

ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРКОЛОГИИ

СЕМЬЯ ПАЦИЕНТА С АДДИКТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ КАК «ТОЧКА ВХОДА» В ЦЕЛЕВЫЕ ПРОГРАММЫ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ДЛЯ ГРУПП ВЫСОКОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА

Кибитов А.О.

druggen@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского
Национальный научный центр наркологии
119002, г. Москва, Мал. Могильцевский пер., 3

Статья поступила 17.11.2018

Об авторе:

Кибитов Александр Олегович – д-р мед. наук, руководитель лаборатории молекулярной генетики ННЦ наркологии, филиала «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава РФ.

В контексте современной персонализированной медицины и реальной трансляции достижений фундаментальных исследований в клиническую практику наиболее важным направлением развития является развитие превентивной медицинской помощи, с акцентом на профилактику как альтернативу малоэффективному терапевтическому процессу. Генетические исследования и подходы актуальны и востребованы при разработке и внедрении в практику современных эффективных низкопороговых профилактических программ в области наркологии и аддиктологии в целом. Профилактические мероприятия в аддиктологии рассматриваются как система управления рисками на основе генетических подходов и методов – как механизм сдерживания реализации генетического риска в виде манифестации заболевания. Семья пациента с аддиктивными расстройствами рассматривается как «точка входа» участников (дети и младшие сестры или братья пациента любого возраста) в рамках семейного генетического консультирования в целевые профилактические программы для группы высокого генетического риска с высоким уровнем персонализации и адекватного индивидуального подхода. Предлагаемый подход обеспечивает выполнение важнейших условий оптимизации и повышения эффективности профилактики: 1) фокус на профилактических программах для целевых групп со снижением уровня латентности; 2) инструменты и схемы выявления групп высокого риска и получения доступа к ним; 3) комфортная «точка входа» в профилактические программы; 4) снижение возраста начала профилактики; 5) доступ к группе высокого риска без юридических и социальных ограничений.

Ключевые слова: наркология, профилактика, алкоголь, наркотики, дети и подростки, генетика, семья пациента, семейнаяотягощенность.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на десятилетия интенсивного изучения, причины и условия развития болезней зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) и болезней зависимости в целом (аддикций) остаются не совсем ясными, диагностика возможна только на развернутой клинической стадии, а основные терапевтические подходы недостаточно эффективны.

В контексте современной персонализированной медицины и реальной трансляции достижений фундаментальных исследований в клиническую практику наиболее важным направлением является развитие превентивной медицинской помощи, с акцентом на профилактику как альтернативу малоэффективному терапевтическому процессу. В последние годы в мире активно формируется новое направление «превентивной медицины» [54], функционал которого существенно выходит за рамки профилактики в традиционном смысле слова. В результате широкомасштабных биомедицинских исследований стали понятны реальные факторы риска (биологические, генетические, популяционные) многих распространенных заболеваний наследственного предрасположения мультифакториальной природы [36]. Оценка таких факторов в их развитии у конкретного индивидуума создает доказательную научную базу для проведения профилактических мероприятий адресного характера – не для всех и сразу, а для некоторых и в критические моменты жизни.

В рамках превентивной медицины профилактика становится персонализированной и научной, что позволяет не только повысить ее эффективность, но и существенно сэкономить ресурсы. Вместо популяционных мероприятий с миллионами участников профилактических программ «для всех», возможно применение специфических целевых программ для групп высокого риска развития заболевания, что при меньших затратах в целом дает возможность увеличить затраты на каждого участника программы.

С точки зрения медицинской генетики, наркологические заболевания и аддикции – часть обширного класса болезней наследственного предрасположения: хроническое, рецидивирующее, мультифакториальное заболевание головного мозга с существенной генетической компонентой полигенной природы [11]. Для всех болезней наследственного предрасположения с выраженным, но сложным генетическим влиянием, такой целевой группой высокого риска являются семьи пациентов (младшее поколение по отношению к пациентам), а наиболее эффективными считаются превентивные интервенции в максимально раннем возрасте. Для аддиктологии ситуация идентична: это дети и младшие сестры/братья пациентов, и применение специфических целевых и максимально адаптированных программ превенции наиболее эффективно в детском и раннем подростковом возрасте. Возможно выявление группы высокого риска на основе генетических показателей: оценки семейной отягощенности по аддиктивным заболеваниям и уровня генетического риска. Наиболее очевидный и доступный

вариант «точки входа» в программу эффективной индивидуальной профилактики – семья пациента в процессе его терапии с максимальным эффектом при длительном патронажном наблюдении.

Цель настоящей статьи: рассмотрение семьи пациента с аддиктивными расстройствами как «точки входа» участников в целевые низкопороговые профилактические программы для группы высокого генетического риска с высоким уровнем персонализации и адекватного индивидуального подхода.

ПРОФИЛАКТИКА В АДДИКТОЛОГИИ: ПРОБЛЕМЫ И ВЫЗОВЫ

Профилактические программы и мероприятия в области аддиктологии во всем мире оцениваются как значимые и важные для задач как поддержания и улучшения должного уровня общественного психического и соматического здоровья [41], так и в рамках решения социально–экономических задач, с учетом высокой и хорошо известной социальной значимости заболевания. [15; 18; 61].

Важным фактом, который, однако, часто упускается из рассмотрения, является существование двух направлений профилактики в наркологии: профилактика собственно фактов употребления ПАВ [6; 16; 44] и профилактика самого заболевания [4; 7; 8; 61]. Несмотря на близость, эти два направления существенно отличаются. Если профилактика употребления ПАВ направлена на снижение спроса на ПАВ в популяции и снижение уровня вовлечения населения в употребление ПАВ, что поддается существенному государственному регулированию в рамках, например, антиалкогольной, антинаркотической или антитабачной политики, то профилактика аддикций как заболевания, представляет собой совершенно иную по смыслу и по возможностям реализации задачу.

В рамках научной доказательной превентологии, фактор наличия в обществе вещества (ПАВ) или другого стимула (интернет, игорные заведения, магазинов и пр.) не является важным фактором риска развития заболевания, но существенно снижает потребление ПАВ (стимулов) в популяции при ограничении их доступности. Однако, как хорошо известно, количество пациентов с аддикциями не зависит от уровня потребления ПАВ (стимулов), а представляет собой латентный популяционный феномен [8] с достаточно стабильным уровнем встречаемости.

Безусловная польза регулирующих мер состоит, прежде всего, в снижении уровня социальных и соматических последствий употребления ПАВ (стимулов), но не оказывает и не может оказать существенного эффекта как реальный фактор риска развития заболевания. В условиях ограничений одного вида ПАВ будущие пациенты используют другие виды ПАВ или совмещают несколько вариантов аддиктивного поведения в силу биологической «логики» этиологии и патогенеза заболевания.

Таким образом, программы профилактики, направленные на снижение популяционного уровня потребления ПАВ (стимулов) не могут применяться в рамках собственно превентивного подхода, что, безусловно, необходимо учитывать при

анализе их структуры, инструментария и эффективности. Большинство таких программ предполагают вовлечение значительного числа участников, что однозначно связано с очень высоким уровнем затрат при попытках их реализации.

Для целей эффективной превенции развития аддиктивных расстройств наиболее пригодными можно считать профилактические инструменты, направленные на снижение прижизненного риска развития заболевания за счет опоры на доказательства реального влияния тех или иных факторов, от генетических до микросоциальных, на величину этого риска в каждый период жизни индивидуума.

Такой подход позволяет оперировать инструментами профилактической программы как средствами противодействия тем или иным факторам риска и их сложной совокупности. Превентивные программы, разработанные в рамках такой методологии, структурно ориентированы на специфические группы риска и оперируют измеряемыми переменными, что дает возможность оценки эффективности таких программ как в «реальном времени» в процессе выполнения программы, так и по результатам их проведения. Важным фактором оценки эффективности таких программ является строгий учет случаев выбывания из программы: кто, когда, почему, истинная причина и пр. Такой контроль позволяет проводить анализ не средних значений эффективности в «поголовном» варианте (все участники, вошедшие в программу за период времени), а оценивать реальную эффективность на индивидуальном уровне с фиксацией важных причин выбывания для последующей доработки такой программы, уже с учетом этих причин.

ПРОФИЛАКТИКА АДДИКЦИЙ: ПРОБЛЕМЫ

Ряд факторов придают особую актуальность для корректно разработанных и адекватно применяемых профилактических программ в аддиктологии. Прежде всего, это высокие (до 15–20% населения) [8] популяционные частоты заболевания в доклинической и клинической стадии. Столь большая доля лиц, страдающих аддикциями, неизбежно порождает значительные медицинские и социально-экономические последствия, перечисление которых в контексте данной статьи не требуется в силу их известности и очевидности. В отличие от большинства соматических заболеваний и основных нозологий заболеваний психической сферы, для пациентов с аддиктивными расстройствами во всем мире характерен крайне низкий уровень обращаемости за медицинской помощью, что также создает препятствия на пути эффективной профилактики. Хорошо известна низкая эффективность терапии аддиктивных расстройств и высокая стоимость лечения, нарастающая в силу низкого комплайенса и самого характера заболевания.

