

СЕМЕЙНАЯ ОТЯГОЩЕННОСТЬ ПО НАРКОЛОГИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ: БИОЛОГИЧЕСКИЕ, ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

А.О. Кибитов

ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии» Минздрава РФ

Согласно результатам семейных и близнецовых исследований, вклад генетических факторов в этиологию и патогенез болезней зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) составляет в целом 40–70% [13, 23, 42], вид ПАВ влияет лишь на вариабельность генетического вклада: кокаин – 72%, алкоголь – 56%, седативные средства – 51%, каннабиноиды – 48%, психостимуляторы – 40% [13]. Генетические исследования болезней зависимости от ПАВ [1, 26, 37, 38] установили их принадлежность к обширному классу болезней с наследственным предрасположением мультифакториального характера и полигенной природы [2]. Для большинства таких заболеваний (бронхиальная астма, сахарный диабет и т.д.) выявлены наследственные формы со специфическим клиническим профилем или фенотипом: совокупностью клинических характеристик, связанных с наследственным фактором и находящихся под генетическим контролем. Обязательный признак наследственных форм – семейная отягощенность: наличие среди кровных родственников больного случаев этого же заболевания, своего рода «генетический груз», клиническое проявление предрасположения.

Наследственные формы болезней предрасположения являются наиболее тяжелыми, быстро прогрессирующими и «злокачественными», требуют ранней дифференцированной диагностики в целях эффективной, специфической и персонифицированной терапии [2].

Для пациентов с наследственными формами болезней предрасположения и высоким генетическим риском их развития имеются существенные ограничения в рамках биопсихосоциальной модели, направленные на сдерживание влияния предрасположенности: диета, образ жизни, климат и экология, выбор профессии и социальная активность в целом. Совокупность этих ограничений позволяет сдерживать или отсрочить манифестацию заболевания и добиться удовлетворительного качества жизни.

Очевидна необходимость подобного подхода к группе специфического генетического риска развития нарколологических заболеваний: детям и подросткам из отягощенных семей. Сдерживание проявлений предрасположенности, давления «генетического груза», например, в виде сознательного самостоятельного избегания употребления ПАВ, может стать оптимальным решением для снижения заболеваемости нарколологическими заболеваниями.

Целью настоящего обзора является анализ генетических, биологических и клинических характеристик семейной отягощенности по нарколологическим заболеваниям для прояснения ее «спектрального» популяционного характера и важнейшей этиопатогенетической роли. Представляется важным обосновать необходимость, возможность и продуктивность корректного количественного анализа семейной отягощенности для выявления элементов клинических фенотипов болезней зависимости от ПАВ, что даст возможность сформулировать на доказательной основе подходы к диагностике их наследственных форм.

Семейная отягощенность как генетический популяционный феномен

Доля взрослого населения, страдающего злоупотреблением или зависимостью от ПАВ значительна: и по данным медицинской статистики, и с учетом латентных случаев – 8–12% [3], по результатам популяционных исследований – не менее 10% для алкоголя и еще около 15% для других ПАВ (кроме табака) [19, 39], то есть в целом не менее 20% – максимальный показатель для заболеваний психической сферы. Доля больных нарколологическими заболеваниями в популяции стабильна [10, 13, 42] и практически не зависит от социально-экономических, культурных и природных факторов, хотя уровень потребления ПАВ поддается значительному социальному регулированию. Болезни зависимости от ПАВ имеют генетическую природу и существуют в популяции перма-

нентно, больные выявляются в каждом новом поколении и «рекрутируются» в первую очередь из семей с наркологической отягощенностью.

Алкоголизм – наиболее изученная форма болезней зависимости от ПАВ в клиническом, биологическом и генетическом аспектах. Популяционная нагрузка семейной отягощенностью по алкоголизму значительна: 10–20% для популяции в целом [42], 50–85% для больных алкоголизмом в США [23] и 60–70% для стационарных больных алкоголизмом и опийной наркоманией в РФ [4], что в десять раз выше, чем для здоровых лиц (7–8%) [29]. Столь мощное «генетическое давление» закономерно приводит к возрастанию уровня генетического риска как вероятности развития наркологических заболеваний, обусловленной только генетическими причинами, для лиц из отягощенных семей.

