагностическая чувствительность метода составила 89,7 % при специфичности 76,9 % и точности 85 %. Метилирование одного или более генов из пяти в группе пациенток с РМЖ определялось в 80,8 % случаев, при ДУОМЖ — в 13,2 %, что в 6,1 раза меньше, ОШ — 27,7 (95 % ДИ [9,6–80,0]), $p < 0,001$. Соответственно, чувствительность метода была равна 80,8 %, специфичность — 86,8 % и точность — 82,4 %.

Ключевые слова: рак молочной железы, рак предстательной железы, метилирование ДНК.

Objective: to compare the methylation rates of nine genes in prostate cancer and breast cancer and to identify a single panel of genes that is promising for its use as an additional marker in the diagnosis of these types of cancer.

Material and methods. The methylation analysis of promoter areas of 9 genes (*RARβ*, *HIN1*, *DAPK*, *RASSF1A*, *GSTP1*, *CCND2*, *p16*, *APC* and *hMLH1*) was performed by means of methylspecific polymerase chain reaction with electrophoretic detection.

Results. We have identified and compared the methylation rates of the 9 genes in the biopsy material of 68 patients with prostate cancer, 39 patients with benign prostatic hyperplasia / prostatic intraepithelial neoplasia (BPH/PIN), surgical material from 104 female patients with breast cancer and 38 patients with benign tumors of the mammary gland (fibroadenoma, nodal mastopathy).

Conclusion. It has been found that methylation of five genes (*RARβ*, *HIN1*, *CCND2*, *APC* and *GSTP1*) out of the nine analyzed genes is statistically significantly more common in samples of malignant tumor tissue compared to that in samples with benign pathology both among patients with prostate diseases and among patients with breast pathology. The methylation rate of each of these five genes is significantly higher in the tumor tissue of patients