Известны и очевидны специфические трудности и проблемы профилактической работы в области аддиктологии:

1) Низкая эффективность скрининговых программ также обусловлена характером самого заболевания, значительным уровнем социального прессинга и стигматизации, а часто и самостигматизации пациентов.

2) Высокий уровень социальной стигматизации сам по себе выступает труднопреодолимым порогом, который часто сводит на нет даже самые эффективные по структуре и функционалу профилактические инструменты.

3) Юридические и социальные ограничения программ, основанных на выявлении факта употребления ПАВ, делают такие программы антиподами реальной профилактики и могут приводить, а часто и приводят, к ситуации, когда в результате их применения потребители ПАВ еще более маргинализируются, что может, «парадоксальным» для разработчиков таких программ образом, увеличивать риск вовлечения в наркотизацию для тех, кто вне этих программ просто пережил бы «моду» на ПАВ в подростковом возрасте.

4) Сложность доступа к категориям высокого социального риска хорошо известна, но часто недооценивается как разработчиками профилактических программ, так и при попытках их применения. Дефиниции высокого социального риска разнообразны и, в основном, сводятся к разным вариантам «плохих компаний». Однако высокий социальный риск, скорее всего, не является самостоятельным феноменом, а формируется и существует в сложных, но устойчивых взаимоотношениях с биологическим и генетическим риском через генетический контроль психологической и социальной сферы индивидуума. Примером такого многостороннего взаимодействия является семья пациента с аддикцией, где все факторы формирования риска переплетены, и часто роль сверстников (плохой или хорошей компании) не имеет причинной роли, а выступает как триггер для перехода подростка из состояния высокого риска к активному потреблению ПАВ и формированию заболевания. В этой связи такой подросток практически не доступен для любого варианта профилактической программы и находится в «слепой зоне» для любых социально-ориентированных инструментов профилактики.

5) Высокий уровень латентности для групп высокого риска является результатом попадания объекта профилактики в «слепую зону» профилактической программы. Фокусировка программы на лицах из группы высокого риска, какое бы определение не использовалось, приводит к эффекту роста латентности вместо ожидаемого ее снижения. Еще более осложняет ситуацию сама специфика подросткового поведения вне контекста заболевания с использованием множественных механизмов поведенческих стратегий, по сути, изначально противоположных целям профилактических программ.

6) Отсутствие инструментов и схем выявления групп высокого риска – объемная и крайне сложная проблема, особенно в условиях появления и распространения множества новых ПАВ, а также стремительно нарастающего объема данных о механизмах нехимических аддикций, с медицинской точки зрения

полных аналогов химической зависимости. Остаются нерешенными важные вопросы: что такое высокий риск? как его измерить? высокий риск какого именно варианта аддикции нас интересует? имеет ли значение вид ПАВ или вариант заболевания? На сегодняшний день нет инструментов и возможностей для ответа на эти и подобные вопросы. В этих условиях наилучшим решением представляется переформулировать вопрос: *кто должен быть в группе высокого риска формирования заболевания?* Не «может быть» и скорее всего «не будет», а кто «обязан» оказаться в этой группе по биологическим и генетическим причинам, не зависящим от самого индивидуума. Ответ на этот вопрос будет дан в следующих разделах статьи.

7) Высокие пороги с негативным акцентом для входа в профилактические программы порождают, причем практически сразу, серьезные юридические и социальные проблемы для их потенциальных и реальных участников. Фактически, вместо адекватного комфортного и наименее травматичного входа с высоким уровнем самостоятельности, потенциальный участник попадает в ситуацию враждебного окружения, по крайней мере, в его собственном понимании и ощущении. Высокий порог входа создает проблему «крупночистой сети» сам по себе, оставляя за пределами внимания и мероприятий программы наиболее уязвимую и наиболее склонную к быстрому прогрессированию аддикций часть потенциального контингента. Если же, как часто происходит в практической аддиктологии, высокий порог обладает еще и ярко выраженным негативным потенциалом, который распознается и оценивается подростком очень быстро, шансы на успех такой программы равны нулю еще до ее начала.

8) Низкая эффективность и высокие затраты на проведение профилактических программ «для всех» с неопределенными критериями включения хорошо известны. Именно отсутствие обоснованных критериев включения в такие программы приводит к явному обратному эффекту: те подростки, которые могли бы вступить в программу теряются в общей массе, которой не нужны подобные программы, и участие в которых не может ничего дать большинству контингента. Как результат, снова падает эффективность при существенном росте затрат (человеческих, временных и финансовых) именно в силу того, что программа изменяется для всех, и в результате ее фактическая стоимость кратно возрастает.

9) Поздний возраст включения в профилактические программы – ситуация «когда уже поздно» представляет собой крайне сложную проблему с этическими, педагогическими, медицинскими, поведенческими, культурологическими аспектами. В отсутствие научно обоснованных временных рамок, когда профилактическая программа может быть успешной, эмпирический поиск «окна успешности профилактики» приводит на практике к неадекватности и неэффективности любых профилактических мероприятий. Проблема усложняется при учете множественных вариантов ПАВ с разной доступностью в разном возрасте, а также многочисленными вариантами нехимических аддикций, например, ин-

тернет-зависимости. Хорошо известно, что современный ребенок контактирует с гаджетами, подключенными к интернету, с 7–8 месяца жизни. Когда можно и когда нужно начинать проведение профилактической программы? Нужно ли ограничивать контингент возрастом, условно относимым к наиболее уязвимому, на основе данных других стран, других популяций, других культур и цивилизаций? Надо ли делать акцент на широкодоступных ПАВ или, наоборот, для каждой возрастной группы выбирать специфические варианты ПАВ и (или) любой другой активности, которая может быть основой нехимической зависимости. Все большая детализация подобных вопросов приводит к исчезновению возможности даже для теоретических ответов.

Возможный вариант решения проблемы: *понять, для кого нужны и обязательны профилактические программы, кто уже находится в группе высокого риска по генетическим причинам и справиться с генетическим риском самостоятельно скорее всего не сможет.* Очевидно, что для такого контингента возраст вовлечения в профилактические программы желателен очень широкий, для каждой возрастной категории такого контингента профилактические программы могут быть успешно адаптированы без потери цели и смысла.

Подводя итог беглому перечислению сложных проблем профилактики в области аддиктивных расстройств, можно кратко сформулировать основные направления, необходимые для оптимизации и реального повышения эффективности профилактических программ:

- фокус на профилактических программах для целевых групп со снижением уровня латентности;
- инструменты и схемы выявления групп высокого риска и получения доступа к ним;
- комфортная «точка входа» в профилактические программы;
- снижение возраста начала профилактики;
- доступ к группе высокого риска без юридических и социальных ограничений.

Вариантом решения этих проблем может быть рассмотрение профилактических мероприятий в области аддиктологии как *систему управления рисками на основе генетических подходов и методов.*

ПРОФИЛАКТИКА АДДИКЦИЙ КАК ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЗАДАЧА

По данным медицинского статистического учета, 3–5%, а с учетом латентных случаев 8–12% [5] взрослого населения страдают наркологическими заболеваниями. Злоупотребление или зависимость от алкоголя имеют до 15% населения [35], от других ПАВ (без учета никотина) – еще до 10% [53]. Суммарно не менее 20% взрослого населения имеют наркологические заболевания в доклинической или клинической стадии, что является максимальным показателем для заболеваний психической сферы [60].

Количество больных наркологическими заболеваниями в популяции стабильно и практически не зависит от социально-экономических, культурных и природных факторов, хотя уровень потребления ПАВ поддается значительному регулированию (государственная и фискальная политика, культурные и религиозные факторы). Этот факт является прямым доказательством генетической природы заболевания: болезни зависимости от ПАВ существуют в популяции перманентно, больные выявляются в каждом новом поколении и «рекрутируются» в первую очередь из семей с наркологической отягощенностью.

Таким образом, генетические исследования и подходы могут быть актуальны и востребованы при разработке и внедрении в практику современных эффективных низкопороговых профилактических программ в области наркологии и аддиктологии в целом [29; 50; 66].

СЕМЬЯ ПАЦИЕНТА КАК «ТОЧКА ВХОДА» В ЦЕЛЕВЫЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ПРОГРАММЫ ДЛЯ ГРУПП ВЫСОКОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА

Для аддиктивных расстройств в целом и для наркологических заболеваний в частности характерны высокий уровень наследуемости при отсутствии влияния пола и возраста, а также высокий уровень «конверсии» заболевания: резкий рост частоты заболевания в семьях с наличием семейной отягощенности по аддиктивным заболеваниям.