Предрасположенность носит характер популяционного «спектра» и имеется у всех индивидуумов в разной степени, от минимальной до максимальной, а уровень генетического риска пропорционален степени предрасположенности или тяжести «генетического груза». Генетический риск – врожденная вероятностная характеристика, а его реализация (переход вероятности в факт заболевания) происходит при совместном действии личностных и социальных факторов как «триггеров» или «модификаторов» риска в рамках мультифакториальной модели этиопатогенеза. Чем выше уровень генетического риска, тем «легче» и быстрее развивается заболевание при минимальном дополнительном воздействии, уровень «биологической» готовности будущего больного столь высок, что заболевание начинает свое развитие в совершенно «безопасных» для других индивидуумов условиях. Напротив, при невысоком уровне генетического риска требуется серьезное совместное воздействие «триггеров» и «модификаторов», развитие заболевания замедлено, а клиническая манифестация может быть столь поздней и малозаметной, что такие больные не попадают в поле зрения специалистов.

Многочисленные исследования показали ведущую роль генетических факторов при дополнительной, модифицирующей роли «средовых» влияний [31, 42]: наследуемость алкоголизма близка к верхнему пределу (0,44) при низкой культурной трансмиссии (передаче) [48], конкордантность по алкоголизму составляет 58% для монозиготных и 28% для дизиготных близнецов [42], близкие результаты получены для зависимости от опиатов и кокаина [53]. У родственников первой степени больных с зависимостью от ПАВ (опиаты, кокаин, каннабис, алкоголь) 8-кратно повышен риск этих заболеваний [38], у родственников больных алкоголизмом 2-кратно повышен риск развития зависимости как от алкоголя (28,8% и 14,4% у контроля), так и от любого другого ПАВ – кокаина, марихуаны, опиатов, седативных и стимулирующих препаратов (20,9% и 9,7%) [39]. Очевидно, что все болезни зависимости от ПАВ

представляют собой генетически единое заболевание и наследственные механизмы передачи риска их развития лишены специфичности. Так, у 25–50% больных алкоголизмом и у 34% больных кокаиновой наркоманией имеются родственники первой степени (отец, мать, родные братья или сестры), больные алкоголизмом [46], стационарные больные алкоголизмом и героиновой наркоманией идентичны по показателям семейной отягощенности: 67,1% и 59,1% больных имеют отягощенность (в основном по алкоголизму, лишь у 2% больных опийной наркоманией выявлены случаи наркомании в роду, братья и двоюродные братья), родительский алкоголизм встречается с одинаковой частотой: отец – 46,3% и 44,7%, мать – 4,8% и 7,1% [4].

Важно, что генетические факторы достоверно связаны с болезнями зависимости от ПАВ (алкоголь, героин, кокаин и марихуана) с высоким уровнем специфического риска (55%) и с коэффициентами наследования 62–79% [37], а социальные и средовые факторы имеют отношение лишь к употреблению ПАВ [31] и могут модифицировать уровень риска развития заболевания, но не прогнозировать его развитие. Однако, уровень такой модификации может быть значительным, вплоть до предотвращения развития заболевания, особенно в случае сознательного контроля самого индивидуума.

Семейная отягощенность: возможности оценки и количественного анализа

Семейная отягощенность признана значительным фактором риска развития алкоголизма [15, 17, 20, 43] и наркомании [38, 46, 53]. Однако не всегда отягощенные субъекты становятся больными и не все больные имеют семейную отягощенность [39], что предостерегает от понимания отягощенности как безусловной детерминанты развития заболевания.

Информация о семейной отягощенности часто искажается: анализ невозможен для сирот и воспитанников детских домов, и затруднен в семьях, где наркологические заболевания скрываются и замалчиваются (18% больных алкоголизмом и 4,4% больных опийной наркоманией не имеют сведений о своей семейной отягощенности) [4]. Методы сбора информации (анкетирование, интервью больных и их родственников) не всегда отражают реальное положение дел [41], пациенты предпочитают давать меньше информации о семье, чем здоровые лица [19], они сами и их родственники часто не признают заболевания за картиной бытового пьянства, либо наоборот, преувеличивают степень заболеваемости в семье [41].

Логично полагать, что семейная отягощенность как клиническое проявление предрасположенности также имеет «спектральный характер»: чем больше родственников в роду индивидуума имеют признаки наркологического заболевания, тем выше уровень предрасположенности и выше генетический риск

развития заболевания. У стационарных больных алкоголизмом и опийной наркоманией выявляется от 1 до 5 кровных родственников (n) с наркологическими проблемами: n=1: 41,5% и 35,4%; n=2: 17,7% и 16,3%; n=3: 6,4% и 6,5%; n=4: 1,4% и 0,5%; n=5: 0,2% и 0,5% [4]. Очевидно, что качественной оценки семейной отягощенности по дихотомической схеме (есть или нет) совершенно недостаточно. Подобная оценка не информативна в доказательных исследованиях [7] и плохо поддается анализу, а если за ней скрывается сложный «спектральный» признак с множеством вариантов проявления – семейная отягощенность, то результаты такого анализа будут заведомо ошибочны.

