

Влияние фактора семейной отягощенности алкоголизмом и величины ее плотности на возрастные, динамические и качественные параметры формирования зависимости от алкоголя: опыт системного исследования

КИБИТОВ А.О.

к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики; druggen@mail.ru

ВОСКОБОВА Е.Ю.

к.м.н., в.н.с. лаборатории молекулярной генетики

БРОДЯНСКИЙ В.М.

к.б.н., в.н.с. лаборатории молекулярной генетики

ЧУПРОВА Н.А.

н.с. лаборатории молекулярной генетики

СМИРНОВА Е.В.

н.с. лаборатории молекулярной генетики

ФГУ Национальный научный центр наркологии Минздравсоцразвития, Москва.

119002, Москва, М.Могильцевский пер., 3, тел.: (499)241-06-03

Мультифакториальный характер этиопатогенеза болезней зависимости предполагает сложное взаимодействие генетических факторов в виде наследственной предрасположенности и факторов среды. Клинические проявления зависимости от ПАВ выступают в качестве сложного фенотипа (фенотипа зависимости), определяемого многовариантным взаимодействием системы генов (генотипическим профилем зависимости). Понятие «фенотип» предполагает использование в качестве фенотипических элементов лишь те клинические параметры, связь которых с наследственностью доказана и характер их проявления определяется в первую очередь наследственными причинами, что дает основания в дальнейшем уверенно использовать их в молекулярно-генетических и фармакогенетических исследованиях для корректного построения клинических фенотипов зависимости от ПАВ. Целью настоящего исследования стало изучение влияния семейной отягощенности и ее плотности на возрастные, динамические и качественные параметры развития и течения зависимости от алкоголя. В исследовании, проведенном на 548 стационарных пациентах клиники ННЦ наркологии, было показано, что наиболее чувствительным к влиянию семейной отягощенности среди динамических параметров заболевания оказался параметр скорость злоупотребления (период между знакомством с алкоголем и началом систематического злоупотребления алкоголем). Скорость формирования ААС (период между началом систематического злоупотребления и выявлением сформированного ААС) не зависит от семейной отягощенности и ее плотности. Высокая плотность отягощенности существенна при формировании длительных ремиссий и негативной реакции на первые приемы алкоголя, что не мешает становлению и развитию зависимости от него в будущем. Полученные данные могут быть использованы в дальнейших молекулярно-генетических и фармакогенетических исследованиях для построения специфических клинических фенотипов зависимости от алкоголя.

Ключевые слова: алкоголизм, семейная отягощенность, клинический фенотип

Введение

По современным представлениям, зависимость от ПАВ выступает ключевым признаком любого наркологического заболевания, стержневым патогенетическим феноменом, вокруг которого формируются прочие проявления заболевания [10, 12, 13]. С клинической точки зрения, зависимость проявляется в виде патологического влечения к ПАВ [2, 14]. Проблема зависимости от ПАВ изучается достаточно давно, однако механизмы, посредством которых ПАВ вызывают зависимость, а также генетические факторы, определяющие подверженность зависимости, остаются непонятыми.

Данные медицинской статистики [1] показывают, что лишь у определенной части потребляющих ПАВ

развивается зависимость, иными словами, потребление ПАВ является необходимым, но не достаточным условием возникновения зависимости, большое значение имеют индивидуальные биологические, а также личностные и социальные особенности. Экспериментальный подход также выявил наличие в популяции животных групп с противоположным отношением к алкоголю в условиях свободного выбора: только часть животных явно предпочитала алкоголь и усиленно потребляла его, другая же — отвергала алкоголь и потребляла воду [3].

В литературе широко обсуждается значительная роль наследственных факторов в патогенезе зависимости от ПАВ, в частности от алкоголя, в виде биологической врожденной предрасположенности к раз-

витию алкогольной зависимости [3—5, 17, 20, 32, 54]. Данные классической генетики, в особенности результаты семейных исследований и близнецового метода [19, 21, 28, 31], убедительно показывают, что риск заболевания значительно повышается при наличии в роду больных алкоголизмом: у таких пациентов часто, хотя и не всегда, зависимость формируется стремительно и в раннем возрасте [22, 30, 55].

Все это позволяет говорить о существовании биологической предрасположенности к развитию зависимости от ПАВ, которая носит врожденный характер и закреплена генетически. С биологической точки зрения, врожденная предрасположенность понимается как комплекс генетически детерминированных особенностей нейрохимических систем мозга, благодаря которым при злоупотреблении ПАВ состояние зависимости развивается очень быстро и протекает злокачественно [6]. Исследованиями на животных «чистых» линий, селекционный отбор которых велся с учетом их противоположных реакций на алкоголь, установлены значительные врожденные особенности функционирования ряда нейрохимических систем у этих животных [6, 26, 27, 38].

Согласно современным представлениям медицинской генетики [8], зависимость от ПАВ относят к обширному классу болезней с наследственным предрасположением, для которых характерны прогрессивность течения, ремиттирующий характер и нарастание тяжести симптоматики с возрастом больного. Все эти черты, как известно, характерны для болезней зависимости от ПАВ. Мультифакториальный характер этиопатогенеза болезней зависимости предполагает сложное взаимодействие генетических факторов в виде наследственной предрасположенности и факторов среды, микро- и макросоциального окружения больного, а также определенных черт личности, которые также можно рассматривать как косвенные проявления биологической конституции индивидуума, возможно, нейроэндокринного генеза. Тип наследования предрасположенности к наркологическим заболеваниям относят к олиго- либо полигенному типу, предполагающему вовлеченность небольшого либо значительного числа генов соответственно и не подчиняющегося классическим менделевским принципам.

Зависимость от ПАВ формируется у больных по-разному и с неодинаковой скоростью: от быстрого злокачественного течения до столь медленного, что часто трудно провести четкую границу между периодом злоупотребления алкоголем и наступлением собственно заболевания [11]. Разнообразие клинических форм алкоголизма, вероятно, различимых и патогенетически [34], дает основание предполагать «полигенность» наследования в более широком смысле, когда близкая клиническая картина может быть сформиро-

вана особенностями разных генов или их сочетаний, каждое из которых обуславливает особые клинические нюансы при сохранении единого стержня — зависимости от алкоголя.

Клиническими проявлениями врожденной предрасположенности считаются раннее начало и тяжелое течение заболевания в сочетании с высокой прогрессивностью [7, 9, 15, 18, 21, 22, 24, 33, 35]. Некоторые классификации называют такой тип алкоголизма *биологическим*, или *истинным*, в отличие от *социального*, или *приобретенного* [16, 18, 19, 37, 42]. Многие из таких больных, но далеко не все, имеют семейную отягощенность в виде наличия больных алкоголизмом среди кровных родственников.

Наследственная отягощенность является наиболее зримым, клинически доступным и анамнестически выявляемым фактором, заставляющим предполагать наличие биологической (генетической) предрасположенности у больного, и признана значительным фактором риска развития алкоголизма [31, 52, 53]. Однако известно, что семейная отягощенность алкоголизмом далеко не всегда предопределяет развитие алкоголизма [29, 39] и, наоборот, не все больные имеют семейную отягощенность [5, 36, 43, 50]. В общем, по данным разных исследователей, около 35—40% больных алкоголизмом имеют семейную отягощенность [23, 45].