Прямой вклад генетических факторов в этиологию и патогенез заболевания очень высок и составляет 40–70% [33; 55]. Конкретный вид ПАВ влияет лишь на вариабельность генетического вклада: кокаин – 72%, алкоголь – 56%, седативные средства – 51%, каннабиноиды – 48%, психостимуляторы – 40% [28], опиаты – 50% [68].

Многочисленные исследования показали ведущую роль генетических факторов и дополнительную, модифицирующую роль средовых влияний на развитие зависимости от различных видов ПАВ [40; 47]. Наследуемость алкогольной зависимости (АЗ) близка к верхнему пределу (0.44), что говорит о низкой культурной трансмиссии (передаче) либо ее отсутствии [62]. Конкордантность по АЗ для монозиготных близнецов составляет 58%, для дизиготных – 28% [55] вследствие мощной генетической компоненты в патогенезе заболевания при определенном вкладе «средовых» факторов в вариабельность подверженности АЗ, что хорошо соотносится с представлением об их роли как «триггеров» реализации генетического риска. Близкие результаты получены для зависимости от опиатов [68] и кокаина [34] в подтверждение единства генетического влияния, независимо от конкретного вида ПАВ [12].

Родственники первой степени у лиц с зависимостью от ПАВ (опиаты, кокаин, каннабис, алкоголь) имеют 8-кратно повышенный риск этих заболеваний [51]. Родственники больных АЗ в целом имеют 2-кратно повышенный риск развития зависимости как от алкоголя (28,8% против 14,4% у контроля), так и от любого

другого ПАВ (20,9% против 9,7%), среди них значительно чаще выявляются случаи зависимости от кокаина, марихуаны, опиатов, седативных и стимулирующих препаратов [53].

Очевидно, что, с генетической точки зрения, все виды зависимости от ПАВ представляют собой единое заболевание, наследственная передача риска их развития лишена специфичности. Так, у 25–50% больных АЗ и у 34% больных зависимостью от кокаина имеются родственники первой степени родства (отец, мать, родные братья или сестры), больные АЗ [59], среди больных АЗ 67,1%, а среди пациентов с зависимостью от опиатов 59,1% имеют семейную отягощенность по наркологическим заболеваниям (преимущественно АЗ – 95%), причем количественные и качественные характеристики семейной отягощенности этих больных полностью идентичны [12].

Генетические факторы достоверно, с высоким (55%) уровнем специфического риска связаны с болезнями зависимости от ПАВ, но не с употреблением ПАВ [50]. Риск злоупотребления и зависимости определяется преимущественно генетическими факторами с коэффициентами наследования в пределах 62–79%, тогда как влияние на употребление ПАВ опосредуется в основном социальными и средовыми факторами, что подтверждается исследованиями зависимости от алкоголя, героина, кокаина и марихуаны [47].

Очевидно, что генетическая предрасположенность, наблюдаемая клинически в виде семейной отягощенности, резко повышает генетический риск развития и играет значительную роль в этиопатогенезе наркологических заболеваний, но не влияет на «социальные формы» употребления ПАВ.

Семейная отягощенность – факт наличия в роду пациента случаев такого же заболевания, характерная черта болезней предрасположения и клиническое проявление предрасположенности и уровня генетического риска. Семейная отягощенность выявляется у 70% стационарных больных алкогольной зависимостью и зависимостью от опиоидов [8], и при этом только у 6–7% здоровых индивидуумов [45].

Семейная отягощенность признана значительным фактором риска развития алкогольной зависимости [30; 33; 56; 63] и наркотической зависимости [34; 65; 51; 68], однако далеко не всегда отягощенные субъекты становятся больными и, наоборот, не все больные имеют семейную отягощенность [53]. Эти факты предостерегают от понимания отягощенности как безусловной детерминанты развития зависимости от ПАВ и нуждаются в корректном анализе. Степень семейной отягощенности (количество кровных родственников с аддикциями), или уровень «генетической нагрузки», служит основным действующим фактором, пусковым механизмом развития зависимости от ПАВ с первых эпизодов знакомства с ним, приводит к высокому риску развития заболевания [13; 14; 48; 37; 63] и прогнозирует формирование специфических клинических типов течения [13; 14; 43]. Таким образом, именно члены семей (дети, внуки, младшие сестры/братья)

пациентов с наркологическими заболеваниями представляют собой целевую группу специфических профилактических мероприятий с точки зрения возможности управления рисками развития наркологических заболеваний.

С биологической точки зрения, состояние высокого уровня предрасположенности можно описать как комплекс генетически детерминированных особенностей нейрохимических (прежде всего, дофаминэргических) систем мозга, благодаря которым при употреблении ПАВ зависимость развивается быстро и протекает злокачественно. Семейная отягощенность и ее степень, как клинические проявления предрасположенности, имеют свои биологические и патофизиологические корреляты [8].

Важные преморбидные личностные предикторы формирования зависимости (экстраверсия и поиск новизны) значимо связаны с семейной отягощенностью и ее степенью [69]. Возможным механизмом реализации генетического риска может являться давление «генетического груза» в период развития индивидуума, при этом «защитное» действие гармоничной семейной среды существенно ограничено высокой степенью отягощенности, когда давление «генетического груза» оказывается столь сильным, что благоприятные микросоциальные факторы не срабатывают и заболевание продолжает свое развитие.

Очевидно, что чем выше степень семейной отягощенности, тем выше общий, а не только генетический, риск развития заболевания. Таким образом, семейная отягощенность и в особенности ее степень выступают как проявления биологического (генетического) фактора этиопатогенеза, оказывая влияние на функции ЦНС, психофизиологические показатели, черты личности, темперамента и характера, а также на социальную сферу индивидуума в рамках биопсихосоциальной модели формирования мультифакториального заболевания [8].

В широкомасштабном популяционном исследовании (32 447 чел.) Johnson E.O. et al. [45] показали, что степень отягощенности по алкоголизму (как отношение числа больных алкоголизмом к общему числу взрослых кровных родственников) пропорционально и статистически значимо ($p < 0,001$) различается в ряду «здоровый – злоупотребление алкоголем – зависимость от алкоголя»: 7% – 13% – 25% для мужчин и 8% – 18% – 33% для женщин. Виден как сам спектр отягощенности в популяции, так и связь степени отягощенности с тяжестью заболевания: от доклинических форм для небольшой степени до выраженных клинических форм для значительной степени отягощенности.

Высокая степень отягощенности у молодых взрослых (до 25 лет) связана с ранним возрастом первых проб алкоголя и марихуаны; с повышенным уровнем потребления алкоголя, марихуаны, седативных препаратов и кокаина; с опытом использования редких наркотиков; с высоким уровнем личностных проблем, связанных с ПАВ [31].

На уровне популяции среди мужчин до 30 лет и без учета случаев сформированной зависимости влияние степени семейной отягощенности АЗ на доклини-

ческие формы потребления ПАВ значительно и пропорционально тяжести «проблем с ПАВ»: частота употребления ПАВ максимальная у лиц с высокой степенью отягощенности; промежуточная у лиц со средней степенью и наименьшая у лиц без отягощенности [49].

Семейная отягощенность у здоровых мужчин связана с выраженной дисфорией, вне зависимости от употребления алкоголя, и существенным «возбуждением» после его приема, но сама по себе не влияет на объемы и частоту его употребления [38; 57]. Однако лица с высокой степенью отягощенности потребляют значительно большие объемы алкоголя по сравнению с лицами со средней степенью отягощенности [27], что наглядно демонстрирует важность оценки именно степени, а не просто факта отягощенности.

Семейная отягощенность у больных АЗ определяет «поднятие настроения» как основную мотивацию употребления алкоголя и не связана с такими мотивациями, как «улучшение коммуникабельности, умственной деятельности» или «решение проблем в браке» [67]. Видно, что генетическая предрасположенность к заболеванию формирует «особый» эффект ПАВ, как «эмоционального лекарства», который существует у таких лиц еще до развития зависимости и продолжает оставаться важным механизмом ее поддержания. Вероятно, это способствует тому, что скорость становления эйфорического эффекта алкоголя у лиц с отягощенностью значительно выше [57].

Возможно, именно этот «особый» эффект ПАВ приводит к тому, что уже в раннем подростковом возрасте выявляются различия в «предвкушении» действия алкоголя, связанные с семейной отягощенностью [30]. Через период первых проб алкоголя проходят практически все члены популяции, однако формирование заболевания начинается именно в этот период у лиц с высоким генетическим риском, доля которых составляет 10–12% популяции [64].