Более адекватно использование количественной характеристики – степени (плотности) отягощенности, которая опирается на анализ количества больных родственников и может объяснить значительную вариабельность связи отягощенности с клинической картиной и тяжестью заболевания [47]. Очевидно, что пациент с одним больным родственником, даже если это отец, отличается, например, от пациента с 4-мя больными в роду, кровными родственниками между собой. Родительский алкоголизм не имеет достоверных подтверждений как фактор клинического утяжеления заболевания и специфических влияний наследования по родительским линиям не обнаружено [8, 10]. Напротив, степень отягощенности как количественная оценка тяжести «генетического груза», является валидным параметром, его высокие значения связаны с высоким риском развития и прогнозируют формирование специфических «наследственных» клинических типов течения заболевания [5, 6, 28, 34].

Оценка степени отягощенности позволяет выявить лиц с наибольшим генетическим риском: показан стремительный рост риска развития алкогольной зависимости от +45% у лиц со средней до +167% у лиц с высокой степенью отягощенности [20]. Удобным, простым и адекватным способом ранжирования индивидуумов является представление о «средней» (1 больной в роду) и «высокой» (2 и более больных в роду) степени отягощенности. Среди больных алкоголизмом средняя и высокая степень отягощенности имеется у 41,5% и 25,7%, среди больных опийной наркоманией – у 35,4% и 23,7% [4]. Известна также балльная шкала степени (плотности) семейной отягощенности: 1 балл на больного родственника первой степени и 0,5 – на больного родственника второй степени, сумму баллов нормируют к общему числу известных родственников [10], однако учет всех родственников обследуемого часто невозможен в клинической и научной практике.

Биологические проявления семейной отягощенности и ее степени

Состояние высокого уровня предрасположенности можно описать как комплекс генетически детерминированных особенностей нейрохимических (пре-

жде 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.

Семейная отягощенность влияет на структуру и функции ЦНС: у подростков увеличен гиппокамп [25], снижен кортикальный процессинг, нарушена микроструктура и повышена активность проводящих путей между фронтальной корой и лимбической системой [45]. Сравнительный анализ выявил задержку развития когнитивной сферы (вербальный объем, задачи на внимание, зрительно-пространственные возможности), причем со временем вербальный объем постепенно достигает нормального уровня, а отставание в остальных функциях только нарастает [18] у подростков с высокой, но не со средней (отец – больной алкоголизмом) степенью отягощенности. Аналогично у взрослых мужчин наличие отягощенности высокой степени, но не отца-больного алкоголизмом, существенно изменяет психофизиологические реакции на алкоголь [34].

Семейную отягощенность связывают с выраженным ожиданием («предвкушением») положительного эмоционального эффекта алкоголя [49]. У здоровых мужчин с высокой степенью отягощенности методами нейровизуализации выявлены изменения системы «награды» мозга: врожденные нарушения функции префронтальной коры и вентрального стриатума [27], а также аномально высокая активация прилежащего ядра (n. accumbens) в ситуации предвкушения вознаграждения [11], что связывают с эмоциональным «ожиданием» эффекта ПАВ и высоким уровнем импульсивности. Другие личностные предикторы формирования зависимости – экстраверсия и поиск новизны также значимо связаны с семейной отягощенностью и ее степенью [24]. «Защитное» действие гармоничной семейной среды в период взросления ограничено высокой степенью отягощенности и, в этом случае, не предотвращает развития зависимости [54]: чем выше степень отягощенности, тем выше общий (мультифакториальный), а не только генетический риск. Таким образом, семейная отягощенность и ее степень выступают проявлениями биологического (генетического) фактора этиопатогенеза, влияют на функции ЦНС, психофизиологические показатели, черты личности и социальную сферу индивидуума, увеличивая генетический риск развития наркологических заболеваний.