Синтез данных «наследственного» подхода и клинического анализа привел к выявлению определенных закономерностей, подтверждаемых многими исследованиями [7, 25, 29, 41, 46]: «семейная» форма алкоголизма характеризуется более ранним началом, чем «несемейная»; манифестация заболевания приходится на ранний возраст; течение «семейной» формы более быстрое (высокопрогрессивное) и более тяжелое по сравнению с «несемейной» формой.

«Семейный» алкоголизм как форма болезни с ярко выраженной наследственной компонентой характеризуется клинически ранним возрастом манифестации и высокой прогрессивностью. Однако так и не удалось доказать прямую связь между этой формой болезни и собственно семейной отягощенностью по алкоголизму [22, 40]. Таким образом, сохраняется значительный разрыв между констатацией факта семейной отягощенности пациента и выявлением специфических клинических вариантов течения заболевания, условно относящихся к наследственной или биологической форме алкоголизма.

На наш взгляд, имеет значение не только формальный факт наличия отягощенности, но и ее количественная оценка — *плотность отягощенности* (количество случаев наркологических заболеваний в семье пациента). Сравнение результатов многочисленных работ по этой теме показало, что особое зна-

чение имеет способ определения степени семейной отягощенности. Наиболее приемлемым можно считать обоснованный отказ от традиционной дихотомии по типу «есть отягощенность или нет» в пользу понятия «плотности отягощенности» [51]. Вероятно, наиболее важным источником ошибок при классификации пациентов является тот факт, что подобное дихотомическое разделение или представление о семейной истории как о монопризнаке порождает многочисленные разночтения, невозможность сравнения результатов, а часто и прямые ошибки при классификации выборок больных.

Более верным и адекватно отражающим реальную ситуацию следует признать представление о «плотности» семейной отягощенности, или «степени отягощенности». Клинический анализ выявляет широкий спектр плотности отягощенности у наркологических больных — от одного до девяти больных в семье. Очевидно, что пациент с одним больным родственником в третьем поколении значимо отличается от другого, в роду у которого четверо больных кровных родственников. Показано, что количество родственников-алкоголиков в семье («плотность алкоголизма») служит наиболее значимым предвестником развития алкоголизма, в том числе раннего [33].

Клинические проявления зависимости от ПАВ выступают в качестве сложного фенотипа (фенотипа зависимости), определяемого многовариантным взаимодействием системы генов (генотипическим профилем зависимости). В отличие от наследственных соматических заболеваний, где возможно, хотя и в ограниченном объеме, формирование фенотипа с помощью клинко-биохимических и других инструментальных методик, для заболеваний психической сферы подобный подход невозможен на современном уровне развития биомедицины. Корректное построение клинического фенотипа зависимости от ПАВ возможно на базе фармакогенетического подхода, особенно в случае алкоголизма в силу широкого распространения в популяции неаддиктивного потребления алкоголя. С фармакогенетических позиций зависимость от алкоголя можно описать как своеобразную, патологическую реакцию организма, прежде всего нервной системы, на осознанное, регулируемое индивидом самостоятельно употребление фармакологического агента — алкоголя. Через этап знакомства с алкоголем в популяционно детерминируемых возрасте и обстоятельствах проходят все члены популяции, но лишь часть из них становится больными. В этом аспекте наибольший интерес, с точки зрения генетики алкоголизма и генетического контроля становления феномена зависимости от ПАВ, представляет собой период с момента знакомства с алкоголем до появления сформированного ААС. Понятие *фенотип* пред-

полагает использование в качестве фенотипических элементов, или признаков, лишь те, связь которых с наследственностью доказана и характер их проявления определяется в первую очередь наследственными причинами.

Целью настоящего исследования стало изучение влияния семейной отягощенности и ее плотности на возрастные, динамические и качественные параметры развития и становления зависимости от алкоголя. Согласно нашей гипотезе, выявление достоверной взаимосвязи между тем или иным значением клинического параметра и семейной отягощенностью дает основания считать этот параметр элементом фенотипа зависимости. Если удастся также показать связь плотности отягощенности с этим элементом, то такой элемент можно будет считать патогенетически значимым и в дальнейшем уверенно использовать его в молекулярно-генетических и фармакогенетических исследованиях для корректного построения клинических фенотипов зависимости от ПАВ.

Пациенты и методы исследования

В исследовании принимали участие 548 стационарных пациентов клиники ННЦ наркологии, мужского пола, славянской этнической принадлежности, не родственные между собой, с диагнозом *зависимость от алкоголя 2—3-й стадии* (F-10.2 по МКБ-10), средний возраст — $42,5 \pm 6,2$ года. Пациенты с верифицированной психопатологией (шизофрения, депрессивные расстройства, суицидальные попытки) были исключены из исследования. Анализ семейной отягощенности и ее плотности проводили в процессе опроса больного и его родственников, а также по данным анамнеза. По результатам анализа устанавливали наличие отягощенности (FH) либо ее отсутствие (FH0), а среди отягощенных больных — плотность отягощенности: средняя — хотя бы один кровный родственник с наркологической патологией (FH1), высокая — 2 кровных родственника и более (FH2). Распределение больных по плотности семейной отягощенности представлено в табл. 1. У небольшой части пациентов не удалось получить достоверных сведений о семейной отягощенности (группа НД) и они были исключены из дальнейшего анализа. Количественные характеристики групп и их описание приведены в табл. 2.

Клинические параметры

В целях выявления и сопоставления клинических фенотипов зависимости от алкоголя нами была разработана система формализованных клинических параметров, характеризующих динамику развития зависимости (возрастные и динамические параметры), уровень первичного влечения к алкоголю, качество тера-

КЛИНИЧЕСКАЯ НАРКОЛОГИЯ

печетических ремиссии, резистентность к стандартной терапии (качественные параметры). Характеристика клинических параметров приведена в табл. 3.

При разработке параметров период развития зависимости рассматривался как простой динамический процесс, характеризующийся поступательным движением с критическими точками, по достижении которых течение заболевания изменяет свою скорость. В качестве финальной точки, когда формирование зависимости завершено, мы использовали момент выявления сформированного ААС. Ряд качественных параметров позволяет оценить некоторые другие аспекты развития зависимости, кроме динамических и возрастных. Некоторые клинические аспекты остались за рамками нашего рассмотрения в силу их скорее «метаболического» либо «токсикологического» происхождения, вряд ли имеющего отношение к фармакогенетике этиопатогенеза зависимости: первичная и измененная в процес-

се развития зависимости толерантность, тип потребления алкоголя, характер и периодичность запоев, а также тяжесть синдрома отмены.

Основные требования к параметрам:

1. Максимальная объективность (данные для установления значения параметра легко доступны в стандартной истории болезни наркологического больного либо могут быть получены в ходе беседы с пациентом и не зависят от индивидуальной врачебной оценки);

2. Возможность численного выражения либо простого подразделения на категории;

3. Максимальная простота при расчете и оценке значений параметров;

4. Возможность описания максимально полного клинического континуума развития зависимости от ПАВ по совокупности клинических параметров и диапазонов их значений.