В рамках биопсихосоциальной модели этиопатогенеза [39], формирование болезни предрасположения происходит при взаимодействии трех доменов (групп факторов): биологического (генетического), личностного и социального. Все домены важны для возникновения, формирования, развития и поддержания заболевания, и с учетом их тесного взаимодействия не могут рассматриваться отдельно, а представляют собой единый этиопатогенетический комплекс. Каждый из доменов имеет свой уровень генетического контроля: биологический (генетический) – до 90%, личностный домен – (30–60%). Влияние социальных факторов опосредуется биологическими и личностными факторами, через которые осуществляется генетический контроль (20–30%) на уровне типов социального функционирования и социальной адаптации. Имеется значительное генетическое влияние на индивидуальный характер реакций на стресс и процессы социализации, формирующие интегральный паттерн эффекта воздействия социальных факторов [11].

С учетом многоуровневого генетического контроля всех доменов этиопатогенеза роль генетического влияния приобретает критическое значение для конкрет-

ного индивидуума. Генетический риск развития зависимости от ПАВ – вероятность развития заболевания, обусловленная только генетическими причинами [11], является следствием совместного, дополняющего (аддитивного) влияния значительного числа генов, влияние каждого из которых невелико [42], однако общий эффект значителен и существенно влияет на возраст манифестации, клиническую динамику и уровень терапевтической резистентности.

Уровень генетического риска имеет «спектральный» характер и встречается в популяции в разных вариантах: от минимального до максимального. Наибольший уровень генетического риска имеют лица с высокой степенью предрасположенности – наибольшим давлением «генетического груза». Вероятность выявления наследственных форм заболевания у таких индивидуумов существенно повышается.

Реализация генетического риска – переход вероятности в факт заболевания (манифестация аддикции) происходит в результате взаимодействия всех доменов в рамках биопсихосоциальной модели. Высокий генетический риск закономерно увеличивает и общий (мультифакториальный) риск стать наркологическим больным.

Генетический риск является исходным и врожденным, а его реализация происходит при совместном действии личностных и социальных факторов, как «триггеров» или «модификаторов» риска в рамках мультифакториальной модели этиопатогенеза наркологических заболеваний [11]. При высоком уровне генетического риска требуется минимальное воздействие «триггеров», формирование заболевания «облегчено» и происходит быстро, внешне «самопроизвольно». При невысоком уровне генетического риска, напротив, требуется серьезное совместное воздействие «триггеров» и «модификаторов», развитие заболевания идет замедленно, клиническая манифестация может быть столь поздней и малозаметной, что такие больные не попадают в поле зрения специалистов. Недавно получены прямые доказательства этого факта в широкомасштабном популяционном исследовании [32].

Предполагается существование единого центрального патофизиологического механизма становления и поддержания зависимости от ПАВ, находящегося под генетическим контролем [1], который не зависит от конкретного вида ПАВ и обеспечивает глубокие нейрохимические изменения, прежде всего, в рамках ДА мезокортиколимбической системы, у будущего больного еще до встречи с ПАВ, что и определяет биологическую базу предрасположенности и уровня индивидуального генетического риска [11].

С учетом вышеизложенных концепций, профилактические программы, по сути, должны быть направлены на сдерживание проявления генетического риска – отсрочку манифеста заболевания. Именно профилактическая превентивная программа представляет собой инструмент системы управления рисками развития заболевания, задача которой состоит в максимально эффективном,

максимально длительном и максимально комфортном для участника программы противодействию реализации высокого генетического риска.

Очевидно, что подобная превентивная программа должна включать возможности влияния на социальный и личностный домен в рамках биопсихосоциальной модели этиологии и патогенеза аддикций. Именно воздействие на актуальные триггеры и модификаторы высокого генетического риска и составляют ядро такой профилактической программы, создавая основу для успешного сдерживания клинических проявлений высокого генетического риска.

В рамках профилактической работы, генетический феномен предрасположенности к наркологическим заболеваниям, наблюдаемый в виде семейной отягощенности, диктует необходимость пристального внимания и особого подхода к детям и подросткам из отягощенных семей, а сдерживание проявлений предрасположенности, давления «генетического груза», может стать оптимальным решением для снижения заболеваемости наркологическими заболеваниями.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ РИСК: ВОЗМОЖНОСТИ ОБЪЕКТИВНОЙ ОЦЕНКИ

Генетическим субстратом болезней предрасположения считается феномен генетического полиморфизма: предполагается, что носители разных полиморфных вариантов и их комбинаций имеют разный уровень генетического риска. В рамках диагностических тестов, основанных на анализе ДНК, возможно выявление молекулярно-генетических маркеров риска: полиморфных вариантов генов, носительство которых увеличивает вероятность развития заболевания.

Ранее нами была предложена методика оценки генетического риска путем генопрофилирования ДНК по полиморфным локусам генов дофаминовой нейромедиаторной системы – основного патофизиологического субстрата аддиктивных расстройств [9]. С 2010 г. проводится генопрофилирование [9] среди подростков из групп высокого социального риска – подросткового контингента 12–17 лет с аддиктивным поведением, задержанных правоохранительными органами за употребление алкоголя и поставленных на диспансерный учет в областном наркологическом диспансере (Липецкий областной наркологический диспансер) [22; 26]. Целью исследования является изучение прогностической функции оценки генетического риска развития наркологических заболеваний с оценкой катамнеза на длительном периоде наблюдения. Пилотный этап исследования по оценке эффективности генопрофилирования для прогноза употребления алкоголя и наркотических веществ у подростков 12–17 лет с аддиктивным поведением в Липецком областном наркологическом диспансере показал, что уровень генетического риска положительно коррелирует с вероятностью употребления наркотиков и токсикантов, повышенной частотой приема алкоголя, а также развитием синдрома зависимости при катамнестическом наблюдении. Отмечено также отсутствие корреляции уровня генетического риска и вероятности длительного воздержания от приема от психоактивных веществ (ПАВ) и

алкоголя у подростков с аддиктивным поведением. Исследование подтвердило прогностическую значимость уровня генетического риска в отношении употребления ПАВ, злоупотребления алкоголем, а также формирования синдрома зависимости от ПАВ у подростков [22; 26].

Исследования на подростковом контингенте были продолжены в целях уточнения психологического механизма реализации генетического риска развития химической зависимости на этапе первых проб наркотиков подростками [19]. Психологическое тестирование осуществлялось с использованием русскоязычной версии опросника Клонинджера (ТСИ–125). Установлено, что уровень генетического риска развития зависимости для юношей прямо коррелирует с вероятностью проб наркотиков, для девушек подобная связь не подтверждена. Ранее мы показали, что женщины не отличаются от мужчин по доле пациентов с семейной отягощенностью по алкогольной зависимости (83–85%), распределению степени семейной отягощенности и показателям генетического риска развития зависимости от ПАВ [17]. Вероятно, имеются специфические особенности механизмов реализации генетического риска в подростковом возрасте, связанные с полом.

Увеличение уровня генетического риска у юношей связано с повышением значений шкалы «самонаправленность» ТСИ–125, что отражает вероятную тенденцию к вытеснению негативной информации, чувство иллюзорного благополучия [19]. Уровень генетического риска коррелирует с употреблением наркотиков у подростков мужского пола, а данные психологического обследования надежным предиктором употребления наркотиков у подростков не являются. Оценка уровня генетического риска развития болезней зависимости от ПАВ может быть использовано с целью выявления группы риска развития наркотической зависимости и токсикомании среди подростков мужского пола с аддиктивным поведением и мотивации их на участие в реабилитационных программах [23]. В дальнейших исследованиях было подтверждено, что уровень генетического риска положительно коррелирует с вероятностью употребления ПАВ, а также развитием синдрома зависимости при катamnестическом наблюдении. Отрицательной корреляции между уровнем генетического риска и вероятностью длительного воздержания от ПАВ не отмечено, что заставляет предположить наличие комплекса условий, при которых реализация генетической предрасположенности затормаживается [26].

Возможно, что уровень генетического риска развития болезней зависимости от ПАВ связан с поведенческими расстройствами у подростков. В общей группе подростков отмечена значимая корреляция между уровнем генетического риска и выраженностью аддиктивной патологии ($r = 0,37$, $p < 0,01$): чем выше уровень генетического риска, тем более выражены признаки аддиктивной патологии. Показано наличие достоверной корреляционной связи выраженности поведенческих расстройств с выраженностью аддиктивных расстройств

с максимальным значением для диагноза «Социализированное расстройство поведения» (F91.2) ($r = 0,578$, $p < 0,05$). Максимальный уровень связи с уровнем генетического риска выявлен для диагнозов «Смешанное расстройство поведения и эмоций» (F92.8) ($r = 0,538$, $p < 0,05$) и «Гиперкинетическое расстройство поведения» (F90.1) ($r = 0,349$, $p < 0,01$), а для диагноза «Социализированное расстройство поведения» (F91.2) связь оказалась недостоверной. Можно предположить, что при высоких уровнях генетического риска развития наркологических заболеваний вероятность развития поведенческих расстройств, связанных с гиперактивностью, также высока, что необходимо учитывать при определении направленности профилактических и реабилитационных мероприятий для подростков с возможностью их максимальной персонификации [24].