Доклинические проявления семейной отягощенности

Алкоголь потребляется в популяции в рамках социальной нормы и давление «генетического» груза в виде семейной отягощенности проявляется уже на этапах первых проб и «социального» употребления алкоголя. В широкомасштабном популяционном

исследовании (32 447 чел.) Е.О. Johnson и соавт. [29] выявили популяционный «спектр» отягощенности и его связь с алкогольной зависимостью: степень отягощенности (отношение числа больных алкоголизмом к общему числу взрослых кровных родственников) пропорционально и значимо ($p < 0,001$) различается в ряду «здоровый – злоупотребление алкоголем – зависимость от алкоголя»: [7–13–25%] для мужчин и [8–18–33%] для женщин. Высокая степень отягощенности у взрослых в возрасте до 25 лет связана с ранним возрастом первых проб алкоголя и марихуаны; с повышенным уровнем потребления алкоголя, марихуаны, седативных препаратов и кокаина [16]. Факт наличия семейной отягощенности может рассматриваться как качественный монопризнак. Хотя у здоровых мужчин он не влияет на объемы и частоту употребления алкоголя [21, 44], однако анализ степени отягощенности показывает, что лица с высокой степенью отягощенности потребляют значительно большие объемы алкоголя, чем лица со средней степенью [10], а частота употребления ПАВ пропорциональна степени отягощенности: чем выше степень, тем чаще происходит употребление [35].

Семейная отягощенность у здоровых мужчин проявляется выраженной дисфорией, вне зависимости от употребления алкоголя, и существенным «возбуждением» после его приема [21, 44]. Анализ структуры мотивации употребления алкоголя выявил, что у больных алкоголизмом семейная отягощенность определяет «поднятие настроения» как основную мотивацию употребления алкоголя [52], и не связана с такими мотивациями, как «улучшение коммуникабельности, умственной деятельности» или «решение проблем в браке». Возможно, высокий генетический риск формирует некий «особый эффект» ПАВ, как «эмоционального лекарства», который существует еще до развития зависимости и становится важным механизмом ее поддержания. При этом у лиц с низким генетическим риском ПАВ не вызывают такого эффекта. Этим может объясняться появление уже в раннем подростковом возрасте различий в «предвкушении» действия алкоголя [15] и более высокая скорость становления его эйфорического эффекта у лиц с отягощенностью [44]. Через период первых проб алкоголя проходят практически все члены популяции, однако формирование заболевания начинается в этот период только у лиц с высоким генетическим риском, доля которых составляет 10–12% популяции [50].

Клинические проявления семейной отягощенности и ее степени

Имеется множество наблюдений влияния семейной отягощенности на клинику заболевания, не ограниченное только периодом манифестации [48, 51], однако попытки оценить наследуемость отдельных клинических показателей как «монопризнаков» вне концепции клинического фенотипа и без

количественного анализа привели к противоречивым результатам. Например, «раннее начало потребления алкоголя» оценивалось как семейный и наследуемый признак [36], однако, согласно другим данным, семейная отягощенность не влияет на возраст начала потребления алкоголя, который зависит от средовых факторов и не имеет генетического контроля [40]. Удалось показать, что ранний возраст манифестации заболевания наиболее важен и прогнозируется семейной отягощенностью по алкоголизму и ее степени [28], а симптомы утраты контроля и социальные последствия обусловлены влиянием окружающей среды [26], а генетическое влияние на эти проявления заболевания не прослеживается. Ряд исследований расширили данный вывод в отношении как легальных (никотин, кофеин), так и нелегальных ПАВ (опиаты, психостимуляторы, галлюциногены) [31].

Другой сравнительный подход связан с поиском комплекса отличительных черт «наследственного» («семейного» или «биологического») алкоголизма в сравнении с «социальным» или «реактивным» [10]. С. R. Cloninger [17] описывает тип 2 («биологический»): значительная выраженность семейной отягощенности, постоянный активный поиск алкоголя вследствие его выраженного «эйфорического» эффекта, раннее появление невозможности полного воздержания, преобладание антисоциальных черт личности. Т. F. Babor [14] выделяет близкий тип В («семейный»), хотя только около половины стационарных больных алкоголизмом этого типа имеют семейную отягощенность [43]: высокий уровень факторов риска детства, явная семейная отягощенность, раннее начало и тяжелое течение, часто полинаркомания в анамнезе, длительная терапевтическая история при более молодом среднем возрасте, выраженная психопатология, высокая терапевтическая резистентность и значительно худший прогноз. Были предложены близкие типологии для зависимости от других ПАВ [12], отмечается, что при накоплении в семье алкогольной наследственности увеличивается риск развития и темп формирования опийной наркомании [51].