Таблица 1

Распределение плотности семейной отягощенности в общем массиве больных алкоголизмом

Когорта больных алкоголизмом		FN0	FN	Подгруппы группы FN		НД
				FN1	FN2	
Количество больных	548	164	335	207	128	49
Доля в общей группе		29,9%	61,1%	37,8%	23,4%	18%
Доля в группе с известной семейной историей (N = 499)		32,9%	67,1%	41,5%	25,7%	—

Таблица 2

Распределение пациентов на группы по наличию семейной отягощенности и по ее плотности

Код группы	Описание	Плотность отягощенности
FN0	Нет отягощенности	
FN	Есть отягощенность	
В составе группы FN		
FN1	Один кровный родственник, страдающий алкоголизмом	Средняя плотность
FN2	Два и более кровных родственника, страдающих алкоголизмом	Высокая плотность
НД	Нет данных об отягощенности	—

Таблица 3

Формирование диапазонов значений клинических параметров по методу квартилей (N = 548)

Параметр	Min.	Max.	Среднее	SD	Медиана	Мода	Квартили	
							25%	75%
Возраст знакомства (полных лет)	5	28	16,16	2,43	16,0	16,0	15	17
Возраст начала злоупотребления (полных лет)	14	60	25,57	7,73	23	22	20	30
Возраст ААС (полных лет)	15	72	31,42	9,11	30	30	24	36
Скорость злоупотребления (лет)	0	44	9,41	7,07	7	5	4	13
Скорость ААС1 (лет)	0	37	5,85	5,74	5	1	2	8
Скорость ААС2 (лет)	1	52	15,26	8,6	14	9	9	19,8
Резистентность (баллы)	0,85	42,86	5,89	5,30	4,20	2,70	2,59	7,14
Ремиссия (n = 247) (месяцы)	0	72	8,28	9,61	6	12	2	12

Возрастные параметры — возраст больного при достижении критических точек развития зависимости: знакомство с алкоголем, начало систематического злоупотребления алкоголем, появление сформированного синдрома отмены (ААС).

Динамические параметры — длительность критических периодов в развитии зависимости: период от знакомства с алкоголем до начала систематического злоупотребления (скорость злоупотребления), период от начала систематического злоупотребления до появления сформированного ААС (скорость ААС1), период от знакомства с ПАВ до появления сформированного ААС (общая скорость ААС, скорость ААС2).

Качественные параметры

Длительность ремиссии — средняя длительность терапевтической ремиссии. Расчет производился в отдельной выборке больных (далее — выборка РЕЦИДИВ), для которых текущая госпитализация (на момент исследования) не была первой и/или которые получали специализированную наркологическую помощь амбулаторно. Спонтанные ремиссии не принимались в расчет в силу ненадежности данных либо их возникновения по не зависящим от больного причинам (лишение свободы, тяжелые операционные вмешательства и пр.).

Резистентность (нормированная терапевтическая резистентность) — условная оценка (в баллах) устойчивости (резистентности) больного к стандартной терапии, получаемой в наркологическом стационаре либо амбулаторно. Является косвенной характеристикой тяжести течения и эффективности терапии. Рассчитывалась как сумма количества госпитализаций (включая текущую) данного пациента и половина от количества амбулаторных обращений (для снижения удельного веса амбулаторной терапии), нормированная к возрасту больного на момент исследования. Процедура нормирования позволяет провести оценку резистентности независимо от динамики развития зависимости у пациента.

Эйфория (уровень первичной алкогольной эйфории) — условная оценка эйфорического эффекта алкоголя при первых приемах. Косвенная характеристика уровня первичного влечения к ПАВ. С учетом того, что оценка основывается только на словах больного и значительном сроке, прошедшем с момента первого знакомства, возможны как неточности или наложение позднейших эмоциональных оценок, так и, наоборот, удастся разделить больных по уровню эмоционального следа в памяти. По нашим данным, больные с разными оценками первичной эйфории значительно различаются клинически, что поднимает качество такой оценки.

Диапазоны значений клинических параметров

Для каждого параметра (за исключением параметра «эйфория», который исходно является категориальным) мы рассматривали три численных диапазона значений: минимальное, среднее и максимальное, основываясь на положениях генетики количественных признаков об измененной норме реакции. Для установления этих диапазонов мы проанализировали распределение каждого из параметров в общем массиве пациентов (без учета данных о семейной отягощенности) и методом квартилей выявили диапазон клинических значений каждого параметра, соответствующий: минимальной выраженности признака (нижний квартиль — 25%), максимальной выраженности (верхний квартиль — 75%) и промежуточной выраженности (остальные значения). Диапазоны значений клинических параметров и их характеристика приведены в табл. 4. Меньшие значения квантилей мы не применяли из-за допущения возможных неточностей при сборе информации. При формировании групп пациентов (фенотипических клинических групп — феногрупп) значения самих квартилей включались в среднюю (промежуточную) группу для дополнительной страховки от неточностей в сборе данных.

Статистическая обработка

В качестве анализируемых показателей использовали частоты встречаемости больных с различной плотностью семейной отягощенности алкоголизмом в феногруппах, сформированных по диапазонам значений клинических параметров. Для статистического анализа результатов использовался расчет χ^2 с доверительным интервалом 5%, позволяющий оценить различия частоты признака в генеральных совокупностях по частотам признака в ограниченных выборках. При анализе частот применялся метод иерархической агломеративной кластеризации частот, позволяющий выделить группы генотипов с максимально сходными частотами (кластеры).

Используется пошаговый алгоритм кластеризации в пространстве расстояний статистики χ^2 . На первом шаге все феногруппы представляют собой отдельные кластеры. На каждом следующем шаге объединяются кластеры с наиболее близкими отношениями частот в двух группах. После выделения таких кластеров оценивалась степень их гомогенности по тесту χ^2 . В случае значений P (обозначаемого здесь как P_k), намного превышающих 0,05 (обычно мы использовали $P_k > 0,15$, чтобы полностью исключить возможную гетерогенность внутри кластера), проводилось сравнение кластерных частот с использованием статистики χ^2 и применением поправочного коэффициента Бонферрони для множественных сравнений. Полученные значения P обозначались как P_6 и частоты

Доли больных с разной плотностью семейной отягощенности в группах с различными значениями возрастных, динамических и качественных параметров течения зависимости от алкоголя