Возможна связь уровня генетического риска с психологическими особенностями подростков. Проведено исследование связи особенностей самоутверждения с генетическим риском наркологических заболеваний и установлено, что генетический риск связан со шкалой «отказ от самореализации». Полученные данные могут использоваться для разработки программ персонифицированной профилактики для лиц с повышенным генетическим риском наркологических заболеваний [21].

Уровень генетического риска развития болезней зависимости от ПАВ может быть связан с личностным и социальным доменом в рамках биопсихосоциальной модели этиологии и патогенеза наркологических заболеваний. Например, исследование подверженности микросоциальным факторам аддиктивного поведения у подростков в зависимости от уровня генетического риска наркологических заболеваний по опроснику «Оценка риска и возможностей» (русскоязычный вариант опросника Assessing Risk and Need in Youthful Offenders – RNA) выявило, что у подростков с высоким уровнем генетического риска злоупотребление ПАВ возникает при меньшей интенсивности негативных микросоциальных факторов [20].

По данным исследования [25], употребление наркотиков достоверно чаще встречается у юношей при крайне высоком уровне генетического риска (>3 баллов). Из общего количества юношей, имеющих генетический риск выше 3 баллов, употребляло наркотики свыше 70%. Критерий крайне высокого генетического риска позволяет очертить границы группы, включающей около 40% наркопотребителей от их общего количества в исследуемой мужской части выборки. Определение генетического риска в мужской выборке показало явную предпочтительность по сравнению с психологическим тестированием для выявления подростков с наибольшей угрозой развития наркотической зависимости и токсикомании. Для девушек достоверных маркеров употребления наркотиков не выявлено ни при психологическом тестировании, ни при генотипировании. С целью индивидуальной профилактики потребления наркотиков подросткам мужского пола с высокими уровнями генетического риска целесообразно рекомендовать участие в програм-

мах превентивной коррекции. Продолжение исследований на выборках большего размера позволит валидизировать полученные предварительные данные [25].

Дальнейшие исследования возможностей применения оценки генетического риска среди подростков в рамках первичной профилактики наркологических заболеваний [29] представляется перспективным направлением, особенно при применении проспективного и лонгитудинального дизайна с возможностью анализа больших групп индивидуумов на длительном отрезке времени. Интересные результаты применения подобного подхода за рубежом [46; 52; 58] дают основания для продолжения работы в этом направлении.

«ТОЧКА ВХОДА» В ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ПРОГРАММЫ: СЕМЕЙНОЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

Среди населения существует группа высокого генетического риска развития болезней зависимости от ПАВ: 11–15% популяции. Большинство из них – из семей пациентов с аддиктивными заболеваниями [8]. Начиная употребление ПАВ, такие индивидуумы очень быстро заболевают и относятся к категории тяжелых больных, часто резистентны к стандартной патогенетической терапии; течение зависимости у них, как правило, безремиссионное с быстрым и неблагоприятным исходом. Эти лица требуют особого внимания специалистов, нуждаются в проведении ранней профилактики. Выявление таких лиц, в том числе методами молекулярно–генетической диагностики и включение их в профилактические программы может значительно снизить заболеваемость наркологическими заболеваниями [10].

Первые разработки теоретических основ и возможности генетического консультирования в наркологии в нашей стране были предприняты в начале 2000–х годов в ННЦ наркологии [2; 3], а с развитием этого направления исследований, была сформулирована концепция генетического консультирования в наркологической практике с детальной проработкой теоретических и практических аспектов и подготовлена модель для внедрения в практику профилактических программ в наркологии [10].

Следующим этапом развития этого направления стало изменение формата предлагаемой модели – от популяционной к целевой с фокусом на группе максимального генетического риска и, как следствие, к изменению названия, которое сегодня формулируется как *семейное генетическое консультирование*. Такой подход способствует приближению модели к практическому внедрению в условиях любого наркологического стационара. Важнейшим аспектом нового формата консультирования является ресурсосбережение – работа на базе наркологического учреждения с доступным для вовлечения контингентом является оптимальной альтернативой скрининговой модели, основанной на популяционном подходе.

Цель семейного генетического консультирования (СГК) – вовлечь индивидуумов с высоким генетическим риском развития аддиктивных расстройств в специфическую профилактическую программу для обеспечения удовлетворительного, максимально возможного для конкретного индивидуума уровня жизнедеятельности и предотвращения или существенной отсрочки манифеста заболевания.

Основные задачи СГК:

- выявить индивидуумов высокого генетического риска развития заболевания среди членов семьи пациентов с аддиктивными расстройствами;
- включить их в низкопороговые профилактические программы с минимальным уровнем стигматизации, юридических и социальных последствий;
- обеспечить длительный контакт с участниками профилактических программ («патронажная схема»).

Очевидно, что задачи формирования и реализации самих профилактических программ не являются задачей СГК, которое выполняет роль «точки входа» с наибольшей эффективностью и высоким уровнем комфорта для участников. Сами профилактические программы нуждаются в разработке, развитии, тестировании и детализации, особенно с учетом детского и подросткового контингента для включения в такие программы.

В результате консультирования и получения подробных и детальных рекомендаций с последующим включением в профилактические программы, у индивидуумов с высоким генетическим риском развития болезней зависимости от ПАВ появляется возможность сознательного включения «поведенческих и социальных» триггеров, затрудняющих реализацию генетического риска в виде перехода к развитию заболевания.

Инструментами такого подхода являются существенная коррекция образа жизни, привычек и мотиваций, в том числе избегание употребления ПАВ, для сохранения максимально долгого удовлетворительного функционирования без развития заболевания. Недавно получены интересные зарубежные результаты при использовании подобного подхода [32].

Современные зарубежные исследования эффективности и дизайна профилактических программ в области аддиктологии, ориентированных на семьи [46; 52], также однозначно говорят о перспективности такого подхода.

Направление на консультирование дает лечащий врач пациента и/или руководитель психологического подразделения медицинского учреждения. Очевидно, что этап мотивационного консультирования членов семьи пациента является крайне важным – при его неудачном результате дальнейшие мероприятия становятся невозможными.

СЕМЕЙНОЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ: МЕТОДЫ

Анализ фенотипа

Изучение черт личности и характера, подробный анализ семейной отягощенности (в т.ч. и по психическим заболеваниям), прицельное фокусирование на периоде «детство–юность» с подробным изучением пубертатного периода с учетом пре- и постпубертатных особенностей. Оценка степени семейной отягощенности. По возможности – изучение психического состояния и наркологического статуса родственников.

Клинико-диагностическое обследование

Консультация у специалистов-наркологов, выявление признаков злоупотребления ПАВ, начала формирования или сформированной зависимости от ПАВ. Необходимы результаты клинико-биохимических анализов на содержание ПАВ в крови и моче.

Психологическое обследование

Консультация медицинского психолога, позволяющая выявить те или иные изменения психической сферы консультируемого лица, характерные для формирующейся зависимости (преморбидные особенности личности, акцентуации характера, личностные девиации, с которыми связан высокий риск формирования аддиктивных состояний). Желательно применение психометрических шкал и построение личностных профилей.

Наиболее общие фенотипические признаки высокого генетического риска: наличие 2 или более кровных родственников, страдающих наркологическими заболеваниями или прочими аддикциями (высокая степень семейной отягощенности); эмоциональная нестабильность, повышенная возбудимость, склонность к депрессиям; трудный пубертат с преобладанием психического инфантилизма; дефицит внимания; чувство неудовлетворенности; высокие показатели «поиска новизны» и импульсивности по психометрическим шкалам (например, по шкале Клонинджера TCI-125 или по Шкале импульсивности Баррата); доклинические проявления зависимости от ПАВ или других аддикций в раннем возрасте.

Анализ генотипа

Анализ генотипа происходит по результатам генотипирования ДНК и генопрофилирования по генам DA системы с оценкой уровня индивидуального генетического риска развития болезней зависимости от ПАВ [9]. Результаты генетического анализа носят конфиденциальный характер, не являются диагностическими и служат аргументом для консультирующего врача в работе по мотивации и привлечению контингента в профилактические программы.

Изучение эффектов средовых воздействий возможно при подробном анализе микросоциального окружения, семейных проблем, качества жизни. Применение

психометрических шкал и инструментов позволит получить количественные данные, отражающие реальную ситуацию.

СЕМЕЙНОЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ: ИНТЕРПРЕТАЦИЯ И ОПАСНОСТИ

Неверная интерпретация результатов консультирования, непонимание цели и задач консультирования или непрофессионализм персонала сами по себе или вместе взятые могут привести к негативным последствиям в виде:

- 1) стигматизации и самостигматизации на новом, уже «генетическом» уровне;
- 2) провокации личностных расстройств в результате неверного (непрофессионального) изложения или импульсивной интерпретации результата консультирования;
- 3) индукции внешних конфликтов в результате нарушения конфиденциальности и разглашения результата консультирования;
- 4) спекулятивного использования результатов консультирования в целях манипуляции как самим консультируемым, так и лицами, которым результат известен согласно информированному согласию.

СЕМЕЙНОЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ: ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ

СИСТЕМНОСТЬ: консультация является частью системы мероприятий и работает во взаимодействии со всеми звеньями учреждения: амбулатория, стационар, реабилитационные и консультативно-поликлинические отделения, лабораторный блок.

ДОБРОВОЛЬНОСТЬ: консультирование производится строго на добровольной основе.

ВРАЧЕБНАЯ ТАЙНА: результаты консультирования являются врачебной тайной.

СОТРУДНИЧЕСТВО: консультация работает в сотрудничестве с близкими консультируемого лица в общих интересах.

ОТКРЫТОСТЬ: консультация доступна для каждого, причин для отказа в консультировании нет.

Организационные модели работы консультирования в системе наркологической помощи могут быть различными и реализованы одновременно или быть ступенями развития профилактического направления на новом научном и организационно-методическом уровне:

- 1) консультация является независимым подразделением;
- 2) консультация работает на основе кооперации с другими подразделениями;
- 3) консультация является ядром консультативно-поликлинической и амбулаторной системы;
- 4) консультация ориентирована только на профилактику и взаимодействует с остальными подразделениями частично.

СЕМЕЙНОЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ: ВОЗМОЖНОСТИ РАЗВИТИЯ

В настоящее время не создано нормативно–правовой базы для работы семейной генетической консультации в наркологической практике и не разработан протокол консультирования. Очевидно, что решение этих вопросов возможно только после этапа пилотного внедрения СГК с анализом всех возникающих трудностей и проблем. Подобная работа может быть организована, например, в ННЦ наркологии с выбором второго центра (референсный центр) для объективной оценки результатов и минимизации рисков, связанных с особенностями одного из центров.

Профилактические программы для включения в них консультируемых лиц на сегодняшний день не разработаны и не внедрены. Разработка таких программ требует высокого уровня компетенций и глубокого понимания контингента, с которым будет вестись профилактическая работа на индивидуальной основе. Интересные результаты применения подобного подхода за рубежом [46; 52; 58] дают основания для продолжения работы в этом направлении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предлагаемый подход, в рамках которого «точкой входа» в профилактические программы становится семья пациента с аддиктивным расстройством, обеспечивает выполнение важнейших условий повышения эффективности профилактики, сформулированных в начале статьи:

1) **Фокус на профилактических программах для целевых групп со снижением уровня латентности.** Предлагаемый подход первично и изначально направлен на наиболее значимую целевую группу – детей и младших сестер/братьев пациента. Эта группа, с одной стороны, имеет наибольший уровень генетического риска развития наркологического заболевания, с другой стороны, живет в условиях измененной семейной структуры и нарушенных внутрисемейных отношений, испытывает постоянные и значительные стрессорные нагрузки различного уровня и интенсивности. В этой группе значительны и проявления социального домена этиологии и патогенеза заболевания на микроуровне (семья и ближайшее окружение) и на макроуровне за счет часто встречающихся социальных и финансовых проблем в семьях наркологических пациентов. Предлагаемый подход значительно снижает и уровень латентности за счет первичной фокусировки на целевой группе.

2) **Инструменты и схемы выявления групп высокого риска и получения доступа к ним.** Семейно-генетический подход дает простые и очевидные инструменты для выявления целевой группы высокого риска – достаточно привлечь к профилактическим программам младшее поколение членов семьи наркологического пациента. Доступ к ним довольно прост, развитие во многих наркологических учреждениях системы мероприятий по работе с семьями позволяет

адекватно и профессионально вовлечь целевую группу в процесс семейного генетического консультирования. Безусловно, требуется тонкая работа психологов и психотерапевтов по успешной мотивации «семейного» контингента.

3) **Комфортная «точка входа» в профилактические программы.** Предлагаемый подход способен обеспечить высокий уровень комфорта для контингента профилактических программ на основе семейного генетического консультирования. При разработке мотивационных программ необходимо учитывать все особенности младшего поколения семьи пациента, в том числе возраст, чтобы сделать максимально комфортным и ненавязчивым инициальный период таких программ. Очевидно, что психологическая основа таких мотивационных программ должна быть очень хорошо и профессионально проработана.

4) **Снижение возраста начала профилактики.** В рамках предлагаемого подхода возможно вовлечение в профилактические программы участников любого возраста, в том числе и дошкольного и раннего школьного возраста. За счет специфики подхода и максимальной доступности целевой группы, а также комфортных условий входа, резко повышается охват и степень вовлеченности контингента. Включение в профилактическую программу детей предполагает наличие в команде профессиональных детских психологов.

5) **Доступ к группе высокого риска без юридических и социальных ограничений.** Очевидно, что предлагаемый подход обеспечивает полное отсутствие юридических и социальных ограничений для групп высокого риска. Соблюдение этических принципов медицинского вмешательства и врачебной тайны гарантирует сохранение всех прав для участников профилактической программы.

Таким образом, оптимальным направлением развития профилактики как научно обоснованной системы управления рисками развития наркологических заболеваний может быть развитие семейного генетического консультирования, что позволит добиться оптимизации и реального повышения эффективности профилактических программ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохина И.П. Основные биологические механизмы болезней зависимости от психоактивных веществ. // Вопросы наркологии. – 2017. – № 2–3. – С. 15–41.
2. Анохина И.П., Арзуманов Ю.Л., Веретинская А.Г., Васильева Т.Н., Шамакина И.Ю., Колотыгина Р.Ф., Абакумова А.А. Диагностика генетической предрасположенности к зависимости от психоактивных веществ. // Проблемы диагностики и лечения алкоголизма и наркоманий : сборник научных трудов. – М., 2001. – С. 6–31.
3. Анохина И.П., Арзуманов Ю.Л., Кибитов А.О., Веретинская А.Г., Шамакина И.Ю. Организация кабинетов медико-генетического консультирования для выявления лиц с высоким риском наркологических заболеваний : пособие для врачей психиатров-наркологов. – М., 2004. – 24 с.
4. Брюн Е.А., Клименко Т.В., Кошкина Е.А., Аршинова В.В., Валькова У.В., Сирота Н.А., Ялтонская А.В., Агибалова Т.В., Кибитов А.О., Москаленко В.Д., Деменко Е.Г., Есакова А.П., Копоров С.Г.,