Синтез двух подходов привел к появлению описательной характеристики сравнительного характера: «семейная» форма алкоголизма характеризуется более ранним началом, более быстрым и тяжелым течением по сравнению с «несемейной» формой. Под «ранним» началом понимается и раннее знакомство с ПАВ, и раннее начало злоупотребления, и раннее формирование алкогольного абстинентного синдрома (ААС) [30, 44, 48]. В отношении тяжести заболевания также имеется ряд трактовок: от тяжести ААС до социальных, личностных и криминальных последствий [22]. Ряд отечественных авторов [8, 9] делают акцент на ранний возраст начала злоупотребления, ускоренное (высокопрогредиентное) формирование зависимости и низкую стабильность

ремиссий, хотя по другим данным, семейная отягощенность не влияет на длительность и устойчивость ремиссии [32].

В рамках этих представлений клинические характеристики и семейная отягощенность рассматриваются отдельно, как простые монопризнаки, не проводится количественный анализ степени их проявления и взаимосвязи, не делается попыток выявления «референсных» значений клинических характеристик, которые могли бы служить ориентирами для дифференциальной диагностики наследственных форм. В то же время, очевидно, что именно выраженная генетическая предрасположенность у больных с «биологическим» («семейным») типом алкоголизма определяет специфику и отличительные черты клинической картины, в основе которых лежит некий «динамический» признак, связанный с понятием прогрессивности, но не являющийся его аналогом, особенно с учетом первичного психиатрического значения термина. Какие же клинические характеристики болезней зависимости от ПАВ правомерно использовать для выявления наследственных форм?

Траектория развития зависимости от ПАВ как модель клинического фенотипа

Многообразие клинических проявлений и отсутствие валидных критериев клинического фенотипа затрудняет идентификацию больных с наследственной зависимостью от ПАВ [43]. Фенотип в широком смысле, как внешнее проявление генотипа, является совокупностью связанных с наследственностью признаков, проявление которых определяется генетическими причинами. Для клинического фенотипа это

клинические характеристики (параметры) заболевания, диапазоны проявления которых достоверно зависят от семейной отягощенности и ее степени.

С точки зрения генетического контроля развития болезней зависимости от ПАВ, наиболее важен период с момента первых проб ПАВ до появления абстинентного синдрома. Продуктивным подходом может быть рассмотрение развития зависимости в этот период в виде динамического процесса или «траектории» с участием генетических факторов, которые формируют как «ожидание подкрепления», так и сниженную способность самостоятельного отказа от потребления ПАВ [33, 50]. Термин «траектория» как объект количественного анализа динамической модели сложного клинического процесса в системе генетических и клинических «координат», представляется наиболее подходящим, в том числе и для отделения от более сложного и качественного понятия «клинической динамики».

Траектория может быть описана количественно с помощью объективных клинических параметров (возрастных, динамических и категориальных) и диапазонов значений, которые эти параметры могут принимать (минимального, максимального и промежуточного). Если в результате доказательного анализа параметры и диапазоны их значений оказываются достоверно зависимы от семейной отягощенности и ее степени, то их правомерно считать элементами клинического фенотипа. Результаты такого подхода показали его эффективность и позволили выявить элементы клинических фенотипов алкоголизма [5] и опийной наркомании [6] (таблица). Значимые диапазоны значений клинических параметров, максимально зависи-

Элементы клинического фенотипа болезней зависимости от ПАВ

Параметр/единицы измерения	Значимость связи с семейной отягощенностью	Значимые диапазоны значений параметра
Алкоголизм		
Возраст знакомства с алкоголем (полных лет)	Высокая	[До 15] – [от 17]
Возраст начала систематического злоупотребления (полных лет)	Средняя	[До 20] – [20–30] – [от 30]
Возраст появления сформированного ААС (полных лет)	Низкая	[до 24]–[24–36]– [от 36]
Длительность периода между знакомством с алкоголем и началом систематического злоупотребления (годы)**	Очень высокая	[до 4] – [4–13]– [от 13]
Общая длительность периода развития ААС с момента знакомства с алкоголем (годы)	Средняя	[до 8] – [8–19]–[от 19]
Длительность терапевтической ремиссии (месяцы)	Средняя	[От 12] –[до 12]
Нормированная терапевтическая резистентность (баллы)	Средняя	[От 7]– Прочие
Ретроспективная самооценка уровня первичной алкогольной эйфории при первых приемах **	Высокая	[Нейтральная]–прочие [Негативная]–прочие
Опийная (героиновая) наркомания		
Возраст знакомства с первичным наркотиком (полных лет)	Средняя	[До 14]– Прочие
Возраст начала систематического злоупотребления основного наркотика (полных лет)	Средняя	[До 16]– Прочие
Возраст появления сформированного ОАС (полных лет)	Средняя	[До 16]– Прочие
Период поиска** (период между знакомством с алкоголем и началом употребления основного наркотика) (годы)	Высокая	[До 1] – Прочие
Нормированная терапевтическая резистентность (баллы)	Средняя, обратная	[До 5] – Прочие

Примечания: ** – параметры и их диапазоны, связанные со степенью семейной отягощенности.