Фенотипические группы/ Кол-во больных в группе	Плотность семейной отягощенности алкоголизмом			
	FN0	FN	FN1	FN2
ВОЗРАСТНЫЕ ПАРАМЕТРЫ				
Возраст знакомства с ПАВ				
До 15 (n = 112)	27 (0,241)	85 (0,759)	48 (0,429)	37 (0,330)
15—17 (n = 261)	85 (0,326)	176 (0,674)	108 (0,414)	68 (0,261)
От 17 (n = 126)	52 (0,413)**	74 (0,587)	51 (0,405)	23 (0,183)
Возраст начала злоупотребления ПАВ (лет)				
До 20 (n = 102)	14 (0,137)	88 (0,863)	53 (0,520)	35 (0,343)
20—30 (n = 311)	100 (0,322)**	211 (0,678)	125 (0,402)	86 (0,276)
От 30 (n = 86)	50 (0,581)**	36 (0,419)	29 (0,337)	7 (0,081)
Возраст формирования ААС (лет)				
До 24 (n = 107)	23 (0,215)	84 (0,785)	48 (0,446)	36 (0,336)
24—36 (n = 285)	88 (0,309)**	197 (0,691)	125 (0,439)	72 (0,253)
От 36 (n = 107)	53 (0,495)**	54 (0,505)	34 (0,318)	20 (0,187)
ДИНАМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ				
Скорость злоупотребления (лет)				
До 4 (n = 91)	16 (0,176)	75 (0,824)	50 (0,550)	25 (0,275)
4—13 (n = 298)	89 (0,299)**	209 (0,701)	117 (0,393)#	92 (0,309)
От 13 (n = 110)	59 (0,536)**	51 (0,464)	40 (0,364)	11 (0,100)#
Скорость ААС (лет)				
До 2 (n = 94)	38 (0,404)**	56 (0,596)	36 (0,383)	20 (0,213)
2—8 (n = 310)	95 (0,306)	215 (0,694)	132 (0,426)	83 (0,268)
Более 8 (n = 95)	31 (0,326)	64 (0,674)	39 (0,411)	25 (0,263)
Общая скорость ААС (лет)				
До 9 (n = 118)	28 (0,237)**	90 (0,763)	55 (0,466)	35 (0,297)
9—20 (n = 278)	88 (0,317)	190 (0,683)	117 (0,421)	73 (0,263)
Более 20 (n = 103)	48 (0,466)**	55 (0,534)	35 (0,340)	20 (0,194)
КАЧЕСТВЕННЫЕ ПАРАМЕТРЫ				
Эйфория (n = 440)				
Выраженная эйфория (n = 150)	25 (0,167)	125 (0,833)	79 (0,527)#	46 (0,307)
Негативная реакция (n = 66)	16 (0,242)**	50 (0,758)	24 (0,364)	26 (0,394)#
Нейтральное отношение (n = 224)	100 (0,446)**	124 (0,554)	83 (0,371)	41 (0,183)
Длительность терапевтической ремиссии (мес.) для выборки "Рецидив" (n = 222)				
Нет (менее 2 мес.) (n = 43)	10 (0,233)	33 (0,767)	17 (0,395)	16 (0,372)#
До года (2—12 мес.) (n = 152)	46 (0,303)	106 (0,697)	63 (0,415)	43 (0,283)#
Более года (от 12 мес.) (n = 27)	11 (0,407)	16 (0,593)	14 (0,519)	2 (0,074)
Резистентность к терапии (баллы)				
До 3 (n = 163)	63 (0,387)	100 (0,613)	62 (0,383)	38 (0,235)
3—7 (n = 205)	71 (0,346)**	134 (0,654)	87 (0,424)	47 (0,229)
От 7 (n = 132)	31 (0,235)**	101 (0,765)	58 (0,439)	43 (0,326)
Указаны абсолютные (число больных) и относительные частоты встречаемости разной плотности семейной отягощенности алкоголизмом; ** — P<0,05 при сравнении клинических групп по наличию отягощенности; # — P<0,05 при сравнении клинических групп по плотности отягощенности				

Клинические параметры течения зависимости от алкоголя и диапазоны их значений

Параметр / Код / Ед. измерения	Описание	Значения и диапазоны		N	%
Возрастные параметры					
Возраст знакомства (полных лет)	Возраст первого употребления алкоголя	Ранний	До 15	119	21,72
		Средний	15—17	296	54,01
		Поздний	От 17	133	24,27
Возраст начала злоупотребления (полных лет)	Возраст начала систематического злоупотребления	Ранний	До 20	113	20,62
		Средний	20—30	341	62,23
		Поздний	От 30	94	17,5
Возраст ААС (полных лет)	Возраст становления сформированного ААС	Ранний	До 24	118	21,53
		Средний	24—36	306	55,84
		Поздний	От 36	124	22,63
Динамические параметры					
Скорость злоупотребления (СКЗЛ) (лет)	Период между знакомством с алкоголем и началом систематического злоупотребления алкоголем	Быстрая	До 4	100	18,25
		Средняя	4—13	326	59,49
		Медленная	От 13	122	22,26
Скорость ААС1 (СКААС1) (лет)	Скорость формирования ААС: период между началом систематического злоупотребления и становлением сформированного ААС	Быстрая	До 2	101	18,43
		Промежуточная	2—7	338	61,68
		Медленная	От 7	109	19,89
Скорость ААС 2 (СКААС2) (лет)	Общая скорость формирования ААС: период между знакомством с алкоголем и становлением сформированного ААС	Короткая	До 8	128	23,36
		Средняя	8—19	301	54,93
		Затяжная	От 19	119	21,72
Качественные параметры					
Ремиссия (мес.)	Длительность терапевтической ремиссии (только для рецидивов, N = 247)	Без ремиссий	До 2	47	19,03
		Ремиссии до года	2—12	169	68,42
		Ремиссии более года	От 12	31	12,55
Резистентность (баллы)	Нормированная резистентность к терапии *	Малая	До 3	179	32,66
		Средняя	3—7	226	41,24
		Высокая	От 7	143	26,09
Эйфория	Уровень первичной эйфории при знакомстве с алкоголем (N = 484)	Выраженная эйфория		169	34,92
		Нейтральная реакция		243	50,21
		Выраженная негативная реакция		72	14,88
Примечание. * Нормированная терапевтическая резистентность: (K1+0,5*K2) / возраст больного; K1 — количество госпитализаций; K2 — количество амбулаторных обращений					

кластеров признавались различными с доверительным интервалом 5% ($P_6 < 0,05$). Относительный риск (отношение шансов, OR, odds ratio) при сравнении групп больных оценивали как вероятность попадания пациента с определенной плотностью отягощенности в одну из клинических групп с 95%-ным доверительным интервалом (CI 95%).

Дизайн исследования

Фенотипические (клинические) группы больных — феногруппы выделяли из общего массива пациентов независимо по диапазону значений каждого клинического параметра. Далее сравнивали распределение плотности семейной отягощенности в каждой феногруппе с каждой: всего три сравнения. Каждое сравнение проводили дважды: по факту наличия отягощенности (FH и FH0) и по плотности отягощенности (FH0, FH1, FH2) для установления связи диапазонов значений клинических параметров как с фактом наличия отягощенности, так и с плотностью отягощенности.

Результаты

Возрастные параметры

Возраст знакомства с алкоголем. В группе с возрастом знакомства до 15 лет достоверно снижена доля неотягощенных больных (24,1%) по сравнению с группой с возрастом знакомства от 18 лет (41,3%, $P_6 = 0,005$, $\chi^2 = 7,88$ (df = 1); OR = 2,19 [CI 1,26; 3,82]. Различий по плотности отягощенности нет. Факт наличия отягощенности влияет на крайние (полярные) диапазоны значений параметра.

Возраст начала систематического злоупотребления. В группе с возрастом начала злоупотребления до 20 лет доля неотягощенных больных оказалась достоверно минимальной (13,7%) по сравнению с остальными группами: с возрастом начала злоупотребления от 31 года (58,1%, $P_6 = 1,5 \times 10^{-10}$, $\chi^2 = 40,99$ (df = 1); OR = 8,44 [CI 4,19; 17,00]) и с возрастом начала злоупотребления 20—30 лет (32,2%, $P_6 = 0,0003$, $\chi^2 = 13,05$ (df = 1); OR = 2,90 [CI 1,59; 5,31]). Доля неотягощенных больных в этих группах также достоверно различалась ($\chi^2 = 19,35$ (df = 1); OR = 2,91 [CI 1,79; 4,74]). Пропорциональное распределение отягощенности по всем диапазонам значений параметра — чем меньше доля отягощенных больных, тем больше возраст начала злоупотребления.