- Сафонцева С.В., Волков А.В. Медицинская профилактика наркологических заболеваний : клинические рекомендации. – М.: Нью Терра, 2015. – 154 с.
5. Гофман А.Г. Клиническая наркология. – М.: Миклош, 2003. – 76 с.
 6. Григорьева А.А. Анализ отечественных и зарубежных моделей профилактики употребления психоактивных веществ. // Вопросы наркологии. – 2018. – №1. – С. 122–137.
 7. Кибитов А.О. Возможности и перспективы фармакогенетических исследований в наркологии: профилактика, терапия, реабилитация. // Вопросы наркологии. – 2016. – №3. – С. 3–29.
 8. Кибитов А.О. Генетика наркологических заболеваний: клиничко–биологический феномен семейной отягощённости. // Наркология. – 2015. – №2. – С. 53–68.
 9. Кибитов А.О. ДНК–диагностика генетического риска развития наркологических заболеваний в рамках медико–генетического консультирования: основные принципы и опыт пилотного проекта. // Вопросы наркологии. – 2012. – №5. – С. 118–132.
 10. Кибитов А.О. Медико–генетическое консультирование в наркологии: принципы, задачи и перспективы. // Вопросы наркологии. – 2013. – №4. – С. 125–136.
 11. Кибитов А.О., Анохина И.П. Генетические основы этиологии и патогенеза болезней зависимости от психоактивных веществ. // Наркология. – 2016. – №6. – С. 84–104.
 12. Кибитов А.О., Чупрова Н.А. Генетическое единство алкоголизма и опийной наркомании: показатели семейной отягощённости. // Вопросы наркологии. – 2012. – №4. – С. 29–42.
 13. Кибитов А.О., Чупрова Н.А. Наследственный алкоголизм: количественная оценка траектории развития. // Наркология. – 2012. – №11. – С. 89–100.
 14. Кибитов А.О., Чупрова Н.А. Траектория развития зависимости от героина: роль семейной отягощённости. // Наркология. – 2013. – №3. – С. 38–48.
 15. Клименко Т.В., Корчагина Г.А., Габрильянц М.А., Целинский Б.П., Полесская М.М., Хмелева А.В. Научные исследования ННЦ наркологии в 2017 г.: профилактическая наркология. // Вопросы наркологии. – 2018. – №4. – С. 5–19.
 16. Корчагина Г.А., Фадеева Е.В. Оценка эффективности программ профилактики потребления психоактивных веществ. // Здравоохранение. – 2015. – №7. – С. 96–103.
 17. Николишин А.Е., Бродянский В.М., Чупрова Н.А., Соловьева М.Г., Кибитов А.О. Алкогольная зависимость у женщин: темп формирования, семейная отягощённость и генетический риск. // Вопросы наркологии. – 2017. – №11. – С. 32–48.
 18. Рыбакова Л.Н., Корчагина Г.А., Мирошниченко Е.Л. Организационные аспекты профилактики в системе наркологической помощи. // Вопросы наркологии. – 2013. – №1. – С. 73–80.
 19. Яковлев А.Н., Бродянский В.М., Щурина А.В., Ромашкин Р.А., Кибитов А.О. Прогноз употребления наркотиков подростками с аддиктивным поведением: черты характера и уровень генетического риска развития химической зависимости. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116. – №11–2. – С. 9–12.
 20. Яковлев А.Н., Витчинкина В.И., Пашкевич Н.В., Коростин М.И., Пажитных Д.В., Ткачев А.А. Подверженность микросоциальным факторам аддиктивного поведения у подростков в зависимости от уровня генетического риска наркологических заболеваний. // Вопросы психического здоровья детей и подростков. – 2017. – № 3. – С. 101–108.
 21. Яковлев А.Н., Витчинкина В.И., Пашкевич Н.В., Ткачев А.А., Коростин М.И. Особенности самоутверждения подростков с высоким генетическим риском наркологических заболеваний. // Вопросы наркологии. – 2017. – №12. – С. 105–115.
 22. Яковлев А.Н., Кибитов А.О., Пашкевич Н.В., Пажитных Д.В., Ткачев А.А., Воскобоева Е.Ю., Бродянский В.М., Чупрова Н.А., Мелькина О.Е. Влияние уровня генетического риска развития химической зависимости на прогноз употребления психоактивных веществ у подростков. // Наркология. – 2013. – №1. – С. 45–52.

23. Яковлев А.Н., Коростин М.И., Пажитных Д.В., Ткачев А.А., Пашкевич Н.В., Бродянский В.М., Чупрова Н.А., Щурина А.В. Сравнительный анализ уровня генетического риска развития болезней зависимости и психометрической шкалы ТС1–125 как маркеров потребления психоактивных веществ подростками. // Вопросы наркологии. – 2016. – №3. – С. 30–39.
24. Яковлев А.Н., Пашкевич Н.В., Бродянский В.М., Чупрова Н.А., Витчинкина В.И., Коростин М.И., Сулимов Г.Ю., Щурина А.В., Николишин А.Е. Поведенческие расстройства у подростков при различных уровнях генетического риска развития наркологических заболеваний. // Вопросы наркологии. – 2016. – №11–12. – С. 54–70.
25. Яковлев А.Н., Пашкевич Н.В., Пажитных Д.В., Ткачев А.А., Бродянский В.М., Чупрова Н.А., Щурина А.В., Ромашкин Р.А., Витчинкина В.И. Поиск генетических и психологических маркеров риска потребления наркотиков подростками с аддиктивным поведением в рамках первичной профилактики: предварительные результаты пилотного исследования в Липецке. // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2017. – №2. – С. 5–11.
26. Яковлев А.Н., Пашкевич Н.В., Пажитных Д.В., Ткачев А.А., Коростин М.И. Оценка прогностической значимости уровня генетического риска развития болезней зависимости у несовершеннолетних. // Вопросы наркологии. – 2012. – №6. – С. 54–61.
27. Alterman A.I. Patterns of familial alcoholism, alcoholism severity, and psychopathology. // J. Nerv. Ment. Dis. – 1988. – Vol. 176. – N3. – P. 167–175.
28. Bienvenu O.J., Davydow D.S., Kendler K.S. Psychiatric 'diseases' versus behavioral disorders and degree of genetic influence. // Psychol. Med. – 2011. – Vol. 41. – N1. – P. 33–40.
29. Brody G.H., Chen Y.F., Beach S.R. Differential susceptibility to prevention: GABAergic, dopaminergic, and multilocus effects. // J. Child. Psychol. Psychiatry. – 2013. – Vol. 54. – N8. – P. 863–871. – doi: 10.1111/jcpp.12042.
30. Brown S.A., Tate S.R., Vik P.W., Haas A.L., Aarons G.A. Modeling of alcohol use mediates the effect of family history of alcoholism on adolescent alcohol expectancies. // Exp. Clin. Psychopharmacol. – 1999. – Vol. 7. – N1. – P. 20–27.
31. Capone C., Wood M.D. Density of familial alcoholism and its effects on alcohol use and problems in college students. // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 2008. – Vol. 32. – N8. – P. 1451–1458.
32. Clarke T.K., Smith A.H., Gelernter J., Kranzler H.R., Farrer L.A., Hall L.S., Fernandez-Pujals A.M., Macintyre D.J., Smith B.H., Hocking L.J., Padmanabhan S., Hayward C., Thomson P.A., Porteous D.J., Deary I.J., Mcintosh A.M. Polygenic risk for alcohol dependence associates with alcohol consumption, cognitive function and social deprivation in a population-based cohort. // Addict. Biol. – 2016. – Vol. 21. – N2. – P. 469–480. –doi: 10.1111/adb.12245.
33. Cloninger C.R., Sigvardsson S., Gilligan S.B., von Knorring A.L., Reich T., Bohman M. Genetic heterogeneity and the classification of alcoholism. // Adv. Alcohol Subst. Abuse. – 1988. – Vol. 7. – N3-4. – P. 3–16.
34. Compton W.M., Cottler L.B., Ridenour T., Ben-Abdallah A., Spitznagel E.L. The specificity of family history of alcohol and drug abuse in cocaine abusers. // Am. J. Addict. – 2002. – Vol. 11. – N2. – P. 85–94.
35. Crum R.M., Harris E.L. Risk of alcoholism and parental history: gender differences and a possible reporting bias. // Genet. Epidemiol. – 1996. – Vol. 13. – N4. – P. 329–341.
36. Curry S.J., Krist A.H., Owens D.K., Barry M.J., Caughey A.B., Davidson K.W., Doubeni C.A., Epling J.W. Jr., Kemper A.R., Kubik M., Landefeld C.S., Mangione C.M., Silverstein M., Simon M.A., Tseng C.W., Wong J.B. Risk assessment for cardiovascular disease with nontraditional risk factors: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. // JAMA. – 2018. – Vol. 320. – N3. – P. 272–280. –doi: 10.1001/jama.2018.8359.
37. Dawson D.A., Harford T.C., Grant B.F. Family history as a predictor of alcohol dependence. // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 1992. – Vol. 16. – N3. – P. 572–575.