мые от семейной отягощенности и, в особенности, от ее степени, могут служить предварительными «референтными» ориентирами для формулировки строгих критериев диагностики наследственных форм.

У больных алкоголизмом выявлена связь всех возрастных параметров с семейной отягощенностью, наиболее значимые (в порядке убывания значимости) следующие: возраст начала злоупотребления, возраст формирования ААС, возраст знакомства с алкоголем. Среди динамических параметров наиболее чувствительным к влиянию семейной отягощенности оказался параметр «Длительность периода между знакомством с алкоголем и началом систематического злоупотребления». Высокая степень отягощенности существенна при формировании ремиссий и негативной реакции на первые приемы алкоголя, что не мешает становлению и развитию зависимости в будущем. Период формирования ААС с момента начала систематического злоупотребления не имеет достоверных признаков зависимости от семейной отягощенности.

У больных опишной наркоманией связь с отягощенностью выявляется для ряда возрастных параме-

тров (возраст знакомства с первичным наркотиком, возраст начала систематического злоупотребления основным наркотиком, возраст появления сформированного опиоидного абстинентного синдрома – ОАС), а наиболее чувствительным к влиянию отягощенности и ее степени является параметр «период поиска наркотика» (длительность периода между первыми пробами алкоголя и первыми пробами наркотика), который отражает быстроту перехода от социально приемлемого употребления алкоголя к употреблению нелегальных ПАВ.

Таким образом, применение количественных методов оценки семейной отягощенности и траектории развития зависимости от ПАВ, а также анализ связи клинических параметров траектории с семейной отягощенностью и ее степенью на основе доказательного дизайна исследования, дают возможность выявления клинических фенотипов наследственных форм наркологических заболеваний для разработки строгих критериев их дифференцированной диагностики в целях ранней профилактики и эффективной, специфической и персонифицированной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохина И.П. Наследственная предрасположенность к злоупотреблению психоактивными веществами // Психиатрия и психофармакотерапия. 2001. № 3. С. 59–65.
2. Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов В.И. Медицинская генетика. М., 1984. 368 с.
3. Гофман А.Г. Клиническая наркология. М., 2003. 76 с.
4. Кибитов А.О., Чупрова Н.А. Генетическое единство алкоголизма и опиоидной наркомании: показатели семейной отягощенности // Вопросы наркологии. 2012. № 4. С. 29–42.
5. Кибитов А.О., Чупрова Н.А. Наследственный алкоголизм: количественная оценка траектории развития // Наркология. 2012. № 11. С. 89–100.
6. Кибитов А.О., Чупрова Н.А. Траектория развития зависимости от героина: роль семейной отягощенности // Наркология. 2013. № 3. С. 38–48.
7. Крупницкий Е.М., Борцов А.В. Парадигма доказательной медицины: принципы проведения клинических исследований в наркологии // Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2009. № 1. С. 4–11.
8. Лисковский О.В. Клинико-генетическое исследование больных алкоголизмом: попытка фармакогенетического подхода: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Тарту, 1981. 21 с.
9. Полтавец В.И. Наследственные и средовые факторы в возникновении алкоголизма: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Днепропетровск, 1987. 33 с.
10. Alterman A.I. Patterns of familial alcoholism, alcoholism severity, and psychopathology // J. Nerv. Ment. Dis. 1988. Vol. 176. P. 167–175.
11. Andrews M.M., Meda S.A., Thomas A.D., Potenza M.N., Krystal J.H., Worhunsky P., Stevens M.C., O'Malley S., Book G.A., Reynolds B., Pearlson G.D. Individuals family history positive for alcoholism show functional magnetic resonance imaging differences in reward sensitivity that are related to impulsivity factors // Biol. Psychiatry. 2011. Vol. 69. P. 675–683.
12. Basu D., Ball S.A., Feinn R., Gelernter J., Kranzler H.R. Typologies of drug dependence: comparative validity of a multivariate and four univariate models // Drug Alcohol Depend. 2004. Vol. 73. P. 289–300.
13. Bienvenu O.J., Davydow D.S., Kendler K.S. Psychiatric 'diseases' versus behavioral disorders and degree of genetic influence // Psychol. Med. 2011. Vol. 41. P. 33–40.
14. Brown J., Babor T.F., Litt M.D., Kranzler H.R. The type A / type B distinction. Subtyping alcoholics according to indicators of vulnerability and severity // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1994. Vol. 28. P. 23–33.
15. 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. P. 20–27.
16. 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, N 8. P. 1451–1458.
17. 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, N 3–4. P. 3–16.
18. Corral M., Holguín S.R., Cadaveira F. Neuropsychological characteristics of young children from high-density alcoholism families: a three-year follow-up // J. Stud. Alcohol. 2003. Vol. 64, N 2. P. 195–199.
19. Crum R.M., Harris E.L. Risk of alcoholism and parental history: gender differences and a possible reporting bias // Genet. Epidemiol. 1996. Vol. 13, N 4. P. 329–341.
20. Dawson D.A., Harford T.C., Grant B.F. Family history as a predictor of alcohol dependence // Alcohol Clin. Exp. Res. 1992. Vol. 16, N 3. P. 572–575.
21. 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, N 1. P. 63–70.
22. Feinn R., Gelernter J., Cubells J.F., Farrer L., Kranzler H.R. Sources of unreliability in the diagnosis of substance dependence // J. Stud. Alcohol. Drugs. 2009. Vol. 70, N 3. P. 475–481.
23. Goodwin D.W. Alcoholism and genetics. The sons of the fathers // Arch. Genet. Psychiatry. 1985. Vol. 42. P. 171–174.
24. Gruzza R.A., Cloninger C.R., Bucholz K.K., Constantino J.N., Schuckit M.I., Dick D.M., Bierut L.J. Novelty seeking as a moderator of familial risk for alcohol dependence // Alcohol Clin. Exp. Res. 2006. Vol. 30, N 7. P. 1176–1183.
25. Hanson K.L., Medina K.L., Nagel B.J., Spadoni A.D., Gorlick A., Tapert S.F. Hippocampal volumes in adolescents with and without a family history of alcoholism // Am. J. Drug. Alcohol Abuse. 2010. Vol. 36, N 3. P. 161–167.
26. Heath A.C., Whitfield J.B., Madden P.A., Bucholz K.K., Dinwiddie S.H., Slutske W.S., Bierut L.J., Statham D.B., Martin N.G. Towards a molecular epidemiology of alcohol dependence: analysing the interplay of genetic and environmental risk factors // Br. J. Psychiatry. 2001. Vol. 40. P. 33–40.
27. Heitzeg M.M., Nigg J.T., Yau W.Y., Zucker R.A., Zubieta J.K. Striatal dysfunction marks preexisting risk and medial prefrontal dysfunction is related to problem drinking in children of alcoholics // Biol. Psychiatry. 2010. Vol. 68, N 3. P. 287–295.
28. Hill S.Y., Shen S., Louters L., Locke J. Factors predicting the onset of adolescent drinking in families at high risk for developing alcoholism // Biol. Psychiatry. 2000. Vol. 48, N 4. P. 265–275.
29. 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, N 5. P. 661–666.