Возраст появления сформированного синдрома отмены (ААС). В группе с возрастом формирования ААС до 24 лет доля неотягощенных больных (21,5%) оказалась минимальной по сравнению с группой с возрастом формирования ААС от 36 лет (49,5%, $P_6 = 0,00002$, $\chi^2 = 18,36$ (df = 1); OR = 3,53 [CI 1,95; 6,38]) и с группой со средним возрастом формирования ААС 24—36 лет (30,9%,

$P_6 = 0,07$, тренд). Доля неотягощенных больных в этих группах также достоверно различалась ($P_6 = 0,0006$, $\chi^2 = 11,76$ (df = 1); OR = 2,19 [CI 1,39; 3,45]). Можно говорить о влиянии отягощенности на значения этого клинического параметра, хотя различия между группами с ранним и средним возрастом ААС не достигали уровня достоверности. Вместе с тем, мы не выявили влияния плотности отягощенности. Вновь обнаружено пропорциональное распределение наличия отягощенности по всем значениям параметра.

Динамические параметры

Период формирования систематического злоупотребления ПАВ начиная с возраста знакомства с ними (скорость злоупотребления). В группе с быстрым злоупотреблением до 4 лет доля неотягощенных больных оказалась достоверно минимальной (17,6%) по сравнению с группой с медленным злоупотреблением более 13 лет (53,6%, $P_6 = 1,4 \times 10^{-7}$, $\chi^2 = 27,68$ (df = 1); OR = 5,29 [CI 2,76; 10,13]) и с группой со средней скоростью злоупотребления 4—13 лет (29,9%, $P_6 = 0,002$, $\chi^2 = 5,34$ (df = 1); OR = 1,95 [CI 1,09; 3,52]). Доля неотягощенных больных в этих группах также достоверно различалась ($P_6 = 9,3 \times 10^{-6}$, $\chi^2 = 19,64$ (df = 1); OR = 2,7 [CI 1,73; 4,23]). Нарастание доли отягощенных больных укорачивает период развития систематического злоупотребления.

В группе со средней скоростью злоупотребления 4—13 лет достоверно снижена доля больных со средней плотностью отягощенности (39,3%) по сравнению с группой с быстрым злоупотреблением до 4 лет (55%; $P_6 = 0,016$, $\chi^2 = 7$ (df = 1); OR = 1,88 [CI 1,17; 3,01] и достоверно повышена доля больных с высокой плотностью отягощенности (30,9%) по сравнению с группой с медленным злоупотреблением более 13 лет (10%, $P_6 = 3,3 \times 10^{-5}$, $\chi^2 = 18,55$ (df = 1); OR = 3,88 [CI 2,01; 7,48]). Плотность отягощенности влияет на промежуточный диапазон значений параметра.

Период формирования синдрома отмены (ААС) с момента начала систематического злоупотребления (скорость ААС). Группы с быстрым формированием ААС (до 2 лет) и с медленным формированием (более 8 лет) не различаются между собой ни по факту наличия отягощенности, ни по плотности отягощенности. В группе с промежуточным формированием ААС (2—8 лет) снижена доля неотягощенных больных (30,6%) по сравнению с группой с быстрым формированием ААС (до 2 лет) (40,4%; $P_6 = 0,07$; тренд на границе значимости), по плотности отягощенности различий нет. Группы с медленным формированием ААС (более 8) и с промежуточным формированием ААС (2—8) не различаются между собой ни по доле отягощенности, ни по плотности отягощен-

ности. Влияние отягощенности на скорость ААС1 минимально.

Общая длительность формирования синдрома отмены (АС) с момента знакомства с ПАВ (скорость ААС2). В группе с малой длительностью формирования ААС (до 9 лет) достоверно снижена доля неотягощенных больных (23,7%) по сравнению с группой с затяжной длительностью формирования ААС (более 20 лет) (46,6%; $P_6 = 0,0004$, $\chi^2 = 12,75$ ($df = 1$), $OR = 2,77$ [CI 1,57; 4,91]). Различий по плотности отягощенности нет. Группы с малой длительностью формирования ААС (до 9 лет) и средней длительностью формирования ААС (9—20 лет) не различаются между собой. В группе со средней длительностью формирования ААС (9—20 лет) достоверно снижена доля неотягощенных больных (31,7%) по сравнению с группой с затяжной длительностью формирования ААС (более 20 лет) (46,6%; $P_6 = 0,007$, $\chi^2 = 7,32$ ($df = 1$); $OR = 1,88$ [CI 1,19; 2,98]). Влияние наличия отягощенности на все значения параметра.

Качественные параметры

Длительность терапевтической ремиссии (выборка «Рецидив»). Группы с разной длительностью ремиссии не различаются между собой по факту наличия отягощенности. В то же время в группе с длительностью ремиссии более года резко снижена доля больных с высокой плотностью отягощенности (7,4%), оказавшаяся достоверно минимальной по сравнению с остальными группами: группа с длительностью ремиссий до года — 28,3% ($P_6 = 0,042$; $\chi^2 = 5,31$ ($df = 1$); $OR = 4,05$ [CI 1,06; 15,56]), группа без ремиссий — 37,2% ($P_6 = 0,01$; $\chi^2 = 7,71$ ($df = 1$); $OR = 6,12$ [CI 1,46; 25,71]). Выявлено влияние только высокой плотности отягощенности на устойчивые длительные ремиссии.

Нормированная резистентность к стандартной терапии: в группе с высоким баллом резистентности (от 7) достоверно снижена доля неотягощенных больных (23,5%) по сравнению с группой с малой резистентностью (до 3) (38,7%; $P_6 = 0,005$, $\chi^2 = 7,73$ ($df = 1$); $OR = 2,04$ [CI 1,22; 3,39]) и по сравнению с группой со средним баллом резистентности (3—7) (34,6%; $P_6 = 0,03$, $\chi^2 = 4,73$ ($df = 1$), $OR = 1,71$ [CI 1,05; 2,8]). Различий по плотности отягощенности нет, между группами с малой резистентностью (до 3) и группой со средним баллом резистентности (3—7) различий нет. Обнаружено влияние факта наличия отягощенности только на высокорезистентных больных.

Уровень первичной эйфории. В группе с нейтральной реакцией достоверно самая высокая доля больных с неотягощенным анамнезом (44,6%) по сравнению с группой с выраженной эйфорией (16,7%, $P_6 = 1,9 \times 10^{-8}$, $\chi^2 = 31,6$ ($df = 1$); $OR = 3,97$ [CI 2,41; 6,55]) и группой с негативной

реакцией на алкоголь (24,2%, $P_6 = 0,003$, $\chi^2 = 8,84$ ($df = 1$); $OR = 3,97$ [CI 2,41; 6,55]). При этом группы с выраженной эйфорией и с негативной реакцией не различаются между собой по наличию отягощенности.

