

стадии половой активности – у 47,9% и 55,4%, причем у 5,8% и 1,0% лиц из ОГ и КГ ($p < 0,05$) сексуальные проблемы носят пролонгированный характер.

В ОГ имеется корреляционная связь между возрастом начала алкогольных проблем и возрастом появления семейно-сексуальных дисгармоний ($r = 0,6$), а также длительностью брака ($r = 0,65$).

В ОГ ведущими мотивами употребления алкоголя (МПА) являлись атарактические ($15,75 \pm 0,2$ балла), гедонистические ($15,13 \pm 0,2$ балла), псевдокультуральные ($15,07 \pm 0,2$ балла). Среди лиц ОГ, не удовлетворенных браком, ведущими являются мотивы атарактические ($17,5 \pm 0,7$ балла), гедонистические ($16,3 \pm 0,6$ балла), гиперактивации ($16,3 \pm 0,7$ балла). По абсолютным значениям показатели атарактических и гедонистических мотивов у лиц, не удовлетворенных браком, выше ($p < 0,05$), чем в целом среди лиц ОГ. Среди лиц, удовлетворенных браком, абсолютные среднegrupповые показатели данных видов мотивов не отличаются от показателей ОГ в целом (соответственно $15,6 \pm 0,5$ и $14,43 \pm 0,6$ балла). У субъектов с показателями СФМ ниже нормативных ведущими являются мотивы атарактические ($16,0 \pm 0,3$ балла), гедонистические ($15,3 \pm 0,3$ балла), псевдокультуральные ($15,2 \pm 0,2$ балла), показатели по которым выше, чем у субъектов ОГ, имеющих нормативные показатели по СФМ ($p < 0,05$).

В ОГ чем меньше удовлетворенность браком, тем больше степень выраженности традиционных ($r = -0,24$; $p < 0,05$), атарактических ($r = -0,21$; $p < 0,05$), гедонистических мотивов ($r = -0,19$; $p < 0,05$) и мотивов гиперактивации ($r = -0,24$; $p < 0,05$).

Прогностические показатели СФМ положительно коррелируют с показателями удовлетворенности браком ($r = +0,4$; $p < 0,05$).

Выводы

- У мужчин, страдающих алкогольной зависимостью:
- показатели СФМ свидетельствуют о более частых сексуальных проблемах, чем в группе контроля, которые обнаруживают себя на разных стадиях копулятивного цикла (за исключением стадии копуляции, отражающей относительную сохранность нейроэндокринного обеспечения половой функции);
 - нет субъектов, значительно или полностью удовлетворенных браком;
 - начало систематической алкоголизации связано с возникновением супружеской дисгармонии и длительностью брака;
 - среди лиц, не удовлетворенных браком, и низкими показателями половой сферы ведущими являются атарактические, гедонистические, гиперактивации МПА, относящиеся к группе психологических мотивов;
 - установлена связь между качеством сексуального функционирования и их удовлетворенностью браком;
 - полученные данные желательно учитывать при разработке лечебно-профилактических мероприятий для данного контингента.

Литература

1. Кришталь, В.В. Сексология / Кришталь В.В., Григорян С.Р. – М.: Per Se, 2002. – 627 с.
2. Сексопатология. Справочник / Г.С. Васильченко и др. // Под ред. г.С. Васильченко. – М.: Медицина, 1990. – 576 с.
3. Нохуров, А. Алкоголизм и сексуальные расстройства у мужчин / А. Нохуров. – М.: Медицина, 1978. – 78 с.
4. Мильман, Л.Я. Импотенция / Л.Я. Мильман. – Л.: «Медицина», 1972. – 262 с.
5. Наркология: национальное руководство / Под ред. Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной, М.А. Винниковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.
6. Наследов, А.Д. SPSS: компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках / А.Д. Наследов – СПб.: Питер, 2007. – 416 с.

Копытов Ан.В., Павлов К.И., Титов Л.П., Копытов Ал.В.
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь
Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и
микробиологии, Минск, Беларусь
Лепельская областная психиатрическая больница, Лепель, Беларусь

Оценка эффективной терапии алкогольной зависимости с учетом клинико-генетических особенностей дофаминовой нейромедиаторной системы

Гены отвечают примерно за половину риска формирования алкогольной зависимости (АЗ). У человека есть гены, которые увеличивают риск АЗ, а также те, которые могут уменьшить этот риск прямо или косвенно. Несмотря на относительно большое количество работ в этой области, биологические механизмы развития АЗ до сих пор недостаточно ясны. Особенно остро стоит вопрос об использовании результатов клинико-генетических исследований в практическом здравоохранении.