30. Kaufman J., Yang B.Z., Douglas-Palumberi H., Crouse-Artus M., Lipschitz D., Krystal J.H., Gelernter J. Genetic and environmental predictors of early alcohol use // *Biol. Psychiatry*. 2007. Vol. 61, N 11. P. 1228–1234.
31. 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, N 3. P. 261–269.
32. Knop J., Penick E.C., Nickel E.J., Mednick S.A., Jensen P., Manzardo A.M., Gabrielli W.F. Paternal alcoholism predicts the occurrence but not the remission of alcoholic drinking: a 40-year follow-up // *Acta Psychiatr. Scand.* 2007. Vol. 116, N 5. P. 386–393.
33. Le Foll B., Gallo A., Le Strat Y., Lu L., Gorwood P. Genetics of dopamine receptors and drug addiction: a comprehensive review // *Behav. Pharmacol.* 2009. Vol. 20, N 1. P. 1–17.
34. 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, N 3. P. 219–222.
35. 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, N 3. P. 467–471.
36. McGue M., Iacono W.G., LeGrand L.N., Elkins I. Origins and consequences of age at first drink. II. Familial risk and heritability // *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2001. Vol. 25, N 8. P. 1166–1173.
37. Merikangas K.R., Avenevoli S. Implications of genetic epidemiology for the prevention of substance use disorders // *Addict. Behav.* 2000. Vol. 25, N 6. P. 807–820.
38. 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, N 11. P. 973–979.
39. 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, N 12. P. 1246–1256.
40. Pandina R.J., Johnson V. Familial drinking history as a predictor of alcohol and drug consumption among adolescent children // *J. Stud. Alcohol*. 1989. Vol. 50, N 3. P. 245–253.
41. Rice J.P., Reich T., Bucholz K.K., Neuman R.J., Fishman R., Rochberg N., Hesselbrock V.M., Nurnberger J.I. Jr., Schuckit M.A., Begleiter H. Comparison of direct interview and family history diagnoses of alcohol dependence // *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1995. Vol. 19, N 4. P. 1018–1023.
42. 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.
43. 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, N 9. P. 1189–1203.
44. Schuckit M.A., Smith T.L. Correlates of unpredicted outcomes in sons of alcoholics and controls // *J. Stud. Alcohol*. 2001. Vol. 62, N 4. P. 477–485.
45. Silveri M.M., Rogowska J., McCaffrey A., Yurgelun-Todd D.A. Adolescents at risk for alcohol abuse demonstrate altered frontal lobe activation during stroop performance // *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2011. Vol. 35, N 2. P. 218–228.
46. Smith J.W., Frawley P.J. Alcoholism in relatives of primary cocaine-dependent patients // *J. Subst. Abuse Treat.* 1992. Vol. 9, N 2. P. 153–155.
47. Stoltenberg S.F., Mudd S.A., Blow F.C., Hill E.M. Evaluating measures of family history of alcoholism: density versus dichotomy // *Addiction*. 1998. Vol. 93, N 10. P. 1511–1520.
48. 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, N 2. P. 145–151.
49. Van Voorst W.A., Quirk S.W. Are relations between parental history of alcohol problems and changes in drinking moderated by positive expectancies? // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2003. Vol. 27, N 1. P. 25–30.
50. 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, N 1. P. 56–65.
51. Weiss R.D., Mirin S.M., Griffin M.L., Michael J.L. A comparison of alcoholic and nonalcoholic drug abusers // *J. Stud. Alcohol*. 1988. Vol. 49, N 6. P. 510–515.
52. 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, N 6. P. 887–892.
53. 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, N 1. P. 9–15.
54. 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, N 2. P. 320–331.