38. De Wit H., McCracken S.G. Ethanol self-administration in males with and without an alcoholic first-degree relative. // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1990. – Vol. 14. – N1. – P. 63–70.
39. Engel G.L. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. // *Science.* – 1977. – Vol. 196. – N4286. – P. 129–136.
40. Gorwood P. Contribution of genetics to the concept of risk status for alcohol dependence // *J. Soc. Biol.* – 2000. – Vol. 194. – N1. – P. 43–49.
41. Hale D.R., Fitzgerald-Yau N., Viner R.M. A systematic review of effective interventions for reducing multiple health risk behaviors in adolescence. // *Am. J. Public Health.* – 2014. – Vol. 104. – N5. – P. e19–41. – doi: 10.2105/AJPH.2014.301874.
42. Hall F.S., Drgonova J., Jain S., Uhl G.R. Implications of genome wide association studies for addiction: are our a priori assumptions all wrong? // *Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 140. – N3. – P. 267–279. – doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.07.006.
43. Hill S.Y., Yuan H. Familial density of alcoholism and onset of adolescent drinking. // *J. Stud. Alcohol.* – 1999. – Vol. 60. – N1. – P. 7–17.
44. Hodder R.K., Freund M., Bowman J., Wolfenden L., Campbell E. Dray J., Lecathelinais C., Oldmeadow C., Attia J., Wiggers J. Differential intervention effectiveness of a universal school-based resilience intervention in reducing adolescent substance use within student subgroups: exploratory assessment within a cluster-randomised controlled trial. // *BMJ Open.* – 2018. – Vol. 8. – N8. – e021047. – doi: 10.1136/bmjopen-2017-021047.
45. Johnson E.O., Pickens R.W. Familial transmission of alcoholism among nonalcoholics and mild, severe, and dyssocial subtypes of alcoholism. // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2001. – Vol. 25. – N5. – P. 661–666.
46. Kalb F.M., Vincent V., Herzog T., Austin J. Genetic counseling for alcohol addiction: assessing perceptions and potential utility in individuals with lived experience and their family members. // *J. Genet. Couns.* – 2017. – Vol. 26. – N5. – P. 963–970. – doi: 10.1007/s10897-017-0075-x.
47. Kendler K.S., Karkowski L.M., Neale M.C., Prescott C.A. Illicit psychoactive substance use, heavy use, abuse, and dependence in a US population-based sample of male twins. // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 57. – N3. – P. 261–269.
48. McCaul M.E., Turkkan J.S., Svikis D.S., Bigelow G.E. Familial density of alcoholism: effects on psychophysiological responses to ethanol. // *Alcohol.* – 1991. – Vol. 8. – N3. – P. 219–222.
49. McCaul M.E., Turkkan J.S., Svikis D.S., Bigelow G.E., Cromwell C.C. Alcohol and drug use by college males as a function of family alcoholism history. // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 1990. – Vol. 14. – N3. – P. 467–471.
50. Merikangas K.R., Avenevoli S. Implications of genetic epidemiology for the prevention of substance use disorders. // *Addict. Behav.* – 2000. – Vol. 25. – N6. – P. 807–820.
51. Merikangas K.R., Stolar M., Stevens D.E., Goulet J., Preisig M.A., Fenton B., Zhang H., O'Malley S.S., Rounsaville B.J. Familial transmission of substance use disorders. // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 55. – N11. – P. 973–979.
52. Newton N.C., Champion K.E., Slade T., Chapman C., Stapinski L., Koning I., Tonks Z., Teesson M. A systematic review of combined student- and parent-based programs to prevent alcohol and other drug use among adolescents. // *Drug. Alcohol. Rev.* – 2017. – Vol. 36. – N3. – P. 337–351. – doi: 10.1111/dar.12497.
53. Nurnberger J.I. Jr., Wiegand R., Bucholz K., O'Connor S., Meyer E.T., Reich T., Rice J., Schuckit M., King L., Petti T., Bierut L., Hinrichs A.L., Kuperman S., Hesselbrock V., Porjesz B. A family study of alcohol dependence: coaggregation of multiple disorders in relatives of alcohol-dependent probands. // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 61. – N12. – P. 1246–1256.

54. *Psaty B.M., Dekkers O.M., Cooper R.S.* Comparison of 2 treatment models: precision medicine and preventive medicine. // *JAMA*. – 2018. – Vol. 320. – N8. – P. 751–752. – doi: 10.1001/jama.2018.8377.
55. *Schuckit M., Li T.K., Cloninger C.R., Deitrich R.A.* Genetics of alcoholism. // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 1985. – Vol. 9. – N.6. – P. 475–492.
56. *Schuckit M.A., Tipp J.E., Smith T.L., Shapiro E., Hesselbrock V.M., Bucholz K.K., Reich T., Nurnberger J.I. Jr.* An evaluation of type A and B alcoholics. // *Addiction*. – 1995. – Vol. 90. – N9. – P. 1189–1203.
57. *Schuckit M.A., Smith T.L.* Correlates of unpredicted outcomes in sons of alcoholics and controls. // *J. Stud. Alcohol*. – 2001. – Vol. 62. – N4. – P. 477–485.
58. *Scott D.M., Nwulia E., Kwagyan J., Cain G., Marshall V.J., Kalu N., Ewing A., Taylor R.E.* Genetic testing for the susceptibility to alcohol dependence: interest and concerns in an African American population. // *Genet. Test. Mol. Biomarkers*. – 2014. – Vol. 18. – N8. – P. 538–545. – doi: 10.1089/gtmb.2013.0417.
59. *Smith J.W., Frawley P.J.* Alcoholism in relatives of primary cocaine-dependent patients. // *J. Subst Abuse. Treat.* – 1992. – Vol. 9. – N2. – P. 153–155.
60. *Spanagel R., Bartsch D., Brors B., Dahmen N., Deussing J., Eils R., Ende G., Gallinat J., Gebicke-Haerter P., Heinz A., Kiefer F., Jroger W., Mann K., Rietschel M., Sartorius A., Sommer W.H., Sprengel R., Walter H., Wichmann E., Wienker T., Wurst W., Zimmer A.* An integrated genome research network for studying the genetics of alcohol addiction. // *Addict. Biol.* – 2010. – Vol. 15. – N4. – P. 369–379.
61. *Stockings E., Hall W.D., Lynskey M., Morley K.I., Reavley N., Strang J., Patton G., Degenhardt L.* Prevention, early intervention, harm reduction, and treatment of substance use in young people. // *Lancet Psychiatry*. – 2016. – Vol. 3. – N3. – P. 280–296. – doi: 10.1016/S2215–0366(16)00002–X.
62. *Tambs K., Vaglum P.* Alcohol consumption in parents and offspring: a study of the family correlation structure in a general population. // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1990. – Vol. 82. – N2. – P. 145–151.
63. *Volicer L., Volicer B.J., D' Angelo N.* Assessment of genetic predisposition to alcoholism in male alcoholics. // *Alcohol. Alcohol.* – 1985. – Vol. 20. – N1. – P. 63–68.
64. *Warner L.A., White H.R., Johnson V.* Alcohol initiation experiences and family history of alcoholism as predictors of problem-drinking trajectories. // *J. Stud. Alcohol. Drugs*. – 2007. – Vol. 68. – N1. – P. 56–65.
65. *Wilens T.E., Biederman J., Bredin E., Hahesy A.L., Abrantes A., Neft D., Millstein R., Spencer T.J.* A family study of the high-risk children of opioid- and alcohol-dependent parents. // *Am. J. Addict.* – 2002. – Vol. 11. – N1. – P. 41–51.
66. *Włodarczyk O., Schwarze M., Rumpf H.J., Metzner F., Pawils S.* Protective mental health factors in children of parents with alcohol and drug use disorders: A systematic review. // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12. – N6. – e0179140. – doi: 10.1371/journal.pone.0179140.
67. *Worobec T.G., Turner W.M., O'Farrell T.J., Cutter H.S., Bayog R.D., Tsuang M.T.* Alcohol use by alcoholics with and without a history of parental alcoholism. // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1990. – Vol. 14. – N6. – P. 887–892.
68. *Yates W.R., Cadoret R.J., Troughton E., Stewart M.A.* An adoption study of DSM-III-R alcohol and drug dependence severity. // *Drug. Alcohol. Depend.* – 1996. – Vol. 41. – N1. – P. 9–15.
69. *Zhou Q., King K.M., Chassin L.* The roles of familial alcoholism and adolescent family harmony in young adults' substance dependence disorders: mediated and moderated relations. // *J. Abnorm. Psychol.* – 2006. – Vol. 115. – N2. – P. 320–331.

AN ADDICTION PATIENT'S FAMILY AS AN "ENTRANCE POINT" INTO TARGET PROGRAMS OF INDIVIDUAL MEDICAL PREVENTION FOR HIGH GENETIC RISK GROUPS

Kibitov A.O.

V. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology
National Scientific Research Centre on Addictions
3, Malyi Mogiltsevsky per., Moscow, 119002, Russia

In the context of modern personalized medicine and real translation of the basic research achievements into clinical practice, the most important trend is the development of preventive medical care, with an emphasis on prevention as an alternative to an ineffective therapeutic process. Genetic studies and approaches are relevant and in demand for the development and introduction into practice of modern effective low-threshold prevention programs in the field of addictology and addiction medicine as a whole. Preventive measures in addictology are considered as a risk management system based on genetic approaches and methods, that is, as a mechanism for deterring the realization of genetic risk in the form of disease manifestation.

A family of a patient with addictive disorders is considered an "entrance point" for participants (i.e. patient's children, younger sisters or brothers of any age), in the frame of family genetic counseling, into target prevention programs for a high genetic risk group, with a high level of personalization and an adequate individual approach. The proposed approach ensures the fulfillment of the most important conditions for optimizing and increasing the effectiveness of prevention, namely: 1) focus on prevention programs for target groups with a decrease in the level of latency; 2) using tools and patterns for identifying high-risk groups and gaining access to them; 3) comfortable «entrance point» into prevention programs; 4) decreasing the age of prevention onset; 5) access to high-risk groups without legal and social restrictions.

Keywords: *addiction medicine, prevention, alcohol, narcotic drugs, children and adolescents, genetics, patient's family, family loading.*