В то же время группа с негативной реакцией отличалась от двух других групп по плотности отягощенности: достоверно повышена доля больных с высокой плотностью отягощенности (39,4%) по сравнению с группой с нейтральной реакцией (18,3%; $P_6 = 0,0007$, $\chi^2 = 12,76$ ($df = 1$); $OR = 2,89$ [CI 1,16; 5,24]), снижена доля больных со средней плотностью отягощенности (36,4%) по сравнению с группой с выраженной эйфорией (52,7%, $P_6 = 0,054$ тренд на границе значимости). Таким образом, показано влияние наличия отягощенности на формирование нейтральной реакции и влияние плотности отягощенности на формирование негативной реакции на алкоголь.

Обсуждение результатов

В нашей выборке в 61% случаев выявлена отягощенная наркологическая наследственность. Кроме того, 18% пациентов не смогли сообщить о наркологической отягощенности наследственности либо об ее отсутствии. Простой расчет показывает, что, возможно, из этой части пациентов 60% отягощены, и тогда общая доля отягощенных больных составит 67%. Этот показатель существенно выше некоторых оценок [23, 45]. Возможно, это результат более пристального внимания к отягощенности при сборе анамнеза и применении двойного контроля, когда данные перепроверялись дважды у одного больного.

Результаты нашего исследования показали, что значения клинических параметров, характеризующих развитие и течение зависимости от алкоголя, зависят как от факта наличия отягощенности по алкоголизму в семье больного, так и от плотности семейной отягощенности. Зависимость оказалась различной для разных параметров, некоторые параметры оставались не зависимыми от отягощенности и ее плотности.

Ранний возраст знакомства с алкоголем считается значительным фактором риска возникновения зависимости, в то же время, этот параметр следует признать наиболее социально чувствительным, отражающим условия микро- и макроокружения, в котором растет и развивается потенциальный больной. Мы показали влияние семейной отягощенности, но не ее плотности, на возраст знакомства с алкоголем — 75,9% больных, познакомившихся с алкоголем до 15 лет, имели семейную отягощенность. Однако достоверные различия обнаружены только с другой крайней группой (позднее знакомство, от 17 лет), но не с многочисленной средней группой, возраст знакомства которой (16—17 лет) отражает социальную норму. Согласно нашим результатам, плотность отягощенности не влияет на возраст знакомства с алкоголем. Можно за-

ключить, что влияние отягощенности на возраст знакомства не носит характера прямой зависимости и наиболее ощутимо для индивидов, чье знакомство с алкоголем выходит за рамки социальной нормы.

Возраст начала систематического злоупотребления алкоголем оказался прямо связан с семейной отягощенностью: доля неотягощенных больных увеличивается пропорционально увеличению диапазонов значений параметра. Влияния плотности отягощенности не выявлено. Все диапазоны значений оказались чувствительны к отягощенности, что говорит о высокой степени зависимости этого параметра от отягощенности.

Аналогичную зависимость мы обнаружили и для возраста появления сформированного синдрома отмены (ААС), хотя различия между группами с ранним и средним возрастом ААС оказались незначительны. Влияния плотности отягощенности не выявлено. Наиболее чувствительны к отягощенности полярные диапазоны значений.

Динамический параметр скорость злоупотребления (период формирования систематического злоупотребления алкоголем начиная с момента/возраста знакомства с алкоголем) оказался прямо связан с семейной отягощенностью: доля неотягощенных больных увеличивается пропорционально диапазону значений параметра. Группа со средней скоростью злоупотребления (4—13 лет) отличалась от двух других по плотности отягощенности, что дает возможность считать этот клинический параметр наиболее зависимым от отягощенности.

Другой динамический параметр, скорость ААС1 (период формирования ААС с момента начала систематического злоупотребления, не обнаружил достоверных признаков зависимости от отягощенности и ее плотности. Более того, согласно нашим данным, среди больных с коротким диапазоном скорости ААС1 снижена доля неотягощенных больных.

Динамический параметр скорость ААС2 (общая длительность формирования синдрома отмены (ААС) с момента знакомства, отражающий соотношение скорости злоупотребления и скорости ААС1, оказался зависимым от отягощенности только для больных с длинным (более 20 лет) периодом от знакомства с алкоголем до появления сформированного ААС.

Анализ зависимости значений качественных параметров от семейной отягощенности выявил ряд соотношений. Оказалось, что только высокая плотность отягощенности влияет на длительность терапевтической ремиссии, причем это влияние обратно пропорционально и затрагивает диапазон длительных ремиссий от 12 мес. Факт наличия отягощенности сам по себе не влияет на длительность ремиссии. Диапазон высокой нормированной резистентности к стандартной терапии, напротив, находится под влиянием отягощенности, но не ее плотности.

Высокий уровень первичной эйфории пропорционален доле отягощенных больных, можно отметить влияние высокой плотности отягощенности на эмоци-

ональную окраску воспоминаний о первом знакомстве с алкоголем. Интересно, что отягощенные по алкоголизму субъекты не отличаются от не отягощенных по психологическим эффектам потребления этанола, частоте потребления и дозам, небольшое различие выявлено лишь в скорости становления эйфорического эффекта этанола у отягощенных по алкоголизму в первом поколении [47]. Аналогичные данные получены при анализе потребления алкоголя у субъектов с родительским алкоголизмом [48].

Таким образом, все возрастные параметры оказались чувствительны к наличию отягощенности, наиболее значимыми следует признать (в порядке убывания значимости): возраст начала злоупотребления, возраст ААС, возраст знакомства. Наиболее чувствительным к влиянию семейной отягощенности среди динамических параметров оказался параметр *скорость злоупотребления*. Скорость формирования ААС не зависит от отягощенности и ее плотности, что заставляет осторожно относиться к известному представлению о высокой прогрессивности течения зависимости у отягощенных больных.

Высокая плотность отягощенности существенна при формировании длительных ремиссий и негативной реакции на первые приемы алкоголя, что не мешает становлению и развитию зависимости от него в будущем.

Отсутствие прямой причинно-следственной связи между семейной отягощенностью и развитием алкоголизма можно объяснить несколькими причинами.

Во-первых, методические, вернее, методологические погрешности. Даже относительно большие выборки пациентов, как оказалось, могут содержать ошибочные случаи отнесения пациента к группам как с негативной, так и с позитивной семейной отягощенностью [49]. Наиболее часто применяемые методы сбора информации о семейной истории пациента, такие, как анкетирование, интервью, беседы с родственниками, далеко не всегда отражают реальное положение дел. Способ сбора информации о семейной отягощенности также может изменять общую картину выборки [44].

Во-вторых, важным моментом следует признать выбор клинического критерия или совокупности критериев при оценке заболеваемости родственников пациента. Редкие случаи прямого исследования членов семьи пациента показывают, что как сам пациент, так и родственники, как правило, очень нечетко представляют себе задачу, не признавая наличия зависимости за картиной бытового пьянства либо, наоборот, преувеличивая степень заболеваемости в семье. Анализ работ по выявлению семейной отягощенности показал, что сами исследователи часто смешивают в одном исследовании такие понятия, как *развитая зависимость*, *пьянство*, *массивное потребление* либо оперируют такими абстрактными категориями, как наличие признаков зависимости, без уточнения, о каких признаках и какой степени выраженности идет речь.