СЕМЕЙНАЯ ОТЯГОЩЕННОСТЬ ПО НАРКОЛОГИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ: БИОЛОГИЧЕСКИЕ, ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

А.О. Кибитов

Аналитический обзор посвящен анализу генетических, биологических и клинических характеристик семейной отягощенности по нарколоическим заболеваниям. Семейная отягощенность и ее количественная оценка – степень отягощенности, выступают проявлениями генетического фактора этиопатогенеза, влияют на функции ЦНС, психофизиологические показатели, черты личности и социальную сферу индивидуума. В результате этих влияний увеличивается генетический риск развития и формируются специфические клинические характеристики течения нарколоических заболеваний. Методы количественной оценки семейной отягощенности адекватно отражают «спектральный» характер предрасположенности, влияние «тяжести генетического груза» на

риск формирования болезней зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) и позволяют выявить лиц с наибольшим генетическим риском их развития. Обосновывается необходимость, возможность и продуктивность корректного количественного анализа семейной отягощенности для выявления элементов клинических фенотипов болезней зависимости от ПАВ как клинических параметров их развития, находящихся под генетическим контролем, что даст возможность сформулировать на доказательной основе подходы к диагностике наследственных форм нарколоических заболеваний.

Ключевые слова: наркология, наследственность, генетика, семейная отягощенность, алкогольная зависимость, наркотическая зависимость.

FAMILIAL VULNERABILITY FOR ADDICTIONS: BIOLOGICAL, GENETIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS

A.O. Kibitov

This review of literature offers an analysis of genetic, biological and clinical characteristics of familial vulnerability for substance use disorders. Familial vulnerability and the degree of this vulnerability happen to be manifestations of the genetic factor of etiopathogenesis; they affect the CNS function, psychophysiological characteristics, personality traits and social sphere of the person. As a result, genetic risks for substance abuse increase, along with development of specific clinical characteristics of the course of addiction disorders. The methods for quantitative evaluation of familial vulnerability seem to provide an adequate reflection of a 'spectrum'

of predispositions and the effect of 'severity of genetic burden' on the risk for development of substance use disorders and help to identify those with highest genetic risk. The author emphasizes the perspectives of quantitative analysis of familial vulnerability for identifying the elements of clinical phenotypes for substance disorders. This method could provide an evidence-based approach towards diagnosis of hereditary forms of substance use disorders.

Key words: narcology, heredity, genetics, familial vulnerability, alcohol addiction, drug addiction.

Кибитов Александр Олегович – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией молекулярной генетики ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии» Минздрава РФ; e-mail: druggen@mail.ru