A3 согласуется с двумя основными группами генов: алкоголь-специфических генов, кодирующих основные ферментативные системы метаболизма алкоголя (алкоголь- и альдегиддегидрогеназ), и генов, задействованных в регуляции работы нейрональных путей головного мозга, систем подкрепления, поведенческого контроля и стрессовой устойчивости [4]. От конкретного аллельного состояния генов, ответственных за метаболизирующие алкоголь ферменты, зависит их функциональная активность [2].

Одним из первых генов, участвующих в работе нейрональных путей, начал изучаться ген дофаминового рецептора DRD2. Связь с A3 обнаружена также для других генов дофаминовой системы, задействованных в переносе (DAT1) и метаболизме (MAOA, COMT) дофамина [5].

Ген фермента COMT, играющий важную роль в распаде катехоламинов и, таким образом, в регуляции уровня дофамина в префронтальном кортексе, задействован в нейробиологических механизмах подкрепления, контроля поведения и устойчивости к стрессам, вовлеченных в A3 и другие психические заболевания [3].

В настоящий момент в фармакологическом реестре зарегистрировано около сотни препаратов для лечения A3. Часть их используется для снятия алкогольной интоксикации, вывода из запоя и купирования симптомов состояния отмены. Есть препараты, которые уменьшают тягу к алкоголю. Другие позволяют контролировать его употребление и созданы для профилактического приема. Медикаментозное лечение алкоголизма – это использование как препаратов, подавляющих влечение к алкоголю, так и препаратов, блокирующих возможность его потенциального приема. Бывает, требуется продолжительный длительный ежедневный прием лекарства или периодическое введение в организм его депо формы.

На сегодняшний день ученые изучают, как гены могут влиять на эффективность лечения алкоголизма. Исследования показали, что больные A3 с изменениями в определенном гене позитивно реагируют на лечение, в то время как не обнаруживаются специфических генов заболевания. Более полное понимание того, как гены влияют на результаты лечения, поможет врачам назначать эффективное лечение, чтобы помочь каждому пациенту.

Современные подходы к изучению сложной мозаичной генетической природы предрасположенности к алкоголизму, сочетающие возможности развивающейся геномики и понимания различных эндотипов болезни, позволяют разрабатывать не только индивидуальные предиктивные меры, препятствующие развитию недуга, но также индивидуальные пути его лечения.

Цель исследования: обосновать эффективные методы терапии у лиц, страдающих алкогольной зависимостью, с учетом клинико-генетических осо-

бенностей, ассоциированных с функционированием дофаминовой нейромедиаторной системы, для обеспечения устойчивых ремиссий.

Для реализации поставленной цели необходимо решение следующих задач:

- 1) провести анализ клинико-патопсихологических, психологических и нейрорепсихологических данных в группе лиц, страдающих алкогольной зависимостью;
- 2) провести анализ биологических (включая генетические) факторов в группе лиц, страдающих алкогольной зависимостью;
- 3) оценить патогенетическое лечение в группах с различными терапевтическими стратегиями: с носительством однонуклеотидных полиморфизмов генов (ОПГ) дофаминовой нейромедиаторной системы (ДНС) и применением индивидуальной патогенетической терапии; с носительством ОПГ ДНС без применения индивидуальной патогенетической терапии; без носительства ОПГ ДНС и с применением индивидуальной терапии, влияющей на ДНС; без носительства ОПГ ДНС без применения индивидуальной терапии, влияющей на ДНС;
- 4) проанализировать эффективность лечения пациентов в группах сравнения;
- 5) обосновать рекомендации по лечению алкогольной зависимости и профилактике срывов с учетом полученных результатов.

Дизайн исследования – катamnестическое поперечное исследование методом «случай – контроль» с направленным подбором групп.

Материалы и методы. Основная группа (ОГ) состояла из 377 лиц мужского пола ($27,6 \pm 0,4$ года), страдающих A3 (согласно исследовательским критериям МКБ-10 и значениям по AUDIT ≥ 20 баллов). Группа контроля (КГ) – из 122 лиц мужского пола ($27,6 \pm 0,4$ года) без алкогольных проблем.

Для диагностики A3 и структуры алкогольных проблем использовались: МКБ-10, Б-ИТА (версия 2.3-3.01.2001), AUDIT, дополненные клиническим интервью.

В рамках настоящей работы проведен анализ медицинской документации субъектов ОГ, ранее прошедших лечение, на предмет его эффективности (основной критерий – длительность ремиссий).

Проведен катamnестический анализ результатов лечения пациентов, которым ранее проведено клинико-генетическое исследование, и на основании его результатов назначено лечение в соответствии с патогенетическими механизмами. Группы, включенные в анализ, представлены в задаче 3 настоящей статьи.

Методики: Мотивация потребления алкоголя (Завьялов В.Ю., 1988); Пятифакторный опросник личности; Определение склонности к отклоняющемуся

поведению (Орел А.Н.); Диагностика потенциала коммуникативной импульсивности; Стратегии совладающего поведения [Lasarus R.S., Folkman S., адаптация Вассермана Л.И.]; Перцептивная оценка типа стрессоустойчивости [1].

Молекулярно-генетические исследования проводились с использованием метода ПЦР. Произведена оценка генотипов ОПГ: рецептора дофамина DRD2 (Tag I A), рецептора 2-го типа γ -амино-масляной кислоты GABRA2A (rs 279826), переносчика серотонина SLC6A4 (5HTTLPR), фермента катехол-О-метил-транс-феразы COMT (rs4680), фермента моноаминоксидазы А MAOA (LPR), белка транспортера дофамина DAT1/SLC6A3 (VNTR) и цитохрома CYP2E1 (rs 2031920).

Результаты исследований обработаны с применением прикладного программного обеспечения SPSS for Windows 17.0.

Результаты и обсуждение. Данные частотного анализа не установили различий по частоте встречаемости вышеуказанных генетических полиморфизмов в ОГ и КГ, что определило тенденции к изучению влияния данных генетических полиморфизмов на клинические признаки заболевания.

Наличие первичного патологического влечения к алкоголю (ППВА) ассоциировано с носительством генотипа HH гена COMT (rs4680), а генотип LL достоверно чаще встречался у лиц с отсутствием ППВА. Установлено, что аллель L выступает в роли протективного фактора, а аллель H и генотип HH гена фермента COMT (rs4680), наследуемые по рецессивному типу, выступают в качестве фактора риска компульсивного (OR=3,14; 95% CI [1,09–9,01]) и постоянного (OR=4,8; 95% CI [1,08–21,34]) ППВА в ОГ (p<0,05).

Установлены фенотипические клинические признаки АЗ, ассоциированные с носительством генотипа HH и аллеля H гена COMT (rs4680): компульсивное, постоянное ППВА; акцентуации личностных черт; делинквентное поведение; часто возникающие чувства подавленности и тревоги, склонность испытывать скуку; склонность к депрессиям; повышение уверенности в состоянии алкогольного опьянения; личностные характеристики в виде практичности, напряженности, консерватизма, психастенические тенденции.

Носительство гаплотипа A1A1/SS полиморфных локусов генов DRD2 (Tag IA) и SLC6A4 (5HTTLPR) влияет на более высокий уровень атарактических и гедонистических мотивов употребления алкоголя (МПА), которые являются ведущими у лиц, страдающих АЗ.

Несмотря на доказательства вовлеченности в патогенез алкогольной зависимости нейромедиаторных систем, отсутствуют общепринятые тенденции назначения с лечебными целями фармакологических средств, влияющих на обмен нейромедиаторов, с учетом индивидуальных клинико-биологических особенностей пациентов.

При сравнении длительности ремиссий у субъектов с адекватным и несоответствующим патогенетическим лечением установлены достоверные отличия в показателях. У лиц, которые получали патогенетически обоснованное лечение, длительность ремиссии составляла $10,92 \pm 1,03$ мес. по сравнению со 2-й подгруппой, где период воздержания составлял $2,1 \pm 0,3$ мес. (p<0,05).

Изучена длительность ремиссии в 4 группах пациентов: у лиц с носительством однонуклеотидных полиморфизмов гена COMT (rs4680) и применением индивидуальной патогенетической терапии; в группе лиц с носительством гена COMT (rs4680) без применения индивидуальной патогенетической терапии; в группе лиц без носительства гена COMT (rs4680) и с применением индивидуальной терапии, влияющей на дофаминовую нейромедиаторную систему; в группе лиц без носительства однонуклеотидных полиморфизмов гена COMT (rs4680) и без применения индивидуальной терапии, влияющей на дофаминовую нейромедиаторную систему.

Всего обследовано 232 человека. Среди пролечившихся лиц с адекватным патогенетическим лечением – 63,4%. При наличии носительства ОПГ ДНС (аллеля H и генотипа HH гена COMT (rs4680)) с назначением препаратов, влияющих на обмен дофамина (кветиапин), длительность ремиссии составляла 11,6 мес. у 40%, а у 60% наблюдалась более года (максимальный срок катамнеза на день обследования – 1 год). В группе лиц с носительством ОПГ ДНС без применения индивидуальной патогенетической терапии средний срок ремиссии составлял у 95% менее 1 мес., у оставшихся – 2,4 мес. В группе лиц без носительства ОПГ ДНС и с применением индивидуальной терапии, влияющей на ДНС, средний срок ремиссии у 86% составил 1,2 мес., у оставшихся – от 3 до 6 мес. В группе лиц без носительства ОПГ ДНС без применения индивидуальной терапии, влияющей на ДНС, средний срок ремиссии у 48% составил 2,6 мес., у 26% – 4,2 мес., у 36% – 6,3 мес.

Следует отметить, что лица с нормальным генотипическим статусом при назначении вышеуказанных антипсихотиков отмечали усиление первичного патологического влечения к алкоголю.

Выводы

У лиц мужского пола Республики Беларусь, страдающих алкогольной зависимостью:

применение патогенетической фармакотерапии у носителей ОПГ ДНС (аллеля H и генотипа HH гена COMT (rs4680) при назначении препаратов, влияющих на обмен дофамина (сульпирид, эглонил, бетамакс), обеспечивает снижение ППВА по сравнению с другими группами лиц, где патогенетические механизмы не учитывались;

применение патогенетической фармакотерапии у носителей ОПГ ДНС (генотипа НН гена COMT (rs4680)) при назначении препаратов, влияющих на обмен дофамина (кветиапин), обеспечивает достоверно более длительные ремиссии по сравнению с другими группами лиц, где патогенетические механизмы не учитывались;

с нормальным генотипическим статусом при назначении антипсихотиков отмечалось усиление ППВА;

применение адекватной патогенетической терапии с учетом клинико-биологических (генетических) особенностей позволяет обеспечить более эффективные результаты лечения в виде увеличения продолжительности ремиссий у данного контингента.

Литература

1. Копытов, А.В. Клинико-биологические и психосоциальные аспекты раннего алкоголизма в подростковом и молодом возрасте у лиц мужского пола Республики Беларусь: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.27 / А.В. Копытов; БГМУ. – Минск, 2013. – 44 с.
2. Скугаревская, Е.И. Клинико-биологические корреляции в системе оценки прогрессивности алкоголизма: дис. ... доктора мед. наук: 14.00.45 / Е.И. Скугаревская; Минский гос. мед. институт. – Москва, 1990. – 497 с.
3. Association between the functional polymorphism of catechol-Omethyltransferase gene and alcohol consumption among social drinkers / J. Kauhanen [et al.] // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 2000. – Vol. 24. – P. 135–139.
4. Ducci, F. Genetic approaches to addiction: genes and alcohol / F. Ducci, D. Goldman // Addiction. – 2008. – Vol. 103, № 9. – P. 1414–1428.
5. Monoamine oxidase-A polymorphisms might modify the association between the dopamine D2 receptor gene and alcohol dependence / S.Y. Huang [et al.] // J. Psychiatry Neurosci. – 2007. – Vol. 32, № 3. – P. 185–192.

Копытов Ан.В., Павлов К.И., Титов Л.П., Копытов Ал.В.
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь
Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и
микробиологии, Минск, Беларусь
Лепельская областная психиатрическая больница, Лепель, Беларусь

Фармакотерапия алкогольной зависимости с учетом клинико-генетических особенностей серотониновой нейромедиаторной системы

До недавнего времени медицинские подходы к лечению алкогольной зависимости (АЗ) сосредоточивались на детоксикации, в то время как долгосрочная реабилитация была областью немедицинских программ без препаратов, основанных на программе «12 Шагов» АА. Некоторые пациенты лечились успешно этим подходом, но существенного возврата к полной норме даже в самых лучших программах без препаратов не происходит. В течение прошлого десятилетия даже врачи, которые ранее выступали против всех лекарств как против «базы», признали подход, комбинирующий психотерапию с фармакологическим, которое уменьшает тенденцию к возобновлению употребления алкоголя.

Серотонин (5-НТ) является нейромедиатором, который исследован как медиатор базовых эффектов алкоголя. Роль серотонина в качестве медиатора, влияющего на потребление алкоголя, обусловлена его модуляцией активности дофамина в мезолимбической системе. Эти данные демонстрируют, что зависимость между серотонином и потреблением алкоголя – комплексное взаимодействие. Возможно, это связано с потенциалом для дифференциальных эффектов алкоголя в каждом из семи известных рецепторов серотонина и их различных подтипах.

Поиск молекулярно-генетических маркеров алкоголизма имеет большое не только теоретическое, но также практическое медицинское и социальное значение, так как может способствовать выявлению лиц с предрасположенностью к этой патологии и проведению соответствующей профилактики начиная с раннего детского возраста.

В последние годы клиницистами были описаны различные подтипы алкоголиков, особенности которых предлагают определенные медикаментозные