Использованный нами и широко применяемый метод сбора информации о семейной отягощенности больного и ее плотности не совершенен и ряд данных может быть искажен. В то же время, значительные клинические различия между неотягощенными и отягощенными больными практически по всем параметрам, показанным нами, служат очередным доказательством существенной роли наследственности не только в процессе возникновения зависимости от ПАВ, но и в индивидуальной клинической картине заболевания.

Полученные данные могут быть использованы в дальнейших молекулярно-генетических и фармакогенетических исследованиях для построения специфических клинических фенотипов зависимости от алкоголя как системы клинических параметров и диапазонов их значений, достоверно связанных с отягощенной наследственностью больного.

Список литературы

1. Авербах Я.К., Шамота А.З. Потребление алкоголя и некоторые показатели алкоголизации населения // Вопросы наркологии. — 1992. — №3. — С. 32—37.
2. Альтшулер В.Б. Патологическое влечение к алкоголю: вопросы клиники и терапии. — М.: Имидж, 1994. — С. 217.
3. Анохина И.П. Биологические механизмы предрасположенности к алкоголизму и нарушений функции мозга у потомства крыс с хронической алкогольной интоксикацией // Вопросы наркологии. — 1994. — №4. — С. 43—50.
4. Анохина И.П., Веретинская А.Г., Васильева Г.Н., Овчинников И.В. О единстве биологических механизмов индивидуальной предрасположенности к злоупотреблению различными психоактивными веществами // Физиология человека. — 2000. — Т. 26, №6. — С. 76—83.
5. Анохина И.П., Иванец Н.Н., Шамакина И.Ю., Кибитов А.О., Воскобоева Е.Ю., Хуснутдинова Э.К. Современные проблемы генетики зависимости от психоактивных веществ // Наркология. — 2004. — №6. — С. 76—83.
6. Анохина И.П., Кибитов А.О., Шамакина И.Ю. Генетика зависимости от психоактивных веществ // Наркология. Национальное руководство. — М.: Гэотар-Медиа, 2008. — С. 52—84.
7. Бокий И.В., Ерышев О.Ф., Рыбакова Т.Г. Формирование и течение семейного алкоголизма // Алкоголизм и наследственность: Материалы международного симпозиума. — М., 1987. — С. 42—45.
8. Бочков Н.П. Клиническая генетика. — М.: Гэотар-Мед, 2002. — С. 202—226.
9. Гофман А.Г., Крылов Е.Н., Магалиф А.Ю. К вопросу о злокачественности раннего алкоголизма // Вопросы социальной и клинической психиатрии и наркологии. — М., 1989. — Ч. 2. — С. 297—298.
10. Иванец Н.Н. Границы и классификации наркологических заболеваний: Лекции по наркологии / Под ред. Н.Н. Иванца. — М.: Нолидж, 2000. — С. 66—67.
11. Иванец Н.Н., Игонин А.А. Взаимосвязь показателей прогрессивности алкоголизма с некоторыми преморбидными факторами // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1983. — №8. — С. 1222—1227.
12. Портнов А.А., Пятницкая И.Н. Клиника алкоголизма. — Л.: Медицина, 1973. — С. 28—33.
13. Пятницкая И. Злоупотребление алкоголем и начальная стадия алкоголизма. — М.: Медицина, 1988. — С. 153—166.
14. Стрельчук И.В. О стержневых симптомах и синдромах в клинике алкоголизма. — М.: Медицина, 1976. — С. 48—52.
15. Alterman A.I. Patterns of familial alcoholism, alcoholism severity, and psychopathology // J. Nerv. Ment. Dis. — 1988. — Mar. — №176(3). — P. 167—175.
16. Babor T.F., Hofmann M., DelBoca F.K., Hesselbrock V., Meyer R.E., Dolinsky Z.S., Rounsaville B. An evaluation of type A and B alcoholics // Addiction. — 1995. — Sep. — Vol. 90(9). — P. 1189—1203.
17. Cloninger C.R., Sigvardsson S., Gilligan S.B. et al. Genetic heterogeneity and the classification of alcoholism // Adv. Alcohol Subst. Abuse. — 1988. — Vol. 7(3—4). — P. 3—16.
18. 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(3—4). — P. 3—16.
19. Cloninger C.R. Etiologic factors in substance abuse: an adoption study perspective // NIDA Res. Monogr. — 1988. — №89. — P. 52—72.
20. Comings D.E., Blum K. Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders // Prog. Brain Res. — 2000. — №126. — P. 325—341.
21. Cotton N.S. The familial incidence of alcoholism: a review // J. Stud. Alcohol. — 1979. — №40(1). — P. 89—116.
22. Crabbe J.C., McSwigan J.D., Belknap J.K. The role of genetics in substance abuse. Biological, psychological and environmental factors / Eds. M. Galizio, S.A. Maisto. — N.Y.: Plenum Press, 1985. — P. 13—64.
23. Dawson D.A., Harford T.C., Grant B.F. Family history as a predictor of alcohol dependence // Alcohol Clin. Exp. Res. — 1992. — Jun. — №16(3). — P. 572—575.
24. Dawson D.A. The link between family history and early onset alcoholism: earlier initiation of drinking or more rapid development of dependence? // J. Stud. Alcohol. — 2000. — Sep. — №61(5). — P. 637—646.
25. Frances R.J., Bucky S., Alexopoulos G.S. Outcome study on familial and nonfamilial alcoholism // Amer. J. Psychiatry. — 1984. — Vol. 141. — P. 1469—1471.
26. French T.A., Masserano J.M., Weiner N. Influence of thyrotropin-releasing hormone and catecholaminergic interactions on CNS ethanol sensitivity // Alcohol Clin. Exp. Res. — 1993. — Feb. — Vol. 17(1). — P. 99—106.
27. French T.A., Masserano J.M., Weiner N. Ethanol-induced changes in tyrosine hydroxylase activity in adrenal glands of mice selectively bred for differences in sensitivity to ethanol // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1985. — Feb. — Vol. 232(2). — P. 315—321.
28. George F.R., Goldberg S.R. Genetic approaches to the analysis of addiction processes // Trends Pharmacol. Sci. — 1989. — Feb. — №10(2). — P. 78—83.
29. Goodwin D.W. Alcoholism and genetics: The sons of the fathers // Arch. Gen. Psychiatry. — 1985. — Vol. 42. — P. 171—174.
30. Goodwin D.W. Studies of familial alcoholism: a review // J. Clin. Psychiatry. — 1984. — Dec. — №45(12 Pt 2). — P. 14—17.
31. Gorwood P. Contribution of genetics to the concept of risk status for alcohol dependence // J. Soc. Biol. — 2000. — №194(1). — P. 43—49.
32. 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 Suppl. — 2001. — Apr. — Vol. 40. — P. 33—40.
33. Hill S.Y., Shen S., Lowers L., Locke J. Factors predicting the onset of adolescent drinking in families at high risk for developing alcoholism // Biol. Psychiatry. — 2000. — Aug 15. — №48(4). — P. 265—275.
34. Jellinek E. The Disease Concept of Alcoholism // New Heaven: Plenum Press. — 1960. — P. 26—44.
35. Keenan E., O'Donnell C., Sinanan K., O'Callaghan E. Severity of alcohol dependence and its relationship to neurological soft signs, neuropsychological impairment and family history // Acta Psychiatr. Scand. — 1997. — Apr. — Vol. 95(4). — P. 272—276.

