

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, позволят 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 нейропсихологических 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 АЗ (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 АЗ 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  $\gamma$ -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 постоянно (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 Н и генотипа НН 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 Н и генотипа НН 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-O-methyltransferase 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.