36. Latham R.W. Familial alcoholism: evidence from 237 alcoholics // Br. J. Psychiatry. — 1985. — Jul. — №147. — P. 54—57.
37. Limosin F., Gorwood P., Ades J. Clinical characteristics of familial versus sporadic alcoholism in a sample of male and female patients // Eur. Psychiatry. — 2001. — Apr. — №16(3). — P. 151—156.
38. Lucas L.R., Angulo J.A., Le Moal M. et al. Neurochemical characterization of individual vulnerability to addictive drugs in rats // Eur. J. Neurosci. — 1998. — Oct. — №10(10). — P. 3153—3163.
39. Mezzich A., Tarter R., Kirisci L., Clark D., Buckstein O., Martin C. Subtypes of early age onset alcoholism // Alcohol Clin. Exp. Res. — 1993. — Aug. — Vol. 17(4). — P. 767—770.
40. Penick E.C., Nickel E.J., Powell B.J. et al. A comparison of familial and nonfamilial male alcoholic patients without a coexisting psychiatric disorder // J. Stud. Alcohol. — 1990. — Sep. — №51(5). — P. 443—447.
41. Penick E.C., Powell B.J., Bingham S.F., Liskow B.I., Miller N.S., Read M.R. A comparative study of familial alcoholism // J. Stud. Alcohol. — 1987. — Mar. — Vol. 48(2). — P. 136—146.
42. Penick E.C., Powell B.J., Nickel E.J. et al. Examination of Cloninger's type I and type II alcoholism with a sample of men alcoholics in treatment // Alcohol Clin. Exp. Res. — 1990. — Aug. — №14(4). — P. 623—629.
43. Read M.R., Penick E.C., Powell B.J. et al. Subtyping male alcoholics by family history of alcohol abuse and co-occurring psychiatric disorder: a bi-dimensional model // Br. J. Addict. — 1990. — Mar. — №85(3). — P. 367—378.
44. 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. — Aug. — Vol. 19(4). — P. 1018—1023.
45. Rybakowski J., Ziolkowski M. Clinical and biochemical heterogeneity of alcoholism: the role of family history and alexithymia // Drug Alcohol Depend. — 1991. — Jan. — №27(1). — P. 73—77.
46. Schuckit M.A. Alcoholic men with no alcoholic first-degree relatives // Amer. J. Psychiatry. — 1983. — Vol. 140. — P. 439—443.
47. Schuckit M.A. Alcohol sensitivity and dependence // EXS. — 1994. — Vol. 71. — P. 341—348.
48. Schuckit M.A. Low level of response to alcohol as a predictor of future alcoholism // Am. J. Psychiatry. — 1994. — Feb. — Vol. 151(2). — P. 184—189.
49. Schuckit M.A., Klein J.L., Twitchell G.R. The misclassification of family history status in studies of children of alcoholics // J. Stud. Alcohol. — 1995. — Jan. — Vol. 56(1). — P. 47—50.
50. Schuckit M.A., Smith T.L. Correlates of unpredicted outcomes in sons of alcoholics and controls // J. Stud. Alcohol. — 2001. — Jul. — Vol. 62(4). — P. 477—485.
51. Stoltenberg S.F., Mudd S.A., Blow F.C. et al. Evaluating measures of family history of alcoholism: density versus dichotomy // Addiction. — 1998. — Oct. — №93(10). — P. 1511—1520.
52. Turner W.M., Cutter H.S., Worobec T.G. et al. Family history models of alcoholism: age of onset, consequences and dependence // J. Stud. Alcohol. — 1993. — Mar. — №54(2). — P. 164—171.
53. Volicer B.J., Volicer L., D'Angelo N. Variation in length of time to development of alcoholism by family history of problem drinking // Drug Alcohol Depend. — 1983. — Aug. — №12(1). — P. 69—83.
54. Walker R.D., Howard M.O., Walker P.S., Lambert M.D., Maloy F., Suchinsky R.T. Essential and reactive alcoholism: a review // J. Clin. Psychol. — 1996. — Jan. — Vol. 52(1). — P. 80—95.
55. Worobec T.G., Turner W.M., O'Farrell T.J. et al. Alcohol use by alcoholics with and without a history of parental alcoholism // Alcohol Clin. Exp. Res. — 1990. — Dec. — №14(6). — P. 887—892.

POSITIVE FAMILY HISTORY OF ALCOHOLISM AND ITS DENSITY MODIFY AGE, DYNAMIC AND QUALITATIVE PARAMETERS OF ALCOHOL DEPENDENCE DEVELOPMENT: EXPERIENCE OF SYSTEM STUDY

KIBITOV A.O.	MD., PhD, head, molecular genetics laboratory
VOSKOBEOVA E.Yu.	MD., PhD, senior researcher, molecular genetics laboratory
BRODYANSKY V.M.	MD., PhD, senior researcher, molecular genetics laboratory
CHUPROVA N.A.	researcher, molecular genetics laboratory
SMIRNOVA E.V.	researcher, molecular genetics laboratory

National Research Center on Addiction. M. Mogilytsevsky per. 3, Moscow, Russia; druggen@mail.ru

Modern view of medical genetic qualify substance dependence as a class of hereditary predisposed diseases that are characterized by such properties as progression of clinical course, remittent character and augmentation of symptoms with the increase of patients' age. Multifactorial character of etiopathogenesis of addiction diseases supposes complex interaction of genetic factors as hereditary predisposition and factors of environment. Clinical implications of substance dependence represent themselves as a complex phenotype (phenotype of dependence) determined by multivariant interaction of system of genes (genotypic profile of dependence). Concept of «phenotype» suppose usage as phenotypic elements only those clinical parameters which association with heredity is proved. Character of their manifestation is determined primarily by inheritable factors, that provide reasons for their further reliable usage in molecular-genetic and pharmacogenetic studies for correct construction of substance dependence phenotypes. The purpose of this study was to investigate the effect of positive family history and its density on age, dynamic and qualitative parameters of clinical course of alcohol dependence development. 548 inpatients of Slavonic origin, unrelated males, with diagnosis «alcohol dependence» (F-10.2 according to ICD-10), mean age 42.5 ± 6.2 years. There was developed and employed the system of formalized clinical parameters identifying dynamics of dependence development (age and clinical parameters), primarily alcohol euphoric effect, quality of therapeutic remissions, resistance to standard therapy (qualitative parameters). In present study 67% of patients had positive family history of alcoholism. All age parameters proved to be sensitive to the presence of positive family history and the most significant are the following (in decreasing order of significance): age of abuse beginning, abstinent syndrome appearing age, age of the first test of alcohol. The most sensitive to the influence of positive family history was rate of abuse (period between the first test of alcohol and beginning of regular alcohol abuse). Rate of abstinent syndrome formation (period between beginning of regular abuse and detection of formed AS) did not depend on family history and its density, and these results forces to conclude that known view on high progression of clinical course of dependence in patients with positive family history should be used with great caution. High density of family history is significant in forming prolonged remission and negative response to the first alcohol ingestion, but it does not prevent from formation and development of dependence in future. Obtained results may be used in further studies for the purpose of construction specific clinical phenotypes of alcohol dependence as the system of clinical parameters and range of their values reliably associated with positive family history